

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

(21) **PI0608581-4 A2**



(22) Data de Depósito: 14/03/2006
(43) Data da Publicação: 19/01/2010
(RPI 2037)

(51) Int.Cl.:

C07D 235/30 (2010.01)
C07D 401/14 (2010.01)
C07D 401/04 (2010.01)
A61K 31/4184 (2010.01)
A61K 31/4709 (2010.01)
A61K 31/4725 (2010.01)
A61K 31/4439 (2010.01)
A61P 25/28 (2010.01)
C07D 417/14 (2010.01)
C07D 401/12 (2010.01)
C07D 409/14 (2010.01)
C07D 403/12 (2010.01)
C07D 403/14 (2010.01)
C07D 405/14 (2010.01)
C07D 471/04 (2010.01)
C07D 473/00 (2010.01)

(54) Título: **DERIVADOS DE BENZAZOL,
COMPOSIÇÕES E MÉTODOS DE USO COMO
INIBIDORES DE B-SECRETASE**

(30) Prioridade Unionista: 14/03/2005 US 60/661.349

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

(72) Inventor(es): Adnan M. M. Mjalli, David Jones, Devi Reddy
Gohimmukkula, Guoxiang Huang, Jeff Zhu, Mohan Rao, Robert C.
Andrews, Tan Ren

(74) Procurador(es): Nellie Anne Daniel Shores

(86) Pedido Internacional: PCT US2006009049 de 14/03/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/099379 de 21/09/2006

(57) Resumo: DERIVADOS DE BENZAZOL, COMPOSIÇÕES E MÉTODOS DE USO COMO INIBIDORES DE B-SECRETASE. A presente invenção é voltada a compostos de benzazol que inibem a enzima clivadora de proteína precursora amilóide de sítio β (BACE), compostos estes que podem ser úteis no tratamento ou prevenção de doenças em que BACE está envolvida, tais como a doença de Alzheimer. A invenção é também voltada para composições farmacêuticas que compreendem tais compostos e ao uso destes compostos e composições na prevenção ou tratamento de tais doenças em que BACE está envolvida.

"DERIVADOS DE BENZAZOL, COMPOSIÇÕES E MÉTODOS DE
USO COMO INIBIDORES DE B-SECRETASE"

DECLARAÇÃO DE PEDIDO CORRELATO

A presente invenção reivindica o benefício de
5 prioridade de pedido provisório U.S. No. 60/661.349, deposi-
tado em 14 de março de 2005.

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção se refere a derivados de
benzazol úteis como inibidores de β -secretase, enzima cliva-
10 dora de proteína precursora do amilóide de sítio β (BACE).

FUNDAMENTOS

A doença de Alzheimer é caracterizada pela deposi-
ção anormal de β -amilóide ($A\beta$) no cérebro na forma de placas
extra-celulares e emaranhados neurofibrilares intra-celulares.
15 A taxa de acúmulo de amilóides é uma combinação das taxas de
formação de $A\beta$, agregação e saída do cérebro. É fato
geralmente aceito que o principal constituinte de placas
amilóides é a proteína amilóide de 4 kD ($\beta A4$, a que se
refere também como $A\beta$, proteína β e βAP) que é um produto
20 proteolítico de uma proteína precursora de um tamanho muito
maior.

A proteína precursora do amilóide (APP) é uma
glicoproteína de 697-770 aminoácidos, expressa nos neurônios
e nas células gliais nos tecidos periféricos. A APP tem uma
25 estrutura semelhante a receptor com um ectodomínio grande,
uma região abrangendo a membrana e uma cauda citoplásmica
curta. $A\beta$ é um peptídeo de 39-42 aminoácidos que constitui
parte do ectodomínio de APP e se estende parcialmente até o

domínio de transmembrana de APP.

Existem pelo menos dois mecanismos secretores que liberam APP da membrana e geram formas solúveis, truncadas de APP (sAPP). As proteases que liberam APP e seus fragmentos da membrana são denominadas "secretases". A maior parte de sAPP é liberada por uma α -secretase putativa que cliva no interior da proteína A β para liberar sAPP α e impede a liberação de A β intacto. Uma pequena porção de s APP é liberada por uma β -secretase que se cliva na proximidade do terminal NH₂ de APP e produz fragmentos de terminal COOH (CTFs) que contêm o domínio completo de A β .

Assim a atividade de β -secretase ou da enzima que cliva a proteína precursora do amilóide de sítio β ("BACE") leva à clivagem anormal de APP, a produção de A β , e ao acúmulo de placas de β -amilóide no cérebro que é característico da doença de Alzheimer. Além disso o processamento de APP por β secretase é considerado como sendo a etapa determinante da velocidade na produção de A β . Portanto, os agentes terapêuticos que podem inibir BACE podem ser úteis para o tratamento da doença de Alzheimer.

Os compostos da presente invenção podem ser úteis para ao tratamento da doença de Alzheimer por inibição da atividade da BACE, impedindo ou reduzindo a taxa de formação de A β insolúvel.

25

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção é direcionada a compostos de benzazol que inibem a enzima que cliva a proteína precursora do amilóide de sítio β (BACE) e que podem ser úteis no

tratamento ou prevenção de doenças em que está envolvida BACE, tais como a doença de Alzheimer. A invenção é também direcionada a composições farmacêuticas que compreendem estes compostos e ao uso destes compostos e composições na prevenção ou tratamento de tais doenças em que BACE está envolvida.

Em um aspecto, a presente invenção propõe compostos da Fórmula (I), conforme mostrado abaixo. Em um outro aspecto, a presente invenção propõe métodos para a preparação de compostos da Fórmula (I).

Em um outro aspecto a presente invenção propõe composições farmacêuticas que compreendem um composto da Fórmula (I). Em uma modalidade, a composição farmacêutica compreende um composto da Fórmula (I) e um veículo, excipiente, diluente farmacêuticamente aceitável ou suas misturas. Em um outro aspecto a presente invenção propõe um método para a preparação de uma composição farmacêutica que compreende um composto da Fórmula (I).

Em um outro aspecto, a presente invenção propõe métodos de tratamento ou prevenção que compreendem a administração de um composto da Fórmula (I) ou de uma composição farmacêutica compreendendo um composto da Fórmula (I) a um paciente que tem um distúrbio ou doença em que BACE está envolvida.

Em um outro aspecto, a presente invenção propõe métodos de tratamento ou prevenção que compreendem a administração de um composto da Fórmula (I) ou de uma composição farmacêutica que compreende um composto da Fórmula (I) a um paciente que tem um distúrbio ou doença ou que correm o

risco de ter um distúrbio ou doença, sendo o distúrbio ou doença selecionado do grupo que consiste em: doença de Alzheimer, leve lesão cognitiva, síndrome de Down, Hemorragia Cerebral Hereditária com Amiloidose do Tipo Holandês, angiopatia amilóide cerebral, demência degenerativa, doença de Alzheimer do tipo de corpo de Lewy difuso ou doenças amilóides centrais ou periféricas.

Outras características da presente invenção serão descritas abaixo.

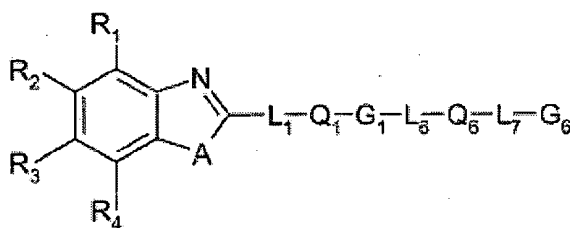
10

DESCRIÇÃO DETALHADA

Em um primeiro aspecto, a presente invenção propõe determinados compostos de benzazol substituído. Tais compostos são úteis na redução da atividade proteolítica de BACE, conforme será discutido com mais detalhes abaixo.

15

Em um outro aspecto, a presente invenção propõe um composto da Fórmula I



(I)

em que

A é -O-, -S-, ou -N(R₅)-,

em que R₅ é selecionado do grupo que consiste em

20

- a) -hidrogênio;
- b) -alquila;
- c) -arila;
- d) -heteroarila;

- e) -cicloalquila;
- f) -heterociclila;
- g) -alquilenos-arila;
- h) -alquilenos-heteroarila;
- 5 i) -alquilenos-cicloalquila; e
- j) -alquilenos-heterociclila;

L_1 , L_6 , e L_7 são independentemente selecionados do grupo que consiste em:

uma ligação direta, $-CH_2-$, $-O-$, $-N(R_6)-$, $-C(O)-$,
 10 $-CON(R_6)-$, $-N(R_6)C(O)-$, $-N(R_6)CON(R_7)-$, $-N(R_6)C(O)O-$,
 $-OC(O)N(R_6)-$, $-N(R_6)SO_2-$, $-SO_2N(R_6)-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-S-$,
 $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, e $-N(R_6)SO_2N(R_7)-$,

em que R_6 e R_7 são independentemente selecionados do grupo que consiste em: -hidrogênio, -alquila, -arila, e
 15 -alquilenos-arila;

Q_1 e Q_6 são independentemente selecionados do grupo que consiste em ligação direta, alquilenos, alquênilenos, e alquínilenos;

G_1 é selecionado do grupo que consiste em: grupo
 20 heterociclileno, cicloalquileno, heterociclileno, arileno, heteroarileno, arilcicloalquileno fundido, cicloalquil-arileno fundido, cicloalquil-heteroarileno fundido, heterociclil-arileno fundido, e heterociclil-heteroarileno fundido, em que G_1 pode ser opcionalmente substituído 1 a 7 vezes,
 25 sendo os substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em:

- a) -halo;
- b) -ciano;

- c) -nitro;
- d) -per-haloalquila;
- e) $-R_8$;
- f) $-L_2-R_8$;
- 5 g) $-L_2-Q_2-R_8$; e
- h) $-Q_2-L_2-R_8$;

em que

R_8 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, -alquila, -arila, e alquileno-arila;

10 Q_2 é selecionado do grupo que consiste em uma ligação direta, alquileno, alquenileno, e alquinileno;

L_2 é selecionado do grupo que consiste em uma ligação direta, $-CH_2-$, $-O-$, $-N(R_9)-$, $-C(O)-$, $-CON(R_9)-$, $-N(R_9)C(O)-$, $-N(R_9)CON(R_{10})-$, $-N(R_9)C(O)O-$, $-OC(O)N(R_9)-$,
 15 $-N(R_9)SO_2-$, $-SO_2N(R_9)-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, e $-N(R_9)SO_2N(R_{10})-$,

em que R_9 e R_{10} são independentemente selecionados do grupo que consiste em: -hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquileno-arila; ou então R_9 e R_{10} são tomados, em conjunto
 20 com os átomos aos quais estão ligados, para formar um anel heterocíclico de 5 a 7 membros contendo 0-2 heteroátomos adicionais independentemente selecionados de oxigênio, nitrogênio, e enxofre;

G_6 é hidrogênio

25 em que G_6 é opcionalmente substituído 1 a 7 vezes, sendo os substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em:

- a) -halo;

- b) -ciano;
- c) -nitro;
- d) -per-haloalquila;
- e) $-R_{108}$;
- 5 f) $-L_{102}-R_{108}$;
- g) $-L_{102}-Q_{102}-R_{108}$; e
- h) $-Q_{102}-L_{102}-R_{108}$;

em que

R_{108} é selecionado do grupo que consiste em hidro-
10 gênio, -alquila, -arila, e alquileno-arila;

Q_{102} é selecionado do grupo que consiste em uma
ligação direta, alquileno, alquenileno, e alquinileno;

L_{102} é selecionado do grupo que consiste em uma
ligação direta, $-CH_2-$, $-O-$, $-N(R_{109})-$, $-C(O)-$, $-CON(R_{109})-$,
15 $-N(R_{109})C(O)-$, $-N(R_{109})CON(R_{110})-$, $-N(R_{109})C(O)O-$, $-OC(O)N(R_{109})-$,
 $-N(R_{109})SO_2-$, $-SO_2N(R_{109})-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-S-$, $-S(O)-$,
 $-S(O)_2-$, e $-N(R_{109})SO_2N(R_{110})-$,

em que R_{109} e R_{110} são independentemente selecio-
nados do grupo que consiste em: -hidrogênio, -alquila,
20 -arila, e -alquileno-arila; ou então R_{109} e R_{110} são tomados,
em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, para
formar um anel heterocíclico de 5 a 7 membros contendo 0-2
heteroátomos adicionais independentemente selecionados de
oxigênio, nitrogênio, e enxofre;

25 R_1 , R_2 , R_3 , e R_4 são independentemente selecionados
do grupo que consiste em

- a) $-H$;
- b) $-NH_2$;

c) -carbóxi;

d) -ciano;

e) -halogênio;

f) -nitro;

5 g) -OH

h) -alquila;

i) -arila;

j) -alquilenarila;

k) -K-alquila;

10 l) -K-arila;

m) -K-alquilenarila;

n) $-L_3-G_2-G_3$; e

o) $-L_8-Q_8-L_9-G_8-L_{18}-Q_{18}-L_{19}-G_{18}$;

em que pelo menos um de R_1 , R_2 , R_3 , e R_4 é
15 diferente de hidrogênio;

e em que

K é selecionado do grupo que consiste em: $-C(O)-O-$,
 $-O-C(O)-$, $-C(O)-NH-$, $-NH-C(O)-$, $-SO_2-$, $-SO_2-NH-$, $-NH-SO_2-$, e
 $-C(O)-$;

20 Q_8 e Q_{18} são independentemente selecionados do
grupo que consiste em uma ligação direta, alquilenarila, alque-
nileno, e alquinileno;

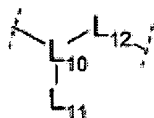
L_3 , L_8 , L_9 , L_{18} , e L_{19} são independentemente sele-
cionados do grupo que consiste em: uma ligação direta, $-CH_2-$,
25 $-O-$, $-N(R_{26})-$, $-C(O)-$, $-CON(R_{26})-$, $-N(R_{26})C(O)-$,
 $-N(R_{26})CON(R_{27})-$, $-N(R_{26})C(O)O-$, $-OC(O)N(R_{26})-$, $-N(R_{26})SO_2-$,
 $-SO_2N(R_{26})-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$,
 $-N(R_{26})SO_2N(R_{27})-$, $-C(O)-N(R_{26})-C(=NH)-N(R_{27})-$, e $-C(O)-N(R_{26})-$

$N(R_{27})$

em que R_{26} e R_{27} são independentemente selecionados do grupo que consiste em: hidrogênio, -alquila, -arila, -alquileno-arila, ou então R_{26} e R_{27} são tomados, em conjunto
5 com os átomos aos quais estão ligados, para formar um anel heterocíclico de 5 a 7 membros contendo 0-2 heteroátomos adicionais independentemente selecionados de oxigênio, nitrogênio, e enxofre;

G_2 é selecionado do grupo que consiste em:

10 ligação direta, alquileno, alquenileno, alquinileno, e



em que

L_{10} é selecionado do grupo que consiste em alquilino, cicloalquilino, heteroarilino, arilino, e heterociclilino;

15 L_{12} é selecionado do grupo que consiste em -O-, -C(O)-N(R_{11})-, -C(O)-O-, -C(O)-, e -N(R_{11})-CO-N(R_{12})-, em que R_{11} e R_{12} independentemente compreendem hidrogênio, arila, alquila, e alquileno-arila;

L_{11} é selecionado do grupo que consiste em hidro-
20 gênio, -alquila, alquenila, alquinila, -arila, -alquileno-arila, -alquileno-heteroarila, alquileno-O-alquileno-arila, -alquileno-S-alquileno-arila, -alquileno-O-alquila, -alquileno-S-alquila, -alquileno-NH₂, -alquileno-OH, -alquileno-SH, -alquileno-C(O)-OR₁₃, -alquileno-C(O)-NR₁₃R₁₄, -alquileno-
25 N R₁₃ R₁₄, -alquileno-N(R_{13})-C(O)-R₁₄, -alquileno-N(R_{13})-S(O)₂-R₁₄, e a cadeia lateral de um aminoácido natural ou não

natural, em que

R_{13} e R_{14} independentemente compreendem hidrogênio, -arila, -alquila, e -alquilen-arila; ou então

R_{13} e R_{14} podem ser tomados em conjunto para formar
 5 um anel que tem a fórmula $-(CH_2)_q-Y-(CH_2)_r-$ ligado ao átomo de nitrogênio ao qual R_{13} e R_{14} estão ligados, sendo q e r , independentemente, 1, 2, 3, ou 4; Y é $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-N(H)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-CON(H)-$, $-NHC(O)-$, $-NHCON(H)-$, $-NHSO_2-$, $-SO_2N(H)-$, $-(O)CO-$, $-NHSO_2NH-$, $-OC(O)-$, $-N(R_{15})-$,
 10 $-N(C(O)R_{15})-$, $-N(C(O)NHR_{15})-$, $-N(SO_2NHR_{15})-$, $-N(SO_2R_{15})-$, e $-N(C(O)OR_{15})-$, em que R_{15} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquilen-arila; ou então

R_{13} e R_{14} podem ser tomados em conjunto com o átomo
 15 de nitrogênio ao qual estão ligados para formar um anel heterociclila ou heteroarila; e

G_3 e G_{18} são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, grupo alquila, cicloalquila, heterociclila, arila, heteroarila, arilcicloalquila fundido, 20 cicloalquilarila fundido, cicloalquil-heteroarila fundido, heterocicllilarila fundido, e heterocicllil-heteroarila fundido, em que G_3 e G_{18} podem ser opcionalmente substituídos 1 a 7 vezes, sendo os substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em:

- 25
- a) -halo;
 - b) $-NH_2$;
 - c) -carbóxi;
 - d) -ciano;

- e) -nitro;
- f) -OH;
- g) -haloalquila;
- h) -per-haloalquila;
- 5 i) $-R_{16}$,
- j) $-L_4-R_{16}$;
- k) $-L_4-Q_4-R_{16}$; e
- l) $-Q_4-L_4-R_{16}$;

em que

10 R_{16} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, -alquila, -cicloalquila, -arila, -heterociclila, -heteroarila, e -alquileno-arila;

Q_4 é selecionado do grupo que consiste em ligação direta, alquileno, alquenileno, e alquinileno;

15 L_4 é selecionado do grupo que consiste em ligação direta, $-CH_2-$, $-O-$, $-N(R_{18})-$, $-C(O)-$, $-CON(R_{18})-$, $-N(R_{18})C(O)-$, $-N(R_{18})CON(R_{19})-$, $-N(R_{18})C(O)O-$, $-OC(O)N(R_{18})-$, $-N(R_{18})SO_2-$, $-SO_2N(R_{18})-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, e $-N(R_{18})SO_2N(R_{19})-$;

20 em que

R_{18} e R_{19} são independentemente selecionados do grupo que consiste em: -hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquileno-arila;

25 G_8 é selecionado do grupo que consiste em grupo alquila, cicloalquila, heterociclila, arila, heteroarila, arilcicloalquila fundido, cicloalquilarila fundido, cicloalquil-heteroarila fundido, heterociclilarila fundido, e heterociclil-heteroarila fundido, em que G_8 pode ser opcio-

nalmente substituído 1 a 7 vezes, sendo os substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em:

- a) -halo;
- b) $-\text{NH}_2$;
- 5 c) -carbóxi;
- d) -ciano;
- e) -nitro;
- f) $-\text{OH}$;
- g) -haloalquila;
- 10 h) -per-haloalquila;
- i) $-\text{R}_{116}$;
- j) $-\text{L}_{114}-\text{R}_{116}$;
- k) $-\text{L}_{114}-\text{Q}_{114}-\text{R}_{116}$; e
- l) $-\text{Q}_{114}-\text{L}_{114}-\text{R}_{116}$;
- 15 em que

R_{116} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, -alquila, -cicloalquila, -arila, -heterociclila, -heteroarila, e -alquileno-arila;

20 Q_{114} é selecionado do grupo que consiste em ligação direta, alquileno, alquenileno, e alquinileno;

L_{114} é selecionado do grupo que consiste em ligação direta, $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}_{118})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CON}(\text{R}_{118})-$, $-\text{N}(\text{R}_{118})\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}_{118})\text{CON}(\text{R}_{119})-$, $-\text{N}(\text{R}_{118})\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{118})-$, $-\text{N}(\text{R}_{118})\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{118})-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$,
 25 $-\text{S}(\text{O})_2-$, e $-\text{N}(\text{R}_{118})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{119})-$;

em que

R_{118} e R_{119} são independentemente selecionados do grupo que consiste em: -hidrogênio, -alquila, -arila, e

-alquilenos-arila; em que os grupos alquila, cicloalquila, heterociclila, arila, heteroarila, arilciclo-alquila fundido, cicloalquilarila fundido, cicloalquil-heteroarila fundido, heterocicllilarila fundido, e heterocicllil-heteroarila fundido
 5 em R_1 a R_{119} , L_1 a L_{114} , G_1 a G_{18} e Q_1 a Q_{114} podem ser opcionalmente substituídos 1-4 vezes com um substituinte selecionado do grupo que consiste em:

- a) -H;
- b) -halo;
- 10 c) -hidroxila;
- d) -amino;
- e) -ciano;
- f) -carbamoila;
- g) -carboxila;
- 15 h) -Z-alquila;
- i) -Z-haloalquila;
- j) -Z-per-haloalquila;
- k) -Z-arila;
- l) -Z-alquilenos-arila;
- 20 m) -Z-cicloalquila;
- n) -Z-alquilenos-cicloalquila;
- o) -Z-heterociclila;
- p) -Z-alquilenos-heterociclila;
- q) -Z-heteroarila; e
- 25 r) -Z-alquilenos-heteroarila;

em que Z é selecionado do grupo que consiste em uma ligação direta, $-CH_2-$, $-O-$, $-N(H)-$, $-S-$, SO_2- , $-CON(H)-$, $-NHC(O)-$, $-NHCON(H)-$, $-NHSO_2-$, $-SO_2N(H)-$, $-C(O)-O-$, $-NHSO_2NH-$,

e -O-CO-, ou um sal, éster ou promedicamento seu farmacêuticamente aceitável.

Em uma modalidade do composto da Fórmula (I), A é -N(R₅)-.

5 Em uma outra modalidade do composto da Fórmula (I), A é -N(R₅)-, e Q₁, G₁, L₆, Q₆, L₇ e G₆ são tomados em conjunto para formar um grupo selecionado do grupo que consiste em: isoquinolin-3-ila, e (feniletinil)-piridin-2-ila.

10 Em uma outra modalidade do composto da Fórmula (I), A é -N(R₅)-, e R₁ ou R₄ é o grupo imidazol-2-ilcarbamoíla. Em uma outra modalidade do composto da Fórmula (I), A é -N(R₅)-, e R₁ ou R₄ consiste no grupo imidazol-2-ilcarbamoíla e R₂ e R₃ consistem em hidrogênio.

15 Em uma outra modalidade do composto da Fórmula (I), L₁ é -NH-C(O)-, -NH-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-NH-, ou uma ligação direta;

Q₁ é uma ligação direta;

G₁ é fenila, indol, isoquinolina, piridina, pirimidina, benzofurano, benzotiofeno, benzimidazol, furano, 20 imidazol, 1-oxo-1,2-diidro-isoquinolina, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolina, cinolina, quinoxalina, [1,8]-naftiridina, 2,3-diidro-[1,4]-dioxin-[2,3-g]-isoquinolina, 1,3-dioxolo-[4,5-g]-isoquinolina, 1,3,4,9-tetraidro-beta-carbolina, tieno- 25 [2,3-c]-piridina, imidazolo-[1,2-a]-piridina, imidazolo-[2,1-b]-tiazol, em que G₁ é substituído ou não substituído.

Em uma outra modalidade do composto da Fórmula (I),

L₁ é -NH-C(O)-, -NH-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-NH-, ou

uma ligação direta;

Q_1 é uma ligação direta;

G_1 é fenila, indol, isoquinolina, piridina, pirimidina, benzofurano, benzotiofeno, benzimidazol, furano, imidazol, 1-oxo-1,2-diidro-isoquinolina, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolina, cinolina, quinoxalina, [1,8]-naftiridina, 2,3-diidro-[1,4]-dioxino-[2,3-g]-isoquinolina, 1,3-dioxolo-[4,5-g]-isoquinolina, 1,3,4,9-tetraidro-beta-carbolina, tieno-[2,3-c]-piridina, imidazolo-[1,2-a]-piridina, imidazol-[2,1-b]-tiazol, em que G_1 é substituído ou não substituído;

L_6 , Q_6 , L_7 são ligações diretas e

G_6 é hidrogênio.

Em uma outra modalidade do composto da Fórmula (I),

L_1 é -NH-C(O)-, -NH-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-NH-, ou uma ligação direta;

Q_1 é uma ligação direta;

G_1 é fenila, indol-2-ila, indol-3-ila, isoquinolin-1-ila, isoquinolin-3-ila, isoquinolin-5-ila, isoquinolin-6-ila, piridin-2-ila, piridin-3-ila, piridin-4-ila, pirimidin-2-ila, pirimidin-4-ila, benzimidazol-2-ila, 1-oxo-1,2-diidro-isoquinolin-3-ila, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-1-ila, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-3-ila, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-5-ila, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-ila, cinolin-3-ila, quinoxalin-2-ila, [1,8]-naftiridin-2-ila, 2,3-diidro[1,4]dioxino[2,3-g]-isoquinolin-8-ila, 1,3-dioxolo[4,5-g]-isoquinolin-7-ila, 1,3,4,9-tetraidro-beta-carbolin-3-ila, tieno-[2,3-c]-piridino-5-ila, tieno-[2,3-c]-piridin-6-ila, imidazol-[2,1-b]-tiazol-6-ila, em que G_1 é substi-

tuído ou não substituído;

L_6 , Q_6 , L_7 são ligações diretas; e

G_6 é hidrogênio.

Em uma outra modalidade do composto da Fórmula (I),

5 L_1 é $-NH-C(O)-$, $-NH-$, $-C(O)-NH-$, $-NH-C(O)-NH-$, ou uma ligação direta;

Q_1 é uma ligação direta;

G_1 é fenila, isoquinolin-1-ila, isoquinolin-3-ila, isoquinolin-5-ila, isoquinolin-6-ila, piridin-2-ila, piridin-3-ila, piridin-4-ila, pirimidin-2-ila, ou pirimidin-4-ila, sendo G_1 substituído ou não substituído;

L_6 , Q_6 , L_7 são ligações diretas; e

G_6 é hidrogênio.

Em uma outra modalidade do composto da Fórmula (I),

15 L_1 é $-NH-C(O)-$, $-NH-$, $-C(O)-NH-$, $-NH-C(O)-NH-$, ou uma ligação direta;

Q_1 é uma ligação direta;

G_1 é fenila, piridin-2-ila, piridin-3-ila, ou piridin-4-ila, sendo G_1 substituído ou não substituído;

20 L_6 é uma ligação direta, $-CH_2-$, ou $-O-$;

Q_6 é uma ligação direta, alquilenos inferior, ou $-C\equiv C-$;

L_7 é uma ligação direta, $-CH_2-$, ou $-O-$; e

25 G_6 é fenila, furano, piridina, tiofeno, ciclopropila, ciclopentila, cicloexila, imidazol, pirazol, ou isoxazol, sendo G_6 substituído ou não substituído.

Em uma outra modalidade do composto da Fórmula (I), L_1 é $-N(H)-C(O)-$, e Q_1 , G_1 , L_6 , Q_6 , L_7 , e G_6 são tomados

em conjunto para formar um grupo selecionado do grupo que consiste em: [1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-7-ila, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-ila, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-3-ila, 1-(2-alquilsulfanil-etil)-isoquinolin-3-ila, 1-(2-
 5 alquilsulfonil-etil)-isoquinolin-3-ila, 1-(tetraidro-piran-4-il)-isoquinolin-3-ila, 1-alquil-6-haloalcóxi-isoquinolin-3-ila, 1-alquil-7-haloalcóxi-7-isoquinolin-3-ila, 1-alquil-isoquinolin-3-ila, 1-cicloalquilmetil-7-alcóxi-isoquinolin-3-ila, 2,3-diidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-ila, 4-
 10 alcóxi-quinolin-2-ila, 5,8-dialcóxi-isoquinolin-3-ila, 6,7-Bis-(alcóxi-etóxi)-isoquinolin-3-ila, 6,7-alcóxi-isoquinolin-1-ila, 7-alcóxi-1-alquil-isoquinolin-3-ila, 7-alcóxi-isoquinolin-1-ila, 7-alquilsulfonil-1-alquil-isoquinolin-3-ila, 7-halo-8-alcóxi-isoquinolin-3-ila, 7-hidróxi-1-alquil-
 15 isoquinolin-3-ila, 7-metano-sulfonilamino-isoquinolin-3-ila, alcóxi-isoquinolin-3-ila, alquil-isoquinolin-3-ila, benzi-lóxi-isoquinolin-3-ila, cicloalcóxi-isoquinolin-3-ila, isoquinolin-3-ila, 1-oxo-1,2-diidro-isoquinolin-3-ila, isoquinolin-5-ila, e nitro-isoquinolin-3-ila.

20 Em uma outra modalidade do composto da Fórmula (I), L_1 é $-N(H)-C(O)-$, e Q_1 , G_1 , L_6 , Q_6 , L_7 , e G_6 são tomados em conjunto para formar um grupo selecionado do grupo que consiste em: 2-(alcóxi-carbonil)-1,2,3,4-tetraidro-isoqui-
 25 nolin-6-ila, 2-(alcóxi-carbonil)-1,2,3,4-tetraidro-isoquino-lin-3-ila, 2-(alcóxi-carbonil)-6,7-dialcóxi-1,2,3,4-tetrai-dro-isoquinolin-1-ila, 2-alquil-1,2,3,4-tetraidro-isoquino-lin-3-ila, 2-alquil-sulfonil-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-ila, 2-alquil-sulfonil-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-3-

ila, 2-benzeno-sulfonil-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-ila,
e 2-benzil-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-ila.

Em uma outra modalidade do composto da Fórmula
(I), L_1 é $-N(H)-C(O)-$, e Q_1 , G_1 , L_6 , Q_6 , L_7 , e G_6 são tomados
5 em conjunto para formar um grupo selecionado do grupo que
consiste em: ((alquilóxi-fenil)-etinil)-piridin-2-ila,
((alquilfenil)-etinil)-piridin-2-ila, ((halofenil)-etinil)-
piridin-2-ila, ((tiofen-3-il)-etinil)-piridin-2-ila, (1-
fenil-etóxi)-piridin-3-ila, (3-cicloalquil-prop-1-inil)-pi-
10 ridin-2-ila, (3-hidróxi-3-metil-but-1-inil)-piridin-2-ila,
(alcóxi)-piridin-3-ila, (alcóxi-fenil)-piridin-3-ila, (alcó-
xi-feniletinil)-piridin-2-ila, (alquil-feniletinil)-piridin-
2-ila, (alquil-sulfonil-fenil)-piridin-2-ila, (alquil-
sulfonil-feniletinil)-piridin-2-ila, (alquinil)-piridin-2-
15 ila, (alquinil)-piridin-3-ila, (aminometil-fenil)-piridin-2-
ila, (benzilóxi)-piridin-2-ila, (benzilóxi)-piridin-3-ila,
(carbamoil-fenil)-piridin-2-ila, (cianometil-fenil)-piridin-
2-ila, (ciano-fenil)-piridin-2-ila, (ciano-fenil)-piridin-3-
ila, (ciano-fenil)-piridin-4-ila, (cicloalcóxi)-piridin-3-
20 ila, (cicloalquil-alcóxi)-piridin-2-ila, (cicloalquil-
alcóxi)-piridin-3-ila, (cicloalquil-etinil)-piridin-2-ila,
(cicloalquil-etinil)-piridin-3-ila, (dialquilamino-fenile-
tinil)-piridin-2-ila, (dialo-fenil)-piridin-3-ila, (halo-
alcóxi-fenil)-piridin-2-ila, (haloalcóxi-fenil)-piridin-3-
25 ila, (haloalquil-fenil)-piridin-2-ila, (halo-fenil)-piridin-
2-ila, (halo-fenil)-piridin-3-ila, (halo-feniletinil)-
piridin-2-ila, (fenil-alcóxi)-piridin-2-ila, (fenil-alquil)-
piridin-3-ila, (fenil-etinil)-piridin-2-ila, (fenil-etinil)-

piridin-3-ila, (fenil-etinil)-piridin-4-ila, (piridin-3-iletinil)-piridin-2-ila, (tiofen-2-il)-piridin-2-ila, [2,3']bipiridinil-6-ila, [2,4']bipiridinil-6-ila, 2-(ciano-fenil)-piridin-4-ila, 2-(halo-fenóxi)-piridin-3-ila, 2-(fenóxi)-
 5 piridin-3-ila, fenetil-piridin-2-ila, 3-halo-6-(alqu-1-inil)-piridin-2-ila, 5-(fenóxi)-piridin-3-ila, 6-(3-ciano-fenil)-piridin-2-ila, ciano-piridin-2-ila, ciano-piridin-3-ila, ciano-piridin-4-ila, etinil-piridin-2-ila, etinil-piridin-3-ila, etinil-piridin-4-ila, halo-piridin-2-ila,
 10 halo-piridin-3-ila, fenil-piridin-2-ila, fenil-piridin-3-ila, e fenil-piridin-4-ila.

Em uma outra modalidade do composto da Fórmula (I) L_1 é $-N(H)-C(O)-$, e Q_1 , G_1 , L_6 , Q_6 , L_7 , e G_6 são tomados em conjunto para formar um grupo selecionado do grupo que
 15 consiste em: cinolin-3-ila, quinoxalin-2-ila, [1,8]nafiridin-2-ila, ciano-fenila, (ciano-fenil)-fenila, (piridin-3-il)-fenila, (piridin-4-il)-fenila, (haloalquil-piridin-2-il)-fenila, (haloalquil-fenóxi)-fenila, 2-(alcóxi-carbonil)-2,3,4,9-tetraidro-1H-beta-carbolin-3-ila, 1-fenil-2-(alcóxi-carbonil)-2,3,4,9-tetraidro-1H-beta-carbolin-3-ila, 2,3,4,9-tetraidro-1H-beta-carbolin-3-ila, 6-(fenil)-pirimidin-4-ila, 6-(halofenil)-pirimidin-4-ila, 2,6-dialcóxi-pirimidin-4-ila, tieno[2,3-c]piridin-5-ila, tieno[3,2-c]piridin-6-ila, 2-alquil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ila, imidazo[1,2-a]piridin-2-
 20 25 ila, 5-alquil-imidazo[1,2-a]piridin-2-ila, imidazo[2,1-b]tiazol-6-ila, e 8-alquil-imidazo[1,2-a]piridin-2-ila.

Em uma outra modalidade do composto da Fórmula (I), A é $-N(R_5)-$, e R_1 ou R_4 é $-L_8-Q_8-L_9-G_8-L_{18}-Q_{18}-L_{19}-G_{18}$,

em que

L_8 é uma ligação direta, $-CH_2-$, $-C(O)-O-$, $-C(O)-N(R_{26})-$, ou $-N(R_{26})-C(O)-$,

Q_8 é uma ligação direta ou alquilenos,

5 L_9 é uma ligação direta,

G_8 é imidazol, 4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c] piridina, imidazolopiridina, piperidina, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolina, fenila, cicloalquila, purina, isoquinolina, benzimidazol, oxazol, pirrazol, pirimidina, 4,5,6,7-tetraidro-1H-benzimidazol, ou furano, em que G_8 é substituído ou não substituído,

L_{18} é uma ligação direta, $-SO_2-$, $-O-$, ou $-C(O)-$,

Q_{18} é uma ligação direta ou alquilenos,

L_{19} é uma ligação direta, e

15 G_{18} é hidrogênio, fenila, quinolina, isoquinolina, cicloalquila, piridina, furano, alquila, pirrol, tiazol, imidazol, tiofeno, ou pirrolidina, em que G_{18} é substituído ou não substituído.

Em um outra modalidade do composto da Fórmula (I),
20 A é $-N(R_5)-$, e R_1 ou R_4 é $-L_8-Q_8-L_9-G_8-L_{18}-Q_{18}-L_{19}-G_{18}$, em que L_9 , G_8 , L_{18} , Q_{18} , L_{19} , e G_{18} são tomados em conjunto para formar um grupo selecionado do grupo que consiste em: piperidin-4-ila, e 1-(alcóxi-carbonil)-piperidin-4-ila.

Em um outra modalidade do composto da Fórmula (I),
25 A é $-N(R_5)-$, e R_1 ou R_4 é $-L_8-Q_8-L_9-G_8-L_{18}-Q_{18}-L_{19}-G_{18}$, em que L_9 , G_8 , L_{18} , Q_{18} , L_{19} , e G_{18} são tomados em conjunto para formar um grupo selecionado do grupo que consiste em: 1H-pirazol-3-ila, imidazol-2-ila, imidazol-1-ila, 4,5-dialquil-

imidazol-2-ila, 4-fenil-1H-imidazol-2-ila, 4-(halo-fenil)-1H-imidazol-2-ila, 5-adamantan-1-il-1H-imidazol-2-ila, 5-alquil-1H-imidazol-2-ila, 5-benzil-1H-imidazol-2-ila, 4-alquil-oxazol-2-ila, e furan-2-ilmetila.

5 Em um outra modalidade do composto da Fórmula (I),
A é $-N(R_5)-$, e R_1 ou R_4 é $-L_8-Q_8-L_9-G_8-L_{18}-Q_{18}-L_{19}-G_{18}$, em que
 L_9 , G_8 , L_{18} , Q_{18} , L_{19} , e G_{18} são tomados em conjunto para
formar um grupo selecionado do grupo que consiste em:
cicloalquila, alquila, 2-alquilsulfanil-etila, (alcóxi-
10 fenil)-etila, (alcóxi-fenil)-metila, 2-(alcóxi-fenil)-etila,
2-(fenóxi-fenil)-etila, 1-(alquilsulfonil-fenil)-etila,
benzila, ciano-benzila, alcóxi-benzila, alquil-benzila,
alquilsulfonil-benzila, dialo-benzila, haloalquil-benzila,
haloalquil-halo-benzila, haloalcóxi-benzila, halo-benzila,
15 sulfamoil-benzila, alcoxifenila, halo-fenila, e alquil-
sulfonil-fenila.

Em uma outra modalidade do composto da Fórmula
(I), A é $-N(R_5)-$, e R_1 ou R_4 é $-L_8-Q_8-L_9-G_8-L_{18}-Q_{18}-L_{19}-G_{18}$, em
que L_9 , G_8 , L_{18} , Q_{18} , L_{19} , e G_{18} são tomados em conjunto para
20 formar um grupo selecionado do grupo que consiste em:
benzimidazol-2-ila, benzimidazol-5-ila, benzimidazol-6-ila,
isoquinolin-3-ila, isoquinolin-6-ila, 4,5,6,7-tetraidro-
benzimidazol-2-ila, 4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-2-ila, 5,5-
-dialquil-7-oxo-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-2-ila, 6-(al-
25 quil)-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-2-ila, 1,2,3,4-tetraidro-
-isoquinolin-6-ila, 2-(alcóxi-carbonil)-1,2,3,4-tetraidro-
isoquinolin-6-ila, 7H-purin-8-ila, e 2-amino-pirimidin-4-ila.

Em um outra modalidade do composto da Fórmula (I),

A é $-N(R_5)-$, e R_1 ou R_4 é $-L_8-Q_8-L_9-G_8-L_{18}-Q_{18}-L_{19}-G_{18}$, em que Q_8 , L_9 , G_8 , L_{18} , Q_{18} , L_{19} , e G_{18} são tomados em conjunto para formar um grupo selecionado do grupo que consiste em:

(piperidin-3R-il)metila, (piperidin-3S-il)metila, (piperidin-4-il)-metila, (1-(alcóxi-carbonil)-piperidin-3-il)-metila, (1-(cicloalquil-metil)-piperidin-3-il)metila, (1-(cicloalquilmetil)-piperidin-4-il)metila, (piperidin-4-il)-metila, (1-(alcóxi-carbonil)-piperidin-4-il)-metila, [1-(alcóxi-carbonil)-piperidin-3R-il]metila, [1-(alcóxi-carbonil)-piperidin-3S-il]metila, [1-(cicloalquilmetil)-piperidin-3S-il]metila, [1-(cicloalquilmetil)-piperidin-3R-il]metila, 1-(1-alkuil-1H-imidazol-2-ilmetil)-piperidin-3-il metila, 1-(1-alkuil-1H-imidazol-4-ilmetil)-piperidin-3-ilmetila, 1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-piperidin-3-ilmetila, 1-cicloalquilmetil)-piperidin-3R-il]metila, 1-[1-(alcóxi-carbonil)-pirrolidin-2R-ilmetil]-piperidin-3-ilmetila, 1-[1-(alcóxi-carbonil)-pirrolidin-2S-ilmetil]-piperidin-3-ilmetila, 2-(piperidin-3-il)-etila, 2-(piperidin-4-il)-etila, 2-[1-(alcóxi-carbonil)-piperidin-3-il]-etila, e 2-[1-(alcóxi-carbonil)-piperidin-4-il]-etila.

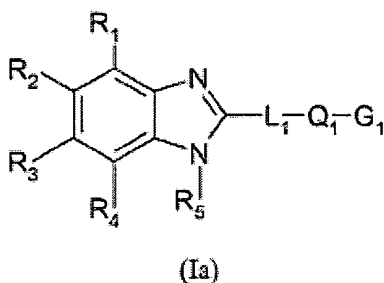
Em um outra modalidade do composto da Fórmula (I), A é $-N(R_5)-$, e R_1 ou R_4 é $-L_8-Q_8-L_9-G_8-L_{18}-Q_{18}-L_{19}-G_{18}$, em que Q_8 , L_9 , G_8 , L_{18} , Q_{18} , L_{19} , e G_{18} são tomados em conjunto para formar um grupo selecionado do grupo que consiste em:

4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 3H-imidazolo[4,5-c]piridin-2-ila, 3H-imidazolo[4,5-c]piridin-2-ila, [5-(2,4-dialcóxi-benzil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, (5-alkuil-3H-imidazol-4-ilmetil)-4,5,6,7-tetraidro-

tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-[1-(alcóxi-carbonil)-pirroli-
 din-2S-ilmetil]-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-
 ila, 5-[1-(alcóxi-carbonil)-pirrolidin-2R-ilmetil]-4,5,6,7-
 tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-(1-alquil-1H-imida-
 5 zol-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila,
 5-(1-alquil-1H-pirrol-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo
 [5,4-c]piridin-2-ila, 5-(3-alquilsulfanil-propil)-4,5,6,7-
 tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-(3-alquilsulfinil-
 propil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-(3-
 10 alquilsulfonil-propil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piri-
 din-2-ila, 5-(3H-imidazol-4-ilmetil)-4,5,6,7-tetraidro-tia-
 zolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-(alcóxi-benzil)-4,5,6,7-tetrai-
 dro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-(alquilsulfonil)-4,5,6,7-
 : tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-(alcóxi-carbonil)-
 : tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-(cicloal-
 15 quilmetil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-
 (halo-benzil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila,
 5-(imidazol-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piri-
 din-2-ila, 5-(quinolin-3-ilmetil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo
 20 [5,4-c]piridin-2-ila, 5-alquil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,
 4-c]piridin-2-ila, 5-alquilcarbamoil-4,5,6,7-tetraidro-tia-
 zolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-alquilsulfonil-4,5,6,7-tetraidro-
 -tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-benzoil-4,5,6,7-tetraidro-
 tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-benzil-4,5,6,7-tetraidro-tia-
 25 zolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-cicloalquilmetil-4,5,6,7-tetrai-
 dro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-furan-3-ilmetil-4,5,6,7-
 tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-fenetil-4,5,6,7-
 tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-piridin-3-ilmetil-

4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-pirrolidin-2S-ilmetil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-tiazol-2-ilmetil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-tiofen-2-ilmetil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, e 5-tiofen-3-ilmetil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila.

Em um outra modalidade, a presente invenção propõe um composto da Fórmula (Ia),



em que

10 L_1 é selecionado do grupo que consiste em:

uma ligação direta, $-CH_2-$, $-O-$, $-N(R_6)-$, $-C(O)-$, $-CON(R_6)-$, $-N(R_6)C(O)-$, $-N(R_6)CON(R_7)-$, $-N(R_6)C(O)O-$, $-OC(O)N(R_6)-$, $-N(R_6)SO_2-$, $-SO_2N(R_6)-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, e $-N(R_6)SO_2N(R_7)-$,

15 em que R_6 e R_7 são independentemente selecionados do grupo que consiste em: hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquileno-arila;

Q_1 é selecionado do grupo que consiste em ligação direta e alquileno;

20 G_1 é selecionado do grupo que consiste em:

grupo arila, heteroarila, arilcicloalquila fundido, cicloalquilarila fundido, cicloalquil-heteroarila fundido, heterociclilarila fundido, e heterociclil-

heteroarila fundido, em que G_1 é opcionalmente substituído 1 a 7 vezes, em que os substituintes são independentemente selecionados do grupo que consiste em:

- a) -halo;
- 5 b) -ciano;
- c) -nitro;
- d) -per-haloalquila;
- e) - R_8 ;
- f) - L_2-R_8 ;
- 10 g) - $L_2-Q_2-R_8$; e
- h) - $Q_2-L_2-R_8$;

em que

R_8 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, -alquila, -arila, e alquileno-arila;

15 Q_2 é selecionado do grupo que consiste em a alquilenos, alquilenos, e alquilenos;

L_2 é selecionado do grupo que consiste em a - CH_2 -, -O-, - $N(R_9)$ -, - $C(O)$ -, - $CON(R_9)$ -, - $N(R_9)C(O)$ -, - $N(R_9)CON(R_{19})$ -, - $N(R_9)C(O)O$ -, - $OC(O)N(R_9)$ -, - $N(R_9)SO_2$ -, - $SO_2N(R_9)$ -, - $C(O)-O$ -,
20 - $O-C(O)$ -, -S-, - $S(O)$ -, - $S(O)_2$ -, e - $N(R_9)SO_2N(R_{10})$ -,

em que R_9 e R_{10} são independentemente selecionados do grupo que consiste em: hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquileno-arila;

R_1 , R_2 , R_3 , e R_4 são independentemente selecionados
25 do grupo que consiste em

- a) -H;
- b) -alquila;
- c) -arila;

- d) -alquilenno-arila;
- e) -K-alquila;
- f) -K-arila;
- g) -K-alquilenno-arila; e
- h) -L₃-G₂-G₃;

5

em que

K é selecionado do grupo que consiste em: -C(O)-O-, -O-C(O)-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -SO₂-, -SO₂-NH-, -NH-SO₂-, e -C(O)-;

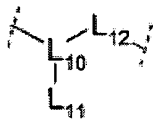
10

L₃ é selecionado do grupo que consiste em: uma ligação direta, -CH₂-, -O-, -N(R₂₆)-, -C(O)-, -CON(R₂₆)-, -N(R₂₆)C(O)-, -N(R₂₆)CON(R₂₇)-, -N(R₂₆)C(O)O-, -OC(O)N(R₂₆)-, -N(R₂₆)SO₂-, -SO₂N(R₂₆)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, e -N(R₂₆)SO₂N(R₂₇)-em que R₂₆ e R₂₇ são independentemente selecionados do grupo que consiste em: hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquilenno-arila;

15

G₂ é selecionado do grupo que consiste em:

uma ligação direta, e



em que

20

L₁₀ é selecionado do grupo que consiste em alquino, cicloalquilino, heteroarilino, arilino, e heterociclilino;

L₁₂ é selecionado do grupo que consiste em -O-, -C(O)-N(R₁₁)-, -C(O)-O-, -C(O)-, e -N(R₁₀-CO-N(R₁₂))-em que

25

R₁₁ e R₁₂ independentemente compreendem hidrogênio, arila, alquila, e alquilenno-arila;

L₁₁ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, -alquila, -alquenila, -alquinila, -arila, -alquileno-arila, -alquileno -heteroarila, alquileno-O-alquileno-arila, -alquileno-S-alquileno-arila, -alquileno-O-alquila, -alquileno-S-alquila, -alquileno-NH₂, -alquileno-OH, -alquileno-SH, -alquileno-C(O)-OR)₃, -alquileno-C(O)-NR₁₃R₁₄, -alquileno-NR₁₃R₁₄, -alquileno-N(R₁₃)-C(O)-R₁₄, -alquileno-N(R₁₃)-S(O)₂-R₁₄, e a cadeia lateral de um aminoácido natural ou não natural, em que

10 R₁₃ e R₁₄ independentemente compreendem hidrogênio,
arila, alquila, e alquilen-arila; ou

R₁₃ e R₁₄ podem ser tomados em conjunto para formar um anel que tem a fórmula $-(CH_2)_q-Y-(CH_2)_r-$, ligado ao átomo de nitrogênio ao qual R₁₃ e R₁₄ estão ligados, sendo q e r, independentemente, 1, 2, 3, ou 4; Y é $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-N(H)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-CON(H)-$, $-NHC(O)-$, $-NHCON(H)-$, $-NHSO_2-$, $-SO_2N(H)-$, $-(O)CO-$, $-NHSO_2NH-$, $-OC(O)-$, $-N(R_{15})-$, $-N(C(O)R_{15})-$, $-N(C(O)NHR_{15})-$, $-N(SO_2NHR_{15})-$, $-N(SO_2R_{15})-$, e $-N(C(O)OR_{15})-$, em que R₁₅ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquila, arila, e -alquilenarila; ou

R_{13} e R_{14} podem ser tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados para formar um anel heterociclila ou heteroarila; e

G₃ é selecionado do grupo que consiste em hidro-
25 gênio, grupo alquila, arila, heteroarila, arilcicloalquila
fundido, cicloalquilarila fundido, cicloalquil-heteroarila
fundido, heterociclilarila fundido, e heterociclil-hetero-
arila fundido, em que G₃ é opcionalmente substituído 1 a 7

vezes, sendo os substituintes são independentemente selecionados do grupo que consiste em:

- a) -halo;
- b) -ciano;
- 5 c) -nitro;
- d) -per-haloalquila;
- e) $-R_{16}$;
- f) $-L_4-R_{16}$;
- g) $-L_4-Q_4-R_{16}$;
- 10 h) $-Q_4-L_4-R_{16}$;

em que

R_{16} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquileno-arila;

Q_4 é selecionado do grupo que consiste em
15 -alquileno, -alquenileno, e -alquinileno;

L_4 é selecionado do grupo que consiste em $-CH_2-$,
-O-, $-N(R_{18})-$, $-C(O)-$, $-CON(R_{18})-$, $-N(R_{18})C(O)-$,
-N(R₁₈)CON(R₁₉)-, $-N(R_{18})C(O)O-$, $-OC(O)N(R_{18})-$, $-N(R_{18})SO_2-$,
-SO₂N(R₁₈)-, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, e
20 $-N(R_{18})SO_2N(R_{19})-$;

em que

R_{18} e R_{19} são independentemente selecionados do grupo que consiste em: -hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquileno-arila; e

25 em que pelo menos um de R_1-R_4 é o grupo $-L_3-G_2-G_3$; e
 R_5 é selecionado do grupo que consiste em:

- a) -hidrogênio; e
- b) -alquila; e

em que o(s) grupo(s) arila e/ou alquila em R_1 a R_{26} , L_1 a L_{12} , G_1 a G_3 podem ser opcionalmente substituídos 1-4 vezes com um substituinte selecionado do grupo que consiste em:

- 5 a) -H;
- b) -halo;
- c) -hidroxila;
- d) -ciano;
- e) -carbamoíla;
- 10 f) -carboxila;
- g) -Z-alquila;
- h) -Z-arila;
- i) -Z-alquileno-arila;

em que

- 15 Z é selecionado do grupo que consiste em $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{H})-$, $-\text{S}-$, SO_2- , $-\text{CON}(\text{H})-$, $-\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{NHCON}(\text{H})-$, $-\text{NHSO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{H})-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$, $-\text{NHSO}_2\text{NH}-$, e $-\text{O}-\text{CO}-$,

ou um sal, éster ou promedicamento seu farmacêuticamente aceitável.

- 20 Em uma modalidade do composto da Fórmula (Ia),

L_1 é $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NH}-$, ou uma ligação direta;

Q_1 é uma ligação direta;

G_1 é fenila, bifenila, naftila, indol, isoquinóila, piridina, ou pirimidina; e

- 25 em que pelo menos um de $R_1 - R_4$ é o grupo $-\text{L}_3-\text{G}_2-\text{G}_3$,

em que

L_3 é selecionado do grupo que consiste em

- a) $-\text{CO}_2-$;

b) $-C(O)NH-$; e

c) $-NH-G_2$ é uma ligação direta, ou alquilenos; e

G_3 é selecionado do grupo que consiste em alquila, fenila, naftila, bifenila, alquilenos-fenila, pirrol, tiofeno, indol, imidazol, tetrazol, tiazol, 1,3,4-tiadiazol, pirimidina, piridina, benzimidazol, e benzotiazol, em que G_3 é opcionalmente substituído 1 a 7 vezes com um grupo selecionado do grupo que consiste em:

a) -halo;

10 b) -ciano;

c) -nitro;

d) -per-haloalquila;

e) $-R_{16}$;

f) $-L_4-R_{16}$;

15 g) $-L_4-Q_4-R_{16}$; e

h) $-Q_2-L_4-R_{16}$;

em que

R_{16} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquilenos-arila;

20 Q_4 é selecionado do grupo que consiste em alquilenos, alquenilenos, e alquinilenos;

L_4 é selecionado do grupo que consiste em $-CH_2-$, $-O-$, $-N(R_{18})-$, $-C(O)-$, $-CON(R_{18})-$, $-N(R_{18})C(O)-$, $-N(R_{18})CON(R_{19})-$, $-N(R_{18})C(O)O-$, $-OC(O)N(R_{18})-$, $-N(R_{18})SO_2-$, $-SO_2N(R_{18})-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, e $-N(R_{18})SO_2N(R_{19})-$;

em que

R_{18} e R_{19} são independentemente selecionados do

grupo que consiste em: hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquilenarila.

Em uma outra modalidade do composto da Fórmula (Ia),

L_1 é uma ligação direta, $-NH-C(O)-$, ou $-NH-$;

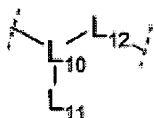
5 Q_1 é uma ligação direta;

G_1 é fenila, bifenila, isoquinoíla, piridina, ou pirimidina; e

pelo menos um de R_1-R_4 é o grupo $-L_3-G_2-G_3$, em que

L_3 é $-C(O)-NH-$;

10 G_2 é



em que

L_{10} é definido conforme acima,

L_{11} é definido conforme acima, e

15 L_{12} é $-C(O)-NH-$; e

G_3 é selecionado do grupo que consiste em alquila, fenila, naftila, bifenila, alquilenarila, pirrol, imidazol, tetrazol, tiazol, 1,3,4-tiadiazol, pirimidina, piridina, benzimidazol, e benzotiazol, em que G_3 é opcionalmente substituído 1 a 7 vezes com um grupo selecionado do grupo que consiste em

20

a) -halo;

b) -ciano;

c) -nitro;

25 d) -per-haloalquila;

e) $-R_{16}$;

f) $-L_4-R_{16}$;

g) $-L_4-Q_4-R_{16}$; e

h) $-Q_2-L_4-R_{16}$;

em que

R_{16} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquileno-arila;

Q_4 é selecionado do grupo que consiste em alquileno, alquenileno, e alquinileno;

L_4 é selecionado do grupo que consiste em $-CH_2-$, $-O-$, $-N(R_{18})-$, $-C(O)-$, $-CON(R_{18})-$, $-N(R_{18})C(O)-$, $-N(R_{18})CON(R_{19})-$, $-N(R_{18})C(O)O-$, $-OC(O)N(R_{18})-$, $-N(R_{18})SO_2-$, $-SO_2N(R_{18})-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, e $-N(R_{18})SO_2N(R_{19})-$;

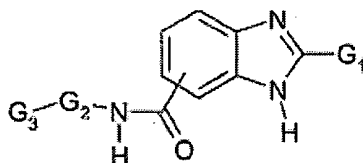
em que

R_{18} e R_{19} são independentemente selecionados do grupo que consiste em: hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquileno-arila.

Em uma outra modalidade do composto da Fórmula (Ia), G_3 é imidazol ou benzimidazol.

Em uma outra modalidade do composto da Fórmula (Ia), G_1 é isoquinolina.

Em uma outra modalidade do composto da Fórmula (Ia), o composto da Fórmula (Ia) tem a fórmula

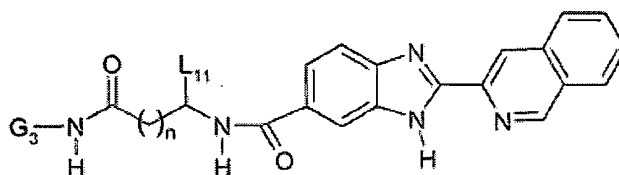


em que G_1 é 2-isoquinolin-3-ila ou piridin-2-ila não substituído; e

G_2 e G_3 formam em conjunto um grupo selecionado de

fenila, isobutila, n-butila, 1H-imidazol-2-ila, [1,3,4]-tiadiazol-2-ila, tiazol-2-ila, 1H-imidazol-2-ila, benzo-tiazol-2-ila, piridin-2-ila, piridin-3-ila, e 4-fenil-1H-imidazol-2-ila.

5 Em uma outra modalidade do composto da Fórmula (Ia), o composto da Fórmula (Ia) tem a fórmula



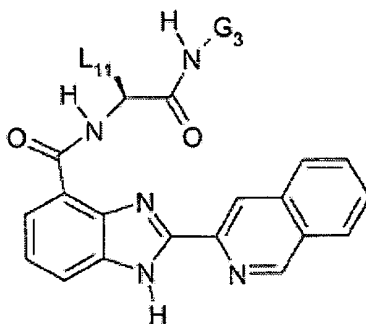
em que

L₁₁ é 2,2-dimetil-propila, 2-cloro-benzila, 2-flúor-benzila, 2-fenil-etila, 3,4,5-triflúor-benzila, 3,5-diflúor-benzila, 3-cloro-benzila, 3-flúor-benzila, 3-flúor-fenila, 3-metóxi-fenila, 3-triflúor-metil-benzila, 4-cloro-benzila, 4-flúor-benzila, 4-metóxi-fenila, 4-metil-benzila, 4-fenil-benzila, benzila, butil-2-ila, isobutila, isopropila, ciclo-propila ou fenila,

15 n é 0 ou 1 e

G₃ é 1H-benzimidazol-2-ila, 1H-imidazol-2-ila, piridin-2-ila, ou tiazol-2-ila.

Em uma outra modalidade do composto da Fórmula (Ia), o composto da Fórmula (Ia) tem a fórmula

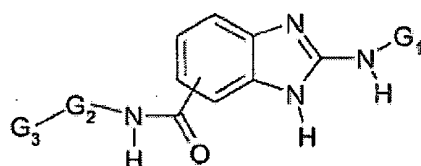


20 em que

L_{11} é benzila ou 3,5-difluór-benzila, e

G_3 é metila, isobutila, 1H-imidazol-2-ila, tiazol-2-ila, benzotiazol-2-ila, 1H-benzimidazol-2-ila, éster *terc*-butílico do ácido 2-metil-piperidino-1-carboxílico ou éster *terc*-butílico do ácido 3-metil-piperidino-1-carboxílico.

Em uma outra modalidade do composto da Fórmula (Ia), o composto da Fórmula (Ia) tem a fórmula

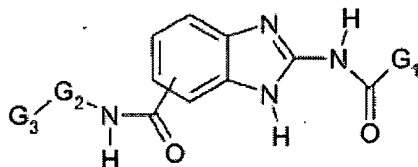


em que

G_1 é 2-isoquinolin-3-ila, 5-bromopiridin-2-ila, fenila ou piridin-2-ila não substituído;

G_2 e G_3 são tomados em conjunto para formar um grupo selecionado do grupo que consiste em (benzotiazol-2-il)metila, 1H-imidazol-2-ila, 2,4-dicloro-benzila, 2,5-dicloro-fenila, 3-hidróxi-propila, 3-*terc*-butil-fenila, 4'-bifenila, 4-cloro-fenila, 4-flúor-fenila, 4-metóxi-fenila, 4-metil-benzila, 4-fenóxi-fenila, 4-fenil-tiazol-2-ila, 4-*terc*-butil-benzila, benz-1H-imidazol-2-ila, benzotiazol-6-ila, benzotiazol-2-ila, benzila, metila, fenila, piridin-2-ila e tiazol-2-ila.

Em uma outra modalidade do composto da Fórmula (Ia), o composto da Fórmula (Ia) tem a fórmula

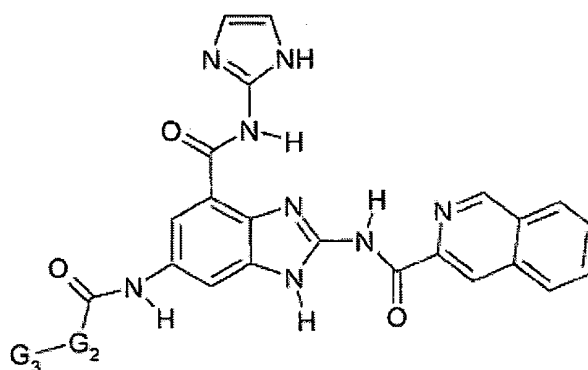


G_1 é 1,5-dimetil-indol-2-ila, 1-benzil-indol-2-

ila, 1H-imidazol-2-ila, 1H-indazolin-3-ila, 1H-indol-2-ila, 1-metil-Indazolin-3-ila, 1-metil-indol-2-ila, 1-n-propil-indol-2-ila, 2,4-diflúor-fenila, 2-cloro-fenila, 2-flúor-fenila, 2-isoquinolin-3-ila, 3,4-dimetoxifenila, 3-cloro-fenila, 3-flúor-fenila, 3-metóxi-4-flúor-fenila, 4'-bifenila, 4-flúor-benzila, 4-flúor-fenila, 4-isopropil-fenila, 4-metóxi-fenila, 4-nitro-fenila, 4-fenóxi-fenila, 4-terc-butyl-fenila, 4-triflúor-metilfenila, 5-cloro-benzofuran-2-ila, 5-metil-indol-2-ila, 5-fenóxi-piridin-2-ila, 6,7-dimetóxi-2-isoquinolin-3-ila, benzofuran-2-ila, benzotiofeno-2-ila, furan-3-ila, naftalin-2-ila, fenila, quinolin-2-ila; e

G₂ e G₃ são tomados em conjunto para formar um grupo selecionado do grupo que consiste em (1-metilbenzimidazol-2-il)metila, (1R)-fenil etila, (1S)-fenil etila, (5-metilfuran-2-il)-metila, (benzotiofeno-2-il)metila, (benzotiazol-2-il)metila, (tiofeno-2-il)etila, (tiofeno-2-il)metila, {1,3,4}-tiadiazol-2-ila, 1H-benzimidazol-2-ila, 1H-benzimidazol-2-ila, 1H-benzimidazol-2-il metila, 1H-imidazol-2-ila, 1H-indazol-5-ila, 2-(1H-benzimidazol-2-il)-etila, 2,3,4,9-tetraidro-1H-beta-carbolin-2-ila, 2-fenóxi-fenila, 3-fenóxi-fenila, 4-fenóxi-fenila, 4-fenil-1H-imidazol-2-ila, benzotiazol-2-ila, benzila, etila, furan-2-il metila, fenetila, fenila, piridin-2-ila, piridin-3-ila, quinolin-3-ila, terc-butila, tiazol-2-ila, e tiazol-2-il-metila.

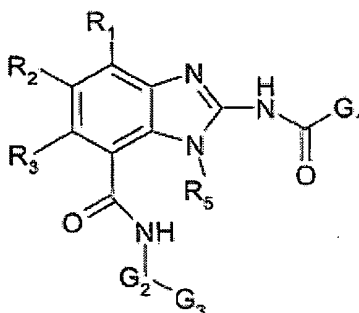
Em uma outra modalidade do composto da Fórmula (Ia), o composto da Fórmula (Ia) tem a fórmula



em que

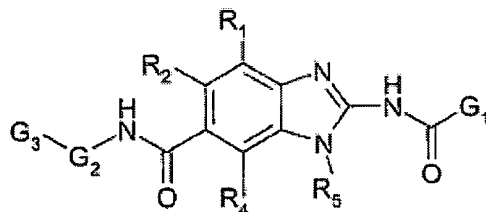
G_2 e G_3 são tomados em conjunto para formar um grupo selecionado do grupo que consiste em isopropila, isobutila e fenila.

5 Em uma outra modalidade do composto da Fórmula (Ia), o composto da Fórmula (Ia) tem a fórmula



em que R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , G_1 , G_2 , e G_3 são definidos conforme acima para o composto da Fórmula (Ia).

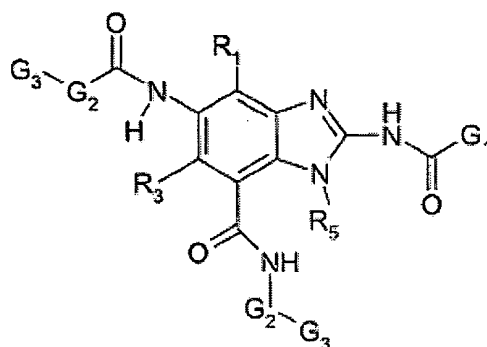
10 Em uma outra modalidade do composto da Fórmula (Ia), o composto da Fórmula (Ia) tem a fórmula



em que R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , G_1 , G_2 , e G_3 são definidos conforme acima para o composto da Fórmula (Ia)

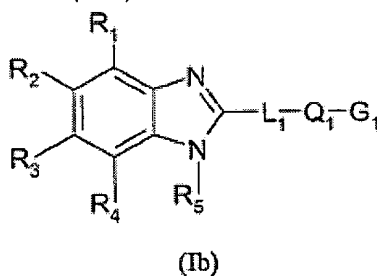
Em uma outra modalidade do composto da Fórmula

(Ia), o composto da Fórmula (Ia) tem a fórmula



em que R_1 , R_3 , R_5 , G_1 , G_2 , e G_3 são definidos conforme acima para o composto da Fórmula (Ia).

Em uma outra modalidade a presente invenção propõe
5 um composto da Fórmula (Ib)



em que

L_1 é $-N(R_6)-$, em que R_6 é selecionado do grupo que consiste em: hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquilenarila;

10 Q_1 é uma ligação direta;

G_1 é hidrogênio:

R_1 , R_2 , R_3 , e R_4 são independentemente selecionados do grupo que consiste em

- a) $-H$;
- 15 b) -alquila;
- c) -arila;
- d) -alquilenarila;

- e) -K-alquila;
- f) -K-arila;
- g) -K-alquilen-arila; e
- h) -L₃-G₂-G₃;

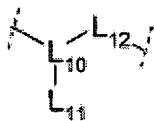
5 em que pelo menos um de R₁-R₄ não é hidrogênio; e
em que

K é selecionado do grupo que consiste em: -C(O)-O-,
-O-C(O)-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -SO₂-, -SO₂-NH-, -NH-SO₂-, e
-C(O)-;

10 L₃ é selecionado do grupo que consiste em: uma
ligação direta, -CH₂-, -O-, -N(R₂₆)-, -C(O)-, -CON(R₂₆)-,
-N(R₂₆)C(O)-, -N(R₂₆)CON(R₂₇)-, -N(R₂₆)C(O)O-, -OC(O)N(R₂₆)-,
-N(R₂₆)SO₂-, -SO₂N(R₂₆)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -S-, -S(O)-,
-S(O)₂-, e -N(R₂₆)SO₂N(R₂₇)-

15 em que R₂₆ e R₂₇ são independentemente selecionados
do grupo que consiste em: -hidrogênio, -alquila, -arila, e
-alquilen-arila;

G₂ é selecionado do grupo que consiste em:
uma ligação direta, e



20

em que

L₁₀ é selecionado do grupo que consiste em alqui-
lino, cicloalquilino, heteroarilino, arilino, e hetero-
ciclilino;

25 L₁₂ é selecionado do grupo que consiste em -O-,
-C(O)-N(R₁₁)-, -C(O)-O-, -C(O)-, e -N(R₁₁)-CO-N(R₁₂)-, em que
R₁₁ e R₁₂ independentemente compreendem hidrogênio, -arila,

-alquila, e -alquilenos-arila;

L_{11} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, -alquila, -alquenila, -alquinila, -arila, -alquilenos-arila, -alquilenos-heteroarila, -alquilenos-O-
 5 -alquilenos-arila, -alquilenos-S-alquilenos-arila, -alquilenos-O-alquila, -alquilenos-S-alquila, -alquilenos-NH₂, -alquilenos-OH, -alquilenos-SH, -alquilenos-C(O)-OR₁₃, -alquilenos-C(O)-NR₁₃R₁₄, -alquilenos-NR₁₃R₁₄, -alquilenos-N(R₁₃)-C(O)-R₁₄, -alquilenos-N(R₁₃)-S(O)₂-R₁₄, e a cadeia lateral de aminoácido
 10 natural ou não, em que

R₁₃ e R₁₄ compreendem independentemente hidrogênio, -arila, -alquila, e -alquilenos-arila; ou então

R₁₃ e R₁₄ podem ser tomados em conjunto para formar um anel tendo a fórmula - (CH₂)_q-Y-(CH₂)_r ligados ao átomo de
 15 nitrogênio ao qual R₁₃ e R₁₄ estão ligados, em que q e r são, independentemente, 1, 2, 3, ou 4; Y é -CH₂-, -C(O)-, -O-, -N(H)-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -CON(H)-, -NHC(O)-, -NHCON(H)-, -NHSO₂-, -SO₂N(H)-, -(O)CO-, -NHSO₂NH-, -OC(O)-, -N(R₁₅)-, -N(C(O)R₁₅)-, -N(C(O)NHR₁₅)-, -N(SO₂NHR₁₅)-,
 20 -N(SO₂R₁₅)-, e -N(C(O)OR₁₅)-, em que R₁₅ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquilenos-arila; ou então

R₁₃ e R₁₄ podem ser tomados, em conjunto com o nitrogênio ao qual estão ligados, para formar um anel
 25 heterociclila ou heteroarila; e

G₃ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, grupo alquila, arila, heteroarila, arilcicloalquila fundido, cicloalquilarila fundido, cicloalquil-

heteroarila fundido, heterociclilarila fundido, e heterociclil-heteroarila fundido, em que G_3 é opcionalmente substituído 1 a 7 vezes, sendo os substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em:

- 5 a) -halo;
 b) -ciano;
 c) -nitro;
 d) -per-haloalquila;
 e) $-R_{16}$;

- 10 f) $-L_4-R_{16}$;
 g) $-L_4-Q_4-R_{16}$; e
 h) $-Q_4-L_4-R_{16}$;

em que

R_{16} é selecionado do grupo que consiste em
 15 hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquileno-arila;

Q_4 é selecionado do grupo que consiste em
 alquileno, alquenileno, e alquinileno;

L_4 é selecionado do grupo que consiste em $-CH_2-$,
 $-O-$, $-N(R_{18})-$, $-C(O)-$, $-CON(R_{18})-$, $-N(R_{18})C(O)-$,
 20 $-N(R_{18})CON(R_{19})-$, $-N(R_{18})C(O)O-$, $-OC(O)N(R_{18})-$, $-N(R_{18})SO_2-$,
 $-SO_2N(R_{18})-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, e
 $-N(R_{18})SO_2N(R_{19})-$;

em que

R_{18} e R_{19} são independentemente selecionados do
 25 grupo que consiste em: -hidrogênio, -alquila, -arila, e
 -alquileno-arila; e R_5 é selecionado do grupo que consiste em:

- a) -hidrogênio; e
 b) -alquila; e

em que o(s) grupo(s) arila e/ou alquila em R_1 a R_{19} , L_1 a L_{12} , G_2 e G_3 podem ser opcionalmente substituídos 1-4 vezes com um substituinte selecionado do grupo que consiste em:

- 5 a) -H;
- b) -halo;
- c) -hidroxila;
- d) -ciano;
- e) -carbamoíla;
- 10 f) -carboxila;
- g) -Z-alquila;
- h) -Z-arila;
- i) -Z-alquileno-arila;

em que Z é selecionado do grupo que consiste em

15 -CH₂-, -O-, -N(H)-, -S-, SO₂-, -CON(H)-, -NHC(O)-, -NHCON(H)-, -NHSO₂-, -SO₂N(H)-, -C(O)-O-, -NHSO₂NH-, e -O-CO-,

ou de um sal, éster ou promedicamento seu farmacêuticamente aceitável.

Em uma modalidade do composto da Fórmula (Ib),

20 L_1 é -NH-C(O)-, -NH-, ou uma ligação direta; e pelo menos um de R_1 - R_4 é o grupo - L_3 - G_2 - G_3 , em que L_3 é selecionado do grupo que consiste em

- a) uma ligação direta;
- b) -CO₂-;
- 25 c) -C(O)NH-; e
- d) -NH-

G_2 é uma ligação direta, ou alquileno; e

G_3 é selecionado do grupo que consiste em alquila,

fenila, naftila, bifenila, alquilenofenila, pirrol, tiofeno, indol, imidazol, tetrazol, tiazol, 1,3,4-tiadiazol, pirimidina, piridina, benzimidazol, e benzotiazol, em que G_3 é opcionalmente substituído 1 a 7 vezes com um grupo
 5 selecionado do grupo que consiste em a:

- a) -halo;
- b) -ciano;
- c) -nitro;
- d) -per-haloalquila;
- 10 e) $-R_{16}$;
- f) $-L_4-R_{16}$;
- g) $-L_4-Q_4-R_{16}$; e
- h) $-Q_2-L_4-R_{16}$;

em que

15 R_{16} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquilenoarila;

Q_4 é selecionado do grupo que consiste em -alquilenofenilo, -alquilenileno, e -alquilenileno;

L_4 é selecionado do grupo que consiste em $-CH_2-$,
 20 $-O-$, $-N(R_{18})-$, $-C(O)-$, $-CON(R_{18})-$, $-N(R_{18})C(O)-$,
 $-N(R_{18})CON(R_{19})-$, $-N(R_{18})C(O)O-$, $-OC(O)N(R_{18})-$, $-N(R_{18})SO_2-$,
 $-SO_2N(R_{18})-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, e
 $-N(R_{18})SO_2N(R_{19})-$;

em que

25 R_{18} e R_{19} são independentemente selecionados do grupo que consiste em: hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquilenoarila.

Nos compostos da Fórmula (I), deve ficar subenten-

dido que os diversos grupos funcionais representados têm um ponto de ligação no grupo funcional que tem o hífen. Em outras palavras no caso de -alquilenos(C_{1-10})-arila deve ficar subentendido que o ponto de ligação é o grupo alquilenos; um exemplo deve ser benzila. NO caso de um grupo tal como -C(O)-NH-alquilenos(C_{1-10})-arila, o ponto de ligação é o carbono de carbonila.

O termo "inibidor de BACE" é usado para significar um composto que tem uma estrutura conforme definida no presente documento, que é capaz de interagir com BACE e de inibir a sua atividade enzimática. A inibição da atividade enzimática de BACE significa a redução da capacidade de BACE de clivar um peptídeo ou proteína. O peptídeo ou proteína pode ser APP e um inibidor de BACE pode reduzir a capacidade de BACE clivar APP na proximidade do terminal NH_2 da APP e produzir fragmentos do terminal $COOH$ (CTFs) que contêm o domínio completo de $A\beta$. Em diversas modalidades, tal redução da atividade de BACE é de pelo menos aproximadamente 50%, pelo menos aproximadamente 75%, pelo menos aproximadamente 90%, pelo menos aproximadamente 95%, ou de pelo menos aproximadamente 99%. Em diversas modalidades, a concentração do inibidor de BACE necessária para reduzir a atividade enzimática de BACE é inferior a aproximadamente 30 μM , inferior a aproximadamente 10 μM , ou inferior a aproximadamente 1 μM .

Também incluídos no âmbito da invenção são os enantiômeros individuais dos compostos representados pela Fórmula (I) acima assim como quaisquer misturas suas total

ou parcialmente racêmicas. A presente invenção também abrange os enantiômeros individuais dos compostos representados pela Fórmula (I) acima em forma de misturas com diastereoisômeros seus em que um ou mais estereocentros
5 estão invertidos. A não ser que seja declarado em contrário, as estruturas ilustradas no presente documento se destinam também a incluir compostos que diferem somente na presença de um ou mais átomos isotopicamente enriquecidos. Os compostos que têm a estrutura da presente invenção, por exemplo,
10 exceto pela substituição de um átomo de hidrogênio por um de trítio ou deutério, ou a substituição de um átomo de carbono por um carbono enriquecido com ^{13}C ou ^{14}C , incidem no âmbito da invenção.

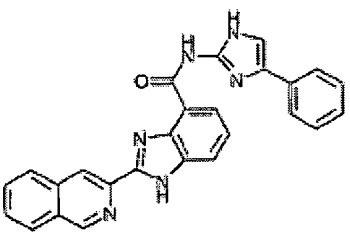
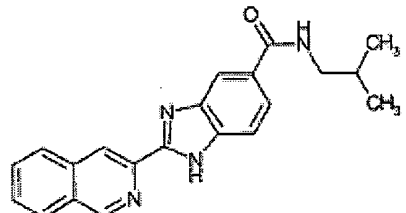
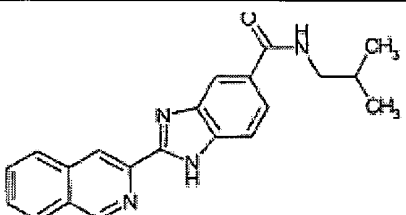
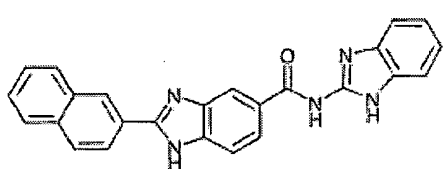
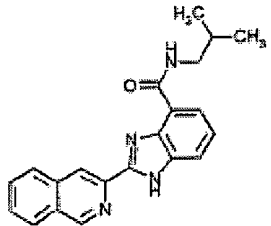
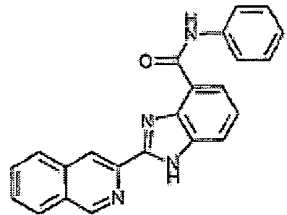
Em um outro aspecto a presente invenção propõe um
15 sal, solvato ou promedicamento farmacêuticamente aceitável dos compostos da Fórmula (I). Em uma modalidade, o promedicamento compreende um éster bio-hidrolisável ou amida bio-hidrolisável de um composto da Fórmula (I).

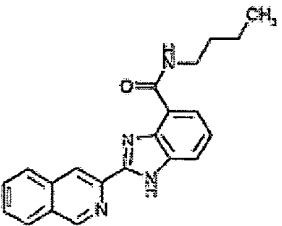
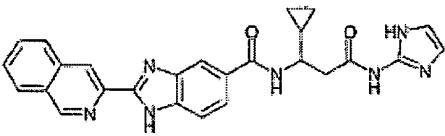
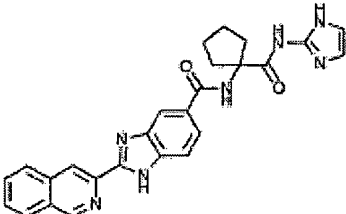
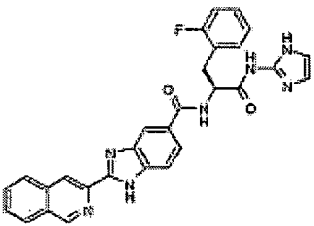
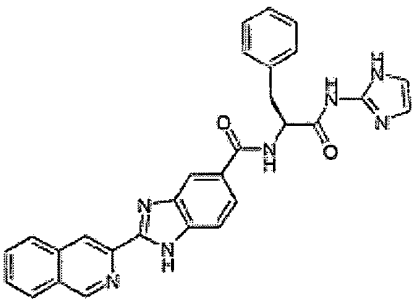
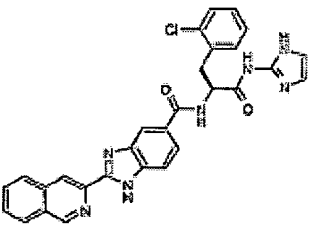
Exemplos de compostos da Fórmula (I) da presente
20 invenção que têm uma atividade biológica potencialmente útil estão relacionados por nome abaixo na Tabela 1. A capacidade de compostos da Fórmula (I) de inibir a atividade proteolítica de BACE foi estabelecida com compostos representativos da Fórmula (I) relacionados na Tabela 1, usando o
25 ensaio enzimático descrito na seção de Exemplos. Os compostos da Fórmula (I) na Tabela 1 inibe BACE no ensaio enzimático com uma IC_{50} inferior ou igual a 30 μM .

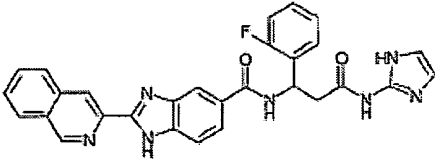
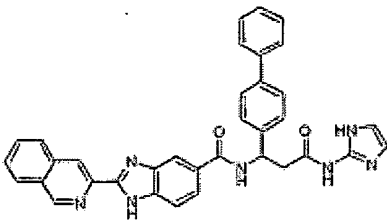
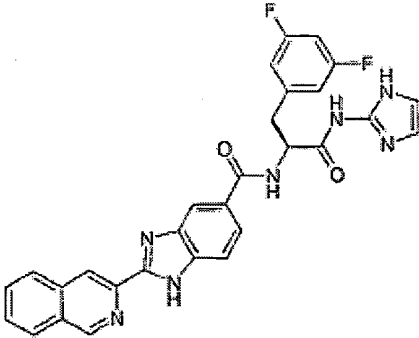
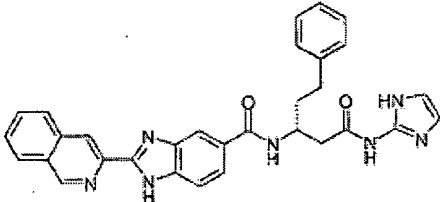
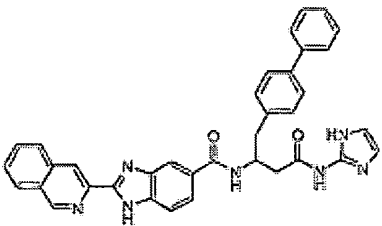
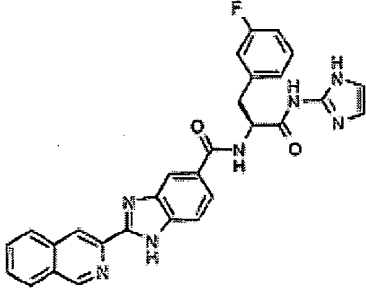
Exemplos de compostos da Fórmula (I) da presente

invenção são apresentados na Tabela 1 e na seção de Exemplos.

Tabela 1

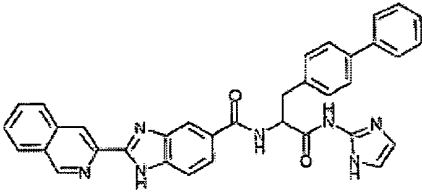
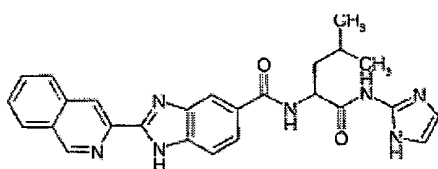
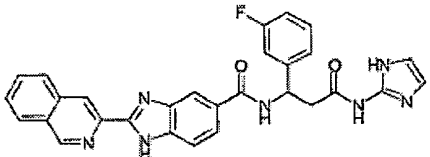
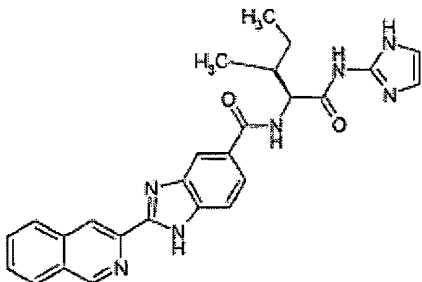
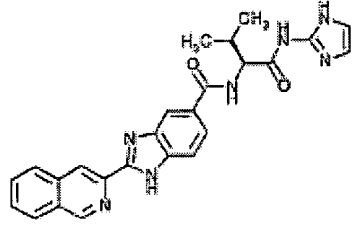
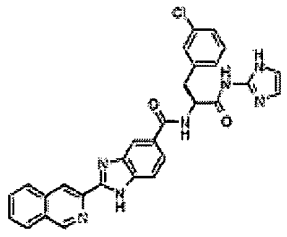
Ex.	Estrutura	Nome
1		(4-Fenil-1H-imidazol-2-il)-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-4-carboxílico,
2		Isobutil-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,
3		(1H-Benzimidazol-2-il)-amida do ácido 2-piridin-2-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,
4		(1H-Benzimidazol-2-il)-amida do ácido 2-naftalen-2-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,
5		Isobutil-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-4-carboxílico,
6		Fenilamida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-4-carboxílico,

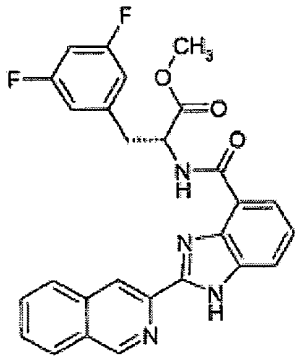
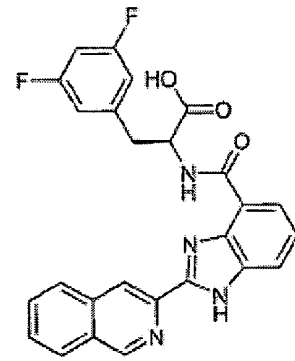
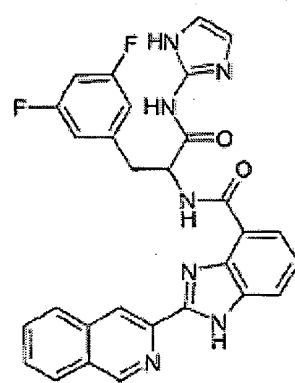
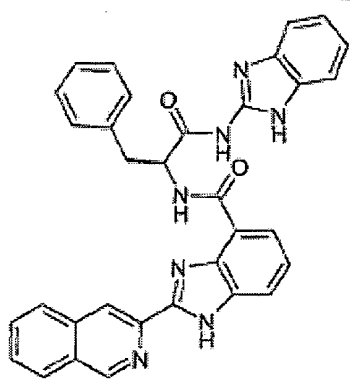
7		Butilamida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-4-carboxílico,
8		[1-Ciclopropil-2-(1H-imidazol-2-ilcarbamoyl)-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,
9		[1-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoyl)-ciclopentil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,
10		[2-(2-Flúor-fenil)-1S-(1H-imidazol-2-ilcarbamoyl)-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,
11		[1S-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoyl)-2-fenil-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,
12		[2-(2-Cloro-fenil)-1S-(1H-imidazol-2-ilcarbamoyl)-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,

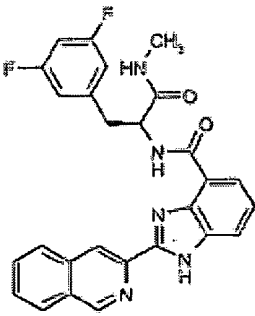
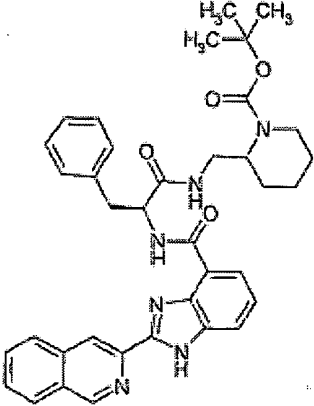
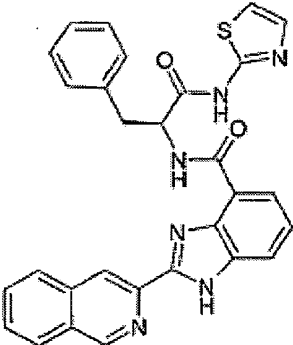
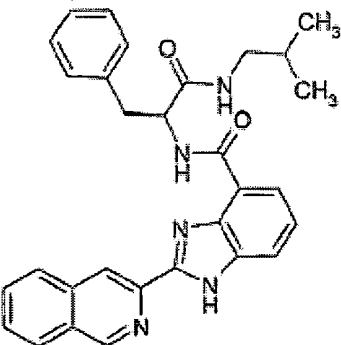
13		[1-(2-Flúor-fenil)-2-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,
14		[1-Bifenil-4-il-2-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,
15		[2-(3,5-Diflúor-fenil)-1S-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,
16		{1R-[(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-metil]-3-fenil-propil}-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,
17		{2-Bifenil-4-il-1-[(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-metil]-etil}-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,
18		[2-(3-Flúor-fenil)-1S-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,

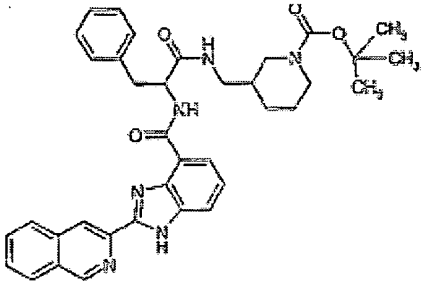
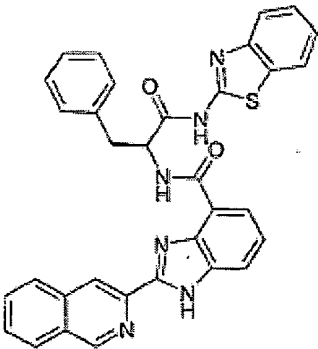
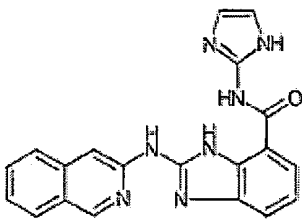
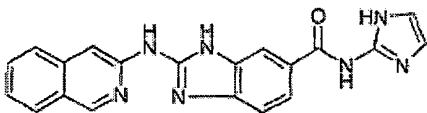
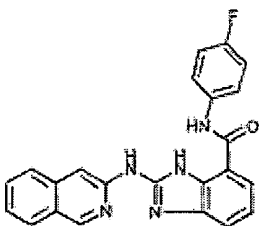
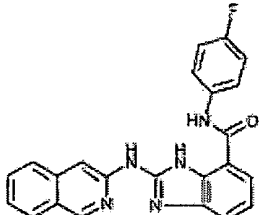
19		[2-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-1S-(4-metóxi-fenil)-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,
20		[2-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-1-fenil-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,
21		[2-(4-Cloro-fenil)-1S-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,
22		[1S-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-2-p-tolil-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,
23		[2-Fenil-1S-(tiazol-2-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,
24		[2-Fenil-1S-(piridin-2-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,

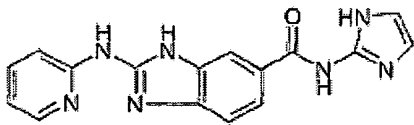
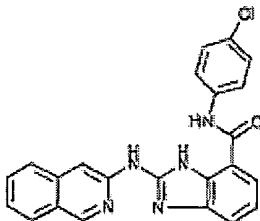
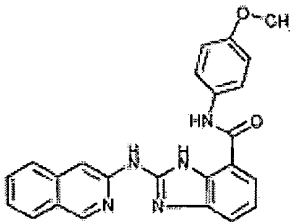
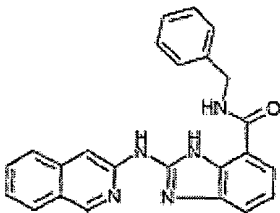
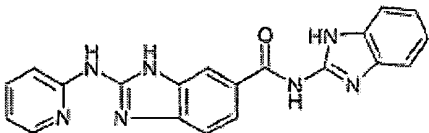
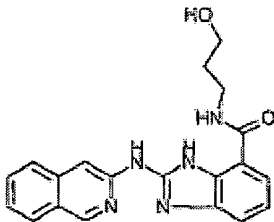
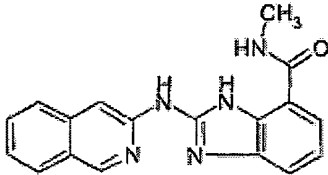
25		[1S-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-2-(3,4,5-trifluor-fenil)-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,
26		[2-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-1-(3-metóxi-fenil)-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,
27		[1S-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-2-(3-trifluor-metil-fenil)-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,
28		[1S-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-3,3-dimetil-butil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,
29		[1S-(1H-Benzimidazol-2-ilcarbamoil)-2-fenil-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,
30		[2-(4-Fluor-fenil)-1S-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico

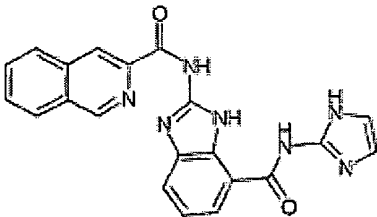
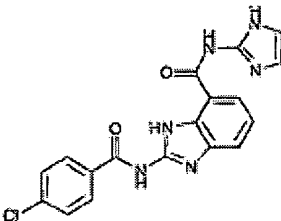
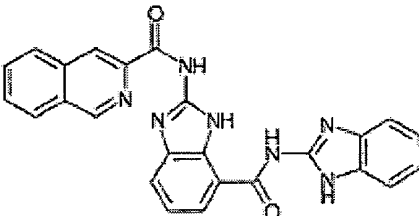
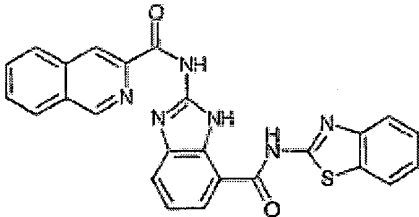
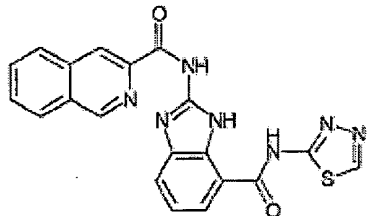
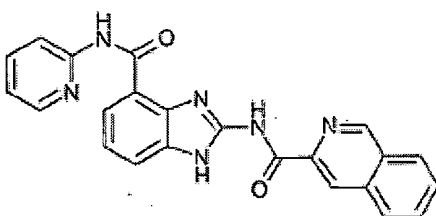
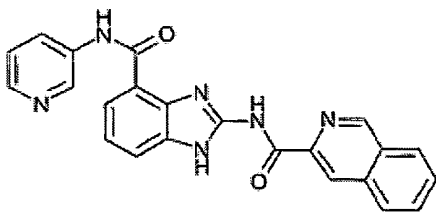
31		[2-Bifenil-4-il-1-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,
32		[1S-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-3-metil-butil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,
33		[1S-(3-Flúor-fenil)-2-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,
34		[1S-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-2-metil-butil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,
35		[1S-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-2-metil-propil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,
36		[2-(3-Cloro-fenil)-1S-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,

37		Éster metílico do ácido 3-(3,5-difluór-fenil)-2S-[(2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-4-carbonil)-amino]-propiônico,
38		Ácido 3-(3,5-difluór-fenil)-2S-[(2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-4-carbonil)-amino]-propiônico,
39		[2-(3,5-Difluór-fenil)-1S-(1H-imidazol-2-ilcarbamoyl)-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-4-carboxílico,
40		[1S-(1H-Benzimidazol-2-ilcarbamoyl)-2-fenil-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-4-carboxílico

41		[2-(3,5-Difluór-fenil)-1S-metilcarbamoil-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-4-carboxílico,
42		Éster <i>terc</i> -butílico do ácido 2S-({2-[(2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-4-carbonil)-amino]-3-fenil-propionilamino}-metil)-piperidino-1-carboxílico,
43		[2-Fenil-1S-(tiazol-2-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-4-carboxílico,
44		(1S-Isobutil-carbamoil-2-fenil-etil)-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-4-carboxílico,

45		Éster terc-butílico do ácido 3-((2S-[(2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-4-carbonil)-amino]-3-fenil-propionilamino)-metil)-piperidino-1-carboxílico,
46		[1S-(Benzotiazol-2-ilcarbamoil)-2-fenil-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-4-carboxílico,
47		(1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-(isoquinolin-3-ilamino)-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,
48		(1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-(isoquinolin-3-ilamino)-3H-benzimidazolo-5-carboxílico,
49		(4-Flúor-fenil)-amida do ácido 2-(isoquinolin-3-ilamino)-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,
50		Fenilamida do ácido 2-(isoquinolin-3-ilamino)-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

51		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2- (piridin-2-ilamino)-3H- benzimidazolo-5- carboxílico,
52		(4-Cloro-fenil)-amida do ácido 2- (isoquinolin-3- ilamino)-3H- benzimidazolo-4- carboxílico,
53		(4-Metóxi-fenil)-amida do ácido 2- (isoquinolin-3- ilamino)-3H- benzimidazolo-4- carboxílico,
54		Benzilamida do ácido 2- (isoquinolin-3- ilamino)-3H- benzimidazolo-4- carboxílico,
55		(1H-Benzimidazol-2-il)- amida do ácido 2- (piridin-2-ilamino)-3H- benzimidazolo-5- carboxílico,
56		(3-Hidróxi-propil)- amida do ácido 2- (isoquinolin-3- ilamino)-3H- benzimidazolo-4- carboxílico,
57		Metilamida do ácido 2- (isoquinolin-3- ilamino)-3H- benzimidazolo-4- carboxílico,

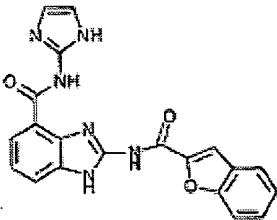
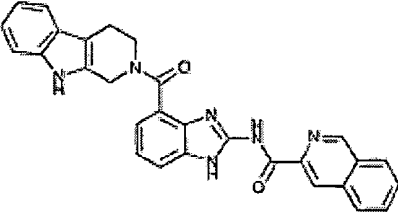
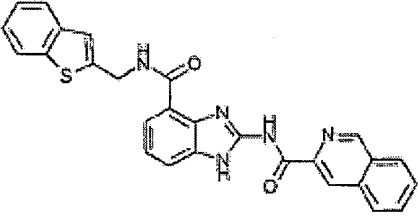
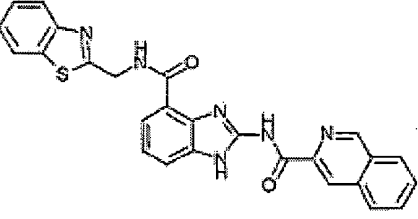
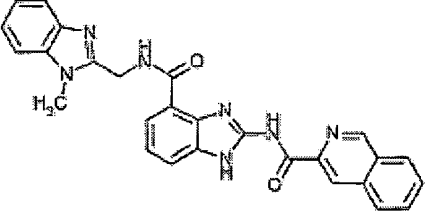
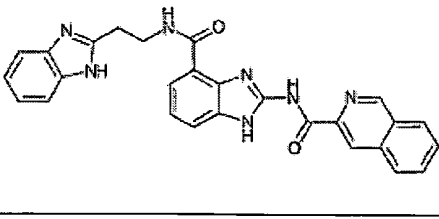
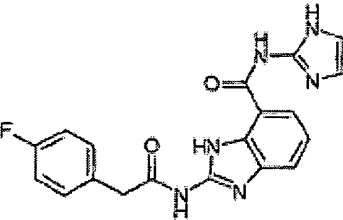
58		[7-(1H-Imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]- amida do ácido isoquinolino-3- carboxílico,
59		(1H-Imidazol-2-yl)- amida do ácido 2-(4- cloro-benzoylamino)-3H- benzimidazol-4- carboxílico,
60		[7-(1H-Benzimidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]- amida do ácido isoquinolino-3- carboxílico,
61		[7-(Benzotiazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]- amida do ácido isoquinolino-3- carboxílico,
62		[7-([1,3,4]Tiadiazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]- amida do ácido isoquinolino-3- carboxílico,
63		[4-(Piridin-2-ylcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]- amida do ácido isoquinolino-3- carboxílico,
64		[4-(Piridin-3-ylcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]- amida do ácido isoquinolino-3- carboxílico,

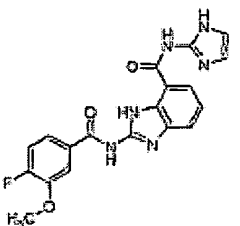
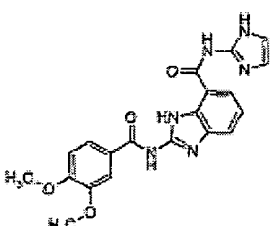
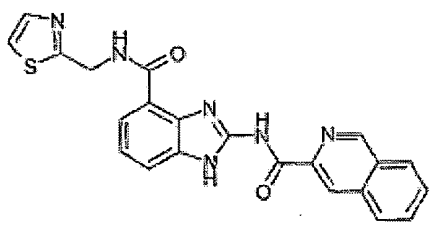
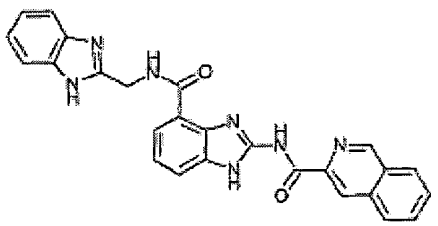
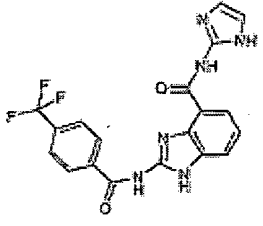
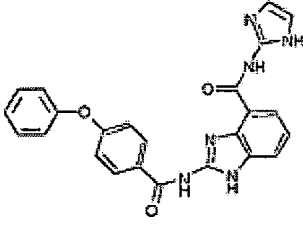
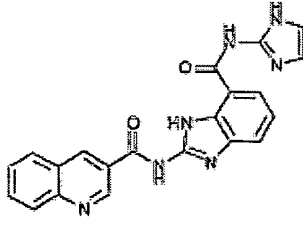
65		(1H-Benzimidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(1H- indol-2-carbonil)- amino]-1H- benzimidazolo-4- carboxílico,
66		[5-(1H-Benzimidazol-2- ilcarbamoil)-1H- benzimidazol-2-il]- amida do ácido isoquinolino-3- carboxílico,
67		[4-(1H-Indazol-5- ilcarbamoil)-1H- benzimidazol-2-il]- amida do ácido isoquinolino-3- carboxílico,
68		[4-(Quinolin-3- ilcarbamoil)-1H- benzimidazol-2-il]- amida do ácido isoquinolino-3- carboxílico,
69		[5-(Benzotiazol-2- ilcarbamoil)-1H- benzimidazol-2-il]- amida do ácido isoquinolino-3- carboxílico,
70		[5-(Tiazol-2- ilcarbamoil)-1H- benzimidazol-2-il]- amida do ácido isoquinolino-3- carboxílico,
71		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2- benzoilamino-3H- benzimidazolo-4- carboxílico,

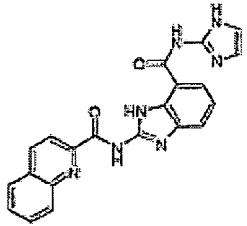
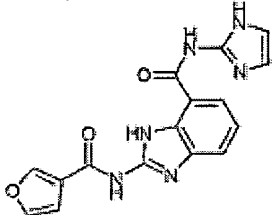
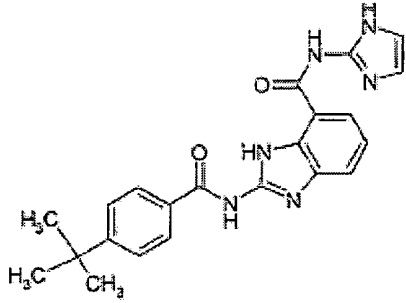
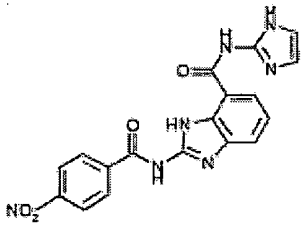
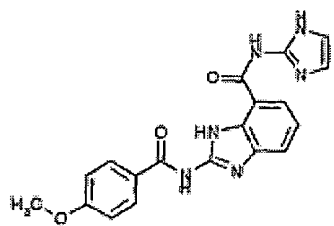
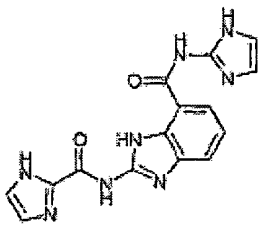
72		{4-[(Furan-2-ilmetil)- carbamoil]-1H- benzimidazol-2-il}- amida do ácido isoquinolino-3- carboxílico,
73		[4-(2-Fenóxi- fenilcarbamoil)-1H- benzimidazol-2-il]- amida do ácido isoquinolino-3- carboxílico,
74		[4-(3-Fenóxi- fenilcarbamoil)-1H- benzimidazol-2-il]- amida do ácido isoquinolino-3- carboxílico,
75		[4-(4-Fenóxi- fenilcarbamoil)-1H- benzimidazol-2-il]- amida do ácido isoquinolino-3- carboxílico,
76		[4-(1S-Fenil- etilcarbamoil)-1H- benzimidazol-2-il]- amida do ácido isoquinolino-3- carboxílico,
77		[4-(1S-Fenil- etilcarbamoil)-1H- benzimidazol-2-il]- amida do ácido isoquinolino-3- carboxílico,
78		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2- [(benzo[b]tiofeno-2- carbonil)-amino]-3H- benzimidazolo-4- carboxílico,

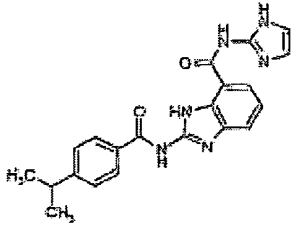
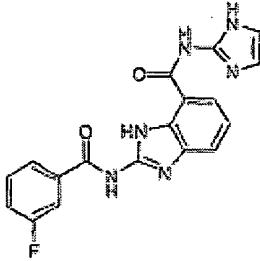
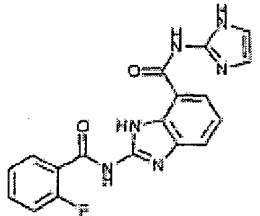
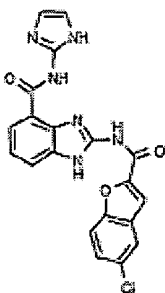
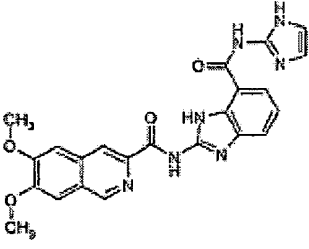
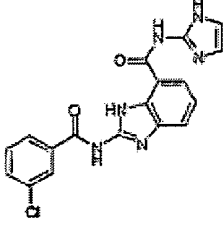
79		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2- [(naftaleno-2- carbonil)-amino]-1H- benzimidazolo-4- carboxílico,
80		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2- [(bifenil-4-carbonil)- amino]-1H- benzimidazolo-4- carboxílico,
81		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(1H- indol-2-carbonil)- amino]-1H- benzimidazolo-4- carboxílico,
82		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-(3,5- difluór-benzoilamino)- 3H-benzimidazolo-4- carboxílico,
83		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-(4- fluór-benzoilamino)-3H- benzimidazolo-4- carboxílico,
84		[4-(2-tiofen-2-il- etilcarbamoil)-1H- benzimidazol-2-il]- amida do ácido isoquinolino-3- carboxílico,

85		(7-Fenilcarbamoil-1H-benzimidazol-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,
86		{4-[(5-Metil-furan-2-ilmetil)-carbamoil]-1H-benzimidazol-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,
87		(7-Benzilcarbamoil-1H-benzimidazol-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,
88		{4-[(Tiofen-2-ilmetil)-carbamoil]-1H-benzimidazol-2-il}-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,
89		(7-Fenetilcarbamoil-1H-benzimidazol-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,
90		(7-Etilcarbamoil-1H-benzimidazol-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,
91		(7-terc-Butilcarbamoil-1H-benzimidazol-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

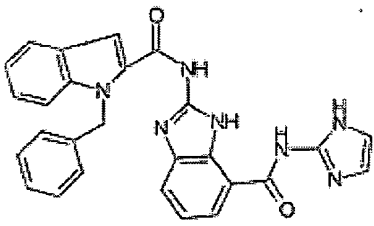
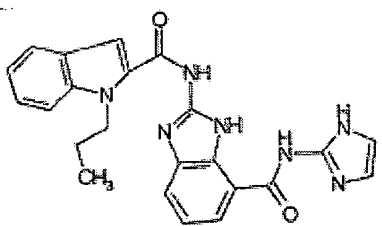
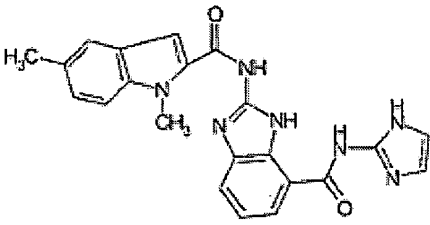
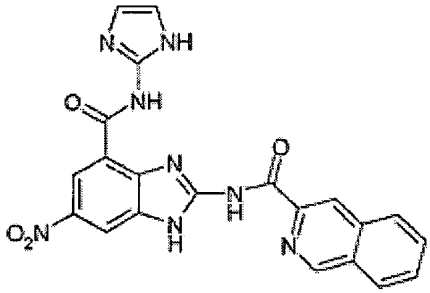
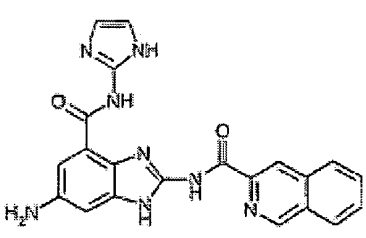
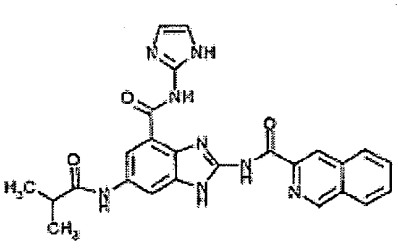
92		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2- [(benzofurano-2- carbonil)-amino]-1H- benzimidazolo-4- carboxílico,
93		[4-(1,3,4,9-Tetraidro- beta-carbolin-2- carbonil)-1H- benzimidazol-2-il]- amida do ácido isoquinolino-3- carboxílico,
94		{4-[(Benzo[b]tiofen-2- ilmetil)-carbamoil]-1H- benzimidazol-2-il}- amida do ácido isoquinolino-3- carboxílico,
95		{4-[(Benzotiazol-2- ilmetil)-carbamoil]-1H- benzimidazol-2-il}- amida do ácido isoquinolino-3- carboxílico,
96		{4-[(1-Metil-1H- benzimidazol-2- ilmetil)-carbamoil]-1H- benzimidazol-2-il}- amida do ácido isoquinolino-3- carboxílico,
97		{4-[2-(1H-Benzimidazol- 2-il)-etilcarbamoil]- 1H-benzimidazol-2-il)- amida do ácido isoquinolino-3- carboxílico,
98		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[2-(4- flúor-fenil)- acetilamino]-3H- benzimidazolo-4- carboxílico,

99		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-(4- flúor-3-metóxi- benzoilamino)-3H- benzimidazolo-4- carboxílico,
100		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-(3,4- dimetóxi-benzoilamino)- 3H-benzimidazolo-4- carboxílico,
101		{4-[(Tiazol-2-ilmetil)- carbamoil]-1H- benzimidazol-2-il}- amida do ácido isoquinolino-3- carboxílico,
102		{4-[(1H-Benzimidazol-2- ilmetil)-carbamoil]-1H- benzimidazol-2-il}- amida do ácido isoquinolino-3- carboxílico,
103		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-(4- trifluormetil- benzoilamino)-1H- benzimidazolo-4- carboxílico,
104		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-(4- fenóxi-benzoilamino)- 1H-benzimidazolo-4- carboxílico,
105		[7-(1H-Imidazol-2- ilcarbamoil)-1H- benzimidazol-2-il]- amida do ácido quinolino-3- carboxílico,

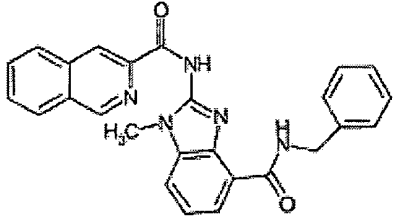
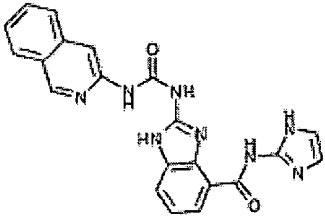
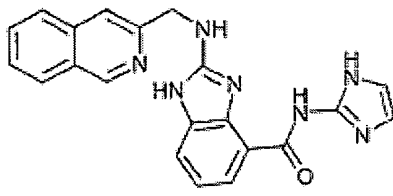
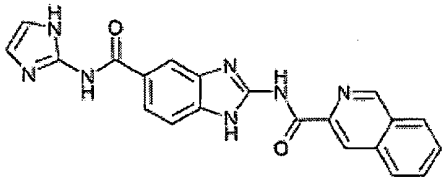
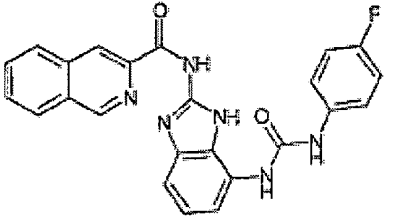
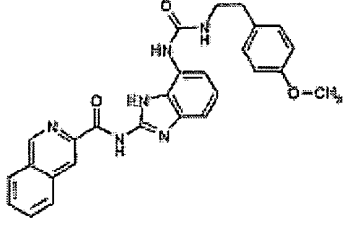
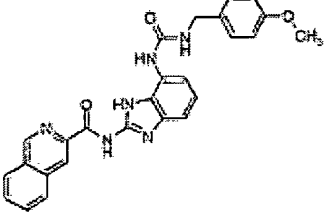
106		[7-(1H-Imidazol-2-ylcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-yl]-amida do ácido quinolino-2-carboxílico,
107		(1H-Imidazol-2-yl)-amida do ácido 2-[(furano-3-carbonil)-amino]-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,
108		(1H-Imidazol-2-yl)-amida do ácido 2-(4-terc-butil-benzoilamino)-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,
109		(1H-Imidazol-2-yl)-amida do ácido 2-(4-nitro-benzoilamino)-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,
110		(1H-Imidazol-2-yl)-amida do ácido 2-(4-metóxi-benzoilamino)-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,
111		(1H-Imidazol-2-yl)-amida do ácido 2-[(1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

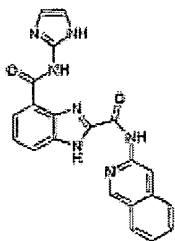
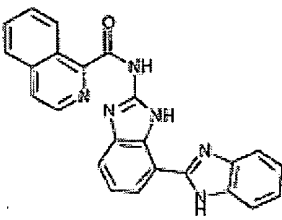
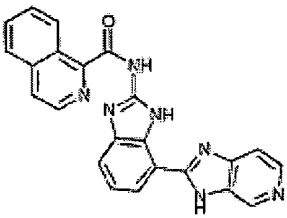
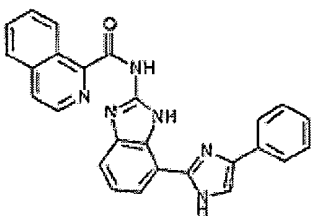
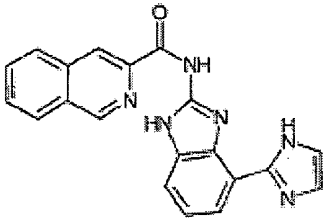
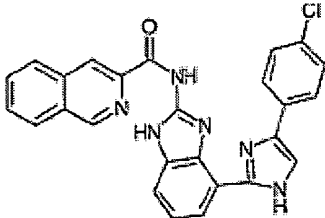
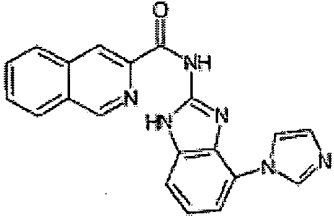
112		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-(4- isopropil- benzoilamino)-3H- benzimidazolo-4- carboxílico,
113		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-(3- flúor-benzoilamino)-3H- benzimidazolo-4- carboxílico,
114		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-(2- flúor-benzoilamino)-3H- benzimidazolo-4- carboxílico,
115		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(5- cloro-benzofurano-2- carbonil)-amino]-1H- benzimidazolo-4- carboxílico,
116		[7-(1H-Imidazol-2- ilcarbamoil)-1H- benzimidazol-2-il]- amida do ácido 6,7- dimetóxi-isoquinolino- 3-carboxílico,
117		[7-(1H-Imidazol-2- ilcarbamoil)-1H- benzimidazol-2-il]- amida do ácido 6,7- dimetóxi-isoquinolino- 3-carboxílico,

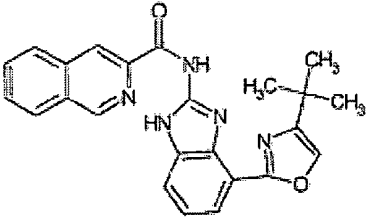
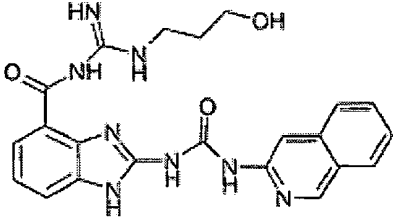
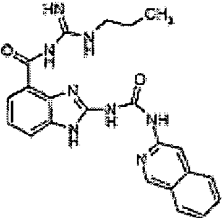
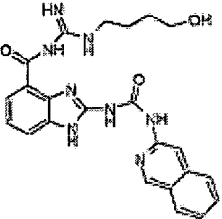
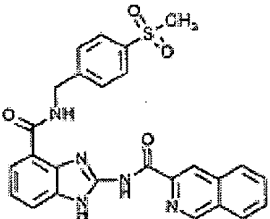
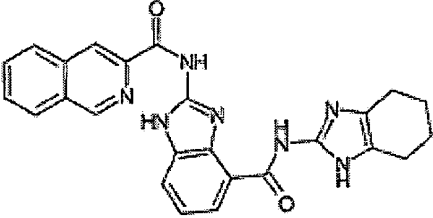
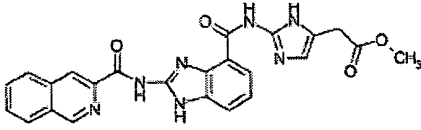
118		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-(2- cloro-benzoilamino)-3H- benzimidazolo-4- carboxílico,
119		[7-(1H-Imidazol-2- ilcarbamoyl)-1H- benzimidazol-2-il]- amida do ácido 1H- indazolo-3-carboxílico,
120		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(1- metil-1H-indol-2- carbonil)-amino]-3H- benzimidazolo-4- carboxílico,
121		[7-(1H-Imidazol-2- ilcarbamoyl)-1H- benzimidazol-2-il]- amida do ácido 1-metil- 1H-indazolo-3- carboxílico,
122		[4-(5-Fenil-1H- imidazol-2- ilcarbamoyl)-1H- benzimidazol-2-il]- amida do ácido isoquinolino-3- carboxílico,
123		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(5- metil-1H-indol-2- carbonil)-amino]-3H- benzimidazolo-4- carboxílico,
124		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(6- fenóxi-piridin-2- carbonil)-amino]-3H- benzimidazolo-4- carboxílico,

125		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(1- benzil-1H-indol-2- carbonil)-amino]-3H- benzimidazolo-4- carboxílico,
126		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(1- propil-1H-indol-2- carbonil)-amino]-3H- benzimidazolo-4- carboxílico,
127		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(1,5- dimetil-1H-indol-2- carbonil)-amino]-3H- benzimidazolo-4- carboxílico,
128		[4-(1H-Imidazol-2- ilcarbamoil)-6-nitro- 1H-benzimidazol-2-il]- amida do ácido isoquinolino-3- carboxílico,
129		[6-Amino-4-(1H- imidazol-2- ilcarbamoil)-1H- benzimidazol-2-il]- amida do ácido isoquinolino-3- carboxílico,
130		[4-(1H-Imidazol-2- ilcarbamoil)-6- isobutirilamino-1H- benzimidazol-2-il]- amida do ácido isoquinolino-3- carboxílico,

131		[6-Benzoilamino-4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,
132		[4-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-6-(3-metil-butirilamino)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico, e
133		[7-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-5-fenilacetilamino-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico.
134		Éster metílico do ácido 1-benzil-2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-1H-benzimidazolo-4-carboxílico
135		[1-Benzil-4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
136		[4-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-1-metil-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico

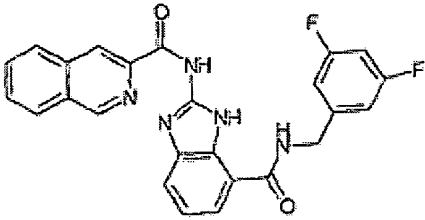
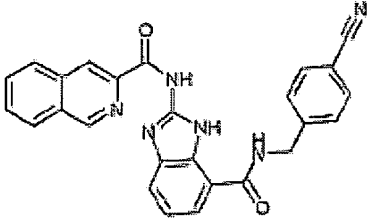
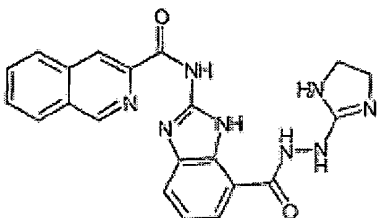
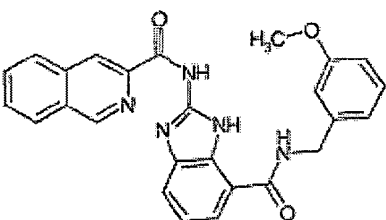
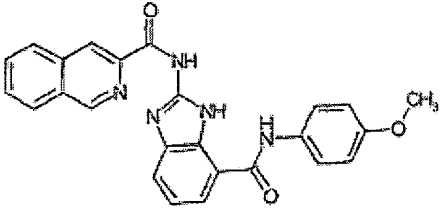
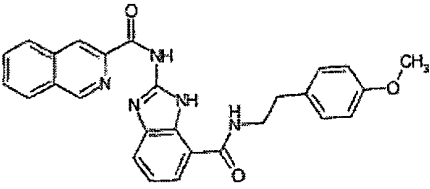
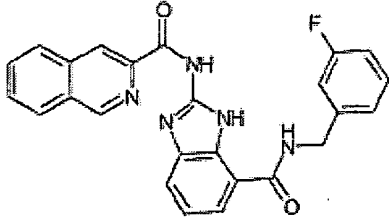
137		(4-Benzil-carbamoil-1-metil-1H-benzimidazol-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
138		(1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-(3-isoquinolin-3-il-ureído)-1H-benzimidazolo-4-carboxílico
139		(1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-[(isoquinolin-3-ilmetil)-amino]-1H-benzimidazolo-4-carboxílico
140		[5-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
141		{7-[3-(4-Flúor-fenil)-ureído]-1H-benzimidazol-2-il}-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
142		(7-{3-[2-(4-Metóxi-fenil)etil]-ureído}-1H-benzimidazol-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
143		{7-[3-(4-Metóxi-benzil)-ureído]-1H-benzimidazol-2-il}-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico

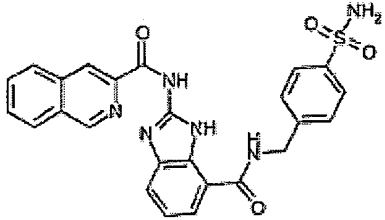
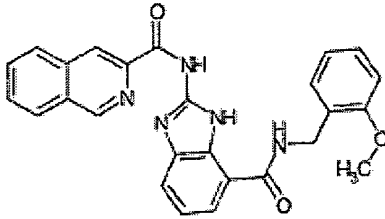
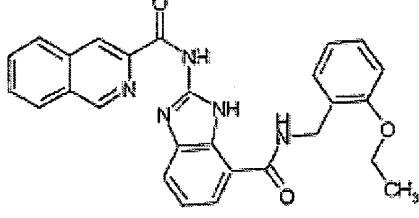
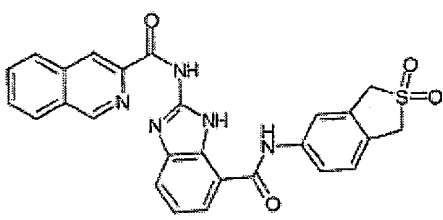
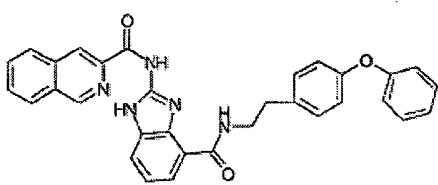
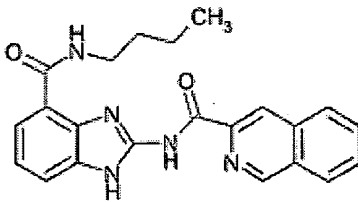
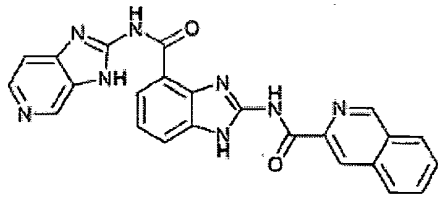
144		4-[(1H-Imidazol-2-il)-amido] 2-isoquinolin-3-ilamida do ácido 1H-benzimidazolo-2,4-dicarboxílico
145		(1H,3'H-[2,4']bibenzimidazolil-2'-il)-amida do ácido isoquinolino-1-carboxílico
146		[7-(3H-Imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-1-carboxílico
147		[7-(4-Fenil-1H-imidazol-2-il)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-1-carboxílico
148		[4-(1H-Imidazol-2-il)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
149		{4-[4-(4-Cloro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
150		(4-Imidazol-1-il-1H-benzimidazol-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico

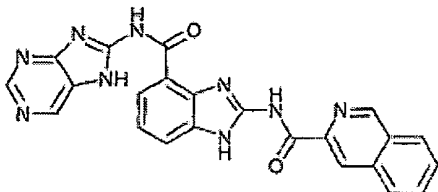
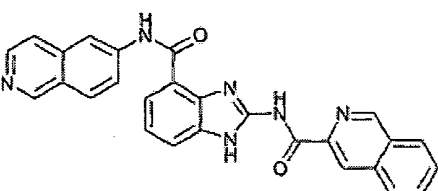
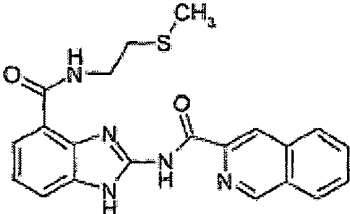
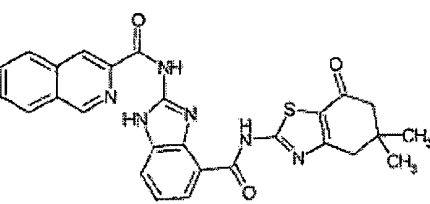
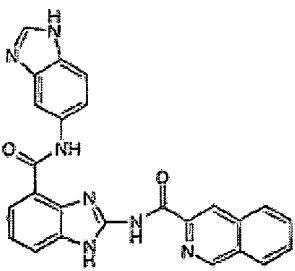
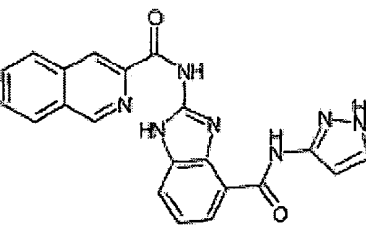
151		[4-(4- <i>terc</i> -Butil-oxazol-2-il)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
152		1-{4-[N'-(3-Hidróxi-propil)-guanidino-carbonil]-1H-benzimidazol-2-il}-3-isoquinolin-3-il-uréia
153		1-Isoquinolin-3-il-3-[4-(N'-propil-guanidino-carbonil)-1H-benzimidazol-2-il]-uréia
154		1-{4-[N'-(4-Hidróxi-butil)-guanidino-carbonil]-1H-benzimidazol-2-il}-3-isoquinolin-3-il-uréia
155		[4-(4-Metano-sulfonil-benzil-carbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
156		[4-(4,5,6,7-Tetraidro-1H-benzimidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
157		Éster metílico do ácido [2-({2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-1H-benzimidazol-4-carbonil)-amino]-3H-imidazol-4-il]-acético

158		Ácido [2-({2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-1H-benzimidazol-4-carbonil}-amino)-3H-imidazol-4-il]-acético
159		(4-{5-[(Metóxi-metil-carbamoil)-metil]-1H-imidazol-2-ilcarbamoil}-1H-benzimidazol-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
160		[4-(5-Isopropil-1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
161		[4-(4-Flúor-fenil-carbamoil)1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
162		{4-[1-(4-Metano-sulfonil-fenil)-etil-carbamoil]-1H-benzimidazol-2-il}-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
163		[4-(3-Metano-sulfonil-fenil-carbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico

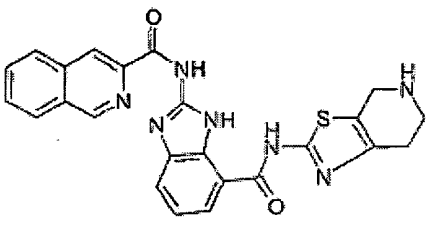
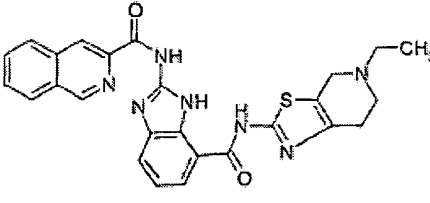
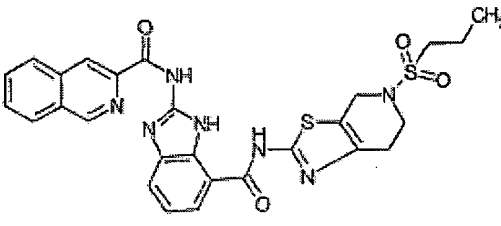
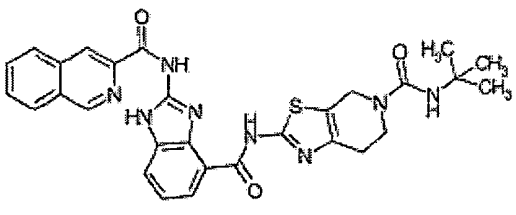
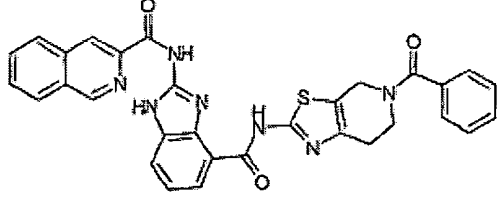
164		[7-(4-Trifluór-metóxi-benzil-carbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
165		[7-(4-Metóxi-benzil-carbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
166		[7-(4-Metil-benzil-carbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
167		[7-(4-Flúor-benzil-carbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
168		[7-(4-Cloro-benzil-carbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
169		[7-(3-Trifluór-metil-benzil-carbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
170		[7-(3-Flúor-4-trifluór-metil-benzil-carbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico

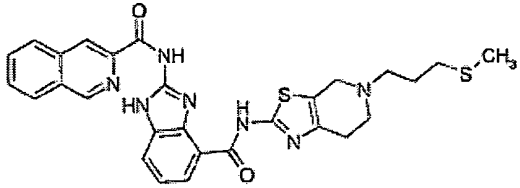
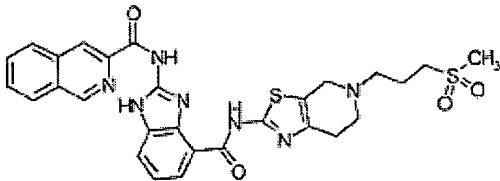
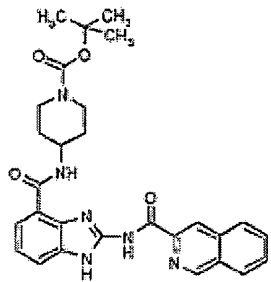
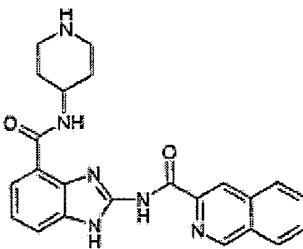
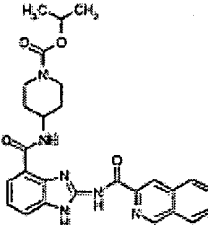
171		[7-(3,5-Difluór-benzil-carbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
172		[7-(4-Ciano-benzilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
173		{7-(N'-(4,5-Diidro-1H-imidazol-2-il)-hidrazino-carbonil)-1H-benzimidazol-2-il}-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
174		[7-(3-Metóxi-benzilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
175		[7-(4-Metóxi-fenilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
176		{7-[2-(4-Metóxi-fenil)-etilcarbamoil]-1H-benzimidazol-2-il}-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
177		(7-(3-Flúor-benzil-carbamoil)-1H-benzimidazol-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico

178		[7-(4-Sulfamoyl-benzil-carbamoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
179		[7-(2-Metóxi-benzil-carbamoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
180		[7-(2-Etóxi-benzil-carbamoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
181		[7-(2,2-Dioxo-1,3-diidro-benzo[c]tiofen-5-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-yl]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
182		{4-[2-(4-Fenóxi-fenil)-etilcarbamoil]-1H-benzimidazol-2-yl}-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
183		(4-Butil-carbamoyl-1H-benzimidazol-2-yl)-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
184		[4-(3H-Imidazo[4,5-c]piridin-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-yl]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico

185		[4-(7H-Purin-8-ylcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
186		[4-(Isoquinolin-6-ylcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
187		[4-(2-Metil-sulfaniletilcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
188		[4-(5,5-Dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
189		[4-(1H-Benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
190		[4-(1H-Pirazol-3-ylcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico

191		[4-(2-Amino-pirimidin-4-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
192		[4-(4-terc-Butil-1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
193		[4-(4,5-Dimetil-1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
194		[4-(5-Etil-1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
195		[4-(5-Adamantan-1-il-1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
196		[4-(5-Benzil-1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
197		Éster terc-butílico do ácido 2-({2-[(isoquinolino-3-carbonil)-.amino]-3H-benzimidazol-4-

		carbonil)-amino)-6,7-diidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridino-5-carboxílico
198		[7-(4,5,6,7-Tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
199		[7-(5-Etil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
200		{7-[5-(Propano-1-sulfonil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil]-1H-benzimidazol-2-il}-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
201		[4-(5-terc-Butilcarbamoil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
202		[4-(5-Benzoil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico

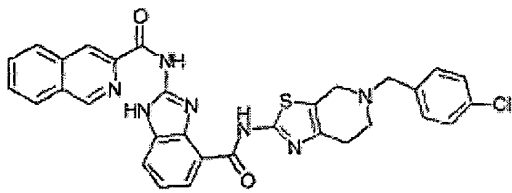
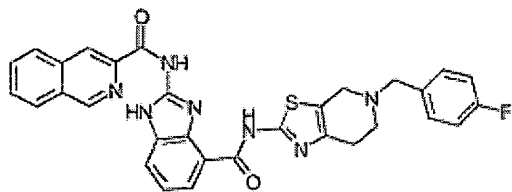
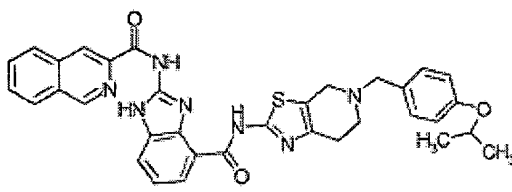
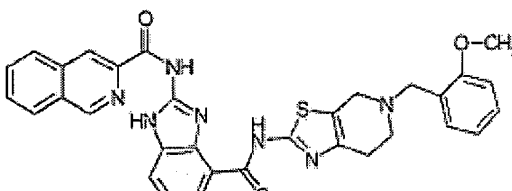
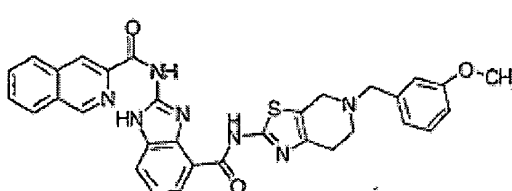
203		{4-[5-(3-Metilsulfanil-propil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil]-1H-benzimidazol-2-il}-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
204		{4-[5-(3-Metano-sulfonil-propil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil]-1H-benzimidazol-2-il}-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
205		Éster terc-butílico do ácido 4-({2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-1H-benzimidazol-4-carbonil}-amino)-piperidino-1-carboxílico
206		[4-(Piperidin-4-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
207		Éster isopropílico do ácido 4-({2-[Isoquinolino-3-carbonil)-amino]-1H-benzimidazol-4-carbonil}-amino)-piperidino-1-carboxílico

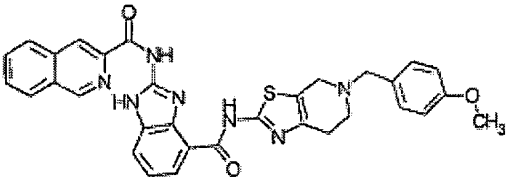
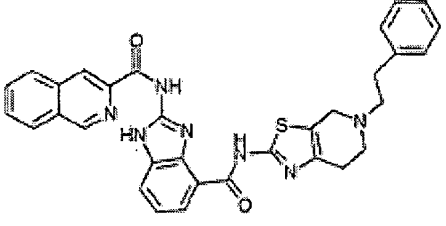
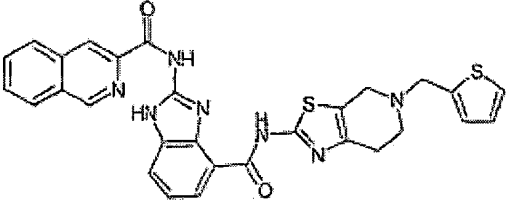
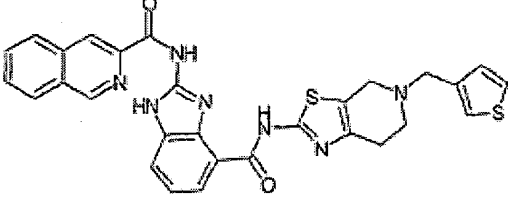
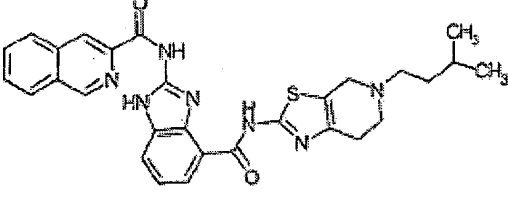
208		[7-(5-Metano-sulfonil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
209		[7-(5-Benzil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
210		[4-(4,5,6,7-Tetraidro-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
211		[4-(6-Metil-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
212		[4-(5-Metil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
213		[4-(5-Ciclopentilmetil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico

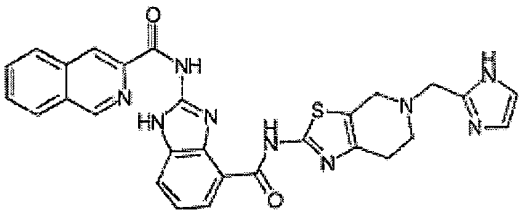
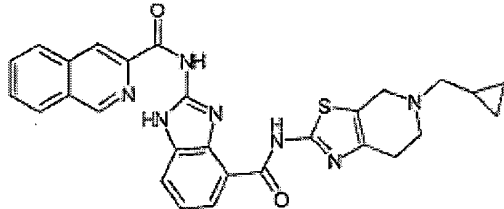
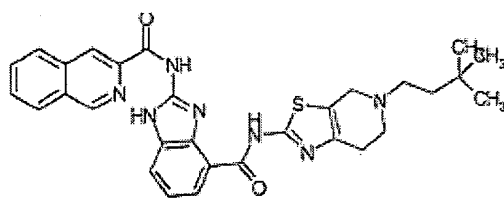
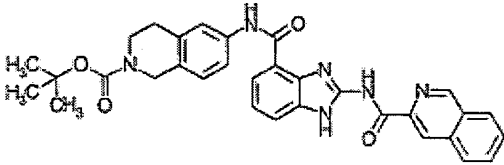
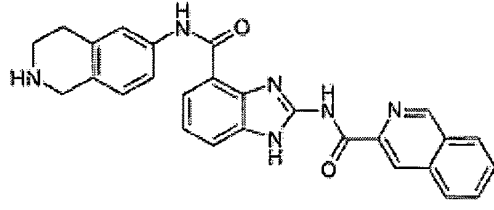
214		[4-(5-Piridin-3-ilmetil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
215		(4-(5-Ciclo-hexilmetil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
216		[4-(5-Furan-3-ilmetil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo(5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
217		Éster terc-butílico do ácido 3-[(2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-1H-benzimidazol-4-carbonil)-amino)-metil]-piperidino-1-carboxílico
218		Éster terc-butílico do ácido 4-[(2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-1H-benzimidazol-4-carbonil)-amino)-metil]-piperidino-1-carboxílico
219		{4-[(Piperidin-3-ilmetil)-carbamoil]-1H-benzimidazol-2-il}-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico

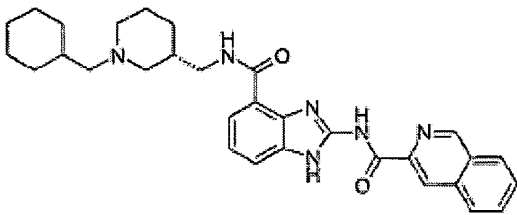
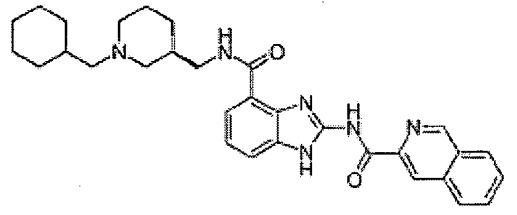
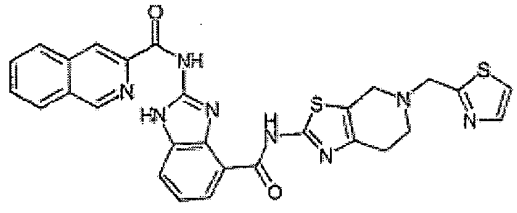
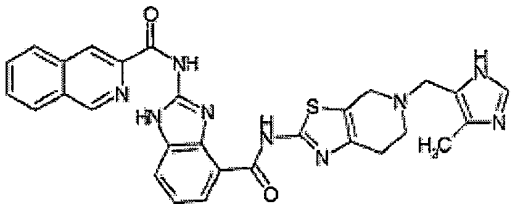
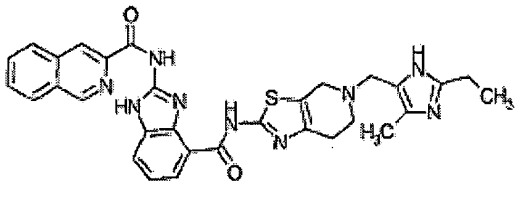
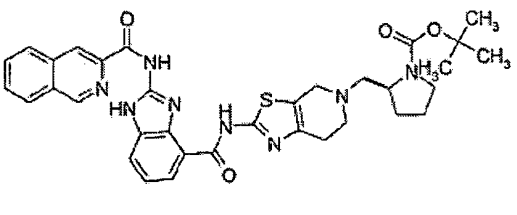
220		{4-((Piperidin-4-ilmetil)-carbamoil)-1H-benzimidazol-2-il}-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
221		{4-[5-(1-Metil-1H-pirrol-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil]-1H-benzimidazol-2-il}-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
222		[4-(5-Propil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
223		{4-[5-(2-Etilbutil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil]-1H-benzimidazol-2-il}-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
224		[4-(5-Isobutil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
225		{4-[(1-Ciclo-hexil-metil-piperidin-3-ilmetil)-carbamoil]-1H-benzimidazol-2-il}-amida do ácido isoquinolino-3-

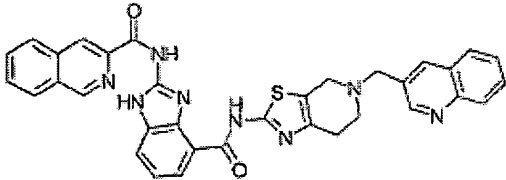
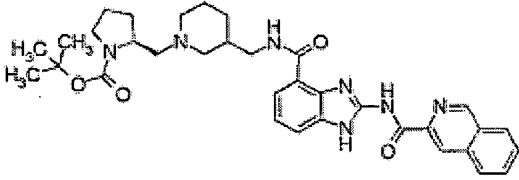
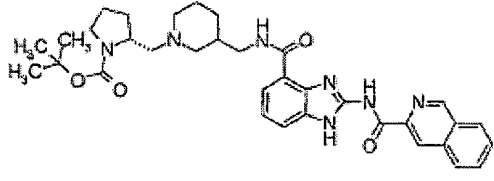
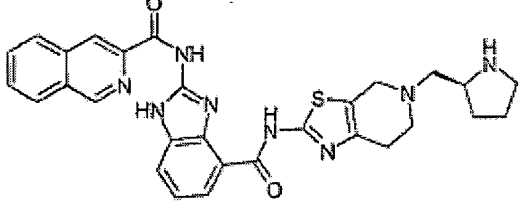
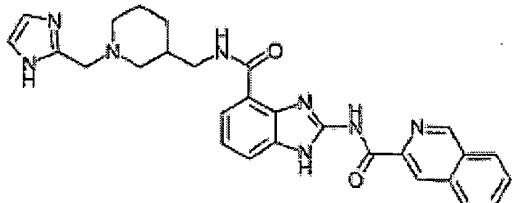
		carboxílico
226		{4-[(1-Ciclo-hexil-metil-piperidin-4-ilmetil)-carbamoil]-1H-benzimidazol-2-il}-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
227		Éster terc-butílico do ácido 3[2-({2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-1H-benzimidazol-4-carbonil}-amino)-etil]-piperidino-1-carboxílico
228		Éster terc-butílico do ácido 4-[2-({2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-1H-benzimidazol-4-carbonil}-amino)-etil]-piperidino-1-carboxílico
229		[4-(2-Piperidin-3-il-etilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
230		[4-(2-Piperidin-4-il-etilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
231		(4-[5-(2,4-Dimetóxi-benzil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil]-1H-benzimidazol-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico

232		(4-[5-(4-Cloro-benzil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil]-1H-benzimidazol-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
233		{4-[5-(4-Flúor-benzil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil]-1H-benzimidazol-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
234		{4-[5-(4-Isopropóxi-benzil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil]-1H-benzimidazol-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
235		{4-[5-(2-Metóxi-benzil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil]-1H-benzimidazol-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
236		{4-[5-(3-Metóxi-benzil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil]-1H-benzimidazol-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico

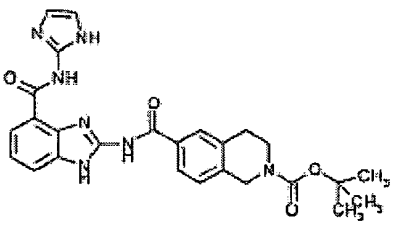
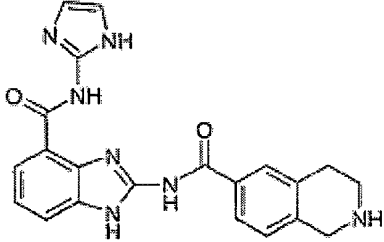
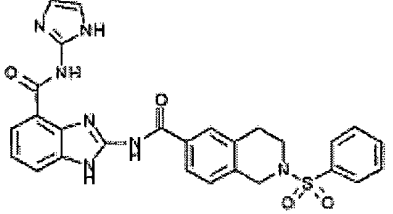
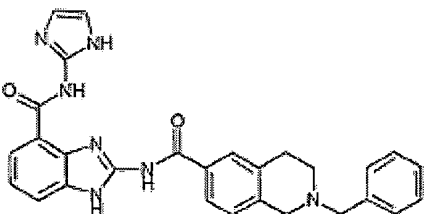
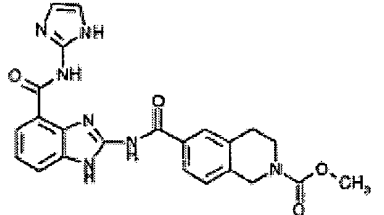
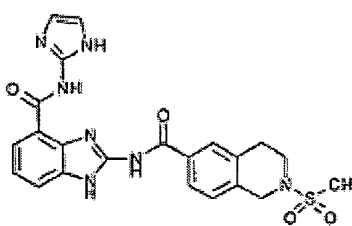
237		{4-[5-(4-Metóxi-benzil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil]-1H-benzimidazol-2-il}-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
238		[4-(5-Fenetil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
239		[4-(5-Tiofen-2-ilmetil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
240		[4-(5-Tiofen-3-ilmetil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
241		{4-[5-(3-Metil-butil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil]-1H-benzimidazol-2-il}-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico

		isoquinolino-3-carboxílico
248		{4-[5-(1H-Imidazol-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil]-1H-benzimidazol-2-il}-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
249		[4-(5-Ciclopropilmetil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
250		{4-[5-(3,3-Dimetilbutil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil]-1H-benzimidazol-2-il}-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
251		Éster <i>terc</i> -butílico do ácido 6-({2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-1H-benzimidazol-4-carbonil}-amino)-3,4-diidro-1H-isoquinolino-2-carboxílico
252		[4-(1,2,3,4-Tetraidro-isoquinolin-6-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico

253		{4-[(1-Ciclohexilmetil-piperidin-3S-ilmetil)-carbamoil]-1H-benzimidazol-2-il}-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
254		{4-[(1-Ciclohexilmetil-piperidin-3R-ilmetil)-carbamoil]-1H-benzimidazol-2-il}-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
255		[4-(5-Tiazol-2-ilmetil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
256		{4-[5-(5-Metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil]-1H-benzimidazol-2-il}-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
257		{4-[5-(2-etil-5-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil]-1H-benzimidazol-2-il}-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
258		Éster terc-butílico do ácido 2S-[2-({2-[(Isoquinolino-3-carbonil)-amino]-1H-benzimidazol-4-carbonil}-amino)-6,7-

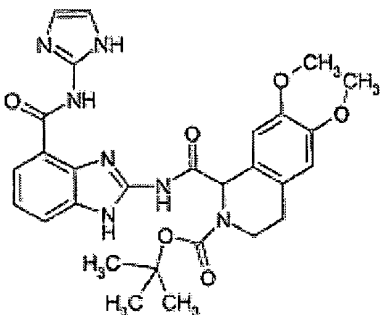
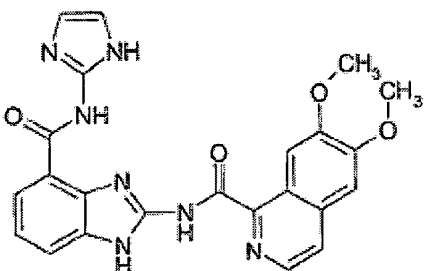
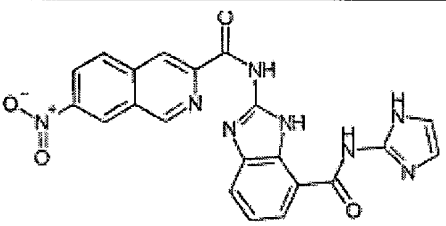
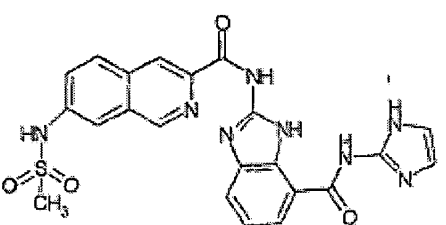
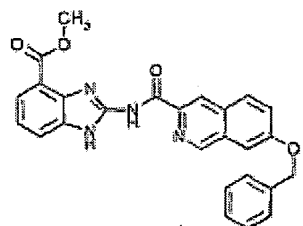
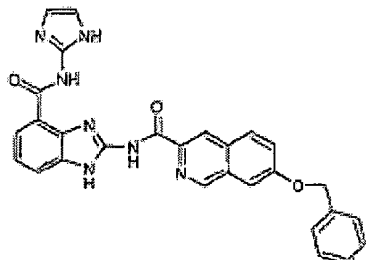
		diidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-ilmetil]-pirrolidino-1-carboxílico
259		[4-(5-Quinolin-3-ilmetil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
260		Éster terc-butílico do ácido 2S-{3-[(2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-1H-benzimidazolo-4-carbonil)-amino)-metil]-piperidin-1-ilmetil}-pirrolidino-1-carboxílico
261		Éster terc-butílico do ácido 2R-{3-[(2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-1H-benzimidazolo-4-carbonil)-amino)-metil]-piperidin-1-ilmetil}-pirrolidino-1-carboxílico
262		[4-(5-Pirrolidin-2S-ilmetil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
263		(4-{[1-(1H-Imidazol-2-ilmetil)-piperidin-3-ilmetil]-carbamoil}-1H-benzimidazol-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-

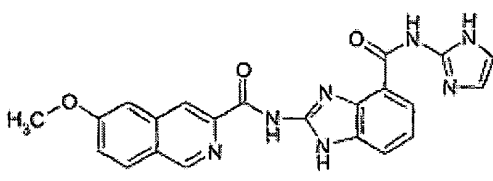
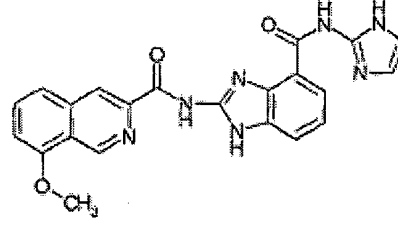
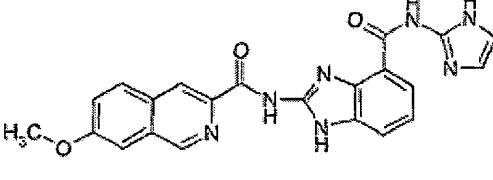
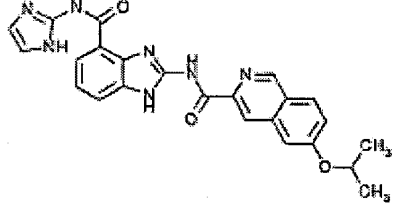
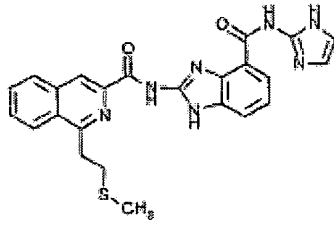
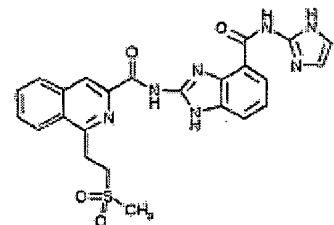
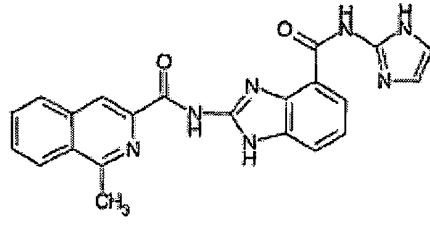
		carboxílico
264		(4-{[1-(1-Metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-piperidin-3-ilmetil]-carbamoil}-1H-benzimidazol-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
265		(4-{[1-(1H-Imidazol-4-ilmetil)-piperidin-3-ilmetil]-carbamoil}-1H-benzimidazol-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
266		{7-[(4-Fluór-benzil)-metil-carbamoil]-1H-benzimidazol-2-il}-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
267		(4-Dibenzil-carbamoil-1H-benzimidazol-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
268		[4-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido 1-oxo-1,2-diidro-isoquinolino-3-carboxílico
269		Éster terc-butílico do ácido 6-(4-metóxi-carbonil-1H-benzimidazol-2-ilcarbamoil)-3,4-diidro-1H-isoquinolino-2-carboxílico

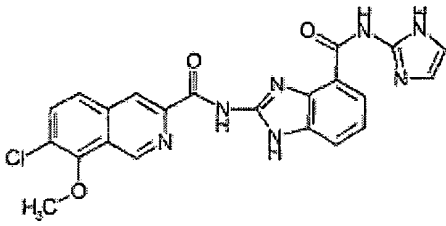
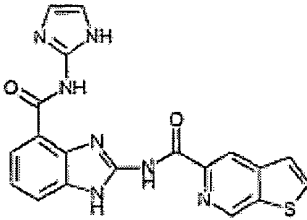
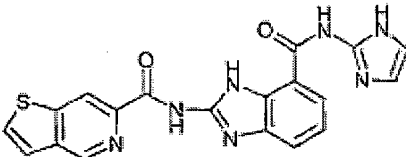
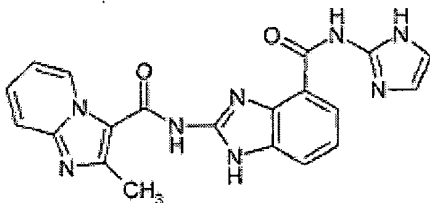
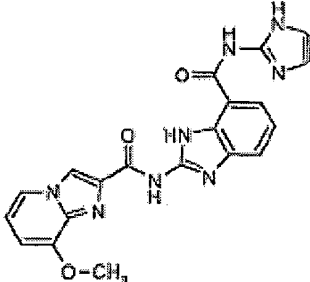
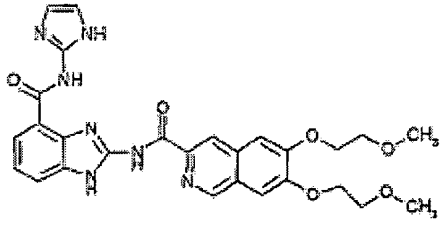
270		Éster terc-butílico do ácido 6-[4-(1H-imidazol-2-ylcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-ylcarbamoil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolino-2-carboxílico
271		[4-(1H-Imidazol-2-ylcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-yl]-amida do ácido 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolino-6-carboxílico
272		[4-(1H-Imidazol-2-ylcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-yl]-amida do ácido 2-benzeno-sulfonil-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolino-6-carboxílico
273		[4-(1H-Imidazol-2-ylcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-yl]-amida do ácido 2-benzil-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolino-6-carboxílico
274		Éster metílico do ácido 6-[4-(1H-imidazol-2-ylcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-ylcarbamoil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolino-2-carboxílico
275		[4-(1H-Imidazol-2-ylcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-yl]-amida do ácido 2-metano-sulfonil-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolino-6-carboxílico

276		Éster etílico do ácido 6-[4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-ilcarbamoil]-3,4-diidro-1H-isoquinolino-2-carboxílico
277		Éster propílico do ácido 6-[4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-ilcarbamoil]-3,4-diidro-1H-isoquinolino-2-carboxílico
278		Ester isobutílico do ácido 6-[4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-ilcarbamoil]-3,4-diidro-1H-isoquinolino-2-carboxílico
279		Éster isopropílico do ácido 6-[4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-ilcarbamoil]-3,4-diidro-1H-isoquinolino-2-carboxílico
280		Éster butílico do ácido 6-[4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-ilcarbamoil]-3,4-diidro-1H-isoquinolino-2-carboxílico
281		Éster terc-butílico do ácido 3S-[4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-ilcarbamoil]-3,4-diidro-1H-isoquinolino-2-carboxílico

282		[4-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolino-3S-carboxílico
283		[4-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido 2-metano-sulfonil-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolino-3S-carboxílico
284		[4-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido 2-etil-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolino-3S-carboxílico
285		Éster terc-butílico do ácido 3S-[4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-ilcarbamoil]-1,3,4,9-tetraidro-beta-carbolino-2-carboxílico
286		Éster terc-butílico do ácido 3S-[4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-ilcarbamoil]-1-fenil-1,3,4,9-tetraidro-beta-carbolino-2-carboxílico
287		[4-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido 2,3,4,9-tetraidro-1H-beta-carbolino-3-carboxílico

288		Éster terc-butílico do ácido 1-[4-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-ylcarbamoyl]-6,7-dimetóxi-3,4-diidro-1H-isoquinolino-2-carboxílico
289		[4-(1H-Imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-amida do ácido 6,7-dimetóxi-isoquinolino-1-carboxílico
290		[7-(1H-Imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-amida do ácido 7-nitro-isoquinolino-3-carboxílico
291		[7-(1H-Imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-amida do ácido 7-metano-sulfonilamino-isoquinolino-3-carboxílico
292		Éster metílico do ácido 2-[(7-benzilóxi-isoquinolino-3-carbonil)-amino]-1H-benzimidazolo-4-carboxílico
293		[4-(1H-Imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-amida do ácido 7-benzilóxi-isoquinolino-3-carboxílico

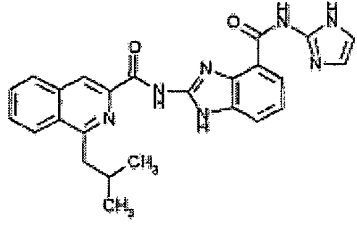
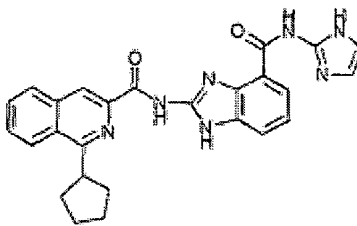
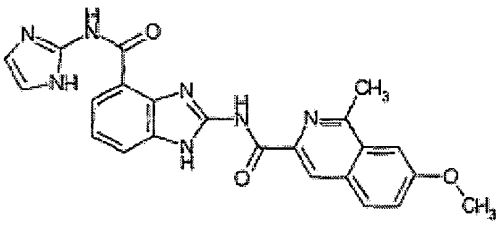
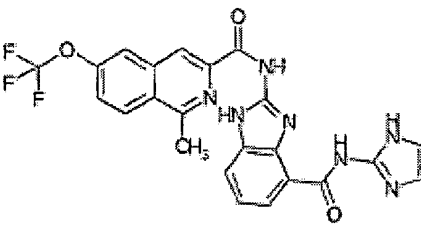
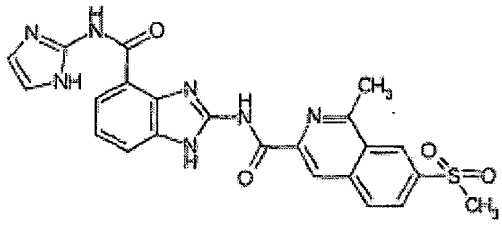
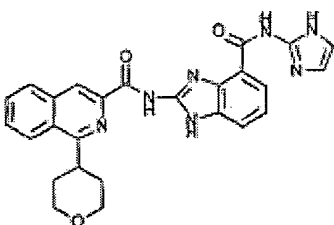
294		[4-(1H-Imidazol-2-ylcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-yl]-amida do ácido 6-metóxi-isoquinolino-3-carboxílico
295		[4-(1H-Imidazol-2-ylcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-yl]-amida do ácido 8-metóxi-isoquinolino-3-carboxílico
296		[4-(1H-Imidazol-2-ylcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-yl]-amida do ácido 7-metóxi-isoquinolino-3-carboxílico
297		[4-(1H-Imidazol-2-ylcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-yl]-amida do ácido 6-isopropóxi-isoquinolino-3-carboxílico
298		[4-(1H-Imidazol-2-ylcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-yl]-amida do ácido 1-(2-metilsulfanil-etil)-isoquinolino-3-carboxílico
299		[4-(1H-Imidazol-2-ylcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-yl]-amida do ácido 1-(2-metano-sulfonil-etil)-isoquinolino-3-carboxílico
300		[4-(1H-Imidazol-2-ylcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-yl]-amida do ácido 1-metil-isoquinolino-3-carboxílico

301		[4-(1H-Imidazol-2-ylcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-yl]-amida do ácido 7-cloro-8-metóxi-isoquinolino-3-carboxílico
302		[4-(1H-Imidazol-2-ylcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-yl]-amida do ácido tieno[2,3-c]piridino-5-carboxílico
303		[7-(1H-Imidazol-2-ylcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-yl]-amida do ácido tieno[3,2-c]piridino-6-carboxílico
304		(1H-Imidazol-2-yl)-amida do ácido 2-[(2-metil-imidazo[1,2-a]piridino-3-carbonil)-amino]-1H-benzimidazolo-4-carboxílico
305		(1H-Imidazol-2-yl)-amida do ácido 2-[(8-metóxi-imidazo[1,2-a]piridino-2-carbonil)-amino]-3H-benzimidazolo-4-carboxílico
306		[4-(1H-Imidazol-2-ylcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-yl]-amida do ácido 6,7-Bis-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolino-3-carboxílico

307		[4-(1H-Imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-amida do ácido cinolino-3-carboxílico
308		[4-(1H-Imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-amida do ácido quinoxalino-2-carboxílico
309		(1H-Imidazol-2-yl)-amida do ácido 2-[(6-bromo-piridino-2-carbonil)-amino]-1H-benzimidazolo-4-carboxílico
310		[4-(1H-Imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-amida do ácido [1,8]naftiridino-2-carboxílico
311		[4-(1H-Imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-amida do ácido isoquinolino-1-carboxílico
312		[4-(1H-Imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-amida do ácido 6,7-dimetóxi-isoquinolino-3-carboxílico
313		(1H-Imidazol-2-yl)-amida do ácido 2-(4-ciano-benzilamino)-1H-benzimidazolo-4-carboxílico

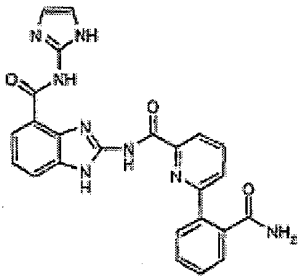
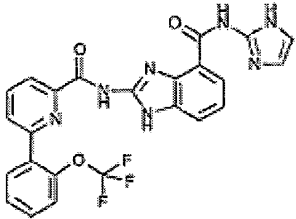
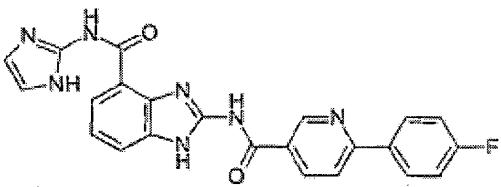
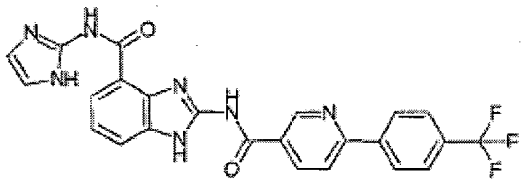
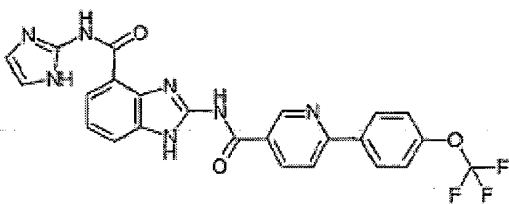
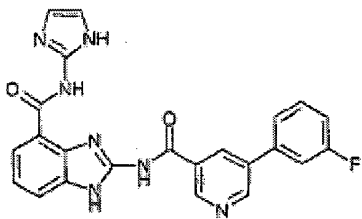
314		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(6- ciano-piridino-3- carbonil)-amino]-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
315		[4-(1H-Imidazol-2- ilcarbamoil)-1H- benzimidazol-2-il]- amida do ácido isoquinolino-5- carboxílico
316		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(2,6- dimetóxi-pirimidino-4- carbonil)-amino]-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
317		[4-(1H-Imidazol-2- ilcarbamoil)-1H- benzimidazol-2-il]- amida do ácido 6- benzilóxi-isoquinolino- 3-carboxílico
318		[4-(1H-Imidazol-2- ilcarbamoil)-1H- benzimidazol-2-il]- amida do ácido 2,3- diidro- [1,4]dioxino[2,3-g]- isoquinolino-8- carboxílico
319		[4-(1H-Imidazol-2- ilcarbamoil)-1H- benzimidazol-2-il]- amida do ácido [1,3]dioxolo[4,5- g]isoquinolino-7- carboxílico

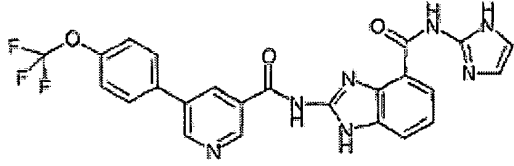
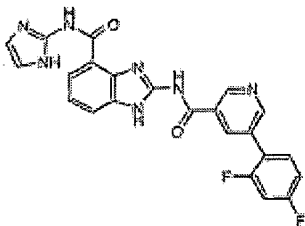
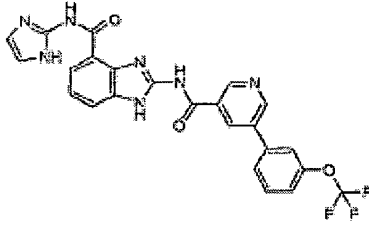
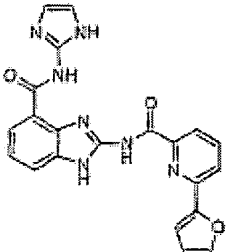
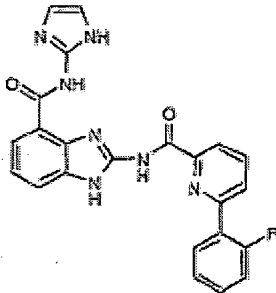
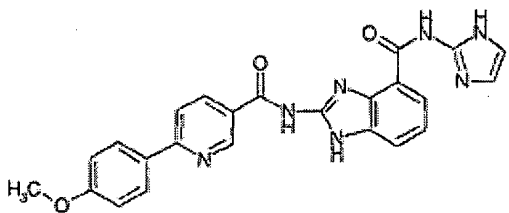
320		[4-(1H-Imidazol-2-ylcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-yl]-amida do ácido 6-ciclopentilóxi-isoquinolino-3-carboxílico
321		[4-(1H-Imidazol-2-ylcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-yl]-amida do ácido 1-ciclopentilmetil-7-metóxi-isoquinolino-3-carboxílico
322		[4-(1H-Imidazol-2-ylcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-yl]-amida do ácido 1-isopropil-isoquinolino-3-carboxílico
323		[4-(1H-Imidazol-2-ylcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-yl]-amida do ácido 6-etóxi-isoquinolino-3-carboxílico
324		[4-(1H-Imidazol-2-ylcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-yl]-amida do ácido 6-butóxi-isoquinolino-3-carboxílico
325		[4-(1H-Imidazol-2-ylcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-yl]-amida do ácido 1-propil-isoquinolino-3-carboxílico
326		[4-(1H-Imidazol-2-ylcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-yl]-amida do ácido 1-butil-isoquinolino-3-carboxílico

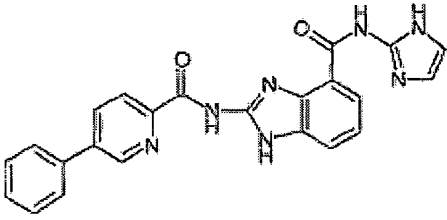
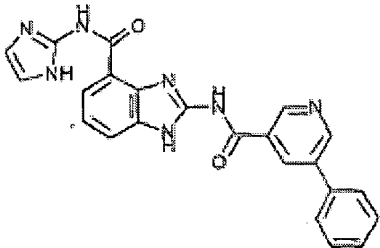
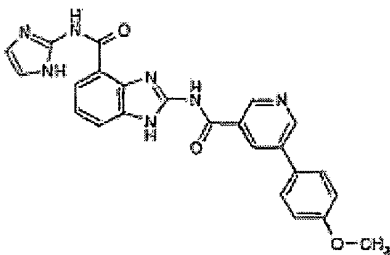
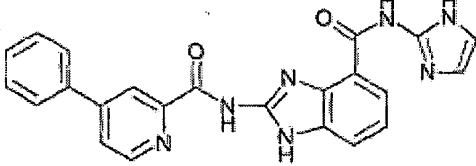
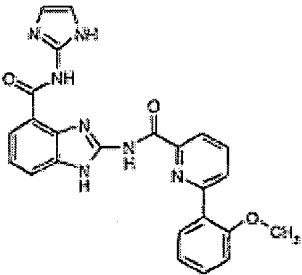
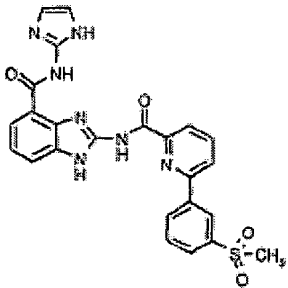
327		[4-(1H-Imidazol-2-ylcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-yl]-amida do ácido 1-isobutil-isoquinolino-3-carboxílico
328		[4-(1H-Imidazol-2-ylcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-yl]-amida do ácido 1-ciclopentil-isoquinolino-3-carboxílico
329		[4-(1H-Imidazol-2-ylcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-yl]-amida do ácido 7-metóxi-1-metil-isoquinolino-3-carboxílico
330		[4-(1H-Imidazol-2-ylcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-yl]-amida do ácido 1-Metil-6-trifluór-metóxi-isoquinolino-3-carboxílico
331		[4-(1H-Imidazol-2-ylcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-yl]-amida do ácido 7-metano-sulfonil-1-metil-isoquinolino-3-carboxílico
332		[4-(1H-Imidazol-2-ylcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-yl]-amida do ácido 1-(tetraidro-piran-4-il)-isoquinolino-3-carboxílico

333		[4-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido 1-metil-7-triflúor-metóxi-isoquinolino-3-carboxílico
334		[4-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido 5,8-dimetóxi-isoquinolino-3-carboxílico
335		[4-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido 4-metóxi-quinolino-2-carboxílico
336		[7-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido 7-metóxi-isoquinolino-1-carboxílico
337		(1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-[(imidazo[1,2-a]piridino-2-carbonil)-amino]-1H-benzimidazolo-4-carboxílico
338		(1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-[(5-metil-imidazo[1,2-a]piridino-2-carbonil)-amino]-1H-benzimidazolo-4-carboxílico
339		(1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-[(imidazo[2,1-b]tiazol-6-carbonil)-amino]-1H-benzimidazolo

		-4-carboxílico
340		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(8- metil-imidazo[1,2- a]piridino-2-carbonil)- amino]-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
341		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[2,2- Bis-(4-cloro-fenil)- acetilamino]-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
342		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(6- fenil-piridino-2- carbonil)-amino]-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
343		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(6- (3-ciano-fenil)- piridino-2-carbonil]- amino)-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
344		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(5- fenóxi-piridino-3- carbonil)-amino]-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
345		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(5- benzilóxi-piridino-3- carbonil)-amino]-1H- benzimidazolo-4- carboxílico

346		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-([6- (2-carbamoyl-phenyl)- piridino-2-carbonil]- amino)-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
347		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-([6- (2-trifluor-metóxi- fenil)-piridino-2- carbonil]-amino)-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
348		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-([6- (4-flúor-fenil)- piridino-3-carbonil]- amino)-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
349		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-([6- (4-trifluor-metil- fenil)-piridino-3- carbonil]-amino)-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
350		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-([6- (4-trifluor-metóxi- fenil)-piridino-3- carbonil]-amino)-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
351		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-([5- (3-flúor-fenil)- piridino-3-carbonil]- amino)-1H- benzimidazolo-4- carboxílico

352		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-{[5- (4-trifluór-metóxi- fenil)-piridino-3- carbonil]-amino}-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
353		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-{[5- (2,4-difluór-fenil)- piridino-3-carbonil]- amino}-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
354		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-{[5- (3-trifluór-metóxi- fenil)-piridino-3- carbonil]-amino}-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
355		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(6- furan-2-il-piridino-2- carbonil)-amino]-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
356		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-{[6- (2-fluór-fenil)- piridino-2-carbonil]- amino}-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
357		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-{[6- (4-metóxi-fenil)- piridino-3-carbonil]- amino}-1H- benzimidazolo-4- carboxílico

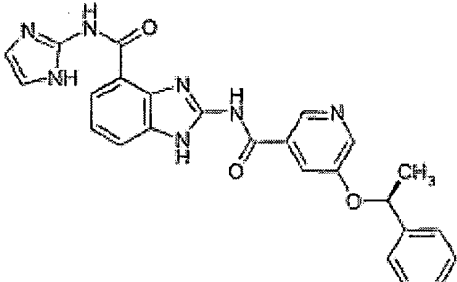
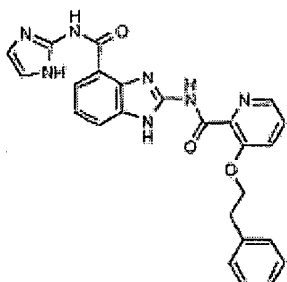
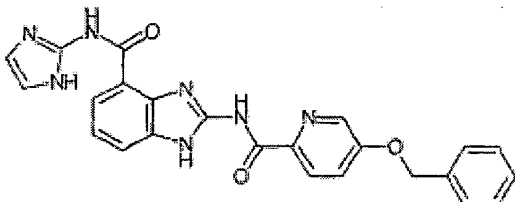
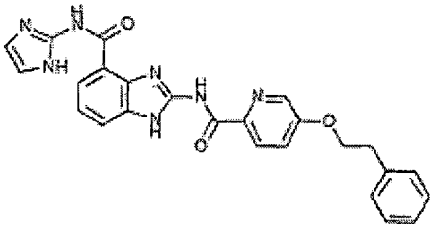
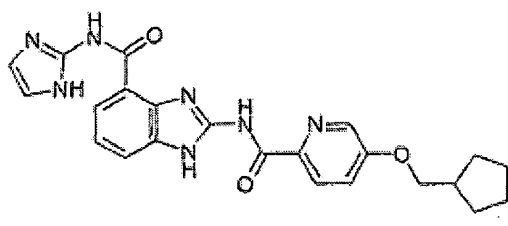
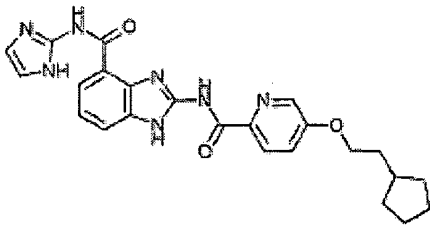
358		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-((5- fenil-piridino-2- carbonil)-amino)-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
359		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(5- fenil-piridino-3- carbonil)-amino]-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
360		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-{[5- (4-metóxi-fenil)- piridino-3-carbonil]- amino}-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
361		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(4- fenil-piridino-2- carbonil)-amino]-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
362		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-{[6- (2-metóxi-fenil)- piridino-2-carbonil]- amino}-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
363		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-{[6- (3-metano-sulfonil- fenil)-piridino-2- carbonil]-amino}-1H- benzimidazolo-4- carboxílico

364		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-{[6- (3-aminometil-fenil)- piridino-2-ilcarbonil]- amino}-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
365		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-{[2- (3-ciano-fenil)- piridino-4-carbonil]- amino}-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
366		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(6- fenil-piridino-3- carbonil)-amino]-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
367		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-(3- ciano-benzilamino)-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
368		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-{[6- (3-cianometil-fenil)- piridino-2-carbonil]- amino}-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
369		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-{[6- (4-metano-sulfonil- fenil)-piridino-2- carbonil]-amino}-1H- benzimidazolo-4- carboxílico

370		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(3'- ciano-bifenil-3- carbonil)-amino]-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
371		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(4'- ciano-bifenil-3- carbonil)-amino]-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
372		[7-(1H-Imidazol-2- ilcarbamoil)-1H- benzimidazol-2-il]- amida do ácido [2,4']bipiridinil-6- carboxílico
373		[7-(1H-Imidazol-2- ilcarbamoil)-1H- benzimidazol-2-il]- amida do ácido [2,3']bipiridinil-6- carboxílico
374		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(2- fenóxi-piridino-3- carbonil)-amino]-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
375		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(3'- ciano-bifenil-4- carbonil)-amino]-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
376		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(4'- cianobifenil-4- carbonil)-amino]-1H- benzimidazolo-4- carboxílico

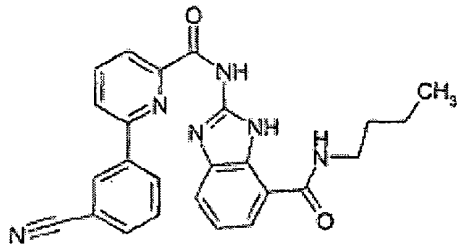
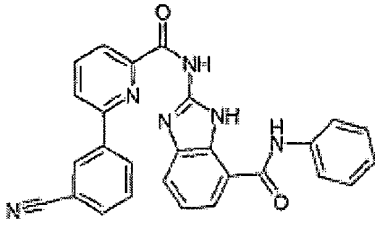
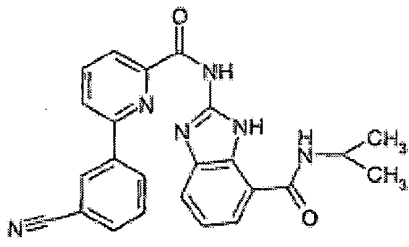
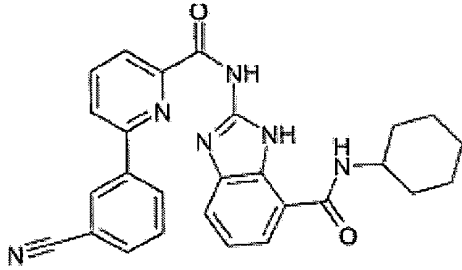
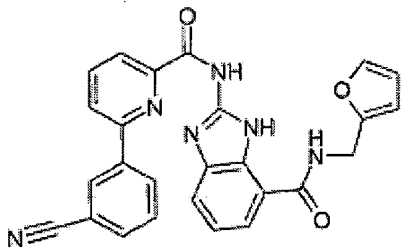
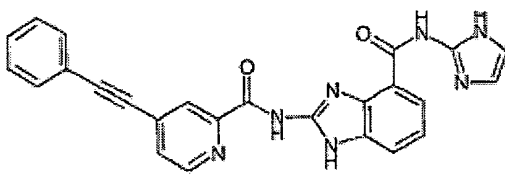
377		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-{[6- (3-ciano-fenil)- piridino-3-carbonil]- amino}-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
378		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-(3- piridin-3-il- benzilamino)-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
379		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-(4- piridin-3-il- benzilamino)-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
380		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-{[2- (4-flúor-fenóxi)- piridino-3-carbonil]- amino}-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
381		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-(4- piridin-4-il- benzilamino)-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
382		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-{[6- (2-ciano-fenil)- piridino-2-carbonil]- amino}-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
383		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(3- benzilóxi-piridino-2- carbonil)-amino]-1H- benzimidazolo-4- carboxílico

384		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(6- benzilóxi-piridino-2- carbonil)-amino]-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
385		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(6- tiofen-2-il-piridino-2- carbonil)-amino]-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
386		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(5- ciclopentilóxi- piridino-3-carbonil)- amino]-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
387		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(5- ciclopentil-metóxi- piridino-3-carbonil)- amino]-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
388		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(5- (2-ciclopentil-etóxi)- piridino-3-carbonil)- amino]-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
389		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(5- (1-(1R)-fenil-etóxi)- piridino-3-carbonil)- amino]-1H- benzimidazolo-4- carboxílico

390		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-{[5- (1-(1S)-fenil-etóxi)- piridino-3-carbonil]- amino}-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
391		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(3- fenetilóxi-piridino-2- carbonil)-amino]-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
392		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(5- benzilóxi-piridino-2- carbonil)-amino]-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
393		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(5- fenetilóxi-piridino-2- carbonil)-amino]-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
394		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(5- ciclopentilmetóxi- piridino-2-carbonil)- amino]-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
395		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-{[5- (2-ciclopentil-etóxi)- piridino-2-carbonil]- amino}-1H- benzimidazolo-4- carboxílico

396		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(5- isopropóxi-piridino-3- carbonil)-amino]-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
397		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(5- (1-etil-propóxi)- piridino-3-carbonil]- amino}-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
398		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(5- ciclopropil-metóxi- piridino-3-carbonil)- amino]-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
399		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(5- (1-ciclopropil-etóxi)- piridino-3-carbonil]- amino}-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
400		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(5- propóxi-piridino-3- carbonil)-amino]-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
401		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(5- butóxi-piridino-3- carbonil)-amino]-1H- benzimidazolo-4- carboxílico

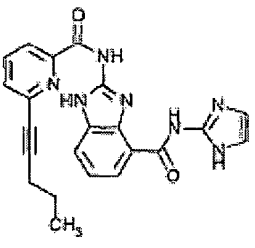
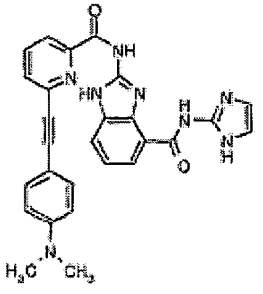
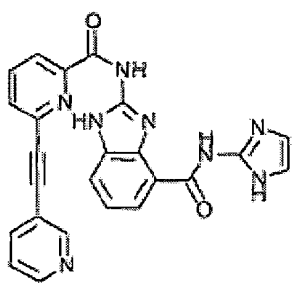
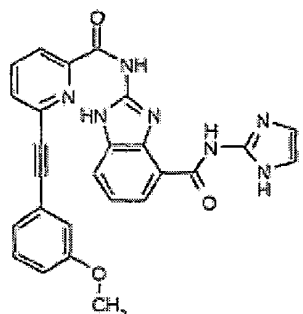
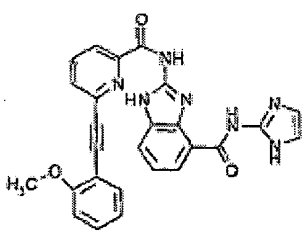
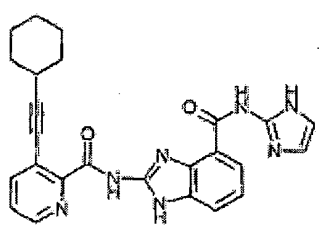
402		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(5- isobutóxi-piridino-3- carbonil)-amino]-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
403		(1H-Imidazol- 2-il)- amida do ácido 2-([4- (2-ciclopentil-etóxi)- piridino-2-carbonil]- amino)-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
404		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(6- fenil-pirimidino-4- carbonil)-amino]-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
405		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-([6- (4-flúor-fenil)- pirimidino-4-carbonil]- amino)-1H-benzimidazol- 4-carboxílico
406		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[4-(5- triflúor-metil-piridin- 2-il)-benzilamino]-3H- benzimidazolo-4- carboxílico
407		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[4-(4- triflúor-metil-fenóxi)- benzilamino]-3H- benzimidazolo-4- carboxílico

408		Butilamida do ácido 2- {[6-(3-ciano-fenil)- piridino-2-carbonil]- amino}-3H- benzimidazolo-4- carboxílico
409		Fenilamida do ácido 2- {[6-(3-ciano-fenil)- piridino-2-carbonil]- amino}-3H- benzimidazolo-4- carboxílico
410		Isopropilamida do ácido 2-{[6-(3-ciano-fenil)- piridino-2-carbonil]- amino}-3H- benzimidazolo-4- carboxílico
411		Ciclo-hexilamida do ácido 2-{[6-(3-ciano- fenil)-piridino-2- carbonil]-amino}-3- benzimidazolo-4- carboxílico
412		(Furan-2-ilmetil)-amida do ácido 2-{[6-(3- ciano-fenil)-piridino- 2-carbonil]-amino}-3H- benzimidazolo-4- carboxílico
413		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(4- feniletinil-piridino-2- carbonil)-amino]-1H- benzimidazolo-4- carboxílico

414		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(5- feniletinil-piridino-3- carbonil)-amino]-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
415		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(5- fenetil-piridino-3- carbonil)-amino]-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
416		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(6- feniletinil-piridino-2- carbonil)-amino]-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
417		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-{[6- (3-metano-sulfonil- feniletinil)-piridino- 2-carbonil]-amino}-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
418		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(2- feniletinil-piridino-4- carbonil)-amino]-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
419		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(5- feniletinil-piridino-2- carbonil)-amino]-1H- benzimidazolo-4- carboxílico

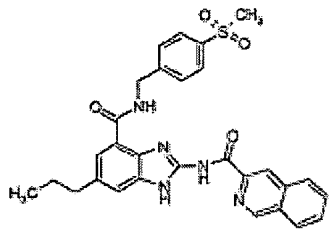
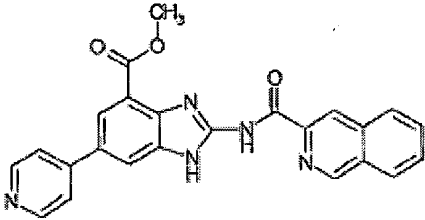
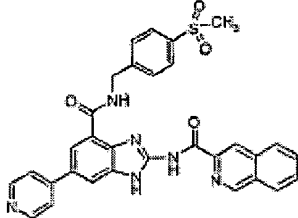
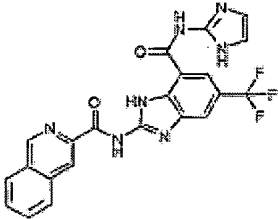
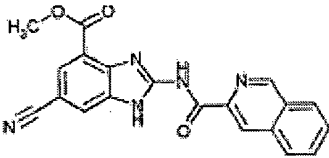
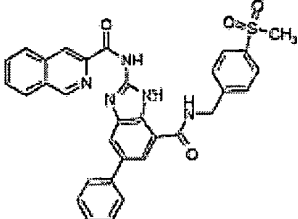
420		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(6- ciclo-hexil-etinil)- piridino-2-carbonil]- amino]-1H-benzimidazol- 4-carboxílico
421		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(6- (4-flúor-feniletinil)- piridino-2-carbonil]- amino)-1H- benzimidazol-4- carboxílico
422		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(6- (4-etil-feniletinil)- piridino-2-carbonil]- amino)-1H-benzimidazol- 4-carboxílico
423		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(6- (4-metóxi-feniletinil)- piridino-2-carbonil]- amino)-1H- benzimidazol-4- carboxílico
424		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(6- (4-cloro-feniletinil)- piridino-2-carbonil]- amino)-1H- benzimidazol-4- carboxílico
425		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(3- feniletinil)-piridino-2- carbonil]-amino)-1H- benzimidazol-4- carboxílico

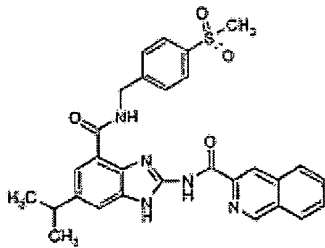
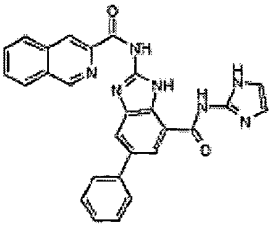
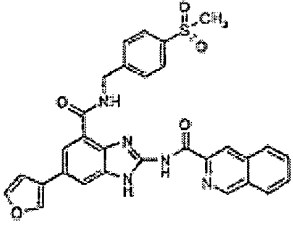
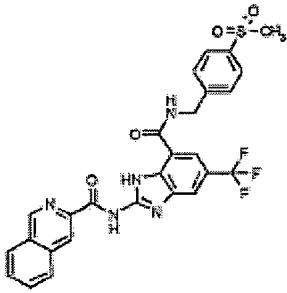
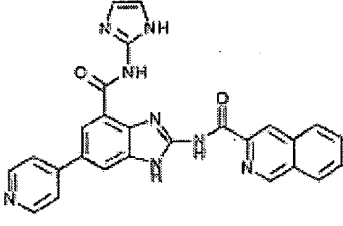
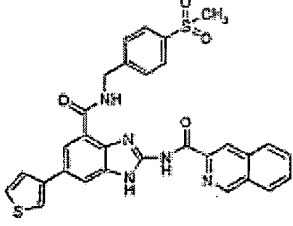
426		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-([6- (3-metil-but-1-inil)- piridino-2-carbonil]- amino)-1H-benzimidazol- 4-carboxílico
427		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-([6- tiofen-3-iletinil- piridino-2-carbonil)- amino]-1H-benzimidazol- 4-carboxílico
428		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-([6- (3,3-dimetil-but-1- inil)-piridino- carbonil]-amino)-1H- benzimidazol-4- carboxílico
429		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-([6- (3-ciclopentil-prop-1- inil)-piridino-2- carbonil]-amino)-1H- benzimidazol-4- carboxílico
430		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-([6- (3-hidróxi-3-metil-but- 1-inil)-piridino-2- carbonil]-amino)-1H- benzimidazol-4- carboxílico
431		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-([6- (4-metil-pent-1-inil)- piridino-2-carbonil]- amino)-1H-benzimidazol- 4-carboxílico

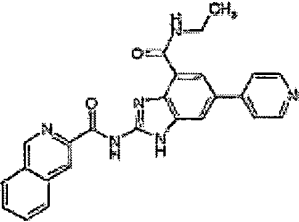
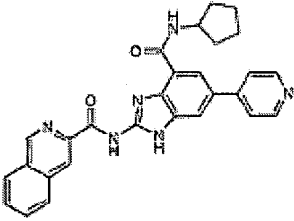
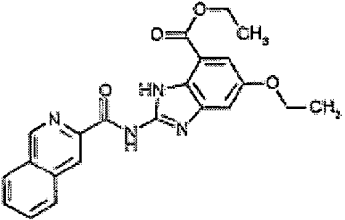
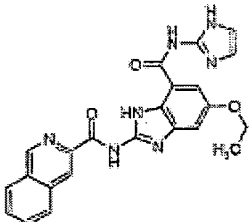
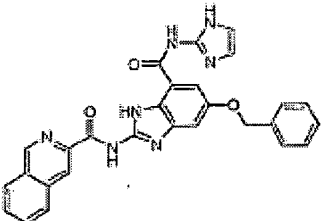
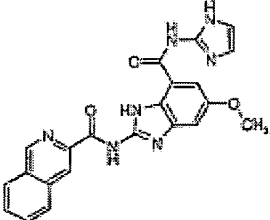
432		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(6- pent-1-inil-piridino-2- carbonil)-amino]-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
433		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(6- (4-dimetilamino- feniletinil)-piridino- 2-carbonil]-amino)-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
434		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(6- piridin-3-iletinil- piridino-2-carbonil)- amino]-1H-benzimidazol- 4-carboxílico
435		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[[6- (3-metóxi-feniletinil)- piridino-2-carbonil]- amino)-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
436		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[[6- (2-metóxi-feniletinil)- piridino-2-carbonil]- amino)-1H- benzimidazolo-4- carboxílico
437		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(3- ciclo-hexiletinil- piridino-2-carbonil)- amino]-1H- benzimidazolo-4- carboxílico

438		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(3- tiofen-3-iletinil- piridino-2-carbonil)- amino]-1H-benzimidazol- 4-carboxílico
439		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(6- ciclopropil-etinil- piridino-2-carbonil)- amino]-1H-benzimidazol- 4-carboxílico
440		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(3- (3,3-dimetil-but-1- inil)-piridino-2- carbonil]-amino)-1H- benzimidazol-4- carboxílico
441		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(6- (2-flúor-feniletinil)- piridino-2-carbonil]- amino)-1H- benzimidazol-4- carboxílico
442		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(6-m- toliletinil-piridino-2- carbonil)-amino]-1H- benzimidazol-4- carboxílico
443		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(6- (3-flúor-feniletinil)- piridino-2-carbonil]- amino)-1H- benzimidazol-4- carboxílico

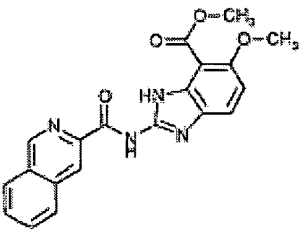
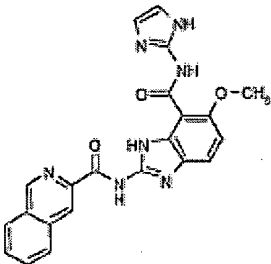
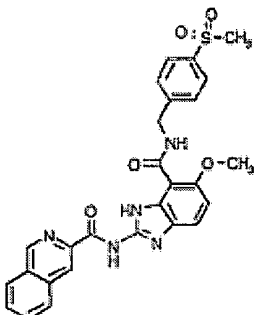
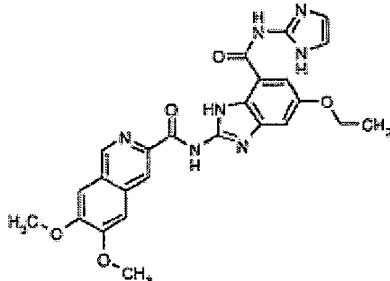
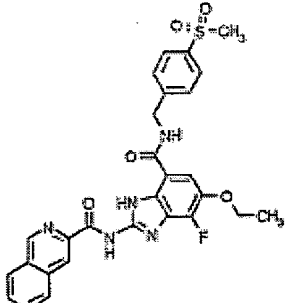
444		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(3- cloro-6-pent-1-inil- piridino-2-carbonil)- amino]-1H-benzimidazol- 4-carboxílico
445		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(6- etinil-piridino-2- carbonil)-amino]-1H- benzimidazol-4- carboxílico
446		(1H-Imidazol-2-il)- amida do ácido 2-[(6- fenetil-piridino-2- carbonil)-amino]-1H- benzimidazol-4- carboxílico
447		Éster metílico do ácido 2-[(6-feniletinil- piridino-2-carbonil)- amino]-1H- benzimidazol-4- carboxílico
448		4-Metano-sulfonil- benzilamida do ácido 2- [(6-feniletinil- piridino-2-carbonil)- amino]-1H- benzimidazol-4- carboxílico
449		Ciclopentilamida do ácido 2-[(6- feniletinil-piridino-2- carbonil)-amino]-1H- benzimidazol-4- carboxílico

456		[4-(4-Metano-sulfonil-benzilcarbamoil)-6-propil-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
457		Éster metílico do ácido 2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-6-piridin-4-il-1H-benzimidazolo-4-carboxílico
458		[4-(4-Metano-sulfonil-benzil-carbamoil)-6-piridin-4-il-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
459		[7-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-5-triflúor-metil-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
460		Éster metílico do ácido 6-ciano-2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-1H-benzimidazolo-4-carboxílico
461		[6-Ciano-4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
462		[7-(4-Metano-sulfonil-benzil-carbamoil)-5-fenil-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico

463		[6-Isopropil-4-(4-metano-sulfonil-benzil-carbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
464		[7-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-5-fenil-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
465		6-Furan-3-il-4-(4-metano-sulfonil-benzil-carbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
466		[7-(4-Metano-sulfonil-benzil-carbamoil)-5-triflúor-metil-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
467		[4-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-6-piridin-4-il-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
468		[4-(4-Metano-sulfonil-benzil-carbamoil)-6-tiofen-3-il-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico

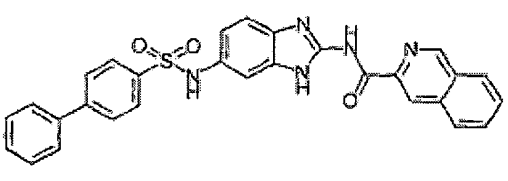
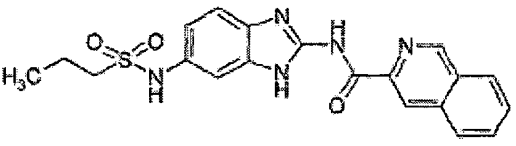
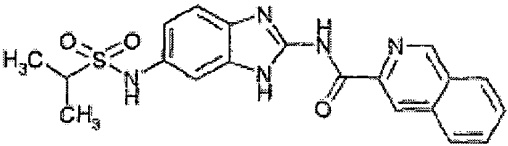
469		(4-Etilcarbamoil-6-piridin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
470		(4-Ciclopentilcarbamoil-6-piridin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
471		Éster etílico do ácido 6-etóxi-2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-3H-benzimidazolo-4-carboxílico
472		[5-Etóxi-7-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
473		[5-Benzilóxi-7-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
474		[7-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-5-metóxi-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico

475		[7-(4-Metano-sulfonil-benzil-carbamoil)-5-metóxi-1-il-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
476		[7-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-5-propóxi-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
477		[7-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-5-isopropóxi-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
478		[5-Butóxi-7-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
479		Éster metílico do ácido 2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-7-metóxi-3H-benzimidazolo-4-carboxílico
480		[7-(4-Metano-sulfonil-benzilcarbamoil)-4-metóxi-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico

481		Éster metílico do ácido 2-[(isoquinolino-3- carbonil)-amino]-5- metóxi-3H- benzimidazolo-4- carboxílico
482		[7-(1H-Imidazol-2- ilcarbamoil)-6-metóxi- 1H-benzimidazol-2-il]- amida do ácido isoquinolino-3- carboxílico
483		[7-(4-Metano-sulfonil- benzil-carbamoil)-6- metóxi-1H-benzimidazol- 2-il]-amida do ácido isoquinolino-3- carboxílico
484		[5-Etóxi-7-(1H- imidazol-2- ilcarbamoil)-1H- benzimidazol-2-il]- amida do ácido 6,7- dimetóxi-isoquinolino- 3-carboxílico
485		[5-Etóxi-4-flúor-7-(4- metano-sulfonil-benzil- carbamoil)-1H- benzimidazol-2-il]- amida do ácido isoquinolino-3- carboxílico

486		[5-Etóxi-4-flúor-7-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
487		[4,6-Diflúor-7-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-5-metóxi-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
488		[7-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-benzoxazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
489		[5-Etilsulfanil-7-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
490		[5-Butilsulfanil-7-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
491		[5-Etano-sulfonil-7-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico

492		[7-(1H-Imidazol-2-ylcarbamoyl)-5-metanosulfonyl-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
493		[5-Benzeno-sulfonyl-7-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
494		[5-(Butano-1-sulfonyl)-7-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
495		(7-Benzeno-sulfonylamino-1H-benzimidazol-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
496		(4-Etano-sulfonylamino-1H-benzimidazol-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
497		(5-Amino-1H-benzimidazol-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
498		(6-Etano-sulfonylamino-1H-benzimidazol-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico

499		[6-(Bifenil-4-sulfonilamino)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
500		[6-(Propano-1-sulfonilamino)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
501		[6-(Propano-2-sulfonilamino)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico

Pressupõe-se que as valências incompletas para heteroátomos tais como oxigênio e nitrogênio nas estruturas químicas relacionadas na Tabela 1 sejam completadas por hidrogênio.

- 5 Os compostos na Tabela 1 que têm um grupo básico ou grupo ácido são ilustrados e denominados base ou ácido livre. Dependendo das condições de reação e das condições de purificação, diversos compostos na Tabela 1 que têm um grupo básico foram isolados ou na forma de base livre, na forma de
- 10 um sal (tal como um sal HCl) ou nas duas formas.

Em um outro aspecto, a presente invenção compreende uma composição farmacêutica que compreende o composto da Fórmula (I) e um veículo, excipiente, diluente farmacêuticamente aceitável ou uma mistura deles.

- 15 Conforme empregado no presente, o termo "inferior" se refere a um grupo que tem entre um e seis carbonos.

Conforme empregado no presente, o termo "alquila"

se refere a um hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada tendo de um a dez átomos de carbono, opcionalmente substituídos com substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, alquila inferior, alcóxi inferior, alquil-sulfanila inferior, alquil-sulfenila inferior, alquil-sulfonila inferior, oxo, hidróxi, mercapto, amino opcionalmente substituído por alquila, carbóxi, carbamoíla opcionalmente substituído por alquila, amino-sulfonila opcionalmente substituído por alquila, sililóxi opcionalmente substituído por alcóxi, alquila ou arila, silila opcionalmente substituído por alcóxi, alquila, ou arila, nitro, ciano, halogênio, ou perflúor-alquila inferior, sendo permitidos graus múltiplos de substituição. Um tal grupo "alquila" pode conter um ou mais átomos de O, S, S(O), ou S(O)₂. Exemplos de "alquila", conforme empregado no presente, incluem, sem limitação, metila, n-butila, t-butila, n-pentila, isobutila e isopropila e semelhantes.

Conforme empregado no presente, o termo "alquilenos" se refere a um radical hidrocarboneto divalente de cadeia reta ou ramificada que tem de um a dez átomos de carbono, opcionalmente substituído com substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, alquila inferior, alcóxi inferior, alquil-sulfanila inferior, alquil-sulfenila inferior, alquil-sulfonila inferior, oxo, hidróxi, mercapto, amino opcionalmente substituído por alquila, carbóxi, carbamoíla opcionalmente substituído por alquila, amino-sulfonila opcionalmente substituído por alquila, sililóxi opcionalmente substituído por alcóxi, alquila, ou arila, silila,

opcionalmente substituído por alcóxi, alquila ou arila, nitro, ciano, halogênio, ou perflúor-alquila inferior, sendo permitidos graus múltiplos de substituição. Tal grupo de "alquilenos" pode conter um ou mais átomos de O, S, S(O), ou S(O)₂. Exemplos de "alquilenos", conforme empregado no presente, incluem, sem limitação, metileno, etileno e semelhantes.

Conforme empregado no presente, o termo "alquenila" se refere a um radical de hidrocarboneto que tem de dois a dez átomos de carbono e pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono, opcionalmente substituída com substituintes selecionados do grupo que consiste em alquila inferior, alcóxi inferior, alquil-sulfanila inferior, alquil-sulfenila inferior, alquil-sulfonila inferior, oxo, hidróxi, mercapto, amino opcionalmente substituído por alquila, carbóxi, carbamoila opcionalmente substituído por alquila, amino-sulfonila opcionalmente substituído por alquila, sililóxi opcionalmente substituído por alcóxi, alquila, ou arila, silila opcionalmente substituído por alcóxi, alquila, ou arila, nitro, ciano, halogênio, ou perflúor-alquila inferior, sendo permitidos graus múltiplos de substituição. Tal grupo "alquenila" pode conter um ou mais átomos de O, S, S(O), ou S(O)₂.

Conforme empregado no presente, o termo "alquilenos" se refere a um radical de hidrocarboneto divalente de cadeia reta ou ramificada tendo de dois a dez átomos de carbono e uma ou mais ligações carbono-carbono duplas, opcionalmente substituídas com substituintes selecionados do

grupo que consiste em halo, alquila inferior, alcóxi inferior, alquil-sulfanila inferior, alquil-sulfenila inferior, alquil-sulfonila inferior, oxo, hidróxi, mercapto, amino opcionalmente substituído por alquila, carbóxi, carbamoíla opcionalmente substituído por alquila, amino-sulfonila opcionalmente substituído por alquila, sililóxi opcionalmente substituído por alcóxi, alquila, ou arila, silila opcionalmente substituído por alcóxi, alquila, ou arila, nitro, ciano, halogênio ou perflúor-alquila inferior, sendo permitidos graus múltiplos de substituição. Tal grupo "alquenileno" pode conter um ou mais átomos de O, S, S(O), ou S(O)₂. Exemplos de "alquenileno", conforme empregado no presente, incluem, sem limitação, eteno-1,2-diila, propeno-1,3-diila, metileno-1,1-diila e semelhantes.

Conforme empregado no presente, o termo "alquinila" se refere a um radical de hidrocarboneto que tem de dois a dez átomos de carbono e pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono, opcionalmente substituída com substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, alquila inferior, alcóxi inferior, alquil-sulfanila inferior, alquil-sulfenila inferior, alquil-sulfonila inferior, oxo, hidróxi, mercapto, amino opcionalmente substituído por alquila, carbóxi, carbamoíla opcionalmente substituído por alquila, amino-sulfonila opcionalmente substituído por alquila, sililóxi opcionalmente substituído por alcóxi, alquila, ou arila, silila opcionalmente substituído por alcóxi, alquila, ou arila, nitro, ciano, halogênio ou perflúor-alquila inferior, sendo permitidos graus múltiplos

de substituição. Tal grupo "alquinila" pode conter um ou mais átomos de O, S, S(O), ou S(O)₂.

Conforme empregado no presente, o termo "alquinileno" se refere a um radical de hidrocarboneto divalente de cadeia reta ou ramificada tendo de dois a dez átomos de carbono e uma ou mais ligações triplas carbono-carbono, opcionalmente substituído com substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, alquila inferior, alcóxi inferior, alquil-sulfanila inferior, alquil-sulfenila inferior, alquil-sulfonila inferior, oxo, hidróxi, mercapto, amino opcionalmente substituído por alquila, carbóxi, carbamoila opcionalmente substituído por alquila, amino-sulfonila opcionalmente substituído por alquila, sililóxi opcionalmente substituído por alcóxi, alquila ou arila, silila opcionalmente substituído por alcóxi, alquila, ou arila, nitro, ciano, halogênio, ou perflúor-alquila inferior, sendo permitidos graus múltiplos de substituição. Tal grupo "alquinileno" pode conter um ou mais átomos de O, S, S(O), OU S(O)₂. Exemplos de "alquinileno", conforme empregado no presente, incluem, sem limitação, etino-1,2-diila, propino-1,3-diila, e semelhantes.

Conforme empregado no presente, os termos "halo-alifático", "halo-alquila", "halo-alquenila" e "halo-alcóxi" se referem a um grupo alifático, alquila, alquenila ou alcóxi, conforme possa ser o caso, substituído com um ou mais átomos de halogênio.

Conforme empregado no presente, "cicloalquila" se refere a um grupo hidrocarboneto alicíclico opcionalmente

possuindo um ou mais graus de insaturação, tendo de três a doze átomos de carbono, opcionalmente substituído com substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, alquila inferior, alcóxi inferior, alquil-sulfanila inferior, alquil-sulfenila inferior, alquil-sulfonila inferior, oxo, hidróxi, mercapto, amino opcionalmente substituído por alquila, carbóxi, carbamoíla opcionalmente substituído por alquila, amino-sulfonila opcionalmente substituído por alquila, nitro, ciano, halogênio ou perflúor-alquila inferior, sendo permitidos graus múltiplos de substituição. "Cicloalquila" inclui a título de exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila ou ciclooctila, e estruturas bicíclicas e tricíclicas tais como adamantano.

Conforme empregado no presente, o termo "cicloalquileno" se refere a um radical hidrocarboneto divalente alicíclico não aromático tendo de três a doze átomos de carbono e possuindo opcionalmente um ou mais graus de insaturação, opcionalmente substituído com substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, alquila inferior, alcóxi inferior, alquil-sulfanila inferior, alquil-sulfenila inferior, alquil-sulfonila inferior, oxo, hidróxi, mercapto, amino opcionalmente substituído por alquila, carbóxi, carbamoíla opcionalmente substituído por alquila, amino-sulfonila opcionalmente substituído por alquila, nitro, ciano, halogênio, ou perflúor-alquila inferior, sendo permitidos graus múltiplos de substituição. Exemplos de "cicloalquileno", conforme empregado no presente, incluem,

sem limitação, ciclopropil-1,1-diila, ciclopropil-1,2-diila, ciclobutil-1,2-diila, ciclopentil-1,3-diila, ciclo-hexil-1,4-diila, ciclo-heptil-1,4-diila ou ciclooctil-1,5-diila e estruturas bicíclicas e tricíclicas.

5 Conforme empregado no presente, o termo "heterocíclico" ou o termo "heterociclila" se refere a um anel heterocíclico não aromático de três a doze membros possuindo opcionalmente um ou mais graus de saturação, contendo um ou mais substituições heteroatômicas selecionadas de S, SO, SO₂, O ou N, opcionalmente substituídas com substituintes
10 selecionados do grupo que consiste em halo, alquila inferior, alcóxi inferior, alquil-sulfanila inferior, alquil-sulfenila inferior, alquil-sulfonila inferior, oxo, hidróxi, mercapto, amino opcionalmente substituído por alquila, carbóxi, carbamoíla
15 opcionalmente substituído por alquila, amino-sulfonila opcionalmente substituído por alquila, nitro, ciano, halogênio, ou perflúor-alquila inferior, sendo permitidos graus múltiplos de substituição. Um tal anel pode ser opcionalmente fundido a um a três anéis benzênicos ou a
20 um a três outro(s) anel(éis) "heterocíclico(s)" ou anel(éis) cicloalquílico(s). Exemplos de "heterocíclicos" incluem, sem limitação, tetraidrofurano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, piperidina, pirrolidina, morfolina, piperazina e semelhantes.

 Conforme empregado no presente, o termo "heterociclileno" se refere a um di-radical de anel heterocíclico de
25 três a doze membros opcionalmente tendo um ou mais graus de insaturação contendo um ou mais heteroátomos selecionados de S, SO, SO₂, O ou N, opcionalmente substituídos com subs-

tituintes selecionados do grupo que consiste em halo,
 alquila inferior, alcóxi inferior, alquil-sulfanila infe-
 rior, alquil-sulfenila inferior, alquil-sulfonila inferior,
 oxo, hidróxi, mercapto, amino opcionalmente substituído por
 5 alquila, carbóxi, carbamoíla opcionalmente substituído por
 alquila, amino-sulfonila opcionalmente substituído por
 alquila, nitro, ciano, halogênio, ou perflúor-alquila infe-
 rior, sendo permitidos graus múltiplos de substituição. Tal
 anel pode ser opcionalmente fundido a um a três anéis
 10 benzênicos ou a um a três de um outro anel "heterocíclico"
 ou cicloalquílico. Exemplos de "heterociclíleno" incluem,
 sem limitação, tetraidrofurano-2,5-diila, morfolino-2,3-
 diila, pirano-2,4-diila, 1,4-dioxano-2,3-diila, 1,3-dioxano-
 2,4-diila, piperidino-2,4-diila, piperidino-1,4-diila,
 15 pirrolidino-1,3-diila, morfolino-2,4-diila, piperazino-1,4-
 diila, e semelhantes.

Conforme empregado no presente, o termo "arila" se
 refere a um anel benzênico ou a um sistema de anéis
 benzênico opcionalmente substituídos fundidos a um a três
 20 anéis benzênicos opcionalmente substituídos, opcionalmente
 substituído com substituintes selecionados do grupo que
 consiste em halo, alquila inferior, alcóxi inferior, alquil-
 sulfanila inferior, alquil-sulfenila inferior, alquil-
 sulfonila inferior, di(alquil inferior)amino-alquila, amino-
 25 alquila, oxo, hidróxi, mercapto, amino opcionalmente subs-
 tituído por alquila, carbóxi, tetrazolila, carbamoíla opcio-
 nalmente substituído por alquila, amino-sulfonila opcional-
 mente substituído por alquila, acila, aroíla, heteroaróila,

acilamino, acilóxi, aroilóxi, hetero-aróilóxi, alcóxi-carbonila, sililóxi opcionalmente substituído por alcóxi, alquila, ou arila, silila opcionalmente substituído por alcóxi, alquila, ou arila, nitro, ciano, halogênio, ou
 5 perflúor-alquila inferior, sendo permitidos graus múltiplos de substituição. Exemplos de arila, sem limitação, fenila, 2-naftila, 1-naftila, 1-antracenila, e semelhantes.

Conforme empregado no presente, o termo "arileno" se refere a um di-radical de anel benzênico ou a um di-
 10 radical de sistema de anéis benzênicos fundido a um a três anéis benzênicos opcionalmente substituídos, opcionalmente substituído com substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, alquila inferior, alcóxi inferior, alquil-sulfanila inferior, alquil-sulfenila inferior, alquil-sulfonila inferior, di(alquil inferior)amino-alquila, amino-
 15 alquila, oxo, hidróxi, mercapto, amino opcionalmente substituído por alquila, carbóxi, tetrazolila, carbamoíla opcionalmente substituído por alquila, amino-sulfonila opcionalmente substituído por alquila, acila, aroíla, heteroaróíla, acilamino, acilóxi, aroilóxi, hetero-aróilóxi, alcóxi-carbonila, sililóxi opcionalmente substituído por alcóxi, alquila, ou arila, silila opcionalmente substituído por alcóxi, alquila, ou arila, nitro, ciano, halogênio, ou
 20 perflúor-alquila inferior, sendo permitidos graus múltiplos de substituição. Exemplos de "arileno" incluem, sem limitação, benzeno-1,4-diila, naftaleno-1,8-diila e semelhantes.

Conforme empregado no presente, o termo "heteroarila" se refere a um anel aromático de cinco a sete mem-

bros, ou a um anel aromático heterocíclico policíclico
 (tendo até 3 anéis) contendo um ou mais átomos de nitro-
 gênio, oxigênio ou enxofre, sendo substituições hetero-
 aromáticas permissíveis N-óxidos e monóxidos de enxofre e
 5 dióxidos de enxofre, opcionalmente substituído com subs-
 tituintes selecionados do grupo que consiste em halo,
 alquila inferior, alcóxi inferior, alquil-sulfanila infe-
 rior, alquil-sulfenila inferior, alquil-sulfonila inferior,
 oxo, hidróxi, mercapto, amino opcionalmente substituído por
 10 alquila, carbóxi, tetrazolila, carbamoíla opcionalmente
 substituído por alquila, amino-sulfonila opcionalmente subs-
 tituído por alquila, acila, aroíla, heteroaróila, acilóxi,
 arilóxi, heteroaróilóxi, alcóxi-carbonila, sililóxi opcio-
 nalmente substituído por alcóxi, alquila, ou arila, silila
 15 opcionalmente substituído por alcóxi, alquila, ou arila,
 nitro, ciano, halogênio, ou perflúor-alquila, sendo permi-
 tidos graus múltiplos de substituição. Para sistemas de
 anéis aromáticos policíclicos, um ou mais dos anéis pode
 conter um ou mais heteroátomos. Exemplos de "heteroarila"
 20 usado no presente documento são furano, tiofeno, pirrol,
 imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, tiazol, oxazol,
 isoxazol, oxadiazol, tiadiazol, isotiazol, piridina, piri-
 dazina, pirazina, pirimidina, quinolina, isoquinolina,
 quinazolina, benzofurano, benzo-tiofeno, indol e indazol e
 25 semelhantes.

Conforme empregado no presente, o termo "hetero-
 arileno" se refere a um di-radical de anel aromático de
 cinco a sete membros, ou a um di-radical policíclico de anel

aromático heterocíclico (tendo até 3 anéis), contendo um ou mais heteroátomos de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, sendo substituições heteroaromáticas permissíveis os N-óxidos e monóxidos de enxofre e dióxidos de enxofre, opcionalmente

5 substituído com substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, alquila inferior, alcóxi inferior, alquil-sulfanila inferior, alquil-sulfenila inferior, alquil-sulfonila inferior, oxo, hidróxi, mercapto, amino opcionalmente substituído por alquila, carbóxi, tetrazolila,

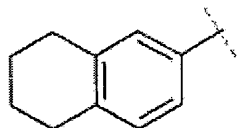
10 carbamoila opcionalmente substituído por alquila, amino-sulfonila opcionalmente substituído por alquila, acila, aroila, heteroaróila, acilóxi, aroilóxi, heteroaróilóxi, alcóxi-carbonila, sililóxi opcionalmente substituído por alcóxi, alquila, ou arila, silila opcionalmente substituído

15 por alcóxi, alquila, ou arila, nitro, ciano, halogênio, ou perflúor-alquila inferior, sendo permitidos graus múltiplos de substituição. para di-radicais de sistemas policíclicos de anéis aromáticos, um ou mais dos anéis pode conter uma ou mais heteroátomos. Exemplos de "heteroarileno" usados no

20 presente documento são furan-2,5-diila, tiofeno-2,4-diila, 1,3,4-oxadiazol-2,5-diila, 1,3,4-tiadiazol-2,5-diila, 1,3-tiazol-2,4-diila, 1,3-tiazol-2,5-diila, piridino-2,4-diila, piridino-2,3-diila, piridino-2,5-diila, pirimidino-2,4-diila, quinolino-2,3-diila e semelhantes.

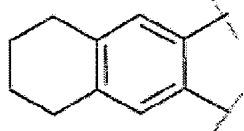
25 Conforme empregado no presente, o termo "cicloalquilarila fundido" se refere a um grupo cicloalquila fundido a um grupo arila, tendo ambos dois átomos em comum, e em que o grupo arila é o ponto de substituição. Exemplos de

"cicloalquilarila fundido" usado no presente documento incluem 5-indanila, 5,6,7,8-tetraidro-2-naftila,



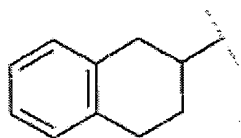
, e semelhantes.

Conforme empregado no presente, o termo "cicloalquilarileno fundido" se refere a um cicloalquilarila fundido, em que o grupo arila é divalente. Exemplos incluem



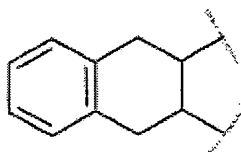
, e semelhantes.

Conforme empregado no presente, o termo "arilcicloalquila fundido" se refere a um grupo arila fundido a um grupo cicloalquila, tendo ambos dois átomos em comum, e em que o grupo cicloalquila o ponto de substituição. Exemplos de "arilcicloalquila fundido" usado no presente documento incluem 1-indanila, 2-indanila, 1-(1,2,3,4-tetraidronaftila),



, e semelhantes.

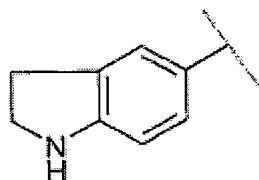
Conforme empregado no presente, o termo "arilcicloalquileno fundido" se refere a um arilcicloalquila fundido, em que o grupo cicloalquila é divalente. Exemplos incluem



, e semelhantes.

Conforme empregado no presente, o termo "heterociclilarila fundido" se refere a um grupo heterociclilarila

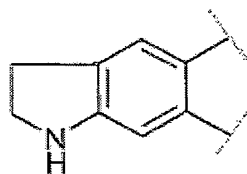
fundido a um grupo arila, tendo ambos dois átomos em comum, e sendo o grupo arila o ponto de substituição. Exemplos de "heterociclilarila fundido" usado no presente documento incluem 3,4-metileno-dióxi-1-fenila,



5

, e semelhantes.

Conforme empregado no presente, o termo "heterociclilarileno fundido" se refere a um heterociclilarila fundido em que o grupo arila é divalente. Exemplos incluem

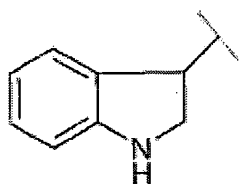


, e semelhantes.

10

Conforme empregado no presente, o termo "aril-heterociclila fundido" se refere a um grupo arila fundido a um grupo heterociclila, tendo ambos dois átomos em comum e sendo o grupo heterociclila o ponto de substituição. Exemplos de "aril-heterociclila fundido" usado no presente documento incluem 2-(1,3-benzodioxolila),

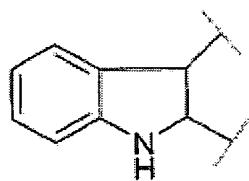
15



, e semelhantes.

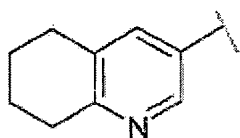
Conforme empregado no presente, o termo "aril-heterociclileno fundido" se refere a um aril-heterociclila fundido, em que o grupo heterociclila é divalente. Exemplos

20 incluem



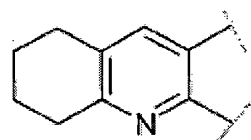
, e semelhantes.

Conforme empregado no presente, o termo "cicloalquil-heteroarila fundido" se refere a um grupo cicloalquila fundido a um grupo heteroarila, tendo ambos dois átomos em comum, e sendo o grupo heteroarila o ponto de substituição. Exemplos de "cicloalquil-heteroarila fundido" usado no presente documento incluem 5-aza-6-indanila,



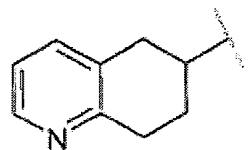
, e semelhantes.

Conforme empregado no presente, o termo "cicloalquil-heteroarileno fundido" se refere a um cicloalquil-heteroarila fundido, em que o grupo heteroarila é divalente. Exemplos incluem



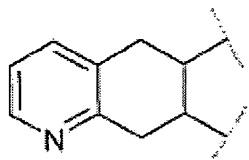
, e semelhantes.

Conforme empregado no presente, o termo "heteroaril-cicloalquila fundido" se refere a um grupo heteroarila fundido a um grupo cicloalquila, tendo ambos dois átomos em comum e sendo o grupo cicloalquila o ponto de substituição. Exemplos de "heteroaril-cicloalquila fundido" usado no presente documento incluem 5-aza-1-indanila,



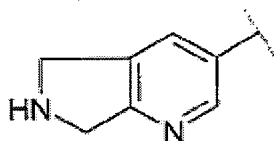
, e semelhantes.

"heteroaril-cicloalquileno fundido" se refere a um heteroaril-cicloalquila fundido em que o grupo cicloalquila é divalente. Exemplos incluem



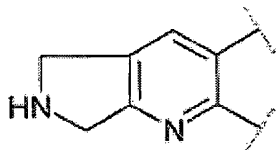
, e semelhantes.

5 Conforme empregado no presente, o termo "heterociclil-heteroarila fundido" se refere a um grupo heterociclila fundido a um grupo heteroarila, tendo ambos dois átomos em comum, e sendo o grupo heteroarila o ponto de substituição. Exemplos de "heterociclil-heteroarila fundido" usado no presente documento incluem 1,2,3,4-tetraidro-beta-carbolin-8-ila,



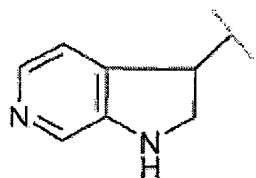
, e semelhantes.

Conforme empregado no presente, o termo "heterociclil-heteroarileno fundido" se refere a um heterociclil-heteroarila fundido, em que o grupo heteroarila é divalente. Exemplos incluem



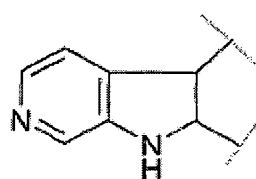
, e semelhantes.

Conforme empregado no presente, o termo "heteroaril-heterociclila fundido" se refere a um grupo heteroarila fundido a um grupo heterociclila, tendo ambos dois átomos em comum, sendo o grupo heterociclila o ponto de substituição. Exemplos de "heteroaril-heterociclila fundido" usados no presente documento incluem 5-aza-2,3-diidro-benzofuran-2-ila,



, e semelhantes.

Conforme empregado no presente, o termo "hetero-
 aril-heterociclileno fundido" se refere a um heteroaril-
 heterociclila fundido em que o grupo heterociclila é diva-
 5 lente. Exemplos incluem



, e semelhantes.

Conforme empregado no presente, o termo "ligação
 direta", quando for parte de uma especificação estrutural
 variável, se refere à ligação direta dos substituintes que
 10 flanqueiam (precedendo ou seguindo) a variável tomada como
 uma "ligação direta". Nos casos em que cada uma de duas ou
 mais variáveis consecutivas é especificada como sendo uma
 "ligação direta", aqueles substituintes que flanqueiam
 (precedem ou seguem) essas duas ou mais "ligações diretas"
 15 consecutivas especificadas são diretamente ligados.

Conforme empregado no presente, o termo "alcóxi"
 se refere ao grupo R_aO- , em que R_a é alquila.

Conforme empregado no presente, o termo "alque-
 nilóxi" se refere ao grupo R_aO- , em que R_a é alquenila.

20 Conforme empregado no presente, o termo "alqui-
 nilóxi" se refere ao grupo R_aO- , em que R_a é alquinila.

Conforme empregado no presente, o termo "alquil-
 sulfanila" se refere ao grupo R_aS- , em que R_a é alquila.

Conforme empregado no presente, o termo "alquenil-

sulfanila" se refere ao grupo R_aS- , em que R_a é alquenila.

Conforme empregado no presente, o termo "alquinil-sulfanila" se refere ao grupo R_aS- , em que R_a é alquinila.

Conforme empregado no presente, o termo "alquil-sulfenila" se refere ao grupo $R_aS(O)-$, em que R_a é alquila.

Conforme empregado no presente, o termo "alquenil-sulfenila" se refere ao grupo $R_aS(O)-$, em que R_a é alquenila.

Conforme empregado no presente, o termo "alquinil-sulfenila" se refere ao grupo $R_aS(O)-$, em que R_a é alquinila.

Conforme empregado no presente, o termo "alquil-sulfonila" se refere ao grupo R_aSO_2- , em que R_a é alquila.

Conforme empregado no presente, o termo "alquenil-sulfonila" se refere ao grupo R_aSO_2- , em que R_a é alquenila.

Conforme empregado no presente, o termo "alquinil-sulfonila" se refere ao grupo R_aSO_2- , em que R_a é alquinila.

Conforme empregado no presente, o termo "acila" se refere ao grupo $R_aC(O)-$, em que R_a é alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, ou heterociclila.

Conforme empregado no presente, o termo "aroíla" se refere ao grupo $R_aC(O)-$, em que R_a é arila.

Conforme empregado no presente, o termo "heteroaroíla" se refere ao grupo $R_aC(O)-$, em que R_a é heteroarila.

Conforme empregado no presente, o termo "alcóxi-carbonila" se refere ao grupo $R_aOC(O)-$, em que R_a é alquila.

Conforme empregado no presente, o termo "acilóxi" se refere ao grupo $R_aC(O)O-$, em que R_a é alquila, alquenila,

alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, ou heterociclila.

Conforme empregado no presente, o termo "aroilóxi" se refere ao grupo $R_aC(O)O-$, em que R_a é arila.

Conforme empregado no presente, o termo "hetero-aroilóxi" se refere ao grupo $R_aC(O)O-$, em que R_a é heteroarila.

Conforme empregado no presente, o termo "opcionalmente" significa que o(s) evento(s) subsequente(s) descrito(s) pode(m) ocorrer ou não, e inclui tanto o(s) evento(s) que ocorre(m) como os que não ocorre(m).

Conforme empregado no presente, o termo "substituído" se refere à substituição com o substituinte ou substituintes citados, sendo permitidos graus múltiplos de substituição a não ser que seja declarado em contrário, desde que a substituição resulte em um composto estável ou quimicamente viável. Um composto estável ou quimicamente viável é aquele em que a estrutura química não é substancialmente alterada quando mantida a uma temperatura de aproximadamente $-80^{\circ}C$ a aproximadamente $+40^{\circ}C$, na ausência de umidade ou de outras condições quimicamente reativas, durante pelo menos uma semana, ou um composto que mantém sua integridade durante um tempo suficientemente longo para ser útil para a administração terapêutica ou profilática a um paciente. A expressão "um ou mais substituintes", conforme empregado no presente, se refere a um número de substituintes que é igual a um até o número máximo de substituintes possível com base no número de sítios de ligação disponíveis, desde que as condições acima citadas de

estabilidade e viabilidade química sejam satisfeitas.

Conforme empregado no presente, os termos "contém (êm)" ou "contendo" podem se referir a substituições em linha em qualquer posição ao longo dos substituintes alquila, alquenila, alquinila ou cicloalquila definidos acima com um
5 ou mais de qualquer um de O, S, SO, SO₂, N, ou N-alquila, incluindo, por exemplo, -CH₂-O-CH₂-, -CH₂-SO₂-CH₂-, -CH₂-NH-CH₃ e assim por diante.

Conforme empregado no presente, o termo "solvato"
10 é um complexo de estequiometria variável formado por um soluto (nesta invenção, um composto da Fórmula (I)) e um solvente. Tais solventes para o fim da presente invenção não podem interferir substancialmente com a atividade biológica do soluto. Os solventes podem, a título de exemplo, ser água,
15 etanol ou ácido acético.

Conforme empregado no presente, o termo "éster bio-hidrolisável" é um éster de uma substância medicamentosa (nesta invenção, um composto da Fórmula (I)) que ou a) não interfere na atividade biológica da substância genitora mas
20 confere a essa substância propriedades vantajosas *in vivo*, tais como duração de ação, início da ação e semelhantes, ou b) é inativo biologicamente mas é facilmente convertido *in vivo* pelo paciente no princípio biologicamente ativo. A vantagem é que, por exemplo, o éster bio-hidrolisável é
25 oralmente absorvido do intestino e é transformado na Fórmula (I) no plasma. Muitos exemplos de tal são conhecidos na técnica e incluem, a título de exemplo, ésteres alquílicos inferiores (C₁-C₄, por exemplo), ésteres de acilóxi-alquí-

licos inferiores, ésteres de alcóxi-acilóxi-alquílicos inferiores, ésteres alcóxi-acilóxi, ésteres alquil acilamino alquílicos e ésteres de colina.

Conforme empregado no presente, o termo "amida
5 bio-hidrolisável" é uma amida de uma substância medicamen-
tosa (na presente invenção, um composto da fórmula geral
(I)) que ou a) não interfere na atividade biológica da
substância genitora mas confere a essa substância proprie-
dades vantajosas *in vivo* tais como a duração da ação, início
10 da ação e semelhantes, ou b) é biologicamente inativo mas é
facilmente convertido *in vivo* pelo paciente no princípio
biologicamente ativo. A vantagem consiste no fato de que a
amida bio-hidrolisável, por exemplo, é oralmente absorvida
do intestino e é transformada na Fórmula (I) no plasma.
15 Muitos exemplos de tal são conhecidos na técnica e incluem,
a título de exemplo, alquil amidas inferiores, alfa-amino-
ácido-amidas, alcóxi-acil amidas, e alquil-amino-alquil-
carbonil amidas.

Conforme empregado no presente, o termo "promedi-
20 camento" é a) uma amida bio-hidrolisável ou um éster bio-
hidrolisável e abrange compostos em que a funcionalidade
bio-hidrolisável em tal promedicamento é abrangida no
composto da Fórmula (I) ou b) um composto que pode ser
oxidado ou reduzido biologicamente em um grupo funcional
25 dado para resultar na substância medicamentosa da Fórmula
(I). Exemplos de tais grupos funcionais incluem, sem
limitação, 1,4-diidropiridina, N-alquilcarbonil-1,4-diidro-
piridina, 1,4-ciclo-hexadieno, terc-butila e semelhantes.

Sempre que os termos "alquila" ou "arila" ou qualquer uma das suas raízes aparecerem como prefixo em uma denominação de um substituinte (aril-alcóxi-arilóxi, por exemplo), eles devem ser interpretados como incluindo 5 aquelas limitações dadas acima para "alquila" e "arila". Os números designados de átomos de carbono (C_{1-10} , por exemplo) se referirão independentemente ao número de átomos de carbono na fração alquila, alquenila ou alquinila ou alquila cíclico ou à porção alquila de um substituinte maior, em que 10 o termo "alquila" aparecer como um radical prefixo.

Conforme empregado no presente, o termo "oxo" se referirá ao substituinte $=O$.

Conforme empregado no presente, o termo "halogênio" ou "halo" incluirá iodo, bromo, cloro e flúor.

15 Conforme empregado no presente, o termo "mercapto" se referirá ao substituinte $-SH$.

Conforme empregado no presente, o termo "carbóxi" se referirá ao substituinte $-COOH$.

20 Conforme empregado no presente, o termo "ciano" se referirá ao substituinte $-CN$.

Conforme empregado no presente, o termo "amino-sulfonila" se referirá ao substituinte $-SO_2NH_2$.

Conforme empregado no presente, o termo "carbamóila" se referirá ao substituinte $-C(O)NH_2$.

25 Conforme empregado no presente, o termo "sulfanila" se referirá ao substituinte $-S-$.

Conforme empregado no presente, o termo "sulfenila" se referirá ao substituinte $-S(O)-$.

Conforme empregado no presente, o termo "sulfonila" se referirá ao substituinte $-S(O)_2-$.

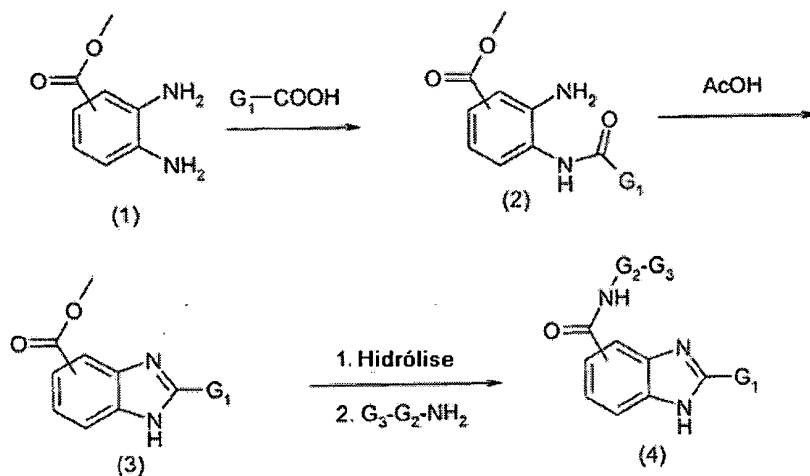
Os compostos podem ser preparados de acordo com os Esquemas de reação abaixo (em que as variáveis são conforme
5 definidas antes ou são definidas) usando-se materiais de partida disponíveis, reagentes e procedimentos de síntese convencionais. Nestas reações, é também possível se utilizar variantes que são conhecidos por si dos versados na técnica, mas não são mencionadas em detalhes.

10 A presente invenção também propõe um método para a síntese de compostos úteis como intermediários na preparação de compostos da Fórmula (I) juntamente com métodos para a preparação de compostos da Fórmula (I).

Os procedimentos gerais usados nos métodos para
15 preparar os compostos da Fórmula (I) da presente invenção são descritos abaixo, onde as definições dos grupos variáveis são iguais às descritas para o composto da Fórmula (I).

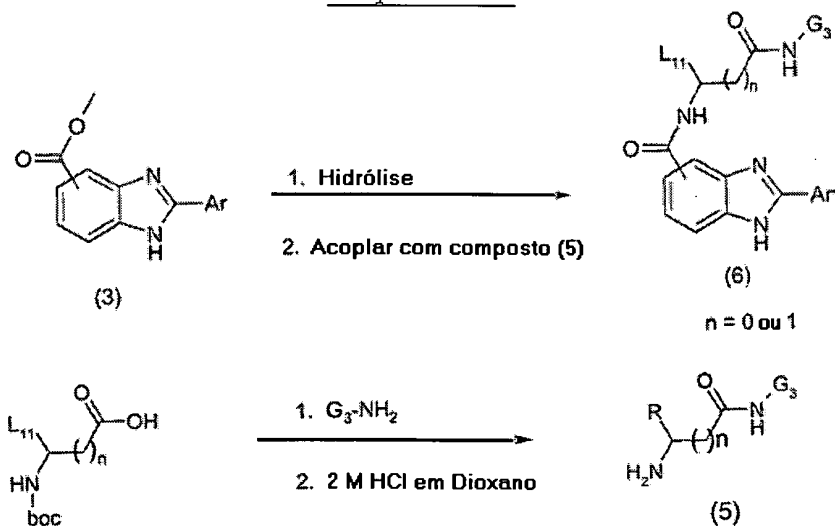
Conforme mostrado no Esquema I, o diamino metil benzoato (1) é tratado com um ácido carboxílico na presença
20 de um reagente de acoplamento tal como, sem limitação, HBTU para formar amida (2). Faz-se então refluir a amida (2) em um solvente tal como, sem limitação, AcOH para formar benzimidazol (3). O éster metílico de benzimidazol (3) é
25 hidrolisado usando-se uma base tal como, sem limitação, LiOH para fornecer o ácido carboxílico livre, que é então acoplado com uma amina na presença de um reagente de acoplamento, tal como, sem limitação, HBTU para formar amida (4).

Esquema I



Conforme mostrado no Esquema II, o éster metílico de benzimidazol (3) é hidrolisado usando-se uma base tal como, sem limitação, LiOH para fornecer o ácido carboxílico livre, que é então acoplado com o composto (5) na presença de um reagente de acoplamento, tal como, sem limitação, HBTU, para formar a amida (6). O composto (5) é preparado acoplando-se primeiro um amino ácido com amino protegido, tal como amino ácido protegido com BOC, com uma amina, removendo-se então o grupo protetor de amino, para resultar no composto (5).

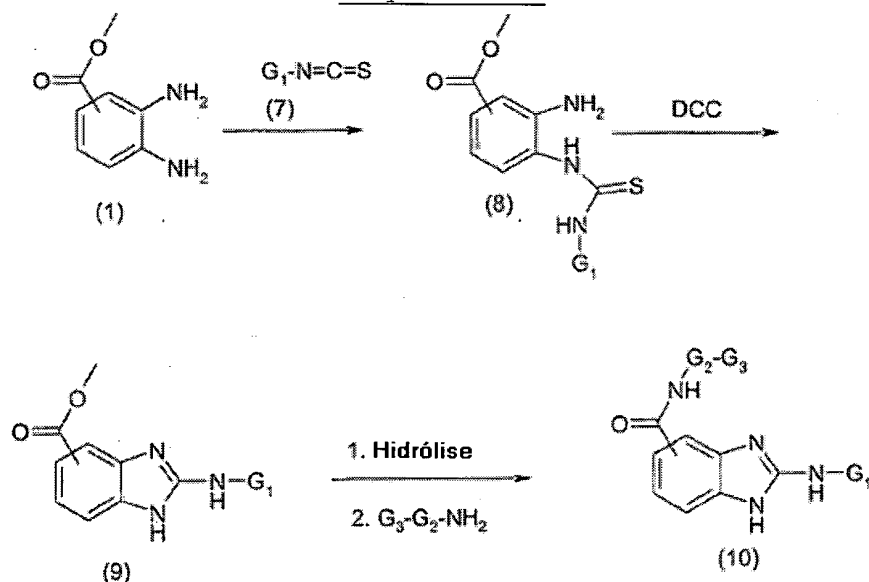
Esquema II



Conforme mostrado no Esquema III, faz-se o diamino metil benzoato (1) reagir com isotiocianato (7) fazendo-se refluir em um solvente tal como, sem limitação, THF para produzir o intermediário (8). O isotiocianato (7) ou é disponível no comércio ou é preparado a partir d uma amina correspondente fazendo a mesma reagir com 1,1'-tiocarbonil-diimidazol em um solvente tal como, sem limitação, THF. O intermediário (8) é tratado com reagente de acoplamento tal como, sem limitação, DCC para formar benzimidazol (9). O éster metílico de benzimidazol (9) é hidrolisado usando-se uma base tal como, sem limitação, LiOH, para produzir o ácido carboxílico livre, que é então acoplado com uma amina na presença de um reagente de acoplamento tal como, sem limitação, HBTU para formar a amida (10).

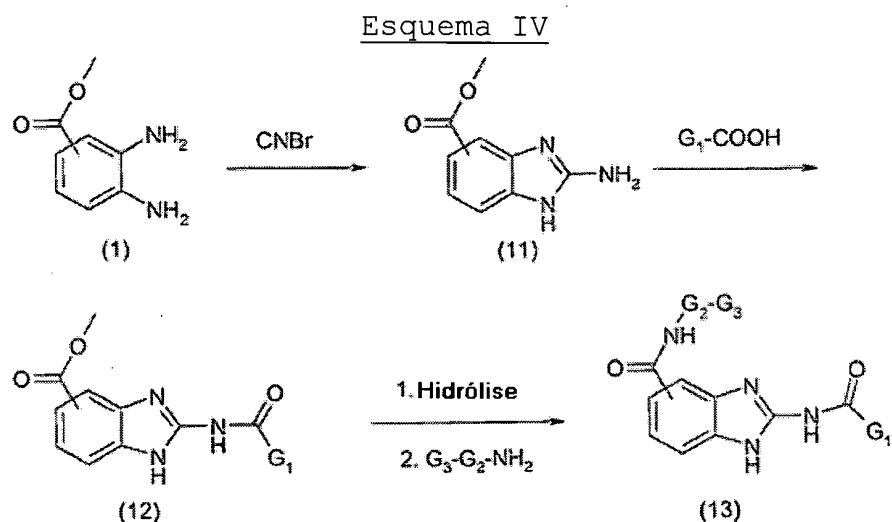
15

Esquema III



Conforme mostrado no Esquema IV, diamino metil benzoato (1) é tratado com brometo de cianogênio em uma mistura de solventes tal como, sem limitação, EtOH:H₂O para formar 2-amino benzimidazol (11). O grupo amino de benzi-

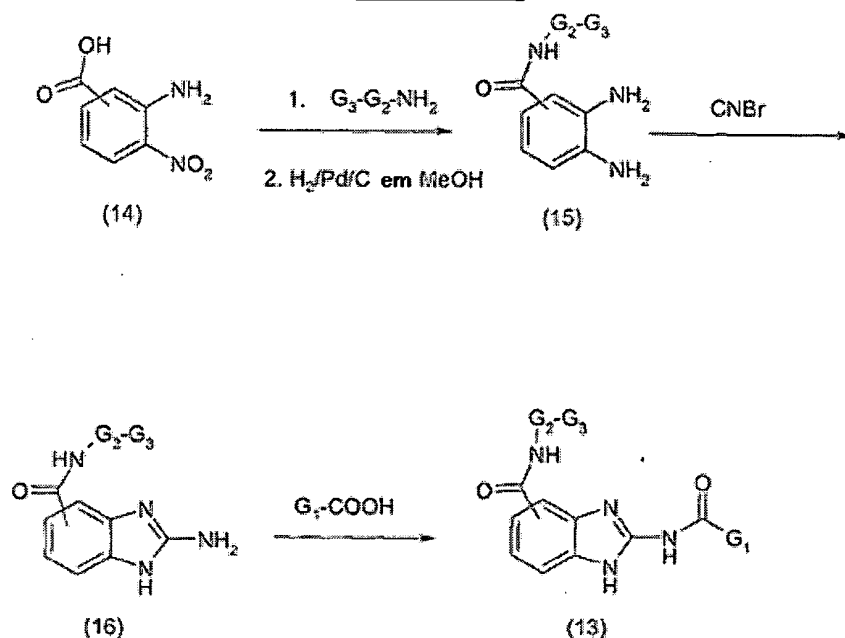
midazol (11) é acoplado com um ácido carboxílico na presença de um reagente de acoplamento tal como, sem limitação, HBTU para formar a amida (12). O éster metílico de amida (12) é hidrolisado usando-se uma base tal como, sem limitação, LiOH para produzir o ácido carboxílico livre, que foi então acoplado com uma amina na presença de um reagente de acoplamento, tal como, sem limitação, HBTU para formar a amida (13).



O Esquema V mostra um método geral alternativo para a preparação de amida (13). Conforme mostrado no Esquema V, o ácido nitro-amino benzóico (14) é acoplado com uma amina na presença de um reagente de acoplamento, tal como, sem limitação, HBTU para formar uma amida, que é então reduzida em condições tais como, sem limitação, Pd/C sob uma atmosfera de hidrogênio para produzir diamina (15). Faz-se reagir a diamina resultante (15) com brometo de cianogênio em uma mistura de solventes tais como, sem limitação, EtOH:H₂O para formar 2-amino benzimidazol (16). O grupo amino de benzimidazol (16) é acoplado com um ácido

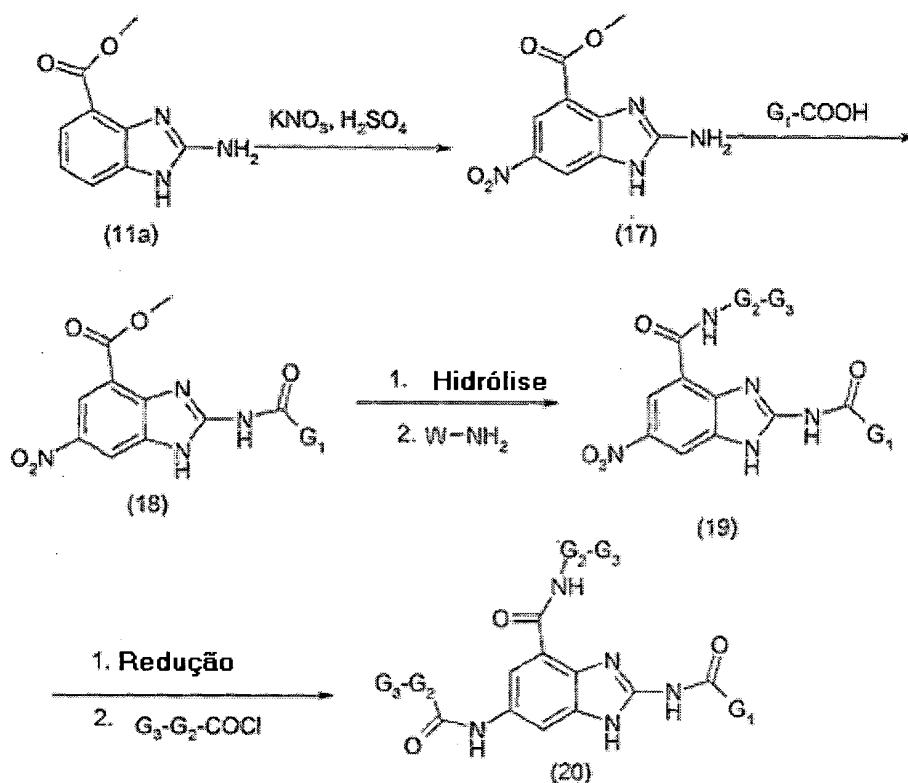
carboxílico na presença de um reagente de acoplamento tal como, sem limitação, HBTU para resultar na amida (13).

Esquema V



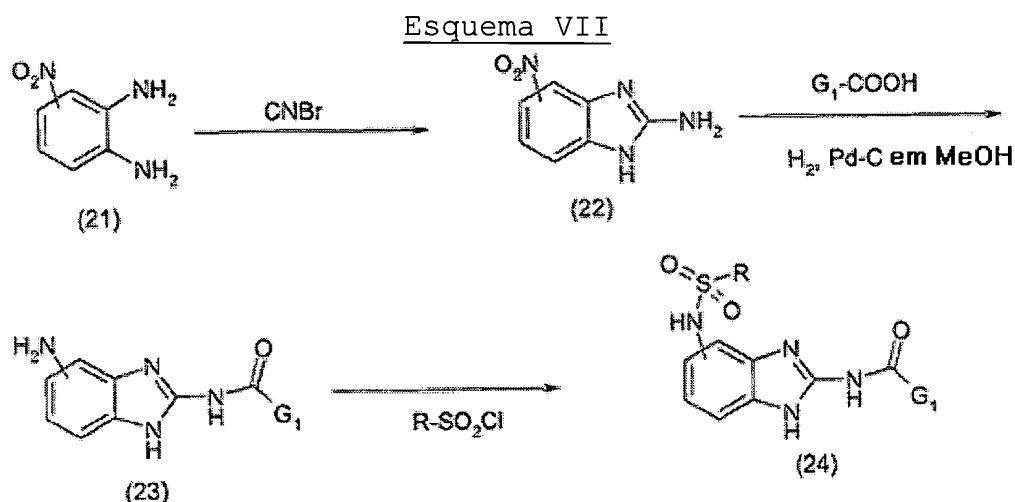
Conforme mostrado no Esquema VI, o composto (11a) é tratado com um reagente de nitração tal como, sem limitação, KNO₃/H₂SO₄ para produzir benzimidazol (17). O grupo amino de benzimidazol (17) é acoplado com um ácido carboxílico na presença de um reagente de acoplamento tal como, sem limitação, HBTU para formar a amida (18). O éster metílico de amida (18) é hidrolisado usando-se uma base tal como, sem limitação, LiOH, para produzir o ácido carboxílico livre, que é então acoplado com uma amina na presença de um reagente de acoplamento tal como, sem limitação, HBTU para formar a amida (19). O grupo nitro de amida (19) é reduzido em condições tais como, sem limitação, Pd/C sob uma atmosfera de hidrogênio e faz-se então reagir a amida resultante com um cloreto ácido na presença de uma base tal como, sem limitação, piridina para produzir o composto (20).

Esquema VI

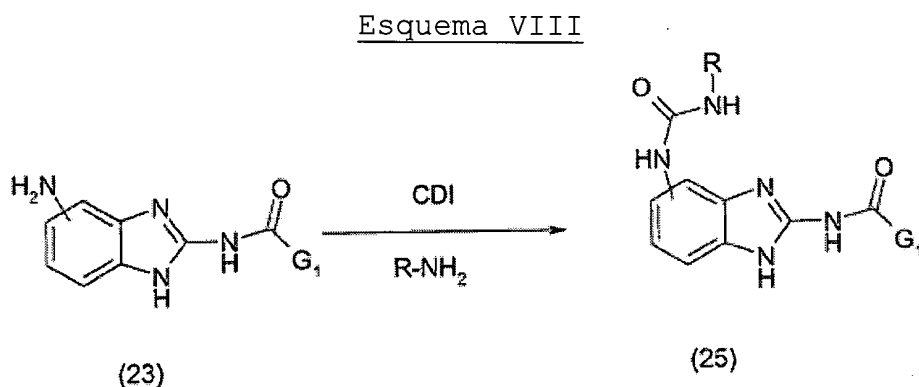


Conforme mostrado no Esquema VII, faz-se reagir o composto (21) com brometo de cianogênio em uma mistura de solventes tais como, sem limitação, EtOH-H₂O para formar 2-amino-benzimidazol (22). O grupo amino de benzimidazol (22) é acoplado com um ácido carboxílico na presença de um reagente de acoplamento, tal como, sem limitação, HBTU para formar uma amida, e o grupo nitro é então reduzido em condições tais como, sem limitação, Pd/C sob uma atmosfera de hidrogênio para produzir a amina (23). Faz-se então a amina (23) reagir com um cloreto de sulfonila na presença de uma base tal como, sem limitação, piridina para produzir o composto (24). No Esquema VII, a variável R é um grupo tal como, sem limitação, arila, arilalquileno, heteroarilalquileno ou heteroarila, ou suas formas opcionalmente subs-

tituídas.

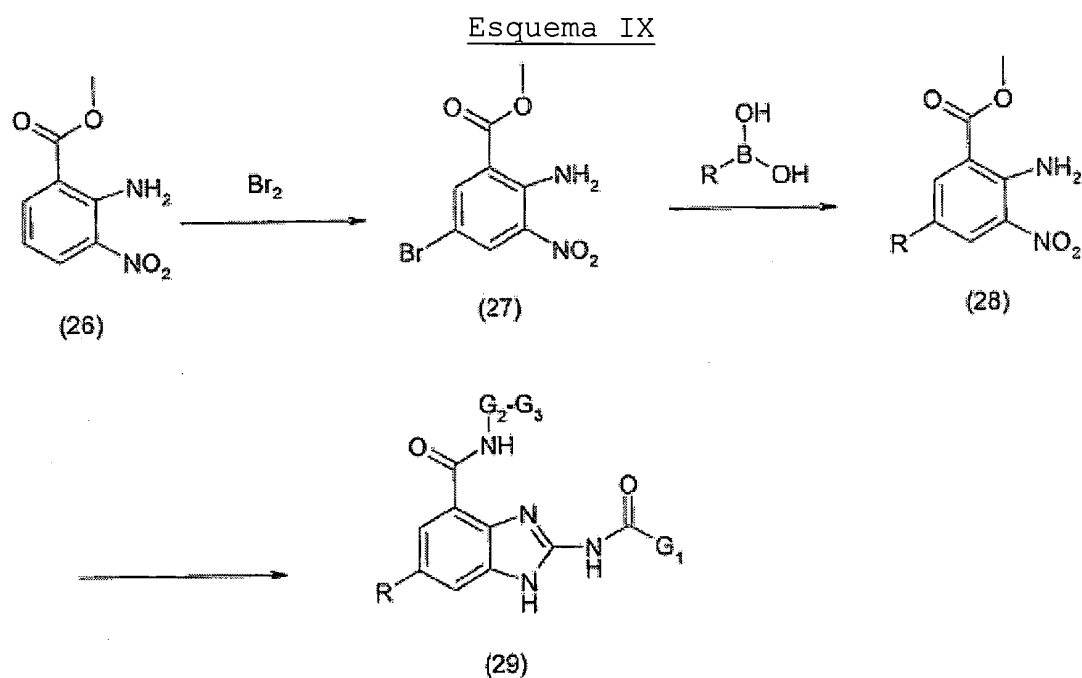


Conforme mostrado no Esquema VIII, a amina (23) pode ser também tratada com um reagente de acoplamento tal como CDI, fazendo-se então reagir com uma alquil ou aril amina, para produzir uréia (25). No Esquema VIII, a variável R é um grupo tal como, sem limitação, arila, arilalquileno, heteroarilalquileno ou heteroarila ou suas formas opcionalmente substituídas.



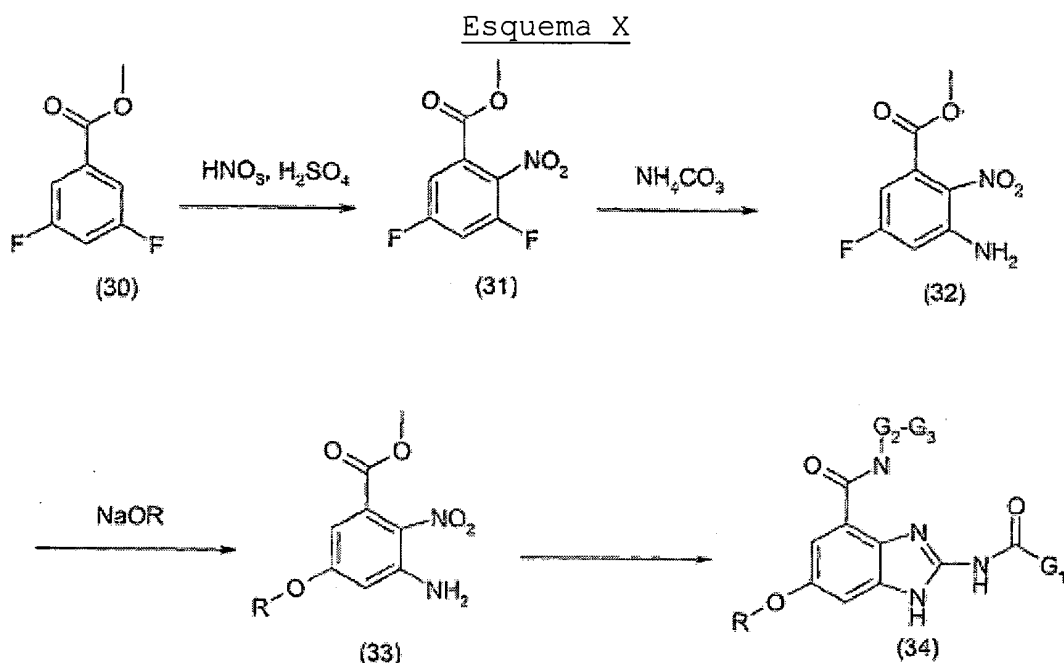
Conforme mostrado no Esquema IX, faz-se reagir o composto (26) com bromo em solvente tal como, sem limitação, AcOH para produzir brometo de arila (27). O brometo de arila (27) é então acoplado a um ácido borônico na presença de um reagente de paládio tal como, sem limitação, tetraquistri-

fenil-fosfina paládio para formar o composto arílico (28) que é então submetido à sequência de reações conforme mostrado no Esquema V para produzir benzimidazol (29). O brometo de arila (27) pode também ser acoplado com reagentes de aril e alquenil estanho para resultar em compostos arílicos que são então submetidos à sequência de reações conforme mostrado no Esquema V para produzir benzimidazol (29). No Esquema IX, a variável R é um grupo tal como, sem limitação, arila, heteroarila, arilalquenileno, alquenila, heteroaril-alquenileno ou suas formas opcionalmente substituídas.



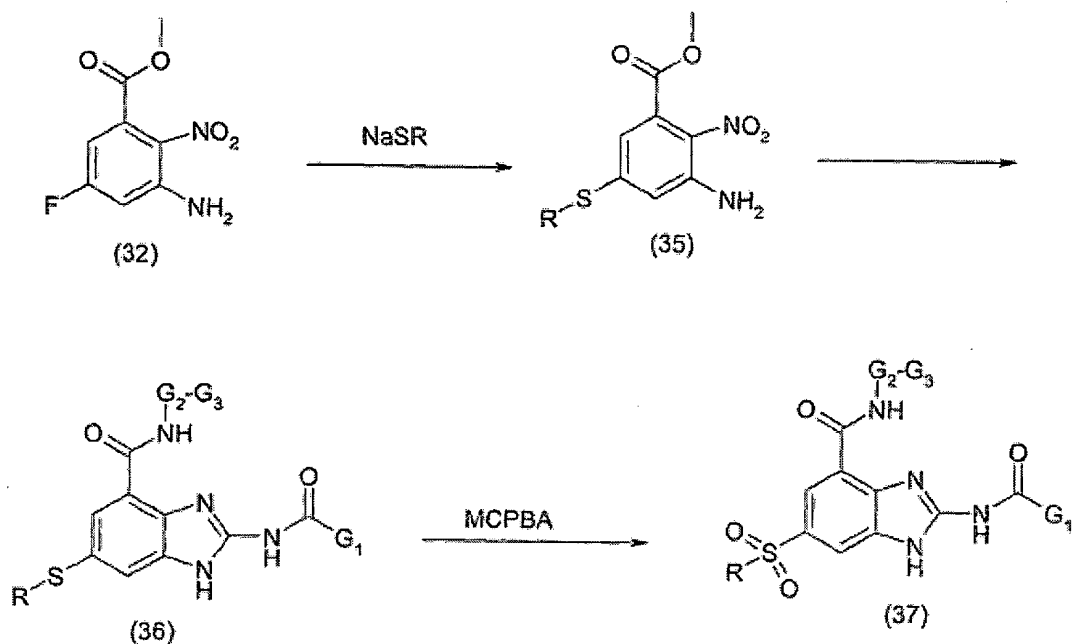
Conforme mostrado no Esquema X, o composto (30) é tratado com um reagente de nitração tal como, sem limitação, $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ para produzir o composto nitro (31). O composto nitro (31) é tratado com carbonato de amônio em um solvente tal como DMF para produzir um composto amino-nitro (32) que é então tratado com um alcóxido de sódio ou um arilóxido de

sódio para produzir éter arílico (33). O éter arílico (33) é então submetido a uma seqüência de reações conforme mostrado no Esquema V para produzir benzimidazol (34). No Esquema X, a variável R é um grupo tal como, sem limitação, arila, heteroarila, arilalquileno, alquila, heteroaril-alquileno ou suas formas opcionalmente substituídas.



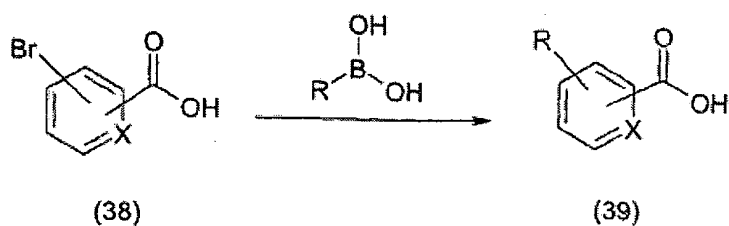
Conforme mostrado no Esquema XI, faz-se reagir o composto (32) com um tiolato de sódio na presença ou ausência de uma base tal como trietilamina para produzir o composto (35) que é então submetido a uma seqüência de reações conforme mostrado no Esquema V para produzir o benzimidazol (36). O benzimidazol (36) pode então ser tratado com um agente oxidante tal como um peróxido incluindo, sem limitação, MCPBA para produzir a sulfona (37). No Esquema XI, a variável R é um grupo tal como, sem limitação, arila, heteroarila, arilalquileno, alquila, heteroarilalquileno ou suas formas opcionalmente substituídas.

Esquema XI

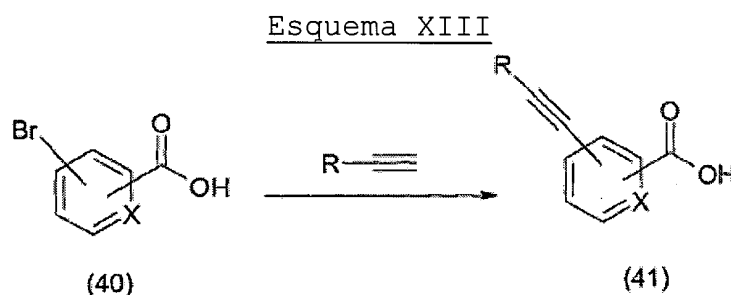


Conforme mostrado no Esquema XII, os ingredientes ácidos usados nos esquemas acima podem ser preparados a partir de ácidos bromo-carboxílicos (38) fazendo os mesmos reagir com um ácido alquenil ou aril borônico na presença de um reagente de paládio, tal como, sem limitação, tetraquistrifenil-fosfina paládio para formar um composto arílico (39). No Esquema XII, a variável R é um grupo tal como, sem limitação, arila, heteroarila, arilalquenileno, alquenila, heteroaril-alquenileno ou suas formas opcionalmente substituídas. A variável X no Esquema XII pode ser um grupo tal como, sem limitação, N ou CH, ou suas formas opcionalmente substituídas.

Esquema XII



Conforme mostrado no Esquema XIII, os ingredientes ácidos usados nos esquemas acima podem também ser preparados a partir do ácido de bromo (40), em que X é um grupo tal como, sem limitação, CH ou N, fazendo-se o mesmo reagir com um acetileno na presença de um reagente de paládio, tal como, sem limitação, diclorobis(trifenilfosfino)-paládio (II) para produzir acetileno (41). No Esquema XIII, a variável R é um grupo tal como, sem limitação, arila, heteroarila, alquila, cicloalquila, ou suas formas opcionalmente substituídas.



O termo "grupo protetor de amino", conforme empregado no presente, se refere a substituintes do grupo amino habitualmente empregados para bloquear ou proteger a fração amino enquanto se faz reagir os grupos funcionais no composto. Exemplos de tais grupos protetores de amino incluem o grupo formila, o grupo tritila, o grupo ftalimido, o grupo tricloroacetila, os grupos cloroacetila, bromoacetila e iodoacetila, grupos de bloqueio do tipo do uretano tais como benzilóxi-carbonila, 4-fenil-benzilóxi-carbonila, 2-metil-benzilóxi-carbonila, 4-metóxi-benzilóxi-carbonila, 4-flúor-benzilóxi-carbonila, 4-cloro-benzilóxi-carbonila, 3-cloro-benzilóxi-carbonila, 2-cloro-benzilóxi-carbonila, 2,4-dicloro-benzilóxi-carbonila, 4-bromo-benzilóxi-carbonila, 3-

bromo-benzilóxi-carbonila, 4-nitro-benzilóxi-carbonila, 4-
 ciano-benzilóxi-carbonila, 2-(4-xenil)iso-propóxi-carbonila,
 1,1-difenilet-1-ilóxi-carbonila, 1,1-difenilprop-1-ilóxi-
 carbonila, 2-fenilprop-2-ilóxi-carbonila, 2-(p-toluil)prop-
 5 2-ilóxi-carbonila, ciclo-pentanilóxi-carbonila, 1-metil-
 ciclo-pentanilóxi-carbonila, ciclo-hexanilóxi-carbonila, 1-
 metil-ciclo-hexanilóxi-carbonila, 2-metil-ciclo-hexanilóxi-
 carbonila, 2-(4-toluil-sulfonil)etóxi-carbonila, 2(metil-
 sulfonil)etóxi-carbonila, 2-(trifenilfosfino)etóxi-carbo-
 10 nila, 9-fluorenil-metóxi-carbonila ("Fmoc"), t-butóxi-carbo-
 nila ("BOC"), 2-(trimetil-silil)etóxi-carbonila, alilóxi-
 carbonila, 1-(trimetil-silil-metil)prop-1-enilóxi-carbonila,
 5-benzisoxalil-metóxi-carbonila, 4-acetóxi-benzilóxi-carbo-
 nila, 2,2,2-tricloroetóxi-carbonila, 2-etinil-2-propóxi-
 15 carbonila, ciclo-propilmetóxi-carbonila, 4-(decilóxi-)
 benzilóxi-carbonila, isobornilóxi-carbonila, 1-piperidilóxi-
 carbonila e semelhantes; o grupo benzoil-metil-sulfonila, o
 grupo 2-(nitro)fenil-sulfenila, o grupo óxido de difenil-
 fosfina grupos protetores d amino semelhantes. A espécie de
 20 grupo protetor de amino empregada não é crítica, desde que o
 grupo amino derivado seja estável à condição de reação(ões)
 subsequente(s) em outras posições do composto da Fórmula (I)
 e possa ser removido no ponto desejado sem perturbar o
 restante da molécula. Os grupos protetores de amino
 25 habitualmente usados são alilóxi-carbonila, t-butóxi-carbo-
 nila, 9-fluorenil-metóxi-carbonila e os grupos tritila.
 Grupos protetores de amino similares usados na técnica de
 cefalosporina, penicilina e peptídeos são também abrangidos

pelos termos acima. O termo correlato "amino protegido" ou "grupo amino protegido" define um grupo amino substituído com um grupo protetor de amino discutido acima.

Outros exemplos de progrupos a que se refere pelos
5 termos acima são descritos por J.w. Barton, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, Nova York,, N.Y., 1973, e T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Nova York, N.Y., 1981.

10 A invenção propõe ainda composições farmacêuticas que compreendem um composto da Fórmula (I) ou um sal, éster ou promedicamento seu farmaceuticamente aceitável. O termo "composição farmacêutica" é usado no presente documento para
indicar uma composição que pode ser administrada a um hospedeiro mamífero, por via oral, tópica, parenteral, por
15 pulverização de inalação ou por via retal, em formulações de dosagem unitária contendo veículos, diluentes, adjuvantes, não tóxicos convencionais e semelhantes. O termo "parenteral", conforme empregado no presente, inclui injeções subcutâneas,
20 intravenosa, intramuscular, intracisternal ou por técnicas de infusão.

O termo "quantidade terapeuticamente efetiva" é usado no presente documento para indicar aquela quantidade de um medicamento ou agente farmacêutico que obterá a
25 resposta terapêutica que é buscada de um paciente. Em uma modalidade, uma quantidade terapeuticamente efetiva é uma quantidade capaz de inibir a interação de BACE com os seus ligantes fisiológicos, tais como, sem limitação, proteína

precursora de amilóide (APP).

Conforme empregado no presente, a expressão "um paciente" ou "um paciente que tenha necessidade dele" inclui pacientes mamíferos, tais como seres humanos, mas pode
5 também abranger outros mamíferos, tais como cães, gatos, camundongos, ratos, bovinos, cavalos, carneiros, coelhos, macacos, chimpanzés ou outros macacos ou primatas, que estejam ou sofrendo de uma ou mais das doenças ou estados
10 mórbidos citados acima ou correm o risco de vir a sofrer. Em uma modalidade, um paciente é aquele para o qual é desejada a inibição da atividade da enzima β -secretase ou o tratamento dos distúrbios observados acima. Conseqüentemente, dentro do contexto dos métodos terapêuticos da presente invenção, este método também é constituído por um
15 método para o tratamento de um paciente mamífero profilaticamente, ou antes do início de diagnóstico de tal(ais) doença(s) ou estado(s) mórbido(s). Os fatores que podem influenciar o que constitui uma quantidade efetiva dependerão do tamanho e peso do paciente, da biodegradabilidade do
20 agente terapêutico, da atividade do agente terapêutico, assim com de sua biodisponibilidade.

As composições farmacêuticas contendo um composto da invenção podem se encontrar em uma forma adequada para uso oral, por exemplo, em forma de comprimidos, trociscos,
25 pastilhas, suspensões aquosas ou oleosas, pós ou grânulos dispersáveis, emulsões, cápsulas duras ou macias, ou xaropes e elixires. As composições destinadas para uso oral podem ser preparadas de acordo com qualquer método conhecido e

tais composições podem conter um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em agentes adoçantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes e agentes conservantes a fim de produzir preparados farmacêuticamente elegantes e de gosto agradável. Os comprimidos podem conter o ingrediente ativo em mistura com excipientes farmacêuticamente aceitáveis não tóxicos que são adequados para a fabricação de comprimidos. Estes excipientes podem ser, por exemplo, diluentes inertes, tais como carbonato de cálcio, carbonato de sódio, lactose, fosfato de cálcio ou fosfato de sódio; agentes de granulação e desintegração, tais como, por exemplo, amido de milho ou ácido algínico; agentes aglutinantes, por exemplo, amido, gelatina ou acácia; e agentes lubrificantes, estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco. Os comprimidos podem ser desprovidos de revestimento ou eles podem ser revestidos por técnicas conhecidas para retardar a sua desintegração e absorção no trato gastrointestinal e proporcionam assim uma ação sustentada de um período mais longo. Um material retardador de tempo, por exemplo, tal como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila pode ser empregado. Eles podem também ser revestidos pelas técnicas de formação de comprimidos terapêuticos osmóticos para liberação controlada.

As formulações para uso oral podem também ser apresentadas em forma de cápsulas de gelatina dura em que o ingrediente ativo é misturado com um diluente sólido inerte, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulim, por exemplo, ou em forma de cápsulas de gelatina macia em que o

ingrediente ativo é misturado com água ou com um meio oleoso, óleo de amendoim, parafina líquida ou óleo de oliva, por exemplo.

As suspensões aquosas podem conter os compostos
5 ativos em mistura com excipientes adequados para a preparação de suspensões aquosas. Tais excipientes são agentes de suspensão, carbóxi-metil-celulose sódica, metil-celulose, hidróxi-propil-metil-celulose, alginato de sódio, polivinil pirrolidona, goma tragacanto e goma acácia, por exemplo;
10 agentes dispersantes ou umectantes podem ser fosfatídeos que ocorrem naturalmente, tais como lecitina ou produtos de condensação de um óxido de alquilenos com ácidos graxos, estearato de polióxido-etileno ou produtos de condensação de óxido de etileno com álcoois alifáticos de cadeias longas,
15 hepta-decaetil-eneoxietanol, por exemplo, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e um hexitol tal como monooleato de polióxido-etileno sorbitol, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos
20 graxos e anidridos de hexitol, monooleato de polietileno sorbitan. As suspensões aquosas podem também conter um ou mais agentes colorantes, um ou mais agentes aromatizantes e um ou mais agentes adoçantes, tais com sacarose ou sacarina.

As suspensões oleosas podem ser formuladas suspen-
25 dendo-se o ingrediente ativo em um óleo vegetal, óleo de amendoim, óleo de oliva, óleo de gergelim ou óleo de coco, por exemplo, ou em um óleo mineral tal como parafina líquida. As suspensões oleosas podem conter um agente espessante,

cera de abelha, parafina dura ou álcool cetílico, por exemplo. Agentes adoçantes tais como os apresentados acima e agentes aromatizantes podem ser acrescentados para produzir um preparado oral de sabor agradável. Estas composições
5 podem ser preservadas com a adição de um antioxidante tal como ácido ascórbico.

Os pós e grânulos dispersáveis adequados para a preparação de uma suspensão aquosa pela adição de água proporcionam o composto ativo em mistura com um agente
10 dispersante ou umectante, agente de suspensão e um ou mais conservantes. Os agentes dispersantes ou umectantes e agentes de suspensão adequados são exemplificados pelos já mencionados acima. Excipientes adicionais, agentes adoçantes, aromatizantes e colorantes, por exemplo, podem também estar
15 presentes.

As composições farmacêuticas da presente invenção podem também se encontrar na forma de emulsões de óleo em água. A fase oleosa pode ser um óleo vegetal, óleo de oliva, ou óleo de amendoim, por exemplo, ou um óleo mineral, uma
20 parafina líquida, por exemplo, ou uma mistura deles. Agentes emulsificantes adequados podem ser gomas que ocorrem naturalmente, goma acácia ou goma tragacanto, por exemplo, fosfatídeos que ocorrem naturalmente, feijão de soja, lecitina e ésteres ou ésteres parciais derivados de ácidos
25 graxos e anidridos de hexitol, por exemplo, monooleato de sorbitan, por exemplo, e produtos de condensação de tais ésteres parciais com óxido de etileno, monooleato de polióxi-etileno sorbitan, por exemplo. As emulsões podem

também conter agentes adoçantes e aromatizantes.

Os xaropes e elixires podem ser formulados com agentes adoçantes, glicerol, propileno glicol sorbitol ou sacarose, por exemplo. Tais formulações podem também conter

5 um demulcente, um conservante e agentes aromatizantes e colorantes. As composições farmacêuticas podem se encontrar na forma de uma suspensão aquosa ou oleaginosa estéril injetável. Esta suspensão pode ser formulada de acordo com métodos conhecidos usando-se agentes dispersantes ou

10 umectantes e agentes de suspensão adequados, já descritos acima. A preparação estéril injetável pode também consistir em uma solução ou suspensão injetável estéril em um solvente ou diluente não tóxico parenteralmente aceitável, em forma de uma solução em 1,3-butanodiol, por exemplo. Dentre os

15 veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados se encontram água, solução de Ringer, e solução de cloreto de sódio isotônico. Além disso, são convenientemente empregados óleos estéreis fixos como solvente ou meio de suspensão. Para tal fim, qualquer óleo fixo sem sabor pode ser

20 empregado usando-se mono ou diglicerídeos sintéticos. Além disso ácidos graxos tais como ácido oléico podem ser usados na preparação de injetáveis.

As composições podem também se encontrar na forma de supositórios para a administração retal dos compostos da

25 invenção. Essas composições podem ser preparadas misturando-se o medicamento com um excipiente adequado não irritante que é sólido a temperaturas ordinárias, mas líquido à temperatura retal e assim se fundirá no reto para liberar o

medicamento. Tais materiais incluem manteiga de cacau e polietileno glicóis, por exemplo.

Para uso tópico, cremes, ungüentos, geléias, soluções ou suspensões etc., contendo os compostos da presente invenção são também cogitados pela invenção. Para os fins deste pedido, as aplicações tópicas incluirão enxaguantes bucais e substâncias para gargarejo.

Os compostos da presente invenção podem também ser administrados na forma de sistemas de fornecimento em lipossomas, tais como pequenas vesículas unilamelares, vesículas unilamelares grandes e vesículas multilamelares. Os lipossomas podem ser formados a partir de uma variedade de fosfolipídios, tais como colesterol, estearilamina e fosfatidil colinas.

Também propostos pela presente invenção são promedicamentos da invenção.

Os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da presente invenção, em que o grupo básico ou ácido se encontra presente na estrutura, são também incluídos no âmbito da invenção. O termo "sais farmaceuticamente aceitáveis" se refere a sais não tóxicos dos compostos da presente invenção que são geralmente preparados fazendo-se reagir a base livre com um ácido orgânico ou inorgânico adequado ou fazendo-se reagir o ácido com uma base orgânica ou inorgânica adequada. Os sais representativos incluem os seguintes sais: Acetato, Benzeno-sulfonato, Benzoato, Bicarbonato, Bissulfato, Bitartarato, Borato, Brometo, Edetato cálcico, Camsilato, Carbonato, Cloreto, Clavulanato, Citrato, Diclo-

ridrato, Edetato, Edisilato, Estolato, Esilato, Fumarato, Gliceptato, Gliconato, Glutamato, Glicolilarsanilato, Hexil-resorcinato, Hidrabamina, Bromidrato, Cloridrato, Hidróxi-naftoato, Iodeto, Isotionato, Lactato, Lactobionato, Laurato, 5 Malato, Maleato, Mandelato, Metano-sulfonato, Metilbrometo, Metilnitrato, Metilsulfato, Maleato Monopotássico, Mucato, Napsilato, Nitrato, N-metilglicamina, Oxalato, Pamoato (Embonato), Panitato, Pantotenato, Fosfato/difosfato, Poligalacturonato, Potássio, Salicilato, Sódio, Estearato, Suba- 10 cetato, Succinato, Tanato, Tartarato, Teoclato, Tosilato, Trietiodeto, Trimetilamônio e Valeriato. Quando está presente um substituinte ácido, tal como $-COOH$, pode se formar um sal de amônio, morfolínio, sódio, potássio, bário, cálcio, e semelhantes, para uso como forma de dosagem.

15 Quando está presente um grupo básico tal como amino ou um radical heteroarila básico, tal como piridila, um sal ácido, tal como cloridrato, bromidrato, fosfato, sulfato, trifluór-acetato, tricloroacetato, acetato, oxlato, maleato, piruvato, malonato, succinato, citrato, tartarato, fumarato, mande- 20 lato, benzoato, cinamato, metano-sulfonato, etano-sulfonato, picrato e semelhantes, e incluem ácidos relacionados com os sais farmaceuticamente aceitáveis relacionados no Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977) p. 1-19.

Em uma modalidade, um composto da Fórmula (I) 25 tendo um ou mais grupos básicos pode ser usado e/ou formulado como um sal HCl.

Outros sais que não são farmaceuticamente aceitáveis podem ser úteis na preparação de composições da

invenção e estes constituem um outro aspecto da invenção.

Além disso, alguns dos compostos da Fórmula (I) podem formar solvatos com água ou solventes orgânicos comuns. Tais solvatos são também abrangidos pelo âmbito da
5 invenção.

Assim, em um outro aspecto da presente invenção, é proposta uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da Fórmula (I) ou de um sal, solvato ou promedicamento seu
10 farmaceuticamente aceitável, e um veículo, excipiente, diluente farmaceuticamente aceitável ou suas misturas.

Em um outro aspecto da presente invenção, é proposta uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da Fórmula
15 (I) ou de um sal, solvato, ou promedicamento seu farmaceuticamente aceitável, e um veículo, excipiente, diluentes, farmaceuticamente aceitáveis ou suas misturas em que a quantidade terapeuticamente efetiva do composto da Fórmula (I) inibe, de preferência, a interação de BACE com os seus
20 ligantes fisiológicos em relação à interação de outras secretases, tais como α -secretase, com os seus ligantes fisiológicos.

Em um outro aspecto, a presente invenção propõe uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade
25 terapeuticamente efetiva do composto da Fórmula (I) e um V_H , excipiente, diluente farmaceuticamente aceitável ou suas misturas e compreende ainda um ou mais agentes terapêuticos.

Os compostos da Fórmula (I) podem ser usados em

combinação com um ou mais outros medicamentos no tratamento, prevenção, controle, melhora ou redução de risco de doenças ou condições para as quais os compostos da presente invenção têm utilidade. Em uma modalidade, a combinação dos medicamentos em conjunto pode ser mais segura ou mais efetiva do que qualquer um dos medicamentos sozinho. Além disso, os compostos da Fórmula (I) podem ser usados em combinação com um ou mais outros medicamentos que tratam, previnem, controlam melhoram ou reduzem o risco de efeitos colaterais ou toxicidade dos compostos da presente invenção. Tais outros medicamentos podem ser administrados, por uma via e em uma quantidade que é habitualmente usada para tal fim, simultaneamente ou em seqüência com os compostos da Fórmula (I).

Conseqüentemente, as composições farmacêuticas da presente invenção incluem aquelas que contêm um ou mais outros ingredientes ativos, além dos compostos da Fórmula (I). As combinações podem ser administradas como parte de um produto de combinação de formas de dosagem unitárias, ou em forma de um kit ou protocolo de tratamento em que um ou mais medicamentos adicionais são administrados em formas de dosagem separadas como parte de um regime de tratamento.

Exemplos de combinações dos compostos da presente invenção com outros medicamentos ou em dose unitária ou em forma de kit incluem combinações com: agentes anti-Alzheimer, outros inibidores de beta-secretase, inibidores de gama-secretase, inibidores de HMG-CoA reductase, medicamentos antiinflamatórios não esteróides (NSAIDs) incluindo ibupro-

fên, naproxen, diclofenaco, antagonistas de receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), tais como memantina, inibidores de colinesterase, tais como galantamina, rivastigmina, donepezil e tacrina, vitamina E, antagonistas de receptor de CB-1, agonistas inversos de receptor de CB-1, antibióticos tais como doxiciclina e rifampina, agentes que se ligam a A β ou que induzem anticorpos que se ligam a A β , anticorpos anti-A β , vacinas de A β , antagonistas de interação de ligantes de RAGE/RAGE e outros medicamentos que afetam receptores ou enzimas que ou aumentam a eficácia, segurança, conveniência ou reduzem efeitos colaterais ou toxicidades indesejáveis dos compostos da presente invenção.

A lista acima de combinações é ilustrativa somente e não se destina a limitar de nenhum modo a invenção.

Em uma outra modalidade, a presente invenção propõe um método que compreende: a administração a um paciente de um composto da Fórmula (I) ou de um sal, éster ou promedicamento seu farmacologicamente aceitável.

Em uma outra modalidade, a presente invenção propõe um método para a inibição da interação de BACE com os seus ligantes fisiológico que compreende: a administração a um paciente de um composto da Fórmula (I), ou de um sal, éster ou promedicamento seu farmacologicamente aceitável. Um exemplo de um ligante fisiológico de BACE inclui, sem limitação, proteína precursora de amiloide (APP).

Em uma outra modalidade, a presente invenção propõe um método para se aumentar a via α -secretora em um paciente e que compreende: a administração a um paciente de um

composto da Fórmula (I) ou de um sal, éster ou promedicamento seu farmacêuticamente aceitável.

Em uma outra modalidade, a presente invenção propõe um método de tratamento ou prevenção de uma doença mediada
5 pro BACE e que compreende: a administração a um paciente de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da Fórmula (I) ou de um sal, éster ou promedicamento seu farmacêuticamente aceitável.

Em uma outra modalidade, a presente invenção propõe
10 um método para o tratamento de um distúrbio ou condição selecionada dentre doença de Alzheimer, lesão cognitiva leve, síndrome de Down, Hemorragia Cerebral Hereditária com Amiloidose do Tipo Holandês, angiopatia amilóide cerebral, demência degenerativa, tipo de doença de Alzheimer de corpo
15 de Lewy difuso ou doenças amilóides centrais ou periféricas compreendendo a administração a um paciente de uma quantidade de um composto da Fórmula (I) ou de um sal, éster ou promedicamento seu farmacêuticamente aceitável, que seja efetiva no tratamento de tal distúrbio ou condição.

20 Em uma outra modalidade, a presente invenção propõe um método para o tratamento de um distúrbio ou condição em que o distúrbio ou condição que estiver sendo tratado é uma demência do tipo de Alzheimer e é selecionada do grupo que consiste em demência do tipo de Alzheimer de aparecimento
25 precoce sem complicações, demência do tipo de Alzheimer de aparecimento precoce com alucinações, demência do tipo de Alzheimer de aparecimento precoce com humor deprimido, demência do tipo de Alzheimer de aparecimento tardio sem

complicações, demência do tipo de Alzheimer de aparecimento tardio com alucinações e demência do tipo de Alzheimer de aparecimento tardio com humor deprimido, que compreende a administração ao mamífero de uma quantidade de um composto da Fórmula (I), ou de um sal, éster ou promedicamento seu farmacologicamente aceitável, que é efetiva no tratamento de tal distúrbio ou condição.

Em uma outra modalidade, a presente invenção propõe um método para o tratamento de uma ou mais condições associadas com o acúmulo de placas que compreende a administração a um paciente de uma quantidade efetiva de um composto da Fórmula (I) ou de um sal, éster ou promedicamento seu farmacologicamente aceitável. Em uma modalidade, a administração do composto da Fórmula (I) reduz a taxa de formação de emaranhados neurofibrilares em um paciente. Em uma outra modalidade, a administração do composto da Fórmula (I) reduz a taxa de acúmulo de placas em um paciente.

Nos métodos da presente invenção, o composto da Fórmula (I) pode ser administrado sozinho ou em combinação com um agente terapêutico selecionado do grupo que consiste em agentes anti-Alzheimer, outros inibidores de beta-secretase, inibidores de gama-secretase, inibidores de HMG-CoA reductase, medicamentos antiinflamatórios não esteróides (NSAIDs) incluindo ibuprofen, naproxen, diclo-fenac, antagonistas de receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), tais como memantina, inibidores de colinesterase tais como galantamina, rivastigmina, donepezil, e tacrina, vitamina E, antagonistas de receptor de CB-1 ou agonistas inversos de

receptor de CB-1, antibióticos tais como doxiciclina e rifampina, agentes que se ligam a A β ou que induzem anticorpos que se ligam a A β , anticorpos anti-A β , vacinas contra A β , antagonistas de interação com ligante RAGE/RAGE,
5 e outros medicamentos que afetam receptores ou enzimas que ou aumentam a eficácia, segurança, conveniência ou reduzem efeitos colaterais indesejáveis ou toxicidade dos compostos da presente invenção.

O composto da Fórmula (I) da presente invenção
10 pode ser administrado a um nível de dosagem de aproximadamente 0,01 a 1000 mg/kg do peso corporal do paciente que estiver sendo tratado. Em uma outra modalidade, o composto da Fórmula (I) da presente invenção, pode ser administrado em uma faixa de dosagens entre 0,01 e 100 mg/kg. Em uma
15 outra modalidade, o composto da Fórmula (I) da presente invenção pode ser administrado numa faixa de dosagens entre 0,5 e 10 mg/kg do peso corporal por dia. A quantidade do ingrediente ativo que pode ser combinada com os materiais de veículo para produzir uma dosagem única variará dependendo
20 do hospedeiro tratado e do modo específico de administração. Uma formulação destinada a administração oral a seres humanos pode conter, por exemplo, 1 mg a 2 gramas de um composto da Fórmula (I) com uma quantidade adequada e conveniente de material de veículo que pode variar de aproximadamente 5 a 95%
25 da composição total. As formas de dosagem unitária conterão geralmente entre aproximadamente 5 mg e aproximadamente 500 mg de ingrediente ativo. Esta dosagem pode ser individualizada pelo clínico com base nas condições clínicas especí-

ficas do paciente que estiver sendo tratado. Portanto, deve ficar subentendido que o nível de dosagem específico para qualquer paciente específico pode depender de uma variedade de fatores que incluem a atividade do composto específico empregado, da idade, peso corporal, saúde geral, sexo, dieta, tempo de administração, via de administração, taxa de excreção, combinação de medicamentos e da gravidade da doença específica submetida a terapia.

EXEMPLOS

A presente invenção pode ser mais bem compreendida fazendo-se referência aos exemplos abaixo sem caráter de limitação. Os exemplos de compostos da presente invenção e os procedimentos que podem ser usados para a preparação e identificação de compostos úteis da presente invenção são descritos abaixo.

As abreviaturas usadas nos Exemplos são as seguintes:

AcOH = ácido acético
 Boc = *terc*-butóxi-carbonila
 CDI = carbonil di-imidazol
 DCC = N,N-Diciclo-hexil-carbodiimida
 DCE = 1,2-dicloroetano
 DCM = diclorometano
 DDQ = 2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
 DIAD = diisopropil azodicarboxilato
 DIEA = diisopropil etilamina
 DME = dimetóxi-etano
 DMF = N,N-dimetil-formamida

DMSO = dimetil sulfóxido

EDCI = cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodiimida

EDTA = ácido etileno diamino tetracético

5 Et₂O = é dietílico

EtOAc= acetato de etila

H = hora

HBTU = hexaflúor-fosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametil urônio

10 m-CPBA = ácido meta-cloroperbenzóico

NMP = N-metil pirrolidina

r.t. = temperatura ambiente

TEA = trietil amina

THF = tetraidrofurano

15 Os dados de LC-MS foram obtidos usando-se eluição com gradiente em um sistema MUXTM paralelo com quatro bombas Waters 1525 de HPLC binárias, equipado com um detector de UV-Vis de canais múltiplos Mux-UV 2488 (registrando a 215 e 254 nm) e um auto-amostrador HTS PAL de Leap Technologies
20 usando uma coluna Waters Xterra MS C18 de 4,6 x 50 mm. Usou-se um gradiente de três minutos de 25% B (97,5% de acetonitrila, 2,5% de água, 0,05% de TFA) e 75% A (97,5% de água, 2,5% de acetonitrila, 0,05% de TFA) até 100% B. O sistema foi colocado em interface com um espectrômetro de
25 massa Waters Micromass ZQ empregando-se ionização de eletropulverização. Todos os dados de EM foram obtidos no modo positivo a não ser que fosse observado em contrário. os dados de RMN ¹H foram obtidos em um espectrômetro Varian de

400 MNz.

Procedimento geral A: Formação de amida

A uma solução de ácido carboxílico (1,0 mmol) em DMF anidro (2,5 mL) acrescentou-se HBTU (1,2 mmol) em uma porção, sendo a mistura de reação agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos, sendo subsequente-
5 acrescentada uma amina (1,0 mmol) e DIEA (0,8 mL).

Procedimento geral B: Hidrólise de benzoato de metila

A uma suspensão de um éster metílico (1,0 mmol) em metanol (5 mL) acrescentou-se hidróxido de lítio mono-
10 hidratado (5,0 mmol), água (5 mL) e THF (5 mL). Fez-se reflui a mistura de reação durante 2 horas. Depois de se ter esfriado até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi neutralizada com AcOH (3 mL). Depois da remoção do solvente orgânico a vácuo, o produto bruto foi suspenso em água (50
15 mL), e coletado por filtração. O sólido foi ainda lavado com água e secado a alto vácuo, para resultar no ácido correspondente.

Procedimento geral C: Redução de Nitro a Amina:

20 10,0 mmol do composto nitro foi dissolvido em uma mistura de 20 mL de CH₃OH e 5 mL de ácido acético. A esta solução em agitação acrescentaram-se 100 mg de Pd a 10% sobre carbono e a mistura resultante foi hidrogenada a 42 psi (289,58 kPa) de H₂ a temperatura ambiente durante 3,0 h.
25 A mistura de reação foi filtrada e o sólido foi lavado com porções de metanol. Combinaram-se o filtrado e as lavagens e fez-se evaporar, obtendo-se a amina correspondente. Este produto foi usado diretamente em reações subsequentes sem

outra purificação.

Exemplo 1

O éster metílico do ácido 2,3-diamino-benzóico foi sintetizado a partir do éster metílico do ácido 2-amino-3-nitrobenzóico (2,0 g, 10,2 mmol) conforme descrito no procedimento geral C. Fez-se agir 1,7 g (10,2 mmol) da diamina sintetizada acima com 1,7 g (10,0 mmol) do ácido isoquinolino-3-carboxílico e 4,6 g (12,0 mmol) de HBTU conforme descrito no procedimento geral A, obtendo-se éster metílico do ácido 2-amino-3-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-benzóico. LCMS : 322 (M+1)⁺.

A uma solução do produto bruto acima, ácido 2-amino-3-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-benzóico, em AcOH (25 mL) foi acrescentado AcONH₄. Fez-se refluxir a mistura de reação durante 3 horas. Depois da remoção de AcOH a vácuo, a mistura de reação foi lavada com água (150 mL). O produto sólido bruto éster metílico do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazol-4-carboxílico foi coletado depois de filtração. LCMS: 304 (M+1)⁺. Este produto foi hidrolisado de acordo com o procedimento geral C, obtendo-se o ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazol-4-carboxílico (1,6 g, 55% de rendimento em três etapas). LCMS: 290 (M+1)⁺.

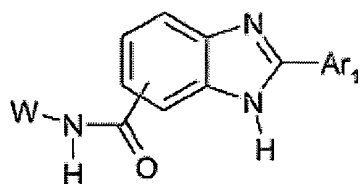
A uma solução de 2,0 g (10 mmol) de 2-bromo-acetofenona em DMF (30 mL) acrescentaram-se 3,0 g (29 mmol) de 1-acetil-guanidina em uma porção, agitando-se a mistura à temperatura ambiente durante 2 dias. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (250 mL) e lavada com NH₄Cl em solução aquosa saturada (50 mL). A fase orgânica foi secada sobre

MgSO₄ e foi concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por uma cromatografia de coluna flash eluindo-se com EtOAc, obtendo-se N-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-acetamida (0,5 g, 24%). LCMS: 203 (M+1)⁺.

5 A uma solução de 0,5 g (2,4 mmol) de N-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-acetamida em MeOH (20 mL) acima acrescentou-se água (20 mL) e H₂SO₄ concentrado (1 mL). Fez-se refluir a mistura sob nitrogênio durante 2 dias. Depois de se ter resfriado até a temperatura ambiente, o solvente
10 orgânico foi removido a vácuo. A mistura de reação foi neutralizada com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (50 mL) e extraiu-se com acetato de etila (150 mL). A fase orgânica foi secada e condensada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash eluindo-se com
15 EtOAc e em seguida com EtOAc/MeOH = 7:1, obtendo-se 4-fenil-1H-imidazol-2-ilamina (160 mg, 41%). LCMS: 160 (M+1)⁺.

Fez-se reagir 120 mg (0,4 mmol) de ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazol-4-carboxílico com 400 mg (1,1 mmol) de HBTU e 160 mg (1,0 mmol) de 4-fenil-1H-
20 imidazol-2-ilamina (160 mg, 1 mmol) de acordo com o procedimento geral A. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash (EtOAc) para produzir (4-fenil-1H-imidazol-2-il)-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazol-4-carboxílico (30 mg, 17,5%). LCMS: 431
25 (M+1)⁺.

Procedimentos análogos aos usados para preparar o composto do Exemplo 1 foram usados para a preparação dos compostos dos Exemplos 2-7.



Ex.	Posição Amida	W	Ar ₁	LCMS (M+1) ⁺
2	5	Isobutila	2-isoquinolin-3-il	355
3	5	1H-benzimidazol-2-il	piridin-2-il	355
4	5	1H-benzimidazol-2-il	2-naftalen-2-il	404
5	4	isobutila	2-isoquinolin-3-il	343
6	4	fenila	2-isoquinolin-3-il	365
7	4	n-butila	2-isoquinolin-3-il	345

Exemplo 8

Preparou-se 1,6 g de ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazol-5-carboxílico a partir de 1,7 g de (10 mmol) de 3,4-diamino benzoato de metila conforme descrito no Exemplo 1 para a síntese de ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazol-4-carboxílico.

Fez-se reagir 203 mg (1,0 mmol) de ácido 3-terc-butóxi-carbonilamino-3-ciclopropil-propionico (0,23 g, 1 mmol) com 380 mg (1,0 mmol) de HBTU e 130 mg (1,0 mmol) de sulfato de 2-amino-imidazol conforme descrito no procedimento geral A. O produto amida desejado foi isolado por cromatografia de coluna (EtOAc/sílica) e carregado diretamente para a etapa seguinte. O composto BOC em DCM (3 mL) foi tratado com 4,0 M de HCl/dioxano (15 mL) durante aproximadamente 1 hora. A 3-amino-3-ciclopropil-N-(1H-imidazol-2-il)-propionamida sólida (180 mg, 100%) foi coletada por filtração e usada diretamente na etapa seguinte.

Fez-se reagir 289 mg (1 mmol) de ácido 2-

isoquinolin-3-il-1H-benzimidazol-5-carboxílico (289 mg, 1 mmol) com 380 mg (1 mmol) de HBTU e 3-amino-3-ciclopropil-N-(1H-imidazol-2-il)-propionamida (230 mg, 1 mmol), conforme descrito no procedimento geral A. Um sólido se precipitou da
 5 solução e foi coletado por filtração, lavado com H₂O e Et₂O, obtendo-se [1-ciclopropil-2-(1H-imidazol-2-ilcarbamoyl)-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazol-5-carboxílico (20 mg, 4%). LCMS: 466 (M+1)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,20 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,09-7,34 (m, 9H),
 10 6,39 (s, 2H), 3,71 (t, 1H), 2,44 (m, 2H), 0,81 (m, 1H), 0,10 (m, 4H) ppm.

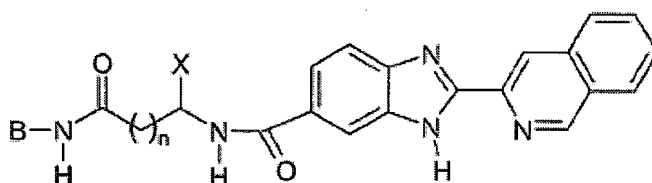
Exemplo 9

Fez-se reagir 229 mg (1,0 mmol) de ácido 1-terc-butóxi-carbonilamino-ciclopentano-carboxílico (0,23 g, 1
 15 mmol) com 420 mg (1,2 mmol) de HBTU e 200 mg (1,5 mmol) de sulfato de 2-amino-imidazol, conforme descrito no procedimento geral A. O composto BOC em DCM (3 mL) foi tratado com 4,0 M de HCl/dioxano (15 mL) durante aproximadamente 1 hora. O sal HCl sólido da (1H-imidazol-2-il)-amida
 20 do ácido 1-amino-ciclopentano-carboxílico (230 mg, 100%) foi coletado por filtração e usado diretamente na etapa seguinte.

Fez-se reagir 145 mg (0,5 mmol) de 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazol-5-carboxílico (Sintetizado no Exemplo
 25 1, etapa 3) com 280 mg (0,75 mmol) de HBTU e sal HCl de (1H-imidazol-2-il)-amida do ácido 1-amino-ciclopentano-carboxílico (120 mg, 0,5 mmol) conforme descrito no procedimento geral A. Um sólido se precipitou da solução e foi coletado

5

Procedimentos análogos aos usados para a prepa-



Ex.	X	Estéreo- química	B	n	LCMS (M+1) ⁺
10	2-flúor-benzila	S	1H-imidazol-2-ila	0	520
11	Benzila	S	1H-imidazol-2-ila	0	502
12	2-cloro-benzila	S	1H-imidazol-2-ila	0	536
13	2-fluorfenila	racêmica	1H-imidazol-2-ila	1	520
14	Bifenila	racêmica	1H-imidazol-2-ila	1	578
15	3,5-diflúor- benzila	S	1H-imidazol-2-ila	0	538
16	2-fenil-etila	R	1H-imidazol-2-ila	1	530
17	4-fenil-benzila	racêmica	1H-imidazol-2-ila	1	592
18	3-flúor-benzila	S	1H-imidazol-2-ila	0	520
19	4-metóxi-fenila	racêmica	1H-imidazol-2-ila	1	532
20	Fenila	racêmica	1H-imidazol-2-ila	1	502
21	4-clorobenzila	S	1H-imidazol-2-ila	0	536
22	4-metilbenzila	S	1H-imidazol-2-ila	0	516
23	Benzila	S	Tiazol-2-ila	0	519
24	Benzila	S	Piridin-2-ila	0	513
25	3,4,5-triflúor- benzila	S	1H-imidazol-2-ila	0	556
26	3-metóxi-fenila	racêmica	1H-imidazol-2-ila	1	532
27	3-triflúor-metil- benzila	S	1H-imidazol-2-ila	0	570
28	2,2-dimetilpropila	S	1H-imidazol-2-ila	0	482

Ex.	X	Estéreo-química	B	n	LCMS (M+1) ⁺
29	Benzila	S	1H-benzimidazol-2-ila	0	552
30	4-flúor-benzila	S	1H-imidazol-2-ila	0	520
31	4-fenil-benzila	racêmica	1H-imidazol-2-ila	0	578
32	Isobutila	S	1H-imidazol-2-ila	0	468
33	3-fluorfenila	racêmica	1H-imidazol-2-ila	1	520
34	Butil-2-ila	S	1H-imidazol-2-ila	0	468
35	Isopropila	S	1H-imidazol-2-ila	0	45
36	3-clorobenzila	S	1H-imidazol-2-ila	0	536

Exemplo 37

Dissolveu-se 1,05 g (5,0 mmol) de ácido 2-amino-3-(3,5-diflúor-fenil)-propiônico (1,05 g, 5 mmol) em 30,0 mL de MeOH, acrescentando-se gota a gota em seguida 1, mL de cloreto de tionila. Fez-se refluir a mistura de um dia para o outro. A evaporação de solvente resultou no sal HCl do éster metílico do ácido 2-amino-3-(3,5-diflúor fenil)-propiônico (1,26 g, 100%) e foi usado diretamente na etapa seguinte.

Fez-se reagir 145 mg (0,5 mmol) de ácido 2-isoquinolín-3-il-1H-benzimidazol-4-carboxílico (sintetizado no Exemplo 1, Etapa 3) com 280 mg (0,75 mmol) de HBTU e sal HCl do éster metílico do ácido 2-amino-3-(3,5-diflúor-fenil)-propiônico (126 mg, 0,5 mmol) conforme descrito no procedimento geral A. Depois de se ter resfriado até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com acetato de etila (30 mL). A fase orgânica foi lavada com solução aquosa a 1% de NaOH, sendo então secada sobre Na₂SO₄ e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash (DCM/EtOAc - 1:1 e em seguida

DCM/EtOAc/MeOH = 15:15:1), resultando em éster metílico do ácido 3-(3,5-difluór-fenil)-2-[(2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazol-4-carbonil)-amino]-propiónico (120 mg, 50%). LCMS: 487 (M+1)⁺.

5

Exemplo 38

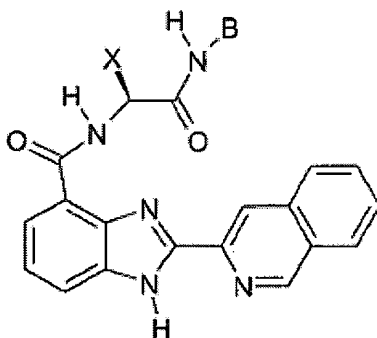
A hidrólise de 100 mg (0,2 mmol) de éster metílico do ácido 3-(3,5-difluór-fenil)-2-[(2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazol-4-carbonil)-amino]-propiónico, conforme descrito no procedimento B, resultou em ácido 3-(3,5-difluór-fenil)-
10 2-[(2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazol-4-carbonil)-amino]-propiónico (97 mg, 100%). LCMS: 473 (M+1)⁺.

Exemplo 39

Fez-se reagir 602 mg (2,0 mmol) de ácido 2-terc-butóxi-carbonilamino-3-(3,5-difluór-fenil)-propiónico (0,60
15 g, 2 mmol) com 1140 mg (3,0 mmol) de HBTU e 400 mg (3,0 mmol) de sulfato de 2-amino-imidazol, conforme descrito no procedimento geral A. O composto BOC em DCM (3 mL) foi tratado com 4,0 M de HCl/dioxano (15 mL) durante aproximadamente 1 hora. O sólido sal HCl de 2-amino-3-(3,5-
20 difluór-fenil)-N-(1H-imidazol-2-il)-propionamida (303 mg, 50%) foi coletado por filtração e usado diretamente na etapa seguinte.

Fez-se reagir 145 mg (0,5 mmol) de ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazol-4-carboxílico com 280 mg
25 (0,75 mmol) de HBTU e sal HCl de 2-amino-3-(3,5-difluór-fenil)-N-(1H-imidazol-2-il)-propionamida (152 mg, 0,5 mmol), conforme descrito no procedimento geral A. Um sólido se precipitou da solução e foi coletado por filtração, lavado

com H₂O e EtOAc, resultando na [2-(3,5-diflúor-fenil)-1-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazol-4-carboxílico (60 mg, 22%). LCMS: 38 (M+1)⁺.



5 Procedimentos análogos aos usados para a preparação do composto do Exemplo 39 foram usados para a preparação dos compostos dos Exemplos 40-46.

Ex.	X	B	LCMS (M+1) ⁺
40	benzila	1H-benzimidazol-2-il	552
41	3,5-difluorobenzil	metila	486
42	benzila	éster <i>terc</i> -butilico do ácido 2-metil-piperidino-1-carboxílico	633
43	benzila	tiazol-2-ila	519
44	benzila	isobutila	492
45	benzila	éster <i>terc</i> -butilico do ácido 3-metil-piperidino-1-carboxílico	633
46	benzila	benztiazol-2-ila	569

Exemplo 47

A uma solução em agitação de 0,86 g (6,0 mmol) de
 10 isoquinolin-3-ilamina em THF anidro (30 mL) acrescentou-se
 1,25 g (7,0 mmol) de di-imidazol-1-il-metano-tiona. Fez-se
 refluxir a mistura de reação durante 30 minutos. Depois de se
 ter resfriado até a temperatura ambiente, acrescentou-se
 subsequentemente uma solução de 1,7 g (10 mmol) de éster
 15 metílico do ácido 2,3-diamino-benzóico (para a síntese veja

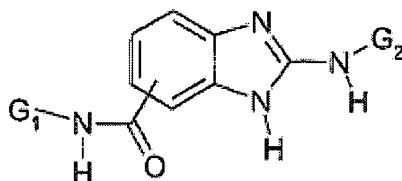
exemplo 1) em THF (40 mL) e DIEA (2 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora, e diluída com hexanos (40 mL). O precipitado resultante foi filtrado. O sólido foi lavado com água e éter e secado a vácuo, resultando no éster metílico do ácido 2-amino-3-(3-isoquinolin-3-il-tioureído)-benzóico em forma de um sólido.

A uma solução de tiouréia acima (6,0 mmol) em DCE (50 mL) foi acrescentado DCC sobre um suporte polimérico (6,0 g, 7,8 mmol) e DMF (25 mL). A mistura de reação foi agitada a 85°C durante 1 hora. A mistura de reação quente foi filtrada e a resina sólida no papel filtro foi ainda lavada com DMF quente (25 mL). A solução orgânica combinada foi concentrada a vácuo, obtendo-se éster metílico do ácido 2-(isoquinolin-3-ilamino)-3H-benzimidazol-4-carboxílico. Este éster metílico foi hidrolisado de acordo com o procedimento geral C, obtendo-se o ácido 2-(isoquinolin-3-ilamino)-3H-benzimidazol-4-carboxílico (1,3 g, 71% de rendimento geral em 3 etapas). LCMS: 305 (M+1)⁺.

Fez-se reagir 100 mg (0,33 mmol) do ácido carboxílico acima com 200 mg (0,53 mmol) de HBTU e 200 mg (1,2 mmol) de sulfato de 2-aminoimidazol de acordo com o procedimento geral A. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna flash (EtOAc em seguida EtOAc/MeOH = 10:1), obtendo-se (1H-imidazol-2-il)-amida do ácido 2-(isoquinolin-3-ilamino)-3H-benzimidazol-4-carboxílico (20 mg, 15%). LCMS: 370 (M+1)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 6,82 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,84 (dd, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,18 (d,

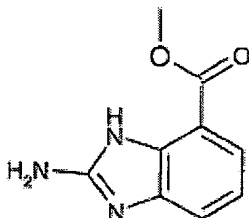
1H), 9,21 (s, 1H), 11,14 (s, 1H), 11,84 (s, 1H), 12,11 (s, 1H), 12,60 (s, 1H) ppm.

Procedimentos análogos aos usados para a preparação do composto do Exemplo 47 foram usados para a preparação dos compostos dos Exemplos 48-57.



Ex.	Posição da Amida	G ₁	G ₂	LCMS (M+1) ⁺
48	5	1H-imidazol-2-ila	2-isoquinolin-3-ila	370
49	3	4-flúor-fenila	2-isoquinolin-3-ila	398
50	4	Fenila	2-isoquinolin-3-ila	380
51	5	1H-imidazol-2-ila	Piridin-2-ila	320
52	4	4-cloro-fenila	2-isoquinolin-3-ila	414
53	4	4-metóxi-fenila	2-isoquinolin-3-ila	410
54	4	Benzila	2-isoquinolin-3-ila	394
55	5	Benz-1H-imidazol-2-ila	Piridin-2-ila	370
56	4	3-hidróxi-propila	2-isoquinolin-3-ila	362
57	4	metila	2-isoquinolin-3-ila	318

Intermediário A - Éster metílico do ácido 2-amino-3H-benzimidazol-4-carboxílico



O éster metílico do ácido 2,3-diamino-benzóico foi sintetizado em um rendimento quantitativo (1,7 g) a partir do éster metílico do ácido 2-amino-3-nitro-benzóico (2,0 g,

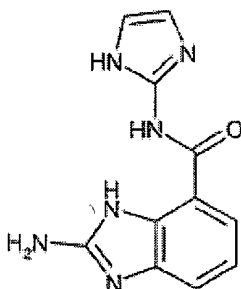
8,8 mmol), conforme descrito no procedimento geral C.

Dissolveu-se 1,7 g (10,2 mmol) do éster metílico acima em uma mistura de 20 mL de etanol e 10 mL de H₂O. A esta solução em agitação, acrescentou-se 1,6 g (15,3 mmol) de BrCN em uma porção, e fez-se a mistura resultante refluir durante 1,0 h. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, concentrada até 10 mL e lavada com acetato de etila (20 mL).

A fase de EtOAc foi extraída com água (20 mL). Os extratos aquosos combinados foram neutralizados com uma solução saturada de NaHCO₃ até um pH ~8, e a suspensão resultante foi extraída com EtOAc (50 mL). A fase orgânica foi lavada com água e solução de salmoura, secada (Na₂SO₄) e fez-se evaporar, obtendo-se 1,7 g (90%) do composto título.

LCMS: 192 (M+1)⁺

Intermediário B - (1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-amino-3H-benzimidazol-4-carboxílico



5,0 g (27,4 mmol) do ácido 2-amino-3-nitro-benzóico, 12,48 g (32,9 mmol) de HBTU foram suspensos em 20 mL de DMF. A esta suspensão acrescentaram-se 10 mL de DIEA e a mistura resultante foi agitada durante 10 minutos para formar uma pasta. A esta pasta, acrescentaram-se 10 mL de DMF seguidos por 9 g (68,2 mol) de sulfato de 2-amino-

imidazol. A mistura resultante foi aquecida a 75°C durante 3,0 horas. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e acrescentaram-se 5 mL de NaOH a 2N seguidos por 200 mL de solução de salmoura. Um sólido se precipitou da solução e foi coletado por filtração, lavado com água (300 mL), acetato de etila (100 mL) e secada a vácuo para resultar em 5,3 g (75%) de 2-amino-N-(1H-imidazol-2-il)-3-nitrobenzamida em forma de um sólido amarelo. O produto foi hidrogenado de acordo com o procedimento geral C, resultando em 2,3-diamino-N-(1H-imidazol-2-il)-benzamida (4,5 g).

4,5 g (21,2 mmol) do sólido acima foram dissolvidos em uma mistura de 40 mL de etanol e 8 mL de H₂O. A esta solução em agitação acrescentaram-se 3,3 g (31,8 mmol) de BrCN e fez-se refluir a mistura resultante durante 1,0 hora. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e fez-se evaporar o solvente e ajustou-se o pH para ~8,0 com solução aquosa de NH₄OH. O sólido resultante foi filtrado. O sólido foi ainda lavado com água (100 mL), acetato de etila (50 mL) e secado a vácuo, obtendo-se 2,5 g (50%) de (1H-imidazol-2-il)-amida do ácido 2-amino-3H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS: 243 (M+1)⁺.

Exemplo 58

2,6 g (75%) do éster metílico do ácido 2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-1H-benzimidazol-4-carboxílico foram sintetizados a partir do ácido isoquinolino-3-carboxílico (1,7 g, 10 mmol), HBTU (4,6 g, 12 mmol) e do éster metílico do ácido 2-amino-3H-benzimidazol-4-carboxílico

sintetizado acima (1,9 g, 10 mmol), conforme descrito no procedimento geral A. Este éster foi então hidrolisado de acordo com o procedimento geral B, obtendo-se 2,2 g (88%) do ácido. LCMS: 333 (M+1)⁺.

5 Fez-se reagir 332 mg (1,0 mmol) do ácido 2-[(iso-quinolin-3-carbonil)-amino]-1H-benzimidazol-4-carboxílico acima (0,33 g, 1,0 mol) com 800 mg (2,0 mmol) de HBTU e sulfato de 2-amino-imidazol (400 mg, 3,0 mmol) em 3,0 mL de DMF e 1,0 mL de DIEA, conforme descrito no procedimento
10 geral A. Depois de se ter resfriado até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com 0,6 mL de NaOH em solução aquosa a 5N e 4,0 mL de salmoura. O sólido foi coletado por filtração e lavado com solução aquosa de NaOH a 2N (3,0 mL), e em seguida por H₂O e EtOAc (3 x de cada),
15 resultando em 224,0 mg do composto bruto. O produto bruto foi aquecido em 3,0 mL de DMF a 80°C durante 20 minutos. O bolo do filtro foi lavado com outro 1,0 mL de DMF quente. O filtrado combinado foi reaquecido até se tornar uma solução transparente, sendo então resfriado e acrescentados 2,0 mL
20 de EtOAc, e em seguida 4,0 mL de H₂O. A mistura foi agitada e um sólido se formou gradualmente entre as fases de EtOAc e DMF/H₂O. O sólido foi coletado por filtração e lavado com H₂O, EtOAc e MeOH (3 x de cada), sendo então secado, resultando na [4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol
25 -2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico (83,0 mg, 21%). LCMS: 398,0 (M+1)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,29 (s, 1H), 11,86 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,31 (t, 2H), 7,80-7,95 (m, 4H), 7,32 (t, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,77 (s,

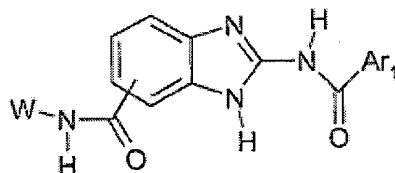
1H) ppm.

Exemplo 59

Fez-se reagir 70 mg (0,45 mmol) de ácido 4-cloro-benzóico, 170 mg (0,45 mmol) de HBTU em uma mistura de 3 mL
5 de DMF e 1 mL de DIEA com 100 mg (0,4 mol) de (1H-imidazol-2-il)-amida do ácido 2-amino-3H-benzimidazol-4-carboxílico sintetizada acima, conforme descrito no procedimento geral A e isolou-se a (1H-imidazol-2-il)-amida do ácido 2-(4-cloro-benzoilamino)-1H-benzimidazol-4-carboxílico (30 mg, 17,24%).

10 LCMS: 382 (M+1)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 11,99 (d, 1H), 8,16 (d, 2H), 7,94 (d, 1H), 7,70 (dd, 3H), 7,30 (t, 1H), 6,81 (d, 2H) ppm.

Procedimentos análogos aos usados para preparar o composto do Exemplo 59 foram usados para preparar os
15 compostos dos Exemplos 60-127



Ex.	Posição Amida	W	Ar ₁	LCMS (M+1) ⁺
60	4	1H-benzimidazol-2-ila	isoquinolin-3-ila	448
61	4	benzotiazol-2-ila	isoquinolin-3-ila	465
62	4	{1,3,4}-tiadiazol-2-ila	isoquinolin-3-ila	416
63	4	Piridin-2-ila	isoquinolin-3-ila	409
64	4	Piridin-3-ila	isoquinolin-3-ila	409
65	4	1H-benzimidazol-2-ila	1H-indol-2-ila	435
66	5	1H-benzimidazol-2-ila	isoquinolin-3-ila	448
67	4	1H-indazol-5-ila	isoquinolin-3-ila	448
68	4	quinolin-3-ila	isoquinolin-3-ila	459
69	5	benzotiazol-2-ila	isoquinolin-3-ila	465
70	5	tiazol-2-ila	isoquinolin-3-ila	415

Ex.	Posição Amida	W	Ar ₁	LCMS (M+1) ⁺
71	4	1H-imidazol-2-ila	fenila	347
72	4	furan-2-il metila	isoquinolin-3-ila	412
73	4	2-fenóxi-fenila	isoquinolin-3-ila	500
74	4	3-fenóxi-fenila	isoquinolin-3-ila	500
75	4	4-fenóxi-fenila	isoquinolin-3-ila	500
76	4	(1S)-1-fenil etila	isoquinolin-3-ila	436
77	4	(1R)-1-fenil etila	isoquinolin-3-ila	436
78	4	1H-imidazol-2-ila	benzotiofen-2-ila	403
79	4	1H-imidazol-2-ila	naftalen-2-ila	397
80	4	1H-imidazol-2-ila	4'-bifenila	423
81	4	1H-imidazol-2-ila	1 H-indol-2-ila	386
82	4	1H-imidazol-2-ila	3,5-diflúor-fenila	383
83	4	1 H-imidazol-2-ila	4-flúor-fenila	365
84	5	(tiofen-2-il)etila	isoquinolin-3-ila	442
85	4	fenila	isoquinolin-3-ila	408
86	4	(5-metilfuran-2-ila)-metila	isoquinolin-3-ila	426
87	4	benzila	isoquinolin-3-ila	422
88	4	(tiofen-2-il)metila	isoquinolin-3-ila	428
89	4	fenetila	isoquinolin-3-ila	436
90	4	etila	isoquinolin-3-ila	360
91	4	terc-butila	isoquinolin-3-ila	388
92	4	1H-imidazol-2-ila	benzofuran-2-ila	387
93	4	2,3,4,9-tetraidro-1H-beta-carbolin-2-ila	isoquinolin-3-ila	487
94	4	(benzotiofen-2-il)metila	isoquinolin-3-ila	478
95	4	(benzotiazol-2-il)metila	isoquinolin-3-ila	479
96	4	(1-metilbenzimidazol-2-il)metila	isoquinolin-3-ila	476
97	4	2-(1H-benzimidazol-2-il)-etila	isoquinolin-3-ila	476
98	4	1H-imidazol-2-ila	4-flúor-benzila	379
99	4	1H-imidazol-2-ila	3-metóxi-4-flúor-fenila	395
100	4	1H-imidazol-2-ila	3,4-dimetóxi-fenila	407
101	4	tiazol-2-il-metila	isoquinolin-3-ila	429

Ex.	Posição Amida	W	Ar ₁	LCMS (M+1) ⁺
102	4	1H-benzimidazol-2-il metila	isoquinolin-3-ila	462
103	4	1H-imidazol-2-ila	4-trifluór-metil- fenila	415
104	4	1H-imidazol-2-ila	4-fenóxi-fenila	439
105	4	1H-imidazol-2-ila	quinolin-3-ila	398
106	4	1H-imidazol-2-ila	quinolin-2-ila	398
107	4	1H-imidazol-2-ila	furan-3-ila	334
108	4	1H-imidazol-2-ila	4-terc-butil-fenila	403
109	4	1H-imidazol-2-ila	4-nitro-fenila	392
110	4	1H-imidazol-2-ila	4-metóxi-fenila	377
111	4	1H-imidazol-2-ila	1H-imidazol-2-ila	337
112	4	1H-imidazol-2-ila	4-isopropil-fenila	389
113	4	1H-imidazol-2-ila	3-flúor-fenila	365
114	4	1H-imidazol-2-ila	2-flúor-fenila	365
115	4	1H-imidazol-2-ila	5-cloro-benzofuran- 2-ila	421
116	4	1H-imidazol-2-ila	6,7-dimetóxi-2- isoquinolin-3-ila	458
117	4	1H-imidazol-2-ila	3-cloro-fenila	381
118	4	1H-imidazol-2-ila	2-cloro-fenila	381
119	4	1H-imidazol-2-ila	1H-indazol-3-ila	387
120	4	1H-imidazol-2-ila	1-metil-indol-2-ila	400
121	4	1H-imidazol-2-ila	1-metil-indazol-3- ila	401
122	4	4-fenil-1H-imidazol- 2-ila	isoquinolin-3-ila	474
123	4	1H-imidazol-2-ila	5-metil-indol-2-ila	400
124	4	1H-imidazol-2-ila	5-fenóxi-piridina- 2-ila	440
125	4	1H-imidazol-2-ila	1-benzil-indol-2- ila	476
126	4	1H-imidazol-2-ila	1-n-propil-indol-2- ila	428
127	4	1H-imidazol-2-ila	1,5-dimetil-indol- 2-ila	414

Exemplo 128

1,0 g (5,2 mmol) de éster metílico do ácido 2-

amino-3H-benzimidazol-4-carboxílico foi suspenso em 10 mL de H_2SO_4 concentrado a -15°C e resfriado até -30°C . Acrescentou-se à mistura de reação gota a gota nitrato de potássio (0,58 g, 5,72 mmol) dissolvido em 10 mL de ácido sulfúrico e resfriado até 0°C . Agitou-se a mistura de reação a -30°C durante 15 minutos, aquecendo-se até 10°C durante 30 minutos. Verteu-se então a mistura em um copo contendo gelo e neutralizou-se ($\sim\text{pH} = 8$) com uma solução aquosa concentrada de amônia. O sólido resultante foi filtrado. O sólido obtido foi lavado com água fria e éter e secado a vácuo, resultando em 0,85 g (70%) de éster metílico do ácido 2-amino-6-nitro-1H-benzimidazol-4-carboxílico em forma de um sólido. LCMS: 239 ($\text{M}+1$)⁺.

Fez-se reagir 0,5 g (2,12 mmol) de éster metílico do ácido 2-amino-6-nitro-1H-benzimidazol-4-carboxílico com 0,37 g (2,12 mol) de ácido isoquinolino-3-carboxílico e 0,89 g (2,33 mmol) de HBTU, conforme descrito no procedimento geral A, obtendo-se 0,67 g (80%) de éster metílico do ácido 2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]6-nitro-1H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS: 392 ($\text{M}+1$)⁺. O éster foi dissolvido em DMF anidro (5 mL) e acrescentou-se 0,22 g (5,1 mol) de LiCl em uma porção. A mistura resultante foi agitada a 120°C durante 12 horas, diluída com água e o sólido foi coletado por filtração. O sólido foi lavado com água (20 mL), éter (10 mL) e secado a vácuo, resultando em 0,6 g (93%) de ácido 2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-6-nitro-1H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS: 378 ($\text{M}+1$)⁺.

Fez-se reagir 0,5 g (1,3 mmol) do ácido acima

(Exemplo 128) com 0,6 g (1,6 mmol) de HBTU e 0,35 g (1,3 mmol) de 2-amino-imidazol, conforme descrito no procedimento geral A. Depois de completa a reação, diluiu-se a mistura de reação com água (20 mL), 3,0 mL de NaOH a 2N e agitou-se durante 15 minutos. O sólido resultante foi filtrado, lavado com água, éter dietílico e secado a vácuo, resultando em 0,1 g (17,2%) de [4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-6-nitro-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico. LCMS: 43 (M+1)⁺.

10

Exemplo 129

0,1 g (0,2 mmol) de [4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-6-nitro-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico (Exemplo 129) foi suspenso em uma mistura de 2 mL de DMF e 5 mL de ácido acético. A esta solução em agitação, acrescentou-se ~20 mg de Pd a 10% sobre carbono, e hidrogenou-se a mistura resultante a 42 psi (289,58 kPa) de H₂ à temperatura ambiente durante 3,0 horas. Filtrou-se a mistura de reação e lavou-se o sólido com 5 mL de DMF. Combinaram-se o filtrado e as lavagens e fez-se evaporar para reduzir o volume a 10 mL, diluindo-se então com NaHCO₃ saturado (10 mL) e extraíndo-se com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água e salmoura e fez-se evaporar, obtendo-se 85 mg (91%) de [6-amino-4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico. LCMS: 413 (M+1)⁺.

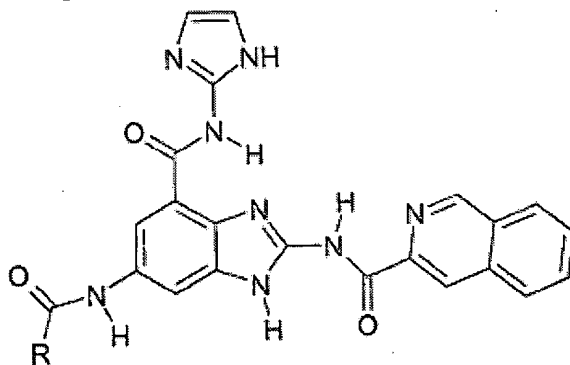
25

Exemplo 130

Dissolveu-se 20 mg (0,04 mmol) de [6-amino-4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido

isoquinolino-3-carboxílico (Exemplo 129) em piridina (2 mL). A esta solução em agitação a 0°C, acrescentaram-se 5,6 mg (0,053 mmol) de cloreto de isobutirila em uma porção. A mistura de reação foi agitada durante 10 minutos a 0°C e aqueceu-se até a temperatura ambiente. Fez-se evaporar a piridina e acrescentou-se água (5 mL) à mistura de reação. A mistura foi agitada durante 10 minutos, e filtrou-se o sólido resultante, lavou-se com água (2 mL) e éter dietílico (5 mL) e secou-se para resultar em 15,5 mg (66,5%) de [4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-6-isobutiril-amino-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico. LCMS: 483 (M+1)⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 9,43 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,06-8,31 (m, 5H), 7,80-7,93 (m, 3H), 7,08 (s, 2H), 2,45 (m, 1H), 1,1 (d, 6H) ppm.

Procedimentos análogos aos usados para preparar o composto do Exemplo 130 foram usados para preparar os compostos dos Exemplos 131-133.



Ex.	R	LCMS (M+1) ⁺
131	fenila	517
132	isobutila	497
133	benzila	531

Exemplo 134

A uma solução de 0,1 g (0,52 mmol) de éster metí-

lico do ácido 2-amino-1H-benzimidazol-4-carboxílico (intermediário A) em DMSO (1 mL) acrescentou-se 0,089 g (0,52 mol) de brometo de benzila, a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. A conversão foi monitorada por LCMS. Depois da elaboração habitual, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna eluindo-se com DCM/metanol (v/v = 10:1), obtendo-se 0,08 g (55%) de éster metílico do ácido 2-amino-1-benzil-1H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS: 281 (M+1)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7,49 (dd, 1H), 7,29 (t, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,05 (bs, 2H), 6,85 (t, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,79 (s, 3H) ppm.

A uma solução de 0,031 g (0,18 mmol) do ácido isoquinolino-3-carboxílico em DMF (1 mL) acrescentou-se 0,085 g (0,22 mmol) de HBTU e 0,1 mL de DIEA. A mistura foi agitada durante 5 minutos, sendo então acrescentados 0,04 g (0,18 mmol) de éster metílico do ácido 2-amino-1-benzil-1H-benzimidazol-4-carboxílico em uma porção. A mistura de reação foi agitada durante 1 hora. Depois de uma elaboração habitual, isolaram-se 45 mg (73%) de éster metílico do ácido 1-benzil-2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-1H-benzimidazol-4-carboxílico depois de purificação por cromatografia de coluna eluindo-se com DCM/metanol (v/v de 15:1 a 10:1). LCMS: 437 (M+1)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,8 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,84 (t, 1H), 7,77 (m, 3H), 7,51 (d, 2H), 7,32 (m, 4H), 5,63 (s, 2H), 3,99 (s, 3H) ppm.

Exemplo 135

A uma solução de 45 mg (0,12 mmol) de éster

metílico do ácido 1-benzil-2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-1H-benzimidazol-4-carboxílico (Exemplo 134) em THF (1 mL) acrescentou-se metanol (1 mL) e uma solução a 1N de LiOH (1 mL). Aqueceu-se a reação a 65°C durante 45 minutos, e
5 monitorou-se a conversão por TLC. Depois de se ter resfriado até a temperatura ambiente, removeram-se os solventes orgânicos a pressão reduzida, acidificou-se o resíduo de reação (pH = 2) por adição de uma solução a 1N de HCl. O produto sólido foi coletado por filtração e secado ainda
10 mais resultando em 43 mg (100%) de ácido 1-benzil-2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-1H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS: 423 (M+1)⁺.

A uma solução de 43 mg (0,12 mmol) do ácido bruto acima em DMF (0,7 mL) acrescentaram-se 75 mg (0,2 mmol) de
15 HBTU e DIEA (0,1 mL). A mistura foi agitada durante 5 minutos, sendo então acrescentados 40 mg (0,3 mmol) de sulfato de 2-amino-imidazol em uma porção. A mistura de reação foi aquecida a 80°C durante 1 hora. Depois de uma elaboração habitual, conforme descrito no procedimento geral
20 A, 25 mg (50%) de [1-benzil-4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico foram isolados depois de purificação por cromatografia de coluna, eluindo-se com DCM/metanol (v/v de 15:1 a 7:1). LCMS: 488 (M+1)⁺.

25

Exemplo 136

15 mg de [1-benzil-4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico foram sintetizados seguindo os mesmos procedimentos

descritos para o Exemplo 135 acima, exceto que se usou iodeto de metila em vez de brometo de benzila. LCMS: 412 (M+1)⁺.

Exemplo 137

5 20 mg de (4-benzil-carbamoil-1-metil-1H-benzimidazol-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico foram sintetizados seguindo-se os mesmos procedimentos descritos para o Exemplo 135, exceto que se usou iodeto de metila em vez de brometo de benzila e benzil amina em vez de sulfato
10 de 2-amino-imidazol. LCMS: 436 (M+1)⁺.

Exemplo 138

A uma solução de 48,4 mg (0,2 mmol) de (1H-imidazol-2-il)-amida do ácido 2-amino-3H-benzimidazol-4-carboxílico (Intermediário B) em DMF anidro (1,0 mL) acrescentou-se
15 49 mg (0,3 mmol) de di-imidazol-1-il-metanona em uma porção. A mistura foi aquecida a 50°C durante 30 minutos, depois de se ter resfriado até a temperatura ambiente, acrescentaram-se 23 mg (0,16 mol) de isoquinolin-3-ilamina à mistura de reação. A mistura de reação foi agitada a 45°C durante 45
20 minutos. Depois de se ter resfriado até a temperatura ambiente, o solvente orgânico foi removido a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna eluindo-se com DCM/metanol (v/v = 10:1 a 8:1), resultando em 17 mg (20%) de (1H-imidazol-2-il)-amida do ácido 2-(3-isoquinolin-
25 3-il-ureído)-1H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS: 413 (M+1)⁺.

Exemplo 139

A uma solução de 150 mg (0,95 mmol) de isoquinolino-3-carbaldeído em DCE anidro (1 mL) acrescentaram-se

60 mg (0,25 mmol) de (1H-imidazol-2-il)-amida do ácido 2-amino 3H-benzimidazol-4-carboxílico (intermediário B), e $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (3 mL). A mistura foi sonicada durante 30 minutos, sendo então agitada à temperatura ambiente durante 6 horas.

5 Acrescentou-se NaBH_4 (0,5 g) e agitou-se a mistura durante 12 horas. A reação foi extinta por adição de metanol (2 mL). Depois da elaboração habitual, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna eluindo-se com DCM, e em seguida com EtOAc/metanol (v/v = 100:5), obtendo-se (1H-imidazol-2-il)-

10 amida do ácido 2-[(isoquinolin-3-ilmetil)-amino]-1H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS: 384 (M+1)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,58 (s, 1H), 11,8 (s, 1H), 11,6 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,22 (t, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,53 (t, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,02 (t, 1H), 6,90

15 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,78 (d, 2H) ppm.

Exemplo 140

3,4 g (20,5 mmol) de 3,4-diamino-benzoato de metila foram dissolvidos em uma mistura de 50 mL de etanol e 10 mL de H₂O. A esta solução em agitação acrescentaram-se

20 2,6 g (24,5 mol) de BrCN em uma porção, aquecendo-se a mistura resultante com refluxo durante 1,0 hora. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, concentrada até 10 mL, sendo então lavada com acetato de etila (20 mL). A fase de EtOAc foi extraída com água (20 mL). Os

25 extratos aquosos combinados foram neutralizados com solução saturada de NaHCO_3 até um pH ~8, e a suspensão resultante foi extraída com EtOAc (50 mL). Lavou-se a fase orgânica com água e com uma solução de salmoura, secou-se com Na_2SO_4 e

fez-se evaporar, resultando no éster metílico do ácido 2-amino-1H-benzimidazol-5-carboxílico, que foi usado diretamente na etapa seguinte sem outra purificação.

Preparou-se éster metílico do ácido 2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-1H-benzimidazol-5-carboxílico a partir de 1,9 g (10 mmol) de ácido isoquinolino-3-carboxílico mono-hidratado, 4,6 g (12 mol) de HBTU, e 1,9 g (10 mmol) de éster metílico do ácido 2-amino-1H-benzimidazol-5-carboxílico conforme descrito no procedimento geral A. Hidrolisou-se subsequenteamente uma porção de 0,35 g (1,0 mmol) de éster metílico do ácido 2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-1H-benzimidazol-5-carboxílico de acordo com o procedimento geral B, obtendo-se ácido 2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-1H-benzimidazol-5-carboxílico em forma de um sólido amarelo claro, que foi usado na etapa de acoplamento final sem outra purificação.

Fez-se reagir 0,15 g (0,45 mol) de ácido 2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-1H-benzimidazol-5-carboxílico com 0,26 g (0,68 mmol) de HBTU e 0,06 g (0,45 mol) de sulfato de 2-amino-imidazol em 3,0 mL de DMF e 1,0 mL de DIEA, conforme descrito no procedimento geral A. Depois de se ter resfriado até a temperatura ambiente, diluiu-se a mistura de reação com água, coletou-se o sólido por filtração, dissolveu-se com MeOH, fez-se evaporar sobre gel de sílica e isolou-se por cromatografia de coluna flash (500 mL de DCM/20 mL de NH₃/MeOH), resultando em ~10 mg da [5-(1H-imidazol-2-ilcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-il]-amida.

LCMS: 398,0 (M+1)⁺.

Exemplo 141

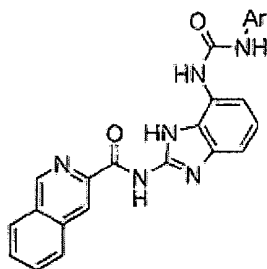
A uma solução de 1,53 g (10 mmol) de 3-nitro-benzeno-1,2-diamina em etanol (20 mL) acrescentou-se 1,3 g (12,5 mol) de BrCN e água (5 mL). Fez-se a mistura refluir
5 durante 1,0 hora. Depois de se ter resfriado até a temperatura ambiente, concentrou-se o solvente, dissolvendo-se então o resíduo em água, e ajustando-se o pH a 8,0 com solução saturada de NaHCO₃. O sólido resultante foi filtrado, lavado com água e secado a vácuo, obtendo-se 1,42 g (80%) da
10 7-nitro-1H-benzimidazol-2-ilamina. LCMS: 179 (M+1)⁺.

Fez-se reagir 1,42 g (8 mmol) da 7-nitro-1H-benzimidazol-2-ilamina com 1,38 g (8 mmol) de ácido isoquinolino-3-carboxílico, 3,4 g (9 mmol) de HBTU em 30,0 mL de DMF e 5,0 mL de DIEA, conforme descrito no procedimento geral A.
15 Depois de se ter resfriado até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com 60 mL de solução saturada de NaHCO₃ e 100 mL de água. O sólido foi coletado por filtração e lavado com água e secado a pressão reduzida, sendo subsequente-mente submetido a hidrogenação conforme
20 descrito no procedimento geral C para resultar em 1,0 g (41%) da (7-amino-1H-benzimidazol-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico. LCMS: 304 (M+1)⁺.

A uma solução de 30 mg (0,1 mmol) da (7-amino-1H-benzimidazol-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico
25 acima em DMF anidro (1 mL) acrescentaram-se 24 mg (0,15 mmol) da diimidazol-1-il-metanona em uma porção. A mistura foi aquecida a 50°C durante 30 minutos. Depois de se ter resfriado até a temperatura ambiente, acrescentaram-se 16 mg

(0,15 mmol) de 4-flúor-fenilamina à reação. A mistura de reação foi agitada a 45°C durante 45 minutos. Depois de se ter resfriado até a temperatura ambiente, o solvente orgânico foi removido a pressão reduzida e o resíduo foi
 5 purificado por cromatografia de coluna eluindo-se com DCM/metanol (v/v = 10:0,5 a 10:1), resultando em 17 mg (39%) de {7-[3-(4-flúor-fenil)-ureído]-1H-benzimidazol-2-il}-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico. LCMS: 441 (M+1)⁺.

Por procedimentos análogos aos usados para a pre-
 10 paração do composto do Exemplo 141 nos esquemas relevantes acima, sintetizarem-se os seguintes compostos.



Ex.	R	LCMS (M+1) ⁺
142	4-metóxi fenetila	481
143	4-metóxi benzila	467

Exemplo 144

A uma solução em agitação de 200 mg (0,92 mmol) de 2,3-diamino-N-(1H-imidazol-2-il)-benzamida (sintetizada con-
 15 forme descrito no Intermediário B) em 2,0 mL de ácido acético foram acrescentados 200 mg (1,15 mol) de 2,2,2-tricloro acetamida, continuando-se com a agitação durante 30 minutos à temperatura ambiente. Em seguida acrescentaram-se 0,5 mL de HCl a 1% em metanol, e agitou-se durante outros 45
 20 minutos à temperatura ambiente. A evaporação do solvente resultou no éster bruto, que foi dissolvido em THF em

metanol a 4:1 (4 mL) e em seguida acrescentou-se 1,0 mL de LiOH a 2N à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos, com o pH ajustado para 3,0, e em seguida extraída com acetato de etila duas vezes (2 x 25 mL). Secaram-se os solventes orgânicos combinados, evaporando-se obtendo-se 100 mg (40%) de ácido 4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-carboxílico, que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação. LCMS: 272 (M+1)⁺.

10 A uma solução em agitação de 100 mg (0,36 mmol) do ácido acima em 2,0 mL de DMF acrescentaram-se 140 mg (0,72 mmol) de EDCI. A mistura de reação foi agitada durante 10 minutos, sendo então acrescentados 53 mg (0,36 mmol) de isoquinolin-3-ilamina. A mistura de reação foi agitada durante
15 te outras 20 horas e resfriada até a temperatura ambiente, sendo então acrescentados 5,0 mL de água e 5,0 mL de NaHCO₃ em solução saturada. O sólido resultante foi filtrado, lavado com água, éter e secado para produzir 20 mg (13,6%) de 4-[(1H-imidazol-2-il)-amida]-2-isoquinolin-3-ilamida do ácido
20 1H-benzimidazol-2,4-dicarboxílico. LCMS: 398 (M+1)⁺.

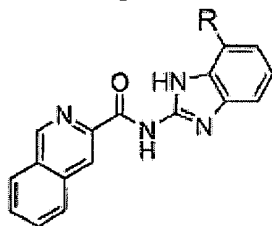
Exemplo 145

A uma solução de 0,33 g (1,0 mmol) de ácido - [(isoquinolino-1-carbonil)-amino]-3H-benzimidazol-4-carboxílico (do Exemplo 58) em DMF (5 mL) acrescentaram-se 0,47 g
25 (1,25 mmol) de HBTU e DIEA (0,5 mL). Agitou-se a mistura durante 5 minutos, sendo então acrescentados 0,22 g (2,0 mmol) de benzeno-1,2-diamina em uma porção. A mistura de reação foi aquecida a 50°C durante 1 hora, depois de se ter

resfriado até a temperatura ambiente, precipitando-se o produto de acoplamento por adição de uma solução aquosa saturada de carbonato de sódio (15 mL). O sólido foi filtrado, lavado com água e secado, obtendo-se 0,35 g (80%) de [7-(2-amino-fenil-carbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-1-carboxílico. LCMS: 443 (M+1)⁺.

A uma solução de 169 mg (0,4 mmol) de [7-(2-amino-fenil-carbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-1-carboxílico em AcOH (15 mL) acrescentou-se NH₄OAc (0,5 g). A mistura foi aquecida a 130°C durante 30 minutos. Depois de se ter resfriado até a temperatura ambiente, removeu-se o AcOH a pressão reduzida, extraiu-se com EtOAc (50 mL), lavou-se com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e salmoura. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio e concentrou-se. Dissolveu-se o resíduo em DCM (3 mL) e acrescentaram-se 5 mL de hexano. O sólido resultante foi filtrado e secado, obtendo-se 120 mg (75%) de (1H,3'H-[2,4']bibenzimidazolil-2'-il)-amida do ácido isoquinolino-1-carboxílico. LCMS: 405 (M+1)⁺.

Por métodos análogos aos usados para a preparação do Exemplo 145 e os nos esquemas relevantes acima, foram sintetizados os seguintes compostos.



Ex.	R	LCMS (M+1) ⁺
146	3H-Imidazo[4,5-c]piridino-2-ila	406
147	4-fenil-1H-imidazol-2-ila	431

Ex.	R	LCMS (M+1) ⁺
148	1H-imidazol-2-ila	355
149	4-(4-cloro-fenil)-1H-imidazol-2-ila	465

Exemplo 150

A uma solução de 61 mg (0,2 mmol) de (4-amino-1H-benzimidazol-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico em AcOH (5 mL) acrescentou-se aldeído fórmico (0,7 mL, 5 solução aquosa a 37%), 0,3 mL de etanodial e NH₄OAc (0,5 g). A mistura foi aquecida a 120°C durante 1 hora. Depois de se ter resfriado até a temperatura ambiente e da elaboração habitual, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna, eluindo-se com EtOAc/metanol (v/v = 10:1), obtendo-se 10 se 13 mg (18%) de ácido isoquinolino-3-carboxílico (4-imidazol-1-il-1H-benzimidazol-2-il)-amida do ácido. LCMS: 355 (M+1)⁺.

Exemplo 151

A uma solução de 0,17 g (0,5 mmol) de ácido 2-15 [(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-1H-benzimidazol-4-carboxílico (do Exemplo 58) em DMF (3 mL) acrescentaram-se 0,13 g (1 mmol) de 1-cloro-3,3-dimetil-butan-2-ona e DIEA (1 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora, extraída com acetato de etila, lavada com água e salmoura. 20 Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio, fez-se evaporar a pressão reduzida, resultando em 0,17 g (85%) do ceto éster que foi dissolvido em AcOH (5 mL), acrescentaram-se 0,5 g de NH₄OAc, a mistura foi agitada a 100°C durante 1 hora sob microondas (150 W, 250 psi (1723,69 kPa)). Fez-se 25 evaporar o solvente e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna, eluindo-se com EtOAc/metanol (v/v = 10:1), obtendo-se 13 mg (18%) de ácido isoquinolino-3-carboxílico (4-imidazol-1-il-1H-benzimidazol-2-il)-amida do ácido. LCMS: 355 (M+1)⁺.

tografia de coluna eluindo-se com DCM/EtOAc (v/v=1 :1), obtendo-se 90 mg (73%) de [4-(4-terc-butil-oxazol-2-il)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico. LCMS: 412 (M+1)⁺.

5

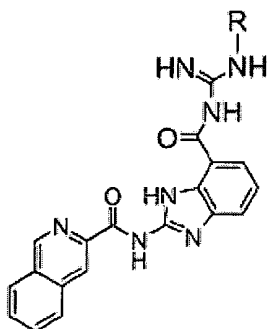
Exemplo 152

A uma mistura em agitação de 1,0 g (5,2 mmol) de éster metílico do ácido 2-amino-3H-benzimidazolo-4-carboxílico (Intermediário A) e 0,86 g (5,2 mmol) de CDI em 3,0 mL de DMF acrescentaram-se 0,75 g (5,2 mmol) de isoquinolin-3-ilamina. A mistura de reação foi aquecida a 60°C durante 30 min, sendo então resfriada até a temperatura ambiente. Acrescentaram-se 5,0 mL de água. O sólido resultante foi filtrado, lavado com água (10 ml) e éter (10 mL), e secado, resultando no éster metílico do ácido 2-(3-isoquinolin-3-il-ureído)-1H-benzimidazol-4-carboxílico em forma de um sólido que foi hidrolisado conforme descrito no procedimento geral B, resultando em 0,75 g (40%) de ácido 2-(3-isoquinolin-3-il-ureído)-1H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS: 348 (M+1)⁺.

Fez-se reagir 0,2 g (0,57 mmol) do ácido acima com 0,24 g (0,63 mmol) de HBTU e 0,083 g (0,57) de 1H-pirazolo-1-carboxamida conforme descrito no procedimento geral A. Depois de completada a reação, a mistura de reação foi diluída com água (5,0 mL), e acrescentou-se NaHCO₃ saturada, agitando-se durante 15 min. O sólido resultante foi filtrado, lavado com água, éter, e secado a vácuo, resultando em 0,15 g (62,5%) de {4-[(imino-pirazol-1-il-metil)-carbamoil]-1H-benzimidazol-2-il}-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico em forma de um sólido. LCMS: 425 (M+1)⁺.

A uma solução em agitação de 0,05 g (0,12 mmol) da amida acima e 0,088 g (1,12 mmol) de 3-amino-propan-1-ol em DCM (5,0 mL) acrescentaram-se 0,077 g (0,68 mmol) de DIEA. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente de um
 5 dia para o outro. Acrescentaram-se 5,0 mL de água e o sólido resultante foi filtrado, lavado com água e éter e secado, obtendo-se 0,03 g (57,6%) de 1-{4-[N'-(3-hidróxi-propil)-guanidino-carbonil]-1H-benzimidazol-2-il}-3-isoquinolin-3-il-uréia. LCMS: 447 (M+1)⁺.

10 Por métodos análogos aos usados para a preparação do Exemplo 152 e aos nos esquemas relevantes acima, foram sintetizados os seguintes compostos.



Ex.	R	LCMS (M+1) ⁺
153	n-propila	431
154	4-hidróxi-butila	461

Exemplo 155

Fez-se reagir 100 mg (0,3 mmol) de ácido 2-[(iso-quinolino-3-carbonil)-amino]-1H-benzimidazol-4-carboxílico
 15 (do Exemplo 58) com 130 mg (0,33 mmol) de HBTU e 55 mg (0,3 mmol) de 4-metano-sulfonil-benzilamina em 3,0 mL de DMF e 1,0 mL de DIEA, conforme descrito no procedimento geral A. Depois da elaboração habitual, conforme descrito no proce-
 20 dimento geral A, isolaram-se 50 mg (33%) de [4-(4-metano-

sulfonil-benzilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico. LCMS: 500 (M+1)⁺.

Exemplo 156

A uma solução de 5 g (38 mmol) de 2-cloro-ciclo-
 5 hexanona em MeCN (150 mL) acrescentaram-se 7 g (69 mmol) de N-acetil-guanidina. Fez-se refluir a mistura durante 24 horas. Depois da remoção de todo o solvente, o resíduo foi agitado com Na₂CO₃ em solução aquosa saturada (50 mL) durante 5 min, filtrado, e o sólido foi secado, obtendo-se 1
 10 g (14%) de N-(4,5,6,7-tetraidro-1H-benzimidazol-2-il)-acetamida. LCMS: 180 (M+1)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 2,38 (m, 4H), 2,00 (s, 3H), 1,65 (m, 4H) ppm.

A uma solução de 150 mg (0,83 mmol) de N-(4,5,6,7-tetraidro-1H-benzimidazol-2-il)-acetamida em metanol (3 mL)
 15 acrescentou-se água (3 mL) e H₂SO₄ concentrado (0,3 mL). A mistura foi aquecida a 100°C sob microondas (150 w, 250 psi (1723,69 kPa)) durante 1 hora. Após a remoção de todos os solventes, o resíduo foi neutralizado com solução aquosa saturada de Na₂CO₃, sendo então diluído com metanol (50 mL).
 20 Depois da remoção dos sais inorgânicos por filtração, concentrou-se a fase orgânica e secou-se a vácuo, obtendo-se 100 mg (86%) da 4,5,6,7-tetraidro-1H-benzimidazol-2-ilamina, que foi usada para a etapa seguinte sem outra purificação.

A uma solução de 70 mg (0,2 mmol) de ácido 2-
 25 [(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-3H-benzimidazol-4-carboxílico em DMF (2 mL) acrescentaram-se 100 mg (0,26 mmol) de HBTU e DIEA (0,3 mL). A mistura foi agitada durante 5 minutos, acrescentando-se então 100 mg (0,7 mmol) de

(4,5,6,7-tetraidro-1H-benzimidazol-2-ilamina. A mistura de reação resultante foi aquecida a 80°C durante 1,5 hora. Depois da elaboração habitual, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna, eluindo-se com DCM/EtOAc (v/v=1:1),
5 obtendo-se 12 mg (13%) de [4-(4,5,6,7-tetraidro-1H-benzimidazol-2-ilcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico. LCMS: 452 (M+1)⁺.

Exemplo 157

Fez-se refluxir uma mistura de 4,9 g (29,4 mmol) de
10 cloridrato do ácido (1H-imidazol-4-il)-acético, HCl a 4N em dioxano (22,5 mL) e metanol (70 mL) de um dia para o outro. A evaporação dos solventes resultou em cloridrato do éster metílico do ácido (1H-imidazol-4-il)-acético. LCMS: 141 (M+1)⁺.

15 Uma solução aquosa (5,1 mL) de nitrito de sódio (4,5 mmol, 311 mg) foi resfriada em um banho de gelo e acrescentada a uma mistura de 694 mg (4,5 mmol) de éster metílico do ácido 4-amino-benzóico em solução aquosa a 2,36N de HCl (7,5 mL) a 0°C. A mistura foi agitada a 0°C durante
20 30 min, e a mistura de reação foi acrescentada a uma mistura de 795 mg (4,5 mmol) de cloridrato do éster metílico do ácido (1H-imidazol-4-il)-acético em solução aquosa saturada de tetraborato de sódio (150 mL). A mistura foi agitada a 0°C durante 1,5 hora e lentamente aquecida até a temperatura
25 ambiente. O éster metílico do ácido 4-(4-metóxi-carbonil-metil-1H-imidazol-2-ilazo)-benzóico foi obtido depois de filtração e lavagem com água em um rendimento quantitativo. LCMS: 303 (M+1)⁺.

Uma mistura de éster metílico do ácido 4-(4-metóxi-carbonilmetil-1H-imidazol-2-ilazo)-benzóico (2 mmol, 604 mg) sintetizado acima, óxido de platina (IV) (60 mg) e metanol (50 mL) foi hidrogenada (60 psi (413,68 kPa)) durante dois dias (uma outra porção de PtO₂ foi acrescentada depois de um dia). Acrescentou-se ácido triflúor-acético (TFA) (2 mmol, 0,15 mL) à mistura de reação e filtrou-se. O filtrado foi concentrado e diluído com água, lavada com éter (2 x 50 mL). A evaporação da água da solução aquosa resultou no éster metílico do ácido (2-amino-1H-imidazol-4-il)-acético em forma de um sal TFA. (273,8 mg, 51%). LCMS: 156 (M+1)⁺.

Éster metílico do ácido [2-({2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-1H-benzimidazol-4-carbonil}-amino)-3H-imidazol-4-il]-acético foi sintetizado de acordo com o procedimento geral A, usando-se 339 mg (1,02 mmol) de ácido 2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-1H-benzimidazol-4-carboxílico, 1,02 mmol de sal triflúor-acético do éster metílico do ácido (2-amino-1H-imidazol-4-il)-acético, 387 mg (1,02 mmol) de HBTU, 3 mL de DMF e 0,704 mL (4 mmol) de DIEA aquecido a 80°C durante 2 horas. A purificação por cromatografia de coluna resultou em 234 mg (0,50 mmol, rendimento de 49%) do composto desejado. LCMS: 470 (M+1)⁺.

Exemplo 158

O ácido [2-({2-[(Isoquinolino-3-carbonil)-amino]-1H-benzimidazol-4-carbonil}-amino)-3H-imidazol-4-il]-acético foi sintetizado de acordo com o procedimento geral B a partir de 225 mg (0,479 mmol) de éster metílico do ácido 2-({2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-1H-benzimidazol-4-car-

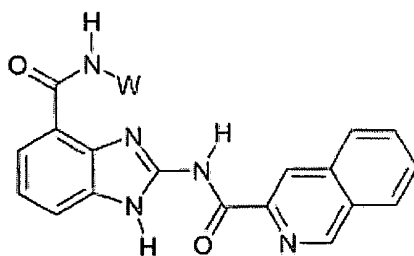
bonil}-amino)-3H-imidazol-4-il]-acético, 0,5 mL de solução aquosa de LiOH a 2N, 2 mL de THF e 0,5 mL de metanol, agitando-se à temperatura ambiente durante 3 horas. Foram obtidos 116,9 mg (54%) do produto. LCMS: 456 (M+1)⁺.

5

Exemplo 159

A (4-{5-[(metóxi-metil-carbamoil)-metil]-1H-imidazol-2-ilcarbamoil}-1H-benzimidazol-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico foi sintetizada de acordo com o procedimento geral A a partir de 109 mg (0,239 mmol) de ácido 2-({2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-1H-benzimidazol-4-carbonil}-amino)-3H-imidazol-4-il]-acético, 50 mg (0,5 mmol) de cloridrato de O,N-dimetil-hidroxilamina, 91 mg (0,24 mmol) de HBTU, 0,176 mL (1 mmol) de DIEA e 1 mL de DMF, agitando-se à temperatura ambiente durante 1 hora. Foram obtidos 64,4 mg (54%) do produto. LCMS: 499 (M+1)⁺.

Por métodos análogos aos usados para a preparação do Exemplo 155 a 159 e àqueles nos esquemas relevantes acima, foram sintetizados os seguintes compostos.



Ex.	R	LCMS (M+1) ⁺
160	5-Isopropil-1H-imidazol-2-ila.	440
161	4-flúor-fenila	426
162	1-(4-metano-sulfonil-fenil)-etila	514
163	3-metano-sulfonil-fenila	486
164	4-triflúor-metóxi-benzila	506
165	4-metóxi-benzila	452

Ex.	R	LCMS (M+1) ⁺
166	4-metil-benzila	439
167	4-flúor-benzila	440
168	4-cloro-benzila	456
169	3-triflúor-metil-benzila	490
170	3-flúor-4-trifluormetil-benzila	508
171	3,5-diflúor-benzila	458
172	4-ciano-benzila	447
173	N' (4,5-diidro-1H-imidazol-2-il) -hidrazino	415
174	3-metóxi-benzila	452
175	4-metóxi-fenila	438
176	2-(4-metóxi-fenil)-etila	466
177	3-flúor-benzila	440
178	4-sulfamoil-benzila	501
179	2-metóxi-benzila	452
180	2-etóxi-benzila	466
181	2,2-dioxo-1,3-diidrobenzo[c]tiofen-5-ila	498
182	2-(4-fenóxi-fenil)-etila	528
183	butila	388
184	3 H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ila	449
185	7H-purin-8-ila	450
186	isoquinolin-6-ila	459
187	2-metilsulfanil etila	406
188	5,5-dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-2-ila	511
189	1H-benzimidazol-5-ila	448
190	1H-pirazol-3-ila	398
191	2-amino-pirimidin-4-ila	425
192	4-terc-butil-1H-imidazol-2-ila	454
193	4,5-dimetil-1H-imidazol-2-ila	426
194	5-etil-1H-imidazol-2-ila	426
195	5-adamantan-1-il-1H-imidazol-2-ila	532

Ex.	R	LCMS (M+1) ⁺
196	5-benzil-1H-imidazol-2-ila	488

Exemplo 197

A uma solução de 4 g (20 mmol) de éster terc-butílico do ácido 4-oxo-piperidino-1-carboxílico em THF (60 mL) acrescentaram-se 10 g (20 mmol) de bromidrato de pirrolidona. Fez-se refluxir mistura de reação durante 5 minutos, depois de ter se resfriado até a temperatura ambiente, o sólido (sal HBr de pirrolidona) foi filtrado fora, a fase orgânica foi concentrada e usada para a etapa seguinte sem outra purificação.

O material bruto acima foi dissolvido em etanol (50 mL), e acrescentaram-se 2,2 g (30 mmol) de tiouréia. Fez-se refluxir a mistura durante 3 horas, e fez-se evaporar o solvente a pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em metanol (50 mL), acrescentando-se em seguida uma solução de HCl a 4 M em 1,4-dioxano (24 mL). Fizeram-se as misturas refluxir durante 5 minutos. Depois da remoção de todo o solvente, o resíduo foi dissolvido em DCM (20 mL), e acrescentou-se hexano (20 mL). O sólido resultante foi filtrado e secado, obtendo-se sal HCl de 4,5,6,7-tetraidro-tiazolo [5,4-c] piridin-2-ilamina que foi dissolvido em dioxano (25 mL) e solução de carbonato de sódio (a 1M, 25 mL). A esta solução em agitação acrescentaram-se 2,2 g (10 mmol) de dicarbonato de terc-butila. Em seguida a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas, extraída com acetato de etila, lavada com água e salmoura. A fase orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio,

concentrada a pressão reduzida e purificada por cromatografia de coluna, eluindo-se com hexanos/acetato de etila (v/v = 1:1 em seguida 1:2), obtendo-se 1,2 g (24%, 3 etapas) de éster terc-butílico do ácido 2-amino-6,7-diidro-4H-tiazolo[5,4-c] piridino-5-carboxílico. δ 6,82 (bs, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,58 (t, 2H), 2,41 (t, 2H), 1,41 (s, 9H) ppm.

A uma solução de 0,25 g (0,75 mmol) de ácido 2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-3H-benzimidazol-4-carboxílico em DMF (4 mL) acrescentou-se 0,4 g (1,05 mmol) de HBTU e DIEA (1 mL). A mistura foi agitada durante 5 minutos e acrescentaram-se em seguida 0,18 g (0,7 mmol) de éster terc-butílico do ácido 2-amino-6,7-diidro-4H-tiazolo[5,4-c] piridino-5-carboxílico. A mistura de reação resultante foi aquecida a 80°C durante 2 horas. Depois da elaboração habitual, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna, obtendo-se 0,2 g (55%) de éster terc-butílico do ácido 2-({2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-3H-benzimidazol-4-carbonil}-amino)-6,7-diidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridino-5-carboxílico. LCMS: 570 (M+1)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,56 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,35 (m, 2H), 7,96 (m, 4H), 7,84 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 4,58 (bs, 2H), 3,70 (t, 2H), 2,73 (t, 2H), 1,44 (s, 9H) ppm.

Exemplo 198

A uma solução de 0,2 g (0,35 mmol) de terc-butílico do ácido 2-({2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-3H-benzimidazol-4-carbonil}-amino)-6,7-diidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridino-5-carboxílico éster em metanol (1 mL) acrescentou-se uma solução de HCl (5 mL, HCl a 4M em 1,4-

dioxano). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A conversão foi verificada por LCMS. Depois da remoção da fase orgânica, o resíduo foi diluído com DCM (50 mL) e a fase orgânica foi lavada com solução
5 aquosa saturada de Na_2CO_3 , água, salmoura, secada sobre Na_2SO_4 e concentrada, obtendo-se 160 mg (100%) de [7-(4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico. LCMS: 470 (M+1)⁺

10

Exemplo 199

A uma solução de 20 mg (0,042 mmol) de [7-(4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico (exemplo acima) em DCE (3 mL) acrescentaram-se 0,2 g (0,94
15 mmol) de triacetóxi-boridrato de sódio e aldeído acético (0,1 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. Depois que LCMS mostrou que o material de partida tinha sido completamente consumido, a reação foi extinta por adição de metanol (2 mL). Depois da elaboração
20 habitual, o resíduo foi dissolvido em DCM (1 mL). O produto desejado foi extraído com a adição de hexanos e 12 mg (57%) de [7-(5-etil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico foram coletados depois de filtração.
25 LCMS: 498 (M+1)⁺.

Exemplo 200

A uma solução de 25 mg (0,05 mmol) de [7-(4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil)-1H-benzimida-

zol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico (Exemplo 198) em piridina (2 mL) acrescentaram-se 21,3 mg (0,15 mmol) de cloreto de 1-propano-sulfonila. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 12 horas, extraída com acetato de etila, lavada com HCl, água e salmoura. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio e fez-se evaporar a pressão reduzida. O produto bruto foi dissolvido em DCM (0,5 mL), acrescentou-se hexano (4 mL) e o precipitado resultante foi filtrado e secado, resultando em 12 mg (57%) de [7-(5-propanil-1-sulfonil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico. LCMS: 576(M+1)⁺.

Exemplo 201

A uma solução de 20 mg (0,042 mmol) de [7-(4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico (Exemplo 198) em THF (2 mL) acrescentou-se 0,1 mL de 2-isocianato-2-metil-propano e DIEA (0,2 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Depois de LCMS ter mostrado que o material de partida tinha sido completamente consumido, a mistura de reação foi diluída com acetato de etila (20 mL). A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de Na₂CO₃, secada sobre Na₂SO₄ e concentrada a pressão reduzida. O produto bruto foi dissolvido em DCM (0,5 mL), acrescentou-se hexano (4 mL) e o precipitado resultante foi filtrado e secado, resultando em 11 mg (46%) de [4-(5-terc-butilcarbamoil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo [5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-

amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico. LCMS: 569 (M+1)⁺.

Exemplo 202

A uma solução de 30 mg (0,063 mmol) de [7-(4,5,6,7-tetraidro-tiazolo [5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico (Exemplo 198) em DCM (2 mL) foi acrescentada piridina (0,5 mL) e cloreto de benzoíla (0,05 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (20 mL), a fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de Na₂CO₃, secada sobre Na₂SO₄, e concentrada a pressão reduzida. O produto bruto foi dissolvido em DCM (0,5 mL), acrescentou-se hexano (4 mL), e o precipitado resultante foi filtrado e seco, resultando em 17 mg (47%) de [4-(5-benzoil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico. LCMS: 574 (M+1)⁺.

Exemplo 203

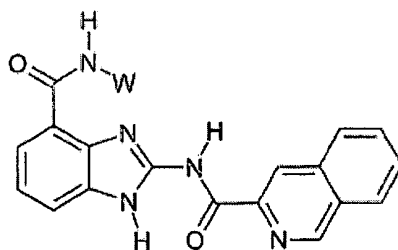
A uma solução de 30 mg (0,064 mmol) de [7-(4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico (Exemplo 198) em DCE (0,7 mL) acrescentou-se 3-metilsulfanil-propionaldeído (0,1 mL), 0,2 g (0,94 mmol) de triacetóxi-boridrato de sódio, sendo a mistura agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A reação foi extinta por adição de metanol (0,5 mL). Depois da elaboração habitual, a reação foi extinta com a adição de metanol (2 mL). Depois de uma elaboração habitual, o resíduo foi dissolvido em DCM (1

mL) e o produto desejado foi precipitado por adição de hexanos. 21 mg (58%) de {4-[5-(3-metilsulfanil-propil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil]-1H-benzimidazol-2-il}-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico foram coletados depois de filtração. LCMS: 558 (M+1)⁺.

Exemplo 204

A uma solução de 20 mg (0,037 mmol) de tioéter (Exemplo 203) em DCM (2,5 mL) acrescentaram-se 25 mg (0,14 mmol) de m-CPBA. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Fez-se evaporar o solvente a pressão reduzida. O produto bruto foi dissolvido em DCM (0,5 mL), acrescentou-se hexano (4 mL), e filtrou-se e secou-se o precipitado resultante, resultando em 11 mg (47%) de {4-[5-(3-metano-sulfonil-propil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil]-1H-benzimidazol-2-il}-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico. LCMS: 590 (M+1)⁺.

Por métodos análogos aos usados para a preparação dos Exemplos 197 a 204 e àqueles nos esquemas relevantes acima, foram sintetizados os seguintes compostos.



Ex.	W	LCMS (M+1) ⁺
205	Éster terc-butílico do ácido piperidin-4-il-1-carboxílico	515
206	piperidin-4-ila	488
207	Éster isopropílico do ácido piperidin-4-il-1-carboxílico	501

Ex.	W	LCMS (M+1) ⁺
208	5-metano-sulfonil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c] piridin-2-ila	548
209	5-benzil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila	560
210	4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-2-ila	469
211	6-metil-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-2-ila	483
212	5-metil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila	484
213	5-ciclopentil-metil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c] piridin-2-ila	662
214	5-piridin-3-ilmetil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c] piridin-2-ila	707
215	5-ciclo-hexilmetil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c] piridin-2-ila	676
216	5-furan-3-ilmetil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c] piridin-2-ila	660
217	éster terc-butílico do ácido piperidin-3-ilmetil-1-carboxílico	529
218	éster terc-butílico do ácido piperidin-4-ilmetil-1-carboxílico	529
219	piperidin-3-ilmetila	538
220	piperidin-4-ilmetila	538
221	5-(1-metil-1H-pirrol-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila	563
222	5-propil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo [5,4-c]piridin-2-ila	621
223	5-(2-etil-butil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c] piridin-2-ila	664
224	5-isobutil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila	636
225	1-ciclo-hexilmetil-piperidin-3-ilmetila	635
226	1-ciclo-hexilmetil-piperidin-4-ilmetila	635
227	Éster terc-butílico do ácido 2-piperidin-3-il-etil-1-carboxílico	543
228	Éster terc-butílico do ácido 2-piperidin-4-il-etil-1-carboxílico	543
229	2-piperidin-3-il-etila	552

Ex.	W	LCMS (M+1) ⁺
230	2-piperidin-4-il-etila	552
231	5-(2,4-dimetóxi-benzil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila	620
232	5-(4-cloro-benzil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c] piridin-2-ila	595
233	5-(4-flúor-benzil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c] piridin-2-ila	578
234	5-(4-isopropóxi-benzil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila	618
235	5-(2-metóxi-benzil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c] piridin-2-ila	590
236	5-(3-metóxi-benzil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c] piridin-2-ila	590
237	5-(4-metóxi-benzil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c] piridin-2-ila	590
238	5-fenetil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo [5,4-c]piridin-2-ila	574
239	5-tiofen-2-ilmetil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c] piridin-2-ila	566
240	5-tiofen-3-ilmetil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c] piridin-2-ila	566
241	5-(3-metil-butil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c] piridin-2-ila	540
242	éster terc-butílico do ácido piperidin-3S-ilmetil-1-carboxílico	529
243	Éster terc-butílico do ácido piperidin-3R-ilmetil-1-carboxílico	529
244	piperidin-3S-ilmetila	429
245	piperidin-3R-ilmetila	429
246	5-(3H-imidazol-4-ilmetil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila	550
247	5-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c] piridin-2-ila	564
248	5-(1H-imidazol-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila	550
249	5-ciclopropilmetil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c] piridin-2-ila	524
250	5-(3,3-dimetil-butil)-4,5,6,7-tetraidro-	554

Ex.	W	LCMS (M+1) ⁺
	tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila	
251	Éster terc-butílico do ácido 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il-2-carboxílico	563
252	1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-ila	572
253	1-ciclo-hexilmetil-piperidin-3S-ilmetila	635
254	1-ciclo-hexilmetil-piperidin-3R-ilmetila	635
255	5-tiazol-2-ilmetil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c] piridin-2-ila	567
256	5-(5-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c] piridin-2-ila	564
257	5-(2-etil-5-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila	592
258	Éster terc-butílico do ácido 2S-[2-amino-6,7-diidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-ilmetil]-pirrolidino-1-carboxílico	653
259	5-quinolin-3-ilmetil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c] piridin-2-ila	611
260	Éster terc-butílico do ácido 2S-{3-[amino-metil]-piperidin-1-ilmetil}-pirrolidino-1-carboxílico	612
261	Éster terc-butílico do ácido 2R-{3-[amino-metil]-piperidin-1-ilmetil}-pirrolidino-1-carboxílico	612
262	5-pirrolidin-2S-ilmetil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila	699
263	1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-piperidin-3-ilmetila	509
264	1-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-piperidin-3-ilmetila	523
265	1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-piperidin-3-ilmetila	509

Exemplo 266

A uma solução de 100 mg (0,3 mmol) de ácido 2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-3H-benzimidazol-4-carboxílico (do Exemplo 58) em DMF (2 mL) acrescentaram-se 200 mg (0,53 mmol) de HBTU e DIEA (0,5 mL). A mistura foi agitada

durante 5 minutos, sendo então acrescentados 140 mg (1,0 mmol) de N-(4-flúor-benzil)-N-metil-amina. A mistura de reação resultante foi aquecida a 70°C durante 1 hora. Depois da elaboração habitual, conforme descrito no procedimento
 5 geral A, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna eluindo-se com DCM/EtOAc (v/v=1 : 1), obtendo-se 90 mg (66%) de {7-[(4-flúor-benzil)-metil-carbamoil]-1H-benzimidazol-2-il}-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico. LCMS: 454 (M+1)⁺

10

Exemplo 267

(4-Dibenzilcarbamoil-1H-benzimidazol-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico (40 mg) foi sintetizada de acordo com o procedimento geral descrito para a síntese de Exemplo 266, exceto que foi usada N,N-dibenzilamina em
 15 vez de N-(4-flúor-benzil)-N-metil-amina. LCMS: 512 (M+1)⁺.

Exemplo 268

3,00 g (10 mmol) de éster metílico do ácido terc-butóxi-carbonilamino-(dimetóxi-fosforil)-acético foram acrescentados a uma solução contendo 1,69 g (10 mmol) de éster metílico do ácido 2-formil-benzóico e 1,51 mL (10 mmol) de
 20 DBU em 50 mL de diclorometano a 0°C. Aqueceu-se lentamente a reação até a temperatura ambiente de um dia para o outro, diluindo-se então com diclorometano (100 mL), lavou-se uma vez com água (150 mL) e secou-se sobre sulfato de sódio. A
 25 purificação por cromatografia de coluna sobre gel de sílica resultou em 2,12 g (70%) do produto em forma de um sólido branco. LCMS: 304 (M+1)⁺.

6 mL de HCl a 4N em dioxano (6 mL) foram acres-

centados a uma solução de éster 3-metílico do éster 2-terc-butílico do ácido 1-oxo-1H-isoquinolino-2,3-dicarboxílico proveniente da etapa anterior e 10 mL de diclorometano e agitou-se de um dia para o outro. A mistura de reação foi
5 concentrada e repartida entre acetato de etila (100 mL) e solução saturada de NaHCO_3 (100 mL). A fase aquosa foi separada e extraída novamente com acetato de etila (100 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio. A evaporação dos solventes a vácuo resultou em 1,39 g
10 (98%) do éster metílico do ácido 1-oxo-1,2-diidro-isoquinolino-3-dicarboxílico em forma de um sólido branco. LCMS: 204 $(M+1)^+$.

663 mg (81%) de ácido 1-oxo-1,2-diidro-isoquinolino-3-dicarboxílico foram sintetizados de acordo com o
15 procedimento geral B, usando-se 877 mg (4,32 mmol) de éster metílico do ácido 1-oxo-1,2-diidro-isoquinolino-3-dicarboxílico sintetizado acima, 4,3 mL de solução aquosa de LiOH a 2N, 16 mL de THF e 4 mL de metanol, agitando-se à temperatura ambiente de um dia para o outro. LCMS: 190 $(M+1)^+$.

20 Fez-se reagir 76 mg (0,4 mmol) de ácido 1-oxo-1,2-diidro-isoquinolino-3-dicarboxílico com 73 mg (0,3 mmol) de intermediário B ((1H-imidazol-2-il)-amida do ácido 2-amino-3H-benzimidazol-4-carboxílico), 152 mg (0,4 mmol) de HBTU, 0,176 mL (1 mmol) de DIEA e 1,2 mL de DMF, agitando-se a
25 85°C durante 2 horas de acordo com o procedimento geral A. Foram obtidos 54,5 mg (0,132 mmol, 44%) de [4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido 1-oxo-1,2-diidro-isoquinolino-3-carboxílico. LCMS: 414 $(M+1)^+$.

Exemplo 269

Éster terc-butílico do ácido 6-(4-metóxi-carbonil-1H-benzimidazol-2-ilcarbamoil)-3,4-diidro-1H-isoquinolino-2-carboxílico (114 mg, 90%) foi sintetizado de acordo com o
5 Procedimento Geral A, usando-se 798 mg (2,82 mmol) de éster 2-terc-butílico do ácido 3,4-diidro-1H-isoquinolino-2,6-dicarboxílico, 540 mg (2,82 mmol) de intermediário A (éster metílico do ácido 2-amino-1H-benzimidazol-4-carboxílico), 1,28 g (3,38 mmol) de HBTU, 0,992 mL (5,64 mmol) de DIEA e
10 15 mL de DMF, agitando-se à temperatura ambiente de um dia para o outro. LCMS: 451 (M+1)⁺.

Exemplo 270

109 mg (0,242 mmol) de éster terc-butílico do ácido 6-(4-metóxi-carbonil-1H-benzimidazol-2-ilcarbamoil)-
15 3,4-diidro-1H-isoquinolino-2-carboxílico foram hidrolisados, usando-se 1 mL de LiOH em solução aquosa a 2N, 4 mL de THF e 1 mL de metanol agitando-se à temperatura ambiente durante um dia conforme descrito no procedimento geral B. Obtiveram-se 76,5 mg (72%) do produto éster terc-butílico do ácido 6-
20 (4-carbóxi-1H-benzimidazol-2-ilcarbamoil)-3,4-diidro-1H-isoquinolino-2-carboxílico. LCMS: 437 (MH-I)⁺.

Fez-se reagir 72,9 mg (0,167 mmol) do ácido acima com 47 mg (0,35 mmol) de sulfato de 2-aminoimidazol, 95 mg (0,25 mmol) de HBTU, 0,176 mL (1 mmol) de DIEA e 1 mL de
25 DMF. A mistura foi agitada a 80°C durante 18 horas de acordo com o Procedimento Geral A e resultou em 54,7 mg (65%) de éster terc-butílico do ácido 6-[4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-ilcarbamoil]-3,4-diidro-1H-isoquino-

lino-2-carboxílico. LCMS: 502 (M+1)⁺.

Exemplo 271

49,8 mg (0,10 mmol) de éster terc-butílico do ácido 6-[4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-ilcarbamoil]-3,4-diidro-1H-isoquinolino-2-carboxílico em 2 mL de HCl a 4N em dioxano foram agitados à temperatura ambiente durante 2 horas. A evaporação de solventes a vácuo resultou em [4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolino-6-carboxílico em rendimento quantitativo. LCMS: 402 (M+1)⁺.

Exemplo 272

25 mg (0,049 mmol) de [4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolino-6-carboxílico, 0,01 mL de (0,07 mmol) de cloreto de benzeno-sulfonila, e 0,07 mL de (0,5 mmol) trietilamina em 0,5 mL de DMF foram agitados à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação foi então tratada com 0,024 mL de hidrato de hidrazina e diluída com água. O sólido precipitado foi filtrado e lavado com água, obtendo-se [4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido 2-benzeno-sulfonil-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolino-6-carboxílico (17,2 mg, 65%). LCMS: 542 (M+1)⁺.

Exemplo 273

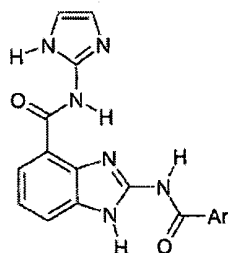
Uma mistura de 25 mg (0,049 mmol) de [4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolino-6-carboxílico, 0,0152 mL (0,15 mmol) de benzaldeído e 0,6 mL de DMF foi agitada durante 10 minutos. Acrescentaram-se 67 mg (0,3 mmol) de

triacetóxi-boridrato de sódio e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 24 h. A mistura de reação foi repartida entre diclorometano (10 mL) e água (10 mL). A fase orgânica foi separada e secada sobre sulfato de sódio. A purificação por cromatografia de coluna sobre gel de sílica resultou em 11,7 mg (49%) de [4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido 2-benzil-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolino-6-carboxílico. LCMS: 492 (M+1)⁺.

Exemplo 274

41 mg (0,08 mmol) de [4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolino-6-carboxílico em 0,6 mL de DMF e 0,176 mL (1 mmol) de DIEA foram tratados com 0,024 mL (0,3 mmol) de cloroformiato de metila e agitados à temperatura ambiente durante 14 horas. A mistura de reação foi então tratada com 0,15 mL de LiOH em solução aquosa a 2N. Acrescentou-se água à mistura de reação. O sólido precipitado foi coletado por filtração e lavado com água, resultando em 11,4 mg (0,0248 mmol, 31%) de éster metílico do ácido 6-[4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-ilcarbamoil]-3,4-diidro-1H-isoquinolino-2-carboxílico. LCMS: 460 (M+1)⁺.

Por métodos análogos aos usados para a preparação dos Exemplos 269 a 274 e aos nos esquemas relevantes acima, foram sintetizados os seguintes compostos.



Ex.	W	LCMS (M+1) ⁺
275	2-metano-sulfonil-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolino-6-ila	480
276	2-etóxi-carbonil-3,4-diidro-1H-isoquinolino-6-ila	474
277	2-propóxi-carbonil-3,4-diidro-1H-isoquinolino-6-ila	488
278	2-isobutóxi-carbonil-3,4-diidro-1H-isoquinolino-6-ila	502
279	2-isopropóxi-carbonil-3,4-diidro-1H-isoquinolino-6-ila	488
280	3-butóxi-carbonil-3,4-diidro-1H-isoquinolino-6-ila	502
281	(3S)-2-terc-butóxi-carbonil-3,4-diidro-1H-isoquinolino-3-ila	502
282	(3S)-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolino-3-ila	511
283	(3S)-2-metano-sulfonil-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolino-3-ila	480
284	(3S)-2-etil-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolino-3-ila	539
285	(3S)-2-terc-butóxi-carbonil-1,3,4,9-tetraidro-beta-carbolino-3-ila	541
286	(3S)-2-terc-butóxi-carbonil-1-fenil-1,3,4,9-tetraidro-beta-carbolino-3-ila	617
287	2,3,4,9-tetraidro-1H-beta-carbolino-3-ila	550

Exemplo 288

A uma solução em agitação de 5,0 g (27,5 mmol) de 2-(3,4-dimetóxi-fenil)-etilamina acrescentaram-se 3,7 g (27,5 mmol) de etil cloreto de oxalila a 0°C. A mistura de reação
5 foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada durante 1,0 h e acrescentaram-se 100 mL de DCM. Lavou-se o solvente com HCl a 1,0N, água e salmoura, secou-se sobre sulfato de magnésio, e fez-se evaporar a pressão reduzida, obtendo-se
10 7,76 g (100%) do éster etílico do ácido N-[2-(3,4-dimetóxi-fenil)-etil]-oxalâmico que foi usado para a etapa seguinte

sem outra purificação. LCMS: 282 (M+1)⁺.

A uma solução com refluxo de 5,0 g (17,7 mmol) da oxalamida acima em 100 mL de CH₃CN acrescentaram-se 20 mL de POCl₃. Depois de 12 horas com refluxo, a mistura de reação
5 foi vertida sobre gelo e extraída 3 vezes com éter (3 X 50 mL). Os extratos etéreos foram lavados duas vezes com HCl a 1N. Os extratos aquosos combinados tiveram o pH ajustado para 8 com NaHCO₃ sólido. Os extratos aquosos foram então lavados cinco vezes com EtOAc (5 x 50 mL). Secaram-se as
10 fases orgânicas combinadas sobre sulfato de magnésio e fez-se evaporar a pressão reduzida, resultando em 3,2 g (69%) de éster etílico do ácido 6,7-dimetóxi-3,4-diidro-isoquinolino-1-carboxílico. LCMS: 264 (M+1)⁺.

Uma mistura de 0,26 g (1,0 mmol) da imina acima e
15 10% Pd-C em 5,0 mL de EtOH foi agitada à temperatura ambiente sob hidrogênio (1 atm). Depois de 5 horas, filtrou-se a mistura de reação e fez-se evaporar, obtendo-se um resíduo que foi dissolvido em DCM (5,0 mL) contendo 0,2 g (2,0 mmol) de trietil amina. A esta solução em agitação à
20 temperatura ambiente, acrescentaram-se 0,24 g (1,1 mmol) de dicarbonato de di-terc-butila continuou-se com a agitação durante outras 2 horas. Extraíu-se a mistura de reação com DCM (10 mL), lavou-se com água, salmoura, secou-se sobre sulfato de magnésio, e fez-se evaporar, resultando em 0,35 g
25 (97%) do éster 1-etílico do éster 2-terc-butílico do ácido 6,7-dimetóxi-3,4-diidro-1H-isoquinolino-1,2-dicarboxílico
LCMS: 366 (M+1)⁺.

A uma solução em agitação de 0,35 g (0,95 mmol) do

éster acima em uma mistura de THF (10 mL) e metanol (3,0 mL) acrescentaram-se 3,0 mL de LiOH a 2N à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 45 min e neutralizada (pH = 6,0) com HCl a 2,0N e
 5 extraída com acetato de etila. Lavou-se a fase orgânica com água e salmoura, secou-se sobre sulfato de magnésio, e fez-se evaporar a pressão reduzida, obtendo-se 0,3 g (90%) de éster 2-terc-butílico do ácido 6,7-dimetóxi-3,4-diidro-1H-isoquinolino-1,2-dicarboxílico. LCMS: 338 (M+1)⁺.

10 Fez-se reagir 0,25 g (0,74 mmol) do ácido acima, 0,30 g (0,81 mmol) de HBTU em uma mistura de 4,0 mL de DMF e 0,5 mL de DIEA com 0,18 g (0,74 mmol) de (1H-imidazol-2-il)-amida do ácido 2-amino-3H-benzimidazol-4-carboxílico (Intermediário B), conforme descrito no procedimento geral A. A
 15 mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e acrescentaram-se 5,0 mL de água e 5,0 mL de solução saturada de NaHCO₃. O sólido resultante foi filtrado e o sólido foi lavado com água, éter e secado, resultando em 0,2 g (48%) de éster terc-butílico do ácido 1-[4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-ilcarbamoil]-6,7-dimetóxi-3,4-di-
 20 idro-1H-isoquinolino-2-carboxílico. LCMS: 562 (M+1)⁺.

Exemplo 289

A uma solução em refluxo de 2,0 g (8,0 mmol) de éster etílico do ácido 6,7-dimetóxi-3,4-diidro-isoquinolino-1-carboxílico acrescentaram-se 2,0 g de 10% Pd-C. Depois de
 25 12 horas com refluxo, resfriou-se a mistura de reação, filtrou-se através de celite, e fez-se evaporar a pressão reduzida, resultando em 2,0 g (98%) de éster etílico d ácido

6,7-dimetóxi-isoquinolino-1-carboxílico. LCMS: 262 (M+1)⁺.

A uma solução em agitação de 0,35 g (1,3 mmol) do éster acima em uma mistura de THF (10 mL) e metanol (3,0 mL) foram acrescentados 3,0 mL de LiOH a 2N à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 45 min e neutralizada (pH = 6,0) com HCl a 2,0 N e extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água, salmoura e secada sobre sulfato de magnésio, fez-se evaporar o solvente a pressão reduzida, obtendo-se 0,3 g (96%) do ácido 6,7-dimetóxi-isoquinolino-1-carboxílico. LCMS: 234 (M+1)⁺.

Fez-se reagir 0,1 g (0,43 mmol) do ácido acima, 0,17 g (0,47 mmol) de HBTU em uma mistura de 2,0 mL de DMF e 0,24 mL de DIEA com 0,10 g (0,43 mmol) da (1H-imidazol-2-il)-amida do ácido 2-amino-3H-benzimidazol-4-carboxílico (Intermediário B) conforme descrito no procedimento geral A. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, acrescentaram-se 5,0 mL de água, 5,0 mL de solução saturada de NaHCO₃ e o sólido resultante foi filtrado e o sólido foi lavado com água, éter e secado, resultando em 0,005 g (2,6%) de [4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido 6,7-dimetóxi-isoquinolino-1-carboxílico. LCMS: 458 (M+1)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,86 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,38 (m, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,97 (s, 3H) ppm.

Exemplo 290

A uma solução de 2,1 g (10 mmol) de sal HCl do

ácido 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolino-3-carboxílico (2,1 g, 10 mmol) em H_2SO_4 concentrado (15 mL) acrescentou-se HNO_3 (70%, 2 mL) gota a gota a -10°C . A mistura foi agitada a -10°C durante 1,5 hora, sendo então vertida em gelo. A
5 mistura de reação foi neutralizada com NH_4OH concentrado. O precipitado branco foi coletado depois de filtração, secado a vácuo, dissolvido em metanol (50 mL), e acrescentou-se HCl a 4M em dioxano. Depois de se fazer refluir de um dia para o outro, fez-se evaporar o solvente a pressão reduzida,
10 resultando em 1,5 g (63%) do éster metílico do ácido 7-nitro-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolino-3-carboxílico.

A uma solução do éster acima em 1,4-dioxano (100 mL) acrescentaram-se 2,8 g (12,7 mmol) de DDQ, e fez-se refluir a mistura de reação durante 6 horas. Depois da
15 remoção dos solventes, o resíduo foi dissolvido com acetato de etila (250 mL) e lavado com solução aquosa de NaHSO_3 (solução a 1M, 100 mL), água e salmoura. Secou-se a fase de acetato de etila sobre sulfato de sódio, fez-se evaporar a pressão reduzida e purificou-se por cromatografia de coluna
20 (eluindo-se com acetato de etila em seguida com EtOAc /metanol v/v=100:5), resultando em 1,0 g (71%) éster metílico do ácido 7-nitro-isoquinolino-3-carboxílico. LCMS: 233 ($\text{M}+1$). O éster metílico foi hidrolisado de acordo com o procedimento geral B, obtendo-se 0,9 de ácido 7-nitro-
25 isoquinolino-3-carboxílico. LCMS: 219 ($\text{M}+1$)⁺.

A uma solução de 44 mg (0,2 mmol) de ácido 7-nitro-isoquinolino-3-carboxílico em DMF (1 mL) acrescentaram-se 113 mg (0,3 mmol) de HBTU e DIEA (0,3 mL). A

mistura foi agitada durante 10 min e em seguida acrescentaram-se 40 mg (0,16 mmol) de (1H-imidazol-2-il)-amida do ácido 2-amino-3H-benzimidazol-4-carboxílico (intermediário B). A reação foi aquecida a 80°C durante 1 hora. Depois da
5 elaboração habitual, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna eluindo-se com DCM/metanol (v/v=10:1), obtendo-se 8 mg (9%) de [7-(1H-imidazol-2-ilcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido 7-nitro-isoquinolino-3-carboxílico. LCMS: 443 (M+1)⁺.

10

Exemplo 291

0,5 g (2,1 mmol) de éster metílico do ácido 7-nitro-isoquinolino-3-carboxílico em metanol (25 ml) foram hidrogenados de acordo com o procedimento geral C, resultando em 0,42 g de éster metílico do ácido 7-amino-isoquinolino-3-carboxílico em rendimento quantitativo. LCMS: 203
15 (M+1)⁺.

A uma solução de 0,42 g (2,1 mmol) da amina acima em piridina (2 mL) acrescentou-se cloreto de metano-sulfonila (0,2 mL) a 0°C. A mistura de reação foi agitada a 0°C
20 durante 30 minutos, aquecida até a temperatura ambiente, e extraída com acetato de etila (20 mL). A fase orgânica foi lavada com HCl a 1N, água, secada sobre Na₂SO₄, e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna eluindo-se com acetato de etila, obtendo-se 0,35 g (59%) de
25 éster metílico do ácido 7-metano-sulfonilamino-isoquinolino-3-carboxílico. O éster metílico foi hidrolisado de acordo com o procedimento geral B, obtendo-se 0,3 g (90%) de ácido 7-metano-sulfonilamino-isoquinolino-3-carboxílico. LCMS: 267

(M+1)⁺.

A uma solução de 30 mg (0,11 mmol) de ácido 7-metano-sulfonilamino-isoquinolino-3-carboxílico em DMF (0,8 mL) acrescentaram-se 60 mg (0,15 mmol) de HBTU e DIEA (0,1 mL). A mistura foi agitada durante 10 minutos, sendo então acrescentados 24 mg (0,1 mmol) de (1H-imidazol-2-il)-amida do ácido 2-amino-3H-benzimidazolo-4-carboxílico (intermediário B). A reação foi aquecida a 80°C durante 1 hora. Depois da elaboração habitual, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna eluindo-se com DCM/metanol (v/v=10:1 a 8:1), obtendo-se 5 mg (9%) de [7-(1H-imidazol-2-ilcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido 7-metano-sulfonilamino-isoquinolino-3-carboxílico. LCMS: 491 (M+1)⁺.

Exemplo 292

A uma solução em agitação de 2,0 g (6,8 mmol) de ácido Boc-7-hidróxi-tetraidroisoquinolino-3-carboxílico em uma mistura de DCM (20 mL) e DIEA (2,0 mL), acrescentaram-se 1,93 g (13,7 mmol) de iodometano à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura de reação à temperatura ambiente durante 6,0 h. Acrescentou-se DCM (20 mL), e lavou-se o solvente com água, salmoura, secou-se sobre sulfato de magnésio, e fez-se evaporar a pressão reduzida, resultando em 2,09 g (100%) de éster 3-metílico do éster 2-terc-butílico do ácido 7-hidróxi-3,4-diidro-1H-isoquinolino-2,3-dicarboxílico que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação. LCMS: 308 (M+1)⁺.

2,09 g (6,8 mmol) do éster acima, 1,28 g (0,89 mmol) de brometo de benzila e 1,38 g (10,2 mmol) de K₂CO₃ em

DMF (30 mL) foram agitados a 70°C de um dia para o outro e extraídos com acetato de etila (50 mL). Lavou-se a fase orgânica com água e salmoura, secou-se sobre sulfato de magnésio, e fez-se evaporar a pressão reduzida, resultando
5 em 2,2 g (81%) éster 3-metílico do éster 2-terc-butílico do ácido 7-benzilóxi-3,4-diidro-1H-isoquinolino-2,3-dicarboxílico. LCMS: 398 (M+1)⁺.

2,2 g (5,5 mmol) do éster acima foram dissolvidos em HCl a 4,0 M em dioxano (20 ml) e agitados durante 1,0 h à
10 temperatura ambiente. Fez-se evaporar o solvente a vácuo e o resíduo foi dissolvido em tolueno (20 mL). TA esta solução em agitação foram acrescentados 2,5 g (11,0 mmol) de DDQ e aqueceu-se até durante 30 min. A mistura de reação foi resfriada, e o precipitado foi filtrado. O filtrado foi
15 lavado com NaHSO₃ saturado (25 mL), água e salmoura. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio, fez-se evaporar a pressão reduzida e purificou-se por cromatografia de coluna, usando-se acetato de etila a 20 % em hexano como eluente, obtendo-se 1,0 g (62,5%) de éster metílico do ácido
20 7-benzilóxi-isoquinolino-3-carboxílico. LCMS: 294 (M+1)⁺.

A uma solução em agitação de 1,0 g (3,4 mmol) do éster acima em uma mistura de THF (30 mL) e metanol (10 mL) acrescentaram-se 10 mL de LiOH a 2N à temperatura ambiente A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante
25 45 minutos, neutralizada (pH = 6,0-7,0) com HCl a 2,0N, e extraída com acetato de etila. Lavou-se a fase orgânica com água e salmoura, secou-se sobre sulfato de magnésio, e fez-se evaporar a pressão reduzida, obtendo-se 0,8 g (81%) do

ácido 7-benzilóxi-isoquinolino-3-carboxílico. LCMS: 280 (M+1)⁺.

Fez-se reagir 0,70 g (2,5 mmol) de ácido 7-benzilóxi-isoquinolino-3-carboxílico sintetizado acima, 1,0 g (2,7 mmol) de HBTU em uma mistura de 7,5 ml de DMF e 1,7 mL de DIEA com 0,48 g (2,5 mmol) de éster metílico do ácido 2-amino-3H-benzimidazol-4-carboxílico (Intermediário A) conforme descrito no procedimento geral A. Isolou-se o éster metílico do ácido 2-[(7-Benzilóxi-isoquinolino-3-carbonil)-amino]-1H-benzimidazol-4-carboxílico (1,0 g, 88%) depois de cromatografia de coluna, usando-se acetato de etila e hexano a 1:1 como eluentes. LCMS: 453 (M+1)⁺.

Exemplo 293

Fez-se reagir 0,13 g (0,45 mmol) de ácido 7-benzilóxi-isoquinolino-3-carboxílico 0,19 g (0,5 mmol) de HBTU em uma mistura de 2,0 ml de DMF e 0,26 mL de DIEA com 0,1 g (0,41 mmol) de (1H-imidazol-2-il)-amida do ácido 2-amino-3H-benzimidazol-4-carboxílico (Intermediário B) conforme descrito no procedimento geral A. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, e 5,0 mL de água e acrescentaram-se 5,0 mL de solução saturada de NaHCO₃. O sólido resultante foi filtrado, e o sólido foi lavado com água e éter, e secado, resultando em 0,055 g (27%) de [4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido 7-benzilóxi-isoquinolino-3-carboxílico. LCMS: 504 (M+1)⁺.

Exemplo 294

Fez-se refluxir uma mistura de 10,12 g (55,9 mmol)

de ácido 2-amino-3-(3-hidróxi-fenil)-propiónico, 20 mL de solução de aldeído fórmico a 37% em água, 10 mL de solução aquosa concentrada de HCl e 100 mL de metanol durante 3 horas. A evaporação dos solventes resultou em uma mistura de
5 éster metílico do ácido 6-hidróxi-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolino-3-carboxílico e éster metílico do ácido 8-hidróxi-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolino-3-carboxílico em forma de um sólido amarelo claro em rendimento quantitativo. LCMS: 208 (M+1)⁺.

10 Uma mistura dos já descritos éster metílico do ácido 6-hidróxi-1,2,3, 4-tetraidro-isoquinolino-3-carboxílico e éster metílico do ácido 8-hidróxi-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolino-3-carboxílico e de 15,3 g (70 mmol) de dicarbonato de di-terc-butila em 40 mL de dioxano e 40 mL de
15 solução de Na₂CO₃ a 2 N foi agitada à temperatura ambiente durante 80 min. A mistura de reação foi repartida entre acetato de etila (300 mL) e salmoura (300 mL). A fase aquosa foi separada e novamente extraída com acetato de etila (150 mL). Secaram-se as fases orgânicas combinadas sobre sulfato
20 de sódio e fez-se evaporar. O isolamento por cromatografia de coluna sobre gel de sílica resultou em 6,186 g (36%) de uma mistura de éster 3-metílico do éster 2-terc-butílico do ácido 6-hidróxi-3,4-diidro-1H-isoquinolino-2,3-dicarboxílico e de éster 3-metílico do éster 2-terc-butílico do ácido 8-
25 hidróxi-3,4-diidro-1H-isoquinolino-2,3-dicarboxílico. LCMS: 308 (M+1)⁺.

A mistura de éster 3-metílico do éster 2-terc-butílico do ácido 6-hidróxi-3,4-diidro-1H-isoquinolino-2,3-

dicarboxílico e do éster 3-metílico do éster 2-*terc*-butílico do ácido 8-hidróxi-3,4-diidro-1H-isoquinolino-2,3-dicarboxílico proveniente da etapa anterior, 5,04 mL (80 mmol) de iodeto de metila, 5,53 g (40 mmol) de carbonato de potássio, e 50 mL de DMF foi aquecida a 90°C de um dia para o outro. A mistura de reação foi repartida entre acetato de etila (400 mL) e água (400 mL) e separada. A fase orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, fez-se evaporar e usou-se diretamente na seguinte etapa. LCMS: 322 (M+1)⁺.

10 Uma solução de éster 3-metílico do éster 2-*terc*-butílico do ácido 6-metóxi-3,4-diidro-1H-isoquinolino-2,3-dicarboxílico e de éster 3-metílico do éster 2-*terc*-butílico do ácido 8-metóxi-3,4-diidro-1H-isoquinolino-2,3-dicarboxílico proveniente da etapa anterior em 20 mL de diclorometano
15 foi tratada com 20 mL de 4 N HCl em dioxano e agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. A evaporação de solventes a vácuo resultou em uma mistura de cloridrato de éster metílico do ácido 6-metóxi-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolino-3-carboxílico e de cloridrato do éster metílico do
20 ácido 8-metóxi-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolino-3-carboxílico, que foi lavada com hexanos e usada diretamente na etapa seguinte. LCMS: 222 (M+1)⁺.

A mistura de cloridrato do éster metílico do ácido 6-metóxi-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolino-3-carboxílico e do
25 cloridrato do éster metílico do ácido 8-metóxi-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolino-3-carboxílico proveniente da etapa anterior em 100 mL de tolueno foi tratada com 9,50 g (41 mmol) de DDQ e foi aquecida com refluxo durante 1 hora. A

mistura de reação foi repartida entre NaS_2O_3 a 2M (100 mL), Na_2CO_3 a 1M (100 mL) e acetato de etila (150 mL) e separada. Extraiu-se a fase aquosa novamente com acetato de etila (200 mL). Secaram-se as fases orgânicas combinadas sobre sulfato de sódio e fez-se evaporar. A purificação por cromatografia de coluna sobre gel de sílica separou os produtos desejados do seguinte modo:

Éster metílico do ácido 6-metóxi-isoquinolino-3-carboxílico: 2,35 g (52% em 3 etapas). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 9,19 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,98 (s, 3H) ppm; LCMS: 218 (M+1)⁺.

Éster metílico do ácido 8-metóxi-isoquinolino-3-carboxílico: 90 mg (2 % em 3 etapas). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 9,69 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 4,066 (s, 3H), 4,064 (s, 3H) ppm; LCMS: 218 (M+1)⁺.

Hidrolisaram-se 2,35 g (10,82 mmol) de éster metílico do ácido 6-metóxi-isoquinolino-3-carboxílico, de acordo com o procedimento geral B, resultando em 1,99 g (90%) do ácido 6-metóxi-isoquinolino-3-carboxílico LCMS: 204 (M+1)⁺.

Fez-se reagir 224 mg (1,1 mmol) de ácido 6-metóxi-isoquinolino-3-carboxílico com 242 mg (1 mmol) de intermediário B ((1H-imidazol-2-il)-amida do ácido 2-amino-3H-benzimidazol-4-carboxílico), 569 mg (1,5 mmol) de HBTU, 0,704 mL (4 mmol) de DIEA e 5 mL de DMF, agitando-se a 80°C durante 2 horas, conforme descrito no procedimento geral A,

resultando em 212,4 mg (50%) do composto título. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): 9,37 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,34 (t, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,98 (s, 3H) ppm; LCMS: 428 (M+1)⁺.

Exemplo 295

Hidrolisaram-se 90 mg (0,46 mmol) de éster metílico do ácido 8-metóxi-isoquinolino-3-carboxílico (sintetizado nos exemplos acima) de acordo com o procedimento geral B, resultando em 84 mg (100%) de ácido 8-metóxi-isoquinolino-3-carboxílico. LCMS: 204 (M+1)⁺.

32,3 mg (38%) de [4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido 8-metóxi-isoquinolino-3-carboxílico foram sintetizados de acordo com o procedimento geral A a partir de 41 mg (0,2 mmol) de ácido 8-metóxi-isoquinolino-3-carboxílico, 48 mg (0,2 mmol) de intermediário B ((1H-imidazol-2-il)-amida do ácido 2-amino-3H-benzimidazol-4-carboxílico), 100 mg (0,264 mmol) de HBTU, 0,167 mL (0,97 mmol) de DIEA e 1 mL de DMF, agitando-se a 80°C durante 2 horas. LCMS: 428 (M+1)⁺.

Exemplo 296

0,25 g (17% em 4 etapas) de ácido 7-metóxi-isoquinolino-3-carboxílico foram preparados de acordo com o procedimento descrito para a síntese do ácido 6-metóxi-isoquinolino-3-carboxílico (no Exemplo 294) a partir de 2,0 g (6,8 mmol) de ácido boc-7-hidróxi-tetraidroisoquinolino carboxílico, usando-se 179 mg (0,824 mmol). LCMS: 204 (M+1)⁺.

71,8 mg (84%) de [4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-

1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido 7-metóxi-isoquinolino-3-carboxílico foram preparados de acordo com o Procedimento Geral A, usando-se 41 mg (0,2 mmol) de ácido 7-metóxi-isoquinolino-3-carboxílico, 48 mg (0,2 mmol) de intermediário B ((1H-imidazol-2-il)-amida do ácido 2-amino-3H-benzimidazol-4-carboxílico), 100 mg (0,246 mmol) de HBTU, 0,07 mL (0,4 mmol) de DIEA e 2 mL de DMF, agitando-se a 80°C durante 2 horas. LCMS: 428 (M+1)⁺.

Exemplo 297

0,2 g (9,1%, 4 etapas) do ácido 6-isopropóxi-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolino-3-carboxílico foram preparados de acordo com o procedimento descrito para a síntese do 6-metóxi-isoquinolino-3-carboxílico (no Exemplo 294) a partir de 0,67 g (2,18 mmol) de éster 3-metílico do éster 2-terc-butílico do ácido 6-hidróxi-3,4-diidro-1H-isoquinolino-2,3-dicarboxílico. LCMS: 232 (M+1)⁺.

0,05 g (0,23 mmol) de ácido 6-isopropóxi-isoquinolino-3-carboxílico e 0,19 g (0,50 mmol) de HBTU foram combinados em um frasco carregado com DMF (3 mL) e DIEA (1 mL). Esta mistura de reação foi então tratada com 0,1 g (0,4 mmol) de (1H-imidazol-2-il)-amida do ácido 2-amino-3H-benzimidazol-4-carboxílico (Intermediário B,) e agitada a 80°C durante 1 hora. A mistura de reação foi diluída com água, e o precipitado sólido resultante foi filtrado e lavado com NaHCO₃ saturado. Dissolveu-se o sólido com MeOH, fez-se evaporar sobre gel de sílica e isolou-se por cromatografia de coluna flash (500 mL de DCM/20 mL de NH₃MeOH), obtendo-se 10 mg (9%) de 4-(1H-imidazol-2-ilcar-

bamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido 6-isopropóxi-isoquinolino-3-carboxílico. LCMS: 456 (M+1)⁺.

Exemplo 298

Acrescentou-se lentamente 1,556 g (11 mmol) de
5 cloreto de 3-metilsulfanil-propionila a uma mistura de 2,20 g (10 mmol) de cloridrato do éster metílico de fenilalanina, 4,18 mL (30 mmol) de trietil amina e 50 mL de diclorometano e agitou-se à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura de reação foi repartida entre DCM (50 mL) e solução
10 saturada de NaHCO₃ (100 mL). Separou-se a fase aquosa e extraiu-se novamente com diclorometano (100 mL). Secaram-se os extratos orgânicos combinados sobre sulfato de sódio e fez-se evaporar. A purificação por cromatografia de coluna sobre gel de sílica resultou em 2,574 g (92%) de éster
15 metílico do ácido 2-(3-metilsulfanil-propionilamino)-3-fenil-propiónico. LCMS: 282 (M+1)⁺.

0,882 mL (10,07 mmol) de cloreto de oxalila foram acrescentados gota a gota a uma solução de éster metílico do ácido 2-(3-metilsulfanil-propionilamino)-3-fenil-propiónico
20 (proveniente da etapa anterior) em 30 mL de diclorometano e agitou-se à temperatura ambiente durante 1 hora. Esta mistura de reação foi então resfriada até -10°C e tratada com 1,82 g (11 mmol) de FeCl₃ a esta temperatura em porções. Deixou-se esta mistura de reação se aquecer até a temperatura ambiente
25 de um dia para o outro. Acrescentaram-se lentamente 30 mL de HCl em solução aquosa a 2N, agitando-se lentamente durante 1 hora. Acrescentaram-se 20 mL de diclorometano e separou-se, lavou-se novamente com água (50 mL), e secou-se sobre sulfato

de sódio. Fez-se evaporar os solventes orgânicos a vácuo. O sólido vermelho residual foi misturado com 30 mL de metanol e 1,5 mL de H₂SO₄ concentrado e aquecido com refluxo de um dia para o outro. Acrescentou-se água à mistura de reação e
5 fez-se evaporar metanol a pressão reduzida. Acrescentou-se hidróxido de amônio para se ajustar o pH para básico. A fase aquosa (~50 mL) foi extraída com diclorometano (2 x 50 mL). Secaram-se as fases orgânicas combinadas sobre sulfato de sódio e fez-se evaporar. A purificação por cromatografia de
10 coluna sobre gel de sílica resultou em 923 mg (38%) de éster metílico do ácido 1-(2-metilsulfanil-etil)-3,4-diidro-isoquinolino-3-carboxílico. LCMS: 264 (M+1)⁺.

1,297 g (7 mmol) de acetato de cobre foi acrescentado a uma solução de 923 mg (3,5 mmol) de éster metílico
15 do ácido 1-(2-metilsulfanil-etil)-3,4-diidro-isoquinolino-3-carboxílico em 10 mL de diclorometano, agitando-se à temperatura ambiente de um dia para o outro. Esta mistura de reação foi concentrada e purificada por cromatografia de coluna sobre gel de sílica, obtendo-se 266 mg (29%) de éster
20 metílico do ácido 1-(2-metilsulfanil-etil)-isoquinolino-3-carboxílico. LCMS: 262 (M+1)⁺.

Preparou-se o ácido 1-(2-metilsulfanil-etil)-isoquinolino-3-carboxílico de acordo com o Procedimento Geral B, usando-se 49 mg (0,187 mmol) de éster metílico do ácido
25 1-(2-metilsulfanil-etil)-isoquinolino-3-carboxílico, 0,28 mL de solução aquosa de LiOH a 2 N, 2 mL de THF e 0,5 mL de metanol, agitando-se à temperatura ambiente durante 1 hora. Foram obtidos 42,4 mg (91%) de ácido 1-(2-metilsulfanil-

etil)-isoquinolino-3-carboxílico. LCMS: 248 (M+1)⁺.

Fez-se reagir 42,4 mg (0,171 mmol) de ácido 1-(2-metilsulfanil-etil)-isoquinolino-3-carboxílico com 34 mg (0,14 mmol) de intermediário B ((1H-imidazol-2-il)-amida do
5 ácido 2-amino-3H-benzimidazol-4-carboxílico), 114 mg (0,3 mmol) de HBTU e 0,106 mL (0,6 mmol) de DIEA em 0,8 mL de DMF, agitando-se a 85°C durante 3 horas de acordo com o procedimento geral A. Foram obtidos 44,3 mg (55%) de [4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido
10 1-(2-metilsulfanil-etil)-isoquinolino-3-carboxílico. LCMS: 472 (M+1)⁺.

Exemplo 299

Acrescentaram-se 559 mg (0,91 mmol) de monopersulfato de oxona a uma solução de 217 mg (0,83 mmol) de éster metílico do ácido 1-(2-metilsulfanil-etil)-isoquinolino-3-carboxílico (sintetizado no Exemplo 298 acima) em 4 mL de metanol e agitou-se à temperatura ambiente durante 1,5 h. A
15 mistura de reação foi repartida entre diclorometano (40 mL) e água (40 mL). A fase aquosa foi separada e novamente extraída com diclorometano (40 mL). Secaram-se os extratos orgânicos combinados sobre sulfato de sódio e fez-se evaporar. A purificação por cromatografia de coluna sobre gel de sílica resultou em 169 mg (69%) de éster metílico do ácido 1-(2-metilsulfonil-etil)-isoquinolino-3-carboxílico em
20 forma de um sólido esbranquiçado. LCMS: 294 (M+1)⁺. O éster foi hidrolisado de acordo com o procedimento geral B, resultando em 145 mg (90%) do ácido 1-(2-metilsulfonil-etil)-isoquinolino-3-carboxílico.

51,7 mg (57%) de [4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido 1-(2-metano-sulfonil-etil)-isoquinolino-3-carboxílico preparado conforme descrito no procedimento geral A, usando-se 50,3 mg (0,18 mmol) de
 5 ácido 1-(2-metilsulfonil-etil)-isoquinolino-3-carboxílico, 36,3 mg (0,15 mmol) de intermediário B ((1H-imidazol-2-il)-amida do ácido 2-amino-3H-benzimidazol-4-carboxílico), 114 mg (0,3 mmol) de HBTU, 0,106 mL (0,6 mmol) de DIEA e 0,8 mL DMF (0,8 mL), agitando-se a 85°C durante 3 horas. LCMS: 504
 10 (M+1)⁺.

Exemplo 300

0,25 g (11% de rendimento geral) de ácido 1-metil-isoquinolino-3-carboxílico foram sintetizados de acordo com o procedimento descrito para a síntese do ácido 1-(2-
 15 metilsulfanil-etil)-isoquinolino-3-carboxílico (no Exemplo 298) a partir de 2,20 g (10 mmol) de cloridrato do éster metílico de fenilalanina. LCMS: 188 (M+1)⁺.

17,6 mg (15%) de [4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido 1-metil-isoquinolino-3-
 20 carboxílico foram sintetizados de acordo com Procedimento Geral A, usando-se 55 mg (0,29 mmol) de ácido 1-metil-isoquinolino-3-carboxílico, 70 mg (0,29 mmol) de intermediário B ((1H-imidazol-2-il)-amida do ácido 2-amino-3H-benzimidazol-4-carboxílico), 144 mg (0,38 mmol) de HBTU,
 25 0,264 mL (1,5 mmol) de DIEA em 0,8 mL de DMF, agitando-se a 85°C durante 2 horas. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): 8,66 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,89 (m 4H), 7,34 (m, 1H), 6,85 (b, 2H), 3,07 (s, 3H) ppm. LCMS: 412 (M+1)⁺.

Exemplo 301

0,083 mL (1 mmol) de cloreto de sulfurila foram acrescentados a uma solução de 90 mg (0,41 mmol) de éster metílico do ácido 8-metóxi-isoquinolino-3-carboxílico (do Exemplo 295) em 1 mL de ácido acético, e agitou-se à temperatura ambiente de um dia para o outro. Éter foi acrescentado à mistura de reação, e o sólido precipitado foi filtrado, lavado com éter, sendo então repartido entre acetato de etila (30 mL) e solução saturada de NaHCO₃ (30 mL) e extraído. A fase orgânica foi secada sobre sulfato de sódio sulfato de sódio, e a evaporação do solvente a vácuo resultou em 47,3 mg (46%) de éster metílico do ácido 7-cloro-8-metóxi-isoquinolino-3-carboxílico. LCMS: 252 (M+1)⁺. O éster foi hidrolisado de acordo com o procedimento geral B, resultando em 40 mg (88%) do ácido 7-cloro-8-metóxi-isoquinolino-3-carboxílico. LCMS: 238 (M+1)⁺.

10 mg (13%) de [4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido 7-cloro-8-metóxi-isoquinolino-3-carboxílico foi sintetizada de acordo com o procedimento geral A, usando-se ácido 7-cloro-8-metóxi-isoquinolino-3-carboxílico (da etapa anterior), 36,3 mg (0,15 mmol) de intermediário B ((1H-imidazol-2-il)-amida do ácido 2-amino-3H-benzimidazol-4-carboxílico), 69 mg (0,18 mmol) de HBTU, 0,106 mL (0,6 mmol) de DIEA em 2 mL de DMF agitando-se a 80°C durante 2 horas. LCMS: 462 (M+1)⁺.

Exemplo 302

1,0 g (6,8 mmol) de tiofeno-2,3-dicarbaldeído foi dissolvido em DCM (50 mL) e resfriado até 0°C. 2,0 g (7,4

mmol) de triéster metílico do ácido ($\pm$) Boc-alfa-fosfonoglicina foram dissolvidos em DCM (25 mL) e acrescentou-se 1,14 g (7,5 mmol) de DBU à temperatura ambiente com agitação. Esta solução foi acrescentada gota a gota à
 5 solução fria do dialdeído com agitação. A solução foi agitada 0°C durante 1 hora e de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em HCl a 4M em dioxano. A suspensão branca resultante foi agitada à temperatura ambiente durante
 10 1 hora. Fez-se evaporar o solvente, extraiu-se com acetato de etila (100 ml), lavou-se com NaHCO₃ em solução saturada, água e salmoura. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio, fez-se evaporar e purificou-se por cromatografia de coluna, usando-se 20% acetato de etila em hexano como
 15 eluente, obtendo-se dois regioisômeros conforme abaixo.

0,34 g (24%) de éster metílico do ácido tieno[2,3-c]piridino-5-carboxílico. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 9,20 (s, 1H), 8,27(s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,50(d, 1H), 4,03 (s, 3H) ppm; LCMS: 180 (M+1)⁺.

20 0,17 g (12%) de éster metílico do ácido tieno[3,2-c]piridino-6-carboxílico. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 9,191 (s, 1H), 8,7(s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,55 (d, 1H) ppm; LCMS: 180 (M+1)⁺. Os ésteres metílicos do ácidos foram hidrolisados conforme mostrado no procedimento geral B, obtendo-se ácidos
 25 correspondente em um rendimento quantitativo.

2,6 mg (3%) de [4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido tieno[2,3-c]piridino-5-carboxílico foram preparados de acordo com o procedimento

geral A, usando-se 54 mg (0,3 mmol) ácido tieno[2,3-c]piridino-5-carboxílico, 61 mg (0,25 mmol) do intermediário B ((1H-imidazol-2-il)-amida do ácido 2-amino-3H-benzimidazol-4-carboxílico), 114 mg (0,3 mmol) de HBTU, 0,106 mL (0,6 mmol) de DIEA em 1 mL de DMF, agitando-se a 85°C durante 1 hora. LCMS: 404 (M+1)⁺.

Exemplo 303

5,0 mg (2,9%) de [7-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido tieno[3,2-c]piridino-6-carboxílico foram preparados de acordo com o procedimento geral A, usando-se 54 mg (0,3 mmol) do ácido tieno[3,2-c]piridino-6-carboxílico (sintetizado no exemplo acima), 61 mg (0,25 mmol) intermediário B ((1H-imidazol-2-il)-amida do ácido 2-amino-3H-benzimidazol-4-carboxílico), 114 mg (0,3 mmol) de HBTU, 0,106 mL (0,6 mmol) de DIEA em 1 mL de DMF, agitando-se a 85°C durante 1 hora. LCMS: 404 (M+1)⁺.

Exemplo 304

Fez-se reagir 100 mg (0,56 mmol) do ácido 2-metil-1,8a-diidro-imidazo[1,2-a]piridino-3-carboxílico e 234 mg (0,61 mmol) de HBTU em uma mistura de 1,5 mL de DMF e 0,6 mL de DIEA com 137 mg (0,56 mmol) de (1H-imidazol-2-il)-amida do ácido 2-amino-3H-benzimidazol-4-carboxílico (Intermediário B) conforme descrito no procedimento geral A. Depois de completada a reação, diluiu-se com salmoura (20 mL), e filtrou-se o sólido resultante, lavou-se com água, acetato de etila e secou-se a vácuo, obtendo-se 40 mg (17%) de (1H-imidazol-2-il)-amida do ácido 2-[(2-metil-imidazo[1,2-a]piridino-3-carbonil)-amino]-1H-benzimidazol-4-carboxílico em

forma de um sólido. LCMS: 401 (M+1)⁺.

Exemplo 305

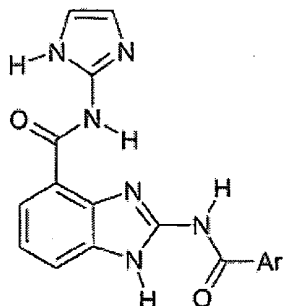
1,54 g (10,0 mmol) de 3-metóxi-2-nitropiridina foram hidrogenados de acordo com o procedimento geral C, obtendo-se 2-amino-3-metóxi-piridina. Este produto foi diretamente tratado com 2,5 g (12,0 mmol) de bromopiruvato de etila em 20,0 mL de THF à temperatura ambiente de um dia para o outro e fez-se refluir durante 8 horas depois da adição de 20,0 mL de etanol. Fez-se evaporar os solventes, e diluiu-se o resíduo resultante com THF, filtrou-se e lavou-se com THF, obtendo-se 1,76 g (80%) de éster etílico do ácido 8-metóxi-imidazo[1,2-a]piridino-2-carboxílico.

Este éster foi hidrolisado de acordo com o procedimento geral B, obtendo-se 1,5 g (95%) do ácido 8-metóxi-imidazo[1,2-a]piridino-2-carboxílico correspondente.

Fez-se reagir 300 mg (3,0 mmol) do ácido 8-metóxi-imidazo[1,2-a]piridino-2-carboxílico acima e 200 mg (0,5 mmol) de HBTU em uma mistura de 1,5 mL de DMF e 0,6 mL de DIEA com 60 mg (0,25 mmol) de (1H-imidazol-2-il)-amida do ácido 2-amino-3H-benzimidazol-4-carboxílico (Intermediário B), conforme descrito no procedimento geral A. Depois de completada a reação, diluiu-se com salmoura (20 mL), e o sólido resultante foi filtrado, lavado com água, acetato de etila e secado a vácuo, obtendo-se 41 mg (40%) de (1H-imidazol-2-il)-amida do ácido 2-[(8-metóxi-imidazo[1,2-a]piridino-3-carbonil)-amino]-1H-benzimidazol-4-carboxílico em forma de um sólido. LCMS: 417 (M+1)⁺.

Por métodos análogos aos usados para a preparação

dos Exemplos 290 to 305 e àqueles nos esquemas relevantes acima, foram sintetizados os seguintes compostos.



Ex.	Ar	LCMS (M+1) ⁺
306	6,7-Bis-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-ila	546
307	Cinolin-3-ila	417
308	Quinoxalin-2-ila	399
309	6-Bromo-piridin-2-ila	427
310	[1,8]Naftiridin-2-ila	399
311	Isoquinolin-1-ila	398
312	6,7-Dimetóxi-isoquinolin-3-ila	458
313	4-Ciano-fenila	372
314	6-Ciano-piridin-3-ila	373
315	Isoquinolin-5-ila	398
316	2,6-Dimetóxi-pirimidin-4-ila	518
317	6-Benzilóxi-isoquinolin-3-ila	504
318	2,3-Diidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-ila	456
319	[1,3]Dioxolo[4,5-g]isoquinolin-7-ila	442
320	6-Ciclopentilóxi-isoquinolin-3-ila	482
321	1-Ciclopentilmetil-7-metóxi-isoquinolin-3-ila	510
322	1-Isopropil-isoquinolin-3-ila	440
323	6-Etóxi-isoquinolin-3-ila	442
34	6-Butóxi-isoquinolin-3-ila	470
325	1-Propil-isoquinolin-3-ila	440
326	1-Butil-isoquinolin-3-ila	454

Ex.	Ar	LCMS (M+1) ⁺
327	1-Isobutil-isoquinolin-3-ila	454
328	1-Ciclopentil-isoquinolin-3-ila	466
329	7-Metóxi-1-metil-isoquinolin-3-ila	442
330	1-Metil-6-triflúor-metóxi-isoquinolin-3-ila	496
331	7-Metano-sulfonil-1-metil-isoquinolin-3-ila	490
332	1-(Tetraidro-piran-4-il)-isoquinolin-3-ila	482
333	1-Metil-7-triflúor-metóxi-isoquinolin-3-ila	496
334	5,8-Dimetóxi-isoquinolin-3-ila	458
335	4-Metóxi-quinolin-2-ila	428
336	7-Metóxi-isoquinolino-1-ila	428
337	Imidazo[1,2-a]piridin-2-ila	387
338	5-Metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-ila	401
330	Imidazo[2,1-b]tiazol-6-ila	393
340	8-Metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-ila	401
341	[Bis-(4-cloro-fenil)]-metila	505

Exemplo 342

A uma solução 1,0 g (4,9 mmol) de ácido 6-bromo-piridino-2-carboxílico, 0,9 g (7,4 mmol) de ácido fenil-borônico, 0,4 g (0,36 mmol) de tetraquistrifenil fosfina paládio em 25 mL de DME acrescentaram-se 9,9 mL de solução de Na₂CO₃ a 2 N sob nitrogênio. Depois de 12 horas de refluxo sob nitrogênio, a mistura de reação foi resfriada e filtrada através de papel filtro. O filtrado foi acidificado, usando-se HCl a 2N (pH = 5). O precipitado resultante branco foi filtrado, lavado com água e secado, obtendo-se 0,5 g (51%) de ácido 6-fenil-piridino-2-carboxílico. LCMS: 200 (M+1)⁺

Fez-se reagir 0,1 g (0,5 mmol) do ácido acima, 0,19 g (0,5 mmol) de HBTU em uma mistura de 2,0 ml de DMF e 0,24 mL de DIEA com 0,12 g (0,5 mmol) de (1H-imidazol-2-il)-amida do ácido 2-amino-3H-benzimidazol-4-carboxílico (Intermediário B), conforme descrito no procedimento geral A. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e 5,0 mL de água e acrescentaram-se 5,0 mL de solução saturada de NaHCO₃. Filtrou-se o sólido resultante, lavou-se com água e éter, e secou-se, resultando em 0,04 g (20%) de (1H-imidazol-2-il)-amida do ácido 2-[(6-fenil-piridino-2-carbonil)-amino]-1H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS: 424 (M+1)⁺.

Exemplo 343

Fez-se reagir 0,12 g (0,51 mmol) de ácido 6-(3-ciano-fenil)-piridino-2-carboxílico, 0,19 g (0,5 mmol) de HBTU em uma mistura de 2,0 ml de DMF e 0,26 mL de DIEA com 0,1 g (0,41 mmol) de (1H-imidazol-2-il)-amida do ácido 2-amino-3H-benzimidazol-4-carboxílico (Intermediário B), conforme descrito no procedimento geral A. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e acrescentaram-se 5,0 mL de água e 5,0 mL de NaHCO₃ saturado. O sólido resultante foi filtrado e o sólido foi lavado com água e éter e secado, resultando em 0,04 g (17,5%) de (1H-imidazol-2-il)-amida do ácido 2-[[6-(3-ciano-fenil)-piridino-2-carbonil]-amino]-1H-benzimidazol-4-carboxílico.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): 9,15 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,24 (m, 2H), 7,99 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,30 (s, 2H) ppm. LCMS: 449 (M+1)⁺.

Exemplo 344

0,31 g (2 mmol) de éster metílico do ácido 5-hidróxi-nicotínico, 0,73 g (4 mmol) de acetato de cobre, ~1 g de peneiras moleculares de 4Å e 0,85 g (7 mmol) de ácido fenil-borônico foram combinados em um frasco carregado com 20 mL de DCM e 2,0 mL (14 mmol) de Et₃N. Esta pasta de reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura de reação foi então diluída com 200 mL de EtOAc e lavada 3 vezes com K₂CO₃ a 10%. Secou-se então a fase orgânica com Na₂SO₄, fez-se evaporar e purificou-se por cromatografia de coluna flash (EtOAc/hexanos = 1:2), obtendo-se éster metílico do ácido 5-fenóxi-nicotínico, que foi em seguida hidrolisado, de acordo com o procedimento geral B, obtendo-se o ácido 5-fenóxi-nicotínico que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

0,07 g (0,30 mmol) de ácido 5-fenóxi-nicotínico e 0,12 g (0,32 mmol) de HBTU foram combinados em um frasco carregado com 2 mL de DMF e 0,25 mL de DIEA. A mistura de reação foi então tratada com 0,05 g (0,20 mmol) de (1H-imidazol-2-il)-amida do ácido 2-amino-3H-benzimidazol-4-carboxílico (Intermediário B) e agitada a 80°C durante 1 hora. A mistura de reação foi diluída com água, e o sólido resultante que se precipitou foi filtrado e lavado com NaHCO₃ saturado. Dissolveu-se o sólido com MeOH, fez-se evaporar sobre gel de sílica e isolou-se por cromatografia de coluna flash (500 mL de DCM/20 mL de NH₃/MeOH), resultando em 10 mg (11%) de (1H-imidazol-2-il)-amida do ácido 2-[(5-fenóxi-piridino-3-carbonil)-amino]-1H-benzimida-

zolo-4-carboxílico. LCMS: 441 (M+1)⁺.

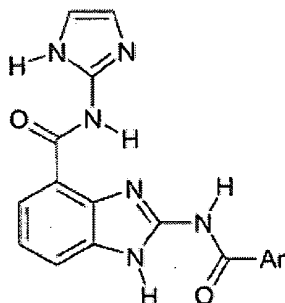
Exemplo 345

0,31 g (2 mmol) de éster metílico do ácido 5-hidróxi-nicotínico e 3,1 g (4 mmol) de trifenilfosfina sobre
5 suporte polimérico foram combinados em um frasco carregado com 45 mL de THF e 0,31 mL (3 mmol) de álcool benzílico, agitando-se então à temperatura ambiente até os materiais de partida terem se dissolvido. A mistura de reação foi então resfriada até 0°C com um banho de água/salmoura, acrescentaram-se 0,58 mL (3 mmol) de DIAD e agitou-se então a pasta
10 de reação de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada e a resina foi lavada 3 vezes com DCM/MeOH = 1:1. Fez-se então a fase orgânica evaporar e submeteu-se a cromatografia flash (EtOAc/hexanos = 1:2),
15 obtendo-se o éster metílico do ácido 5-benzilóxi-nicotínico desejado, que foi subsequentelemente hidrolisado, conforme descrito no procedimento geral B, obtendo-se ácido 5-benzilóxi-nicotínico que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação. LCMS: 230 (M+1)⁺.

20 0,07 g (0,30 mmol) de ácido 5-benzilóxi-nicotínico e 0,12 g (0,32 mmol) de HBTU foram combinados em um frasco carregado com 2 mL de DMF e 0,25 mL de DIEA. Esta mistura de reação foi então tratada com 0,05 g (0,20 mmol) de (1H-imidazol-2-il)-amida do ácido 2-amino-3H-benzimidazolo-4-
25 carboxílico (Intermediário B) e agitada a 80°C durante 1 hora. A mistura de reação foi diluída com água, e o precipitado sólido resultante foi filtrado e lavado com NaHCO₃ em solução saturada. O sólido foi dissolvido com

MeOH, fez-se evaporar sobre gel de sílica e isolou-se por cromatografia de coluna flash (500 mL de DCM/20 mL de NH₃/MeOH), resultando em 10 mg (10%) de (1H-imidazol-2-il)-amida do ácido 2-[(5-benzilóxi-piridino-3-carbonil)-amino]-5 1H-benzimidazolo-4-carboxílico. LCMS: 455,0 (M+1)⁺.

Por métodos análogos aos usados para a preparação dos Exemplos 342 a 345 e àqueles nos esquemas relevantes acima, foram sintetizados os seguintes compostos.



Ex.	Ar	LCMS (M+1) ⁺
346	6-(2-Carbamoil-fenil)-piridin-2-ila	467
347	6-(2-Triflúor-metóxi-fenil)-piridin-2-ila	508
348	6-(4-flúor-fenil)-piridin-3-ila	442
349	6-(4-Triflúor-metil-fenil)-piridin-3-ila	492
350	6-(4-Triflúor-metóxi-fenil)-piridin-3-ila	508
351	5-(3-Flúor-fenil)-piridin-3-ila	442
352	5-(4-Triflúor-metóxi-fenil)-piridin-3-ila	508
353	5-(2,4-Diflúor-fenil)-piridin-3-il	460
354	5-(3-Triflúor-metóxi-fenil)-piridin-3-ila	508
355	6-(Furan-2-il)-piridin-2-ila	414
356	6-(2-Flúor-fenil)-piridin-2-ila	442
357	6-(4-Metóxi-fenil)-piridin-3-ila	454
358	5-Fenil-piridin-2-ila	424
359	5-Fenil-piridin-3-ila	424
360	5-(4-Metóxi-fenil)-piridin-3-ila	454
361	4-Fenil-piridin-2-ila	404

Ex.	Ar	LCMS (M+1) ⁺
362	6-(2-Metóxi-fenil)-piridin-2-ila	454
363	6-(3-Metano-sulfonil-fenil)-piridin-2-ila	502
364	6-(3-Aminometil-fenil)-piridin-2-ila	599
365	2-(3-Ciano-fenil)-piridin-4-ila	449
366	6-Fenil-piridin-3-ila	424
367	3-Ciano-fenila	372
368	6-(3-Cianometil-fenil)-piridin-2-ila	463
369	6-(4-Metano-sulfonil-fenil)-piridin-2-ila	502
370	3'-Ciano-bifenil-3-ila	448
371	4'-Ciano-bifenil-3-ila	448
372	[2,4']Bipiridinil-6-ila	425
373	[2,3']Bipiridinil-6-ila	425
374	2-Fenóxi-piridin-3-ila	440
375	3'-Ciano-bifenil-4-ila	448
376	4'-Ciano-bifenil-4-ila	448
377	6-(3-Ciano-fenil)-piridin-3-ila	449
378	3-Piridin-3-fenila	424
379	4-Piridin-3-fenila	424
380	2-(4-Flúor-fenóxi)-piridin-3-ila	458
381	4-Piridin-4-fenila	424
382	6-(2-Ciano-fenil)-piridin-2-ila	449
383	3-Benzilóxi-piridin-2-ila	454
384	6-Benzilóxi-piridin-2-ila	454
385	6-Tiofen-2-il-piridin-2-ila	430
386	5-Ciclopentilóxi-piridin-3-ila	432
387	5-Ciclopentilmetóxi-piridin-3-ila	446
388	5-(2-Ciclopentil-etóxi)-piridin-3-ila	460
389	(R)-5-(1-Fenil-etóxi)-piridin-3-ila	468
390	(S)-5-(1-Fenil-etóxi)-piridin-3-ila	468
391	3-(2-Fenetilóxi)-piridin-2-ila	468

Ex.	Ar	LCMS (M+1) ⁺
392	5-Benzilóxi-piridin-2-ila	454
393	5-(2-Fenetilóxi)-piridin-2-ila	468
394	5-Ciclopentilmetóxi-piridin-2-ila	446
395	5-(2-Cielopentil-etóxi)-piridin-2-ila	460
396	5-Isopropóxi-piridin-3-ila	406
397	5-(1-Etil-propóxi)-piridin-3-ila	434
398	5-Ciclopropilmetóxi-piridin-3-ila	418
399	5-(1-Ciclopropil-etóxi)-piridin-3-ila	432
400	5-Propóxi-piridin-3-ila	406
401	5-Butóxi-piridin-3-ila	420
402	5-Isobutóxi-piridin-3-ila	420
403	4-(2-Ciclopentil-etóxi)-piridin-2-ila	460
404	6-Fenil-pirimidin-4-ila	425
405	6-(4-Flúor-fenil)-pirimidin-4-ila	443
406	4-(5-Triflúor-111etil-piridin-2-il)-fenila	492
407	4-(4-Triflúor-metil-fenóxi)-fenila	507

Exemplo 408

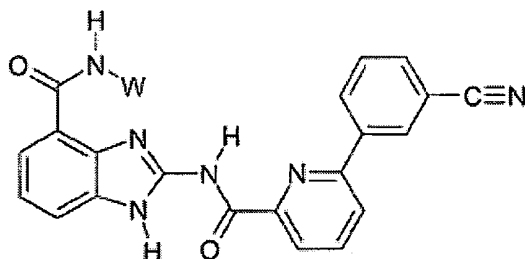
A uma solução de 0,66 g (3,0 mmol) de ácido 6-(3-ciano-fenil)-piridino-2-carboxílico em DMF (10 mL) acrescentou-se 1,5 g (3,9 mmol) de HBTU e DIEA (1 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos, sendo então acrescentados 0,8 g (4,1 mmol) de éster metílico do ácido 2-amino-3H-benzimidazol-4-carboxílico (Intermediário A). A reação foi aquecida a 90°C durante 1 hora. A elaboração habitual, conforme descrito no procedimento geral resultou em 1 g (83%) de éster metílico do ácido 2-([6-(3-ciano-fenil)-piridino-2-carbonil]-amino)-3H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS: 398 (M+1)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ

8,85 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,23 (m, 2H), 8,11 (m, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,76 (dd, 1H), 7,60 (m, 2H), 3,91 (s, 3H) ppm.

0,7 g (1,7 mmol) do éster acima foram hidrolisados de acordo com o procedimento geral B, obtendo-se 0,53 g (82%) do ácido 2-{{6-(3-ciano-fenil)-piridino-2-carbonil]-amino}-3H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS: 384 (M+1)⁺.

A uma solução de 76 mg (0,2 mmol) do ácido acima em DMF (1 mL) acrescentaram-se 113 mg (0,3 mmol) de HBTU e DIEA (0,2 mL), a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos, sendo em seguida acrescentado 0,1 g (1,2 mmol) de butilamina. A mistura foi aquecida a 60°C durante 30 min. Depois de se ter resfriado até a temperatura ambiente, a elaboração habitual, conforme mostrado no procedimento geral A, seguida por purificação por cromatografia de coluna (eluindo-se com DCM e em seguida com acetato de etila), resultou em 20 mg (22%) de butilamida do ácido 2-{{6-(3-ciano-fenil)-piridino-2-carbonil]-amino}-3H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS: 438 (M+1)⁺.

Por métodos análogos aos usados para a preparação do Exemplo 408 e àqueles nos esquemas relevantes acima, foram sintetizados os seguintes compostos.



Ex.	W	LCMS (M+1) ⁺
409	fenila	459
410	isopropila	425

411	cicloexila	465
412	furan-2-ilmetila	463

Exemplo 413

Acrescentaram-se 0,728 mL (6,5 mmol) de fenil acetileno a uma mistura de 10,1 g (5 mmol) de ácido 4-bromopicolínico, 91 mg (0,13 mmol) de diclorobis(trifenil-fosfino)-paládio(II), 29 mg (0,15 mmol) de iodeto de cobre (I), 10 mL de trietilamina e 2 mL de DMF e aqueceu-se a 80°C de um dia para o outro. A mistura de reação foi filtrada. O filtrado foi concentrado e repartido entre 5 mL de solução de Na₂CO₃ a 2 N, 25 mL de água e 30 mL de éter. A fase aquosa foi separada e novamente lavada com éter (30 mL). Acrescentou-se HCl a 10% em solução aquosa para se ajustar o pH para 5. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 50 mL), e as fases orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio. A evaporação dos solventes a vácuo resultou em 1,028 g (4,61 mmol, 92%) de ácido 4-feniletinil-piridino-2-carboxílico. LCMS: 224 (M+1)⁺.

Fez-se reagir 0,05 (0,23 mmol) do ácido 4-feniletinil-piridino-2-carboxílico sintetizado acima, 0,095 g (0,25 mmol) de HBTU em uma mistura de 2,0 mL de DMF e 0,20 mL de DIEA com 0,05 g (0,20 mmol) de (1H-imidazol-2-il)-amida do ácido 2-amino-3H-benzimidazol-4-carboxílico (Intermediário B), conforme descrito no procedimento geral A. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, acrescentaram-se 5,0 mL de água e 5,0 mL de solução saturada de NaHCO₃ e filtrou-se o sólido resultante. Lavou-se o sólido com água e éter, e secou-se, resultando em 0,04 g

(43%) de (1H-imidazol-2-il)-amida do ácido 2-[(4-feniletinil-piridino-2-carbonil)-amino]-1H-benzimidazolo-4-carboxílico. LCMS: 448 (M+1)⁺.

Exemplo 414

5 0,1 g (0,46 mmol) de ácido 5-feniletinilnicotínico, 0,19 g (0,5 mmol) de HBTU em uma mistura de 2,0 ml de DMF e 0,30 mL de DIEA fez-se reagir com 0,1 g (0,40 mmol) de (1H-imidazol-2-il)-amida do ácido 2-amino-3H-benzimidazolo-4-carboxílico (Intermediário B), conforme descrito no
10 procedimento geral A. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente. Acrescentaram-se 5,0 mL de água e 5,0 mL de solução saturada de NaHCO₃, e filtrou-se o sólido resultante. O sólido foi lavado com água, éter e secado, resultando em 0,08 g (43%) de (1H-imidazol-2-il)-amida do
15 ácido 2-[(5-feniletinil-piridino-3-carbonil)-amino]-1H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS: 448 (M+ 1)⁺.

Exemplo 415

20 mg de (0,44 mmol) de (1H-imidazol-2-il)-amida do ácido 2-[(5-feniletinil-piridino-3-carbonil)-amino]-1H-benzimidazol-4-carboxílico foram dissolvidos em uma mistura
20 de 10 mL de CH₃OH e 0,5 mL de ácido acético. A esta solução em agitação acrescentaram-se 10 mg de Pd a 10% sobre carbono e a mistura resultante foi hidrogenada (1 atm) à temperatura ambiente durante 3,0 horas. A mistura de reação foi
25 filtrada, e o sólido foi lavado com porções de metanol. Combinaram-se o filtrado e as lavagens e fez-se evaporar, obtendo-se 18 mg (88%) de (1H-imidazol-2-il)-amida do ácido 2-[(5-fenetil-piridino-3-carbonil)-amino]-1H-benzimidazolo-

4-carboxílico. LCMS: 452 (M+1)⁺

Exemplo 416

A uma solução em agitação 0,5 g (2,4 mmol) de ácido 6-bromo-piridino-2-carboxílico, 0,05 g (0,07 mmol) de diclorobis(trifenilfosfino)-paládio(II), e 0,015 g (0,07 mmol) de iodeto de cobre (I) em 10 mL de NEt₃, 9,9 mL de solução de Na₂CO₃ a 2 N foram acrescentados 0,38 g (3,7 mmol) de fenil acetileno sob nitrogênio. Depois de 12 horas de refluxo sob nitrogênio, a mistura de reação foi resfriada e filtrada. O filtrado foi acidificado, usando-se HCl a 2N (pH = 5), e o precipitado branco resultante foi filtrado, lavado com água e secado, obtendo-se 0,5 g (51%) de ácido 6-feniletinil-piridino-2-carboxílico. LCMS: 224 (M+1)⁺.

Fez-se reagir 0,05 (0,23 mmol) do ácido 6-feniletinil-piridino-2-carboxílico acima sintetizado, 0,095 g (0,25 mmol) de HBTU em uma mistura de 2,0 mL de DMF e 0,20 mL de DIEA com 0,05 g (0,20 mmol) de (1H-imidazol-2-il)-amida do ácido 2-amino-3H-benzimidazol-4-carboxílico (Intermediário B), conforme descrito no procedimento geral A. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente. Acrescentaram-se 5,0 mL de água e 5,0 mL de solução saturada de NaHCO₃, e o sólido resultante foi filtrado. O sólido foi lavado com água e éter e secado, resultando em 0,04 g (43%) de (1H-imidazol-2-il)-amida do ácido 2-[(6-feniletinil-piridino-2-carbonil)-amino]-1H-benzimidazolo-4-carboxílico. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): 8,3 (d, 1H), 8,21 (t, 1H), 8,12 (bs, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,50 (m, 4H), 7,40 (s, 2H) ppm; LCMS: 448 (M+1)⁺.

Exemplo 417

A uma solução de 0,23 g (1 mmol) de 1-bromo-3-metano-sulfonil-benzeno em benzeno (2 mL) acrescentaram-se 40 mg (0,1 mmol) de $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$, 30 mg (0,1 mmol) de CuI, trietilamina (1 mL) e 0,3 mL de etinil-trimetil-silano. A mistura de reação foi aquecida a 70°C durante 3 horas. Depois da remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna, eluindo-se com hexanos/acetato de etila (v/v=7:1, em seguida 5:1), obtendo-se 0,24 g (95%) de (3-metano-sulfonil-feniletinil)-trimetilsilano. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,4 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 3,05 (s, 3H), 0,27 (s, 9H) ppm.

A uma solução de 0,24 g (0,95 mmol) do (3-metano-sulfonil-feniletinil)-trimetil-silano acima em metanol (2 mL) acrescentou-se uma solução aquosa de K_2CO_3 (1M, 1 mL), sendo a mistura agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. Depois de elaboração habitual, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna, eluindo-se com hexanos/acetato de etila (v/v=5:1 em seguida 3:1), obtendo-se 140 mg (82%) de 1-etinil-3-metano-sulfonil-benzeno.

136 mg (0,45 mmol) de ácido 6-(3-metano-sulfonil-feniletinil)-piridino-2-carboxílico foram sintetizados, conforme descrito para a síntese do ácido 6-feniletinil-piridino-2-carboxílico no exemplo acima, a partir de 100 mg de ácido 6-bromo-piridino-2-carboxílico. LCMS: 302 ($\text{M}+1$)⁺.

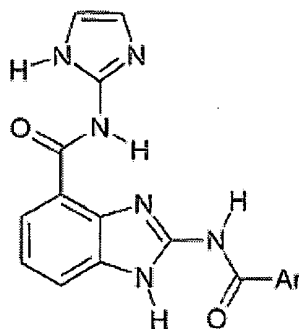
A uma solução de 136 mg (0,45 mmol) de ácido 6-(3-metano-sulfonil-feniletinil)-piridino-2-carboxílico em DMF (2 mL) acrescentaram-se 210 mg (0,55 mmol) de HBTU (210 mg)

e DIEA (0,2 mL). A mistura foi agitada durante 5 minutos, sendo então acrescentados 96 mg (0,5 mmol) de éster metílico do ácido 2-amino-1H-benzimidazol-4-carboxílico (Intermediário A). A mistura de reação foi agitada a 30°C durante 30 min. Depois de elaboração habitual, conforme descrito no procedimento geral A, foram obtidos 142 mg (60%) de éster metílico do ácido 2-{{[6-(3-metano-sulfonil-feniletinil)-piridino-2-carbonil]-amino}-1H-benzimidazolo-4-carboxílico depois de cromatografia de coluna, eluindo-se com DCM/EtOAc (v/v=1:1) e em seguida com EtOAc. LCMS: 475 (M+1)⁺. Este éster foi hidrolisado, conforme descrito no procedimento geral B, resultando em 135 mg (100%) de ácido 2-{{[6-(3-metano-sulfonil-feniletinil)-piridino-2-carbonil]-amino}-1H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS: 461 (M+1)⁺.

15 A uma solução de 46 mg (0,1 mmol) do ácido acima em DMF (1mL) acrescentaram-se 60 mg (0,15 mmol) de HBTU e DIEA (0,1 mL). A mistura foi agitada durante 5 minutos, sendo então acrescentados 40 mg (0,3 mmol) de sulfato de 2-amino-imidazol em uma porção. A mistura de reação foi aquecida a 80°C durante 40 minutos. Depois de elaboração habitual, conforme descrito no procedimento geral A, foram obtidos 12 mg (20%) de (1H-imidazol-2-il)-amida do ácido 2-{{[6-(3-metano-sulfonil-feniletinil)-piridino-2-carbonil]-amino}-1H-benzimidazolo-4-carboxílico depois de purificação por cromatografia de coluna eluindo-se com DCM/metanol (v/v de 15:1 a 7:1). LCMS: 526 (M+1)⁺.

Por métodos análogos aos usados para a preparação dos Exemplos 413 a 417 e àqueles nos esquemas relevantes

acima, foram sintetizados os seguintes compostos.



Ex.	Ar	LCMS (M+1) ⁺
418	2-Feniletinil-piridin-4-ila	448
419	5-Feniletinil-piridin-2-ila	448
420	6-Ciclo-hexiletinil-piridin-2-ila	454
421	6-(4-Flúor-feniletinil)-piridin-2-ila	466
422	6-(4-Etil-feniletinil)-piridin-2-ila	476
423	6-(4-Metóxi-feniletinil)-piridin-2-ila	478
424	6-(4-Cloro-feniletinil)-piridin-2-ila	482
425	3-Feniletinil-piridin-2-ila	448
426	6-(3-Metil-but-1-inil)-piridin-2-ila	414
427	6-(Tiofen-3-iletinil)-piridin-2-ila	454
428	6-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-piridin-2-ila	428
429	6-(3-Ciclopentil-prop-1-inil)-piridin-2-ila	454
430	6-(3-Hidróxi-3-metil-but-1-inil)-piridin-2-ila	430
431	6-(4-Metil-pent-1-inil)-piridin-2-ila	428
432	6-(Pent-1-inil)-piridin-2-ila	414
433	6-(4-Dimetilamino-feniletinil)-piridin-2-ila	491
434	6-(Piridin-3-iletinil)-piridin-2-ila	449
435	6-(3-Metóxi-feniletinil)-piridin-2-ila	478
436	6-(2-Metóxi-feniletinil)-piridin-2-ila	478
437	3-(Ciclo-hexiletinil)-piridin-2-ila	454
438	3-(Tiofen-3-iletinil)-piridin-2-ila	454
439	6-(Ciclopropiletinil)-piridin-2-ila	521

Ex.	Ar	LCMS (M+1) ⁺
440	3-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-piridin-2-ila	428
441	6-(2-Flúor-feniletinil)-piridin-2-ila	466
442	6-(m-Toliletinil)-piridin-2-ila	462
443	6-(3-Flúor-feniletinil)-piridin-2-ila	575
444	3-Cloro-6-pent-1-inil-piridin-2-il	448
445	6-Etinil-piridin-2-ila	372
446	6-Fenetil-piridin-2-ila	452

Exemplo 447

A uma solução de 4,4 g (20 mmol) de ácido 6-feniletinil-piridino-2-carboxílico em DMF (30 mL) acrescentaram-se 7,6 g (20 mmol) de HBTU e DIEA (4 mL). A mistura
 5 resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos, sendo então acrescentados 4 g (21 mmol) de éster metílico do ácido 2-amino-1H-benzimidazol-4-carboxílico (Intermediário A) e agitando-se à temperatura ambiente durante 1 hora. Depois de elaboração habitual, conforme
 10 descrito no procedimento geral A, obteve-se 7 g (88%) de éster metílico do ácido 2-[(6-feniletinil-piridino-2-carbonil)-amino]-1H-benzimidazol-4-carboxílico depois de purificação por cromatografia de coluna eluindo-se com DCM/EtOAc. LCMS: 397 (M+1)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,20 (dd, 1H),
 15 8,13 (dd, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,81 (d, 1H) 3 7,74 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,31 (t, 1H), 3,95 (s, 3H) ppm.

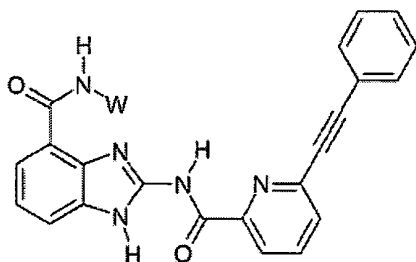
Exemplo 448

4,2 g (10,6 mmol) de éster metílico do ácido 2-[(6-feniletinil-piridino-2-carbonil)-amino]-1H-benzimidazol-
 20 4-carboxílico foram hidrolisados, conforme descrito no procedimento geral B, resultando em 3,5 g (86%) de ácido 2-

[(6-feniletinil-piridino-2-carbonil)-amino]-1H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS: 383 (M+1)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,29 (dd, 1H), 8,23 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,52 (m, 4H) ppm.

5 A uma solução de 30 mg (0,07 mmol) do ácido 2-[(6-feniletinil-piridino-2-carbonil)-amino]-1H-benzimidazol-4-carboxílico acima em DMF (1 mL) acrescentaram-se 40 mg (0,1 mmol) de HBTU e DIEA (0,1 mL), agitou-se a mistura resul-
tante à temperatura ambiente durante 10 minutos, acrescen-
10 tando-se então 40 mg (0,1 mmol) de sal HCl de 4-metano-sulfonil-benzilamina. Depois de elaboração habitual, conforme descrito no procedimento geral A, obtiveram-se 21 mg (48%) de 4-metano-sulfonil-benzilamida do ácido 2-[(6-feniletinil-piridino-2-carbonil)-amino]-1H-benzimidazol-4-carboxílico
15 depois de purificação por cromatografia de coluna eluindo-se com DCM/EtOAc (v/v de 5:1 a 1:1). LCMS: 550 (M+1)⁺.

Por métodos análogos aos usados para a preparação do Exemplo 448 e aos nos esquemas relevantes acima, foram sintetizados os seguintes compostos.



Ex.	Ar	LCMS (M+1) ⁺
449	ciclopentila	450
450	terc-butila	438

Exemplo 451

Fez-se reagir 60 mg (0,4 mmol) de ácido 3-fenil-

propiónico e 170 mg (0,45 mmol) de HBTU em uma mistura de 1,0 mL de DMF e 0,5 mL de DIEA com 120 mg (0,3 mmol) da [6-amino-4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico (Veja Exemplo 5 130), conforme descrito no procedimento geral A. Depois da reação completada, diluiu-se com salmoura (20 mL). O sólido resultante foi filtrado, lavado com água, acetato de etila e secado a vácuo, obtendo-se 101 mg (66%) de [7-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-5-(3-fenil-propionil-amino)-1H-benzimidazol-10 2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico em forma de um sólido. LCMS: 545 (M+1)⁺.

Exemplo 452

82 mg (0,2 mmol) de [6-amino-4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquino-15 lino-3-carboxílico (Veja o Exemplo 130) foram dissolvidos em piridina (0,6 mL). A esta solução em agitação a 0°C, acrescentaram-se 0,2 mmol de cloreto de fenilsulfonila em 0,2 mL de DCM em uma porção. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Acrescentou-se salmoura 20 (5 mL) e agitou-se durante 10 minutos. O sólido resultante foi coletado, lavado com água (3 x 2 mL) e acetato de etila (3 x 3 mL) e secado, obtendo-se 55 mg (50%) de [5-benzeno-sulfonilamino-7-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico em forma de 25 um sólido. LCMS: 553 (M+1)⁺.

Exemplo 453

[4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-6-metano-sulfonila-mino-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-

carboxílico (20 mg) foi sintetizada de acordo com o mesmo procedimento descrito acima, exceto que foi usado sulfonil-cloreto de metano em vez do sulfonilcloreto de fenila. LCMS: 491 (M+1)⁺.

5

Exemplo 454

Fez-se refluxir 15,1 g (100 mmol) de ácido 2-amino-5-metil-benzóico com 60 mL de cloroformiato de etila durante 6 horas, e em seguida fez-se refluxir durante outras 3 horas depois da adição de 60 mL de cloreto de acetila. O sólido
10 foi coletado, lavado com hexano, obtendo-se 14,2 g (80%) do anidrido 5-metil-isatóico.

6,9 g (40 mmol) do anidrido 5-metil-isatóico acima foram suspensos em 40 mL de H₂SO₄ concentrado a -10°C e resfriados até -20°C. Em seguida, 1,05 eq de nitrato de
15 potássio dissolvido em 12 mL de ácido sulfúrico e resfriado até 0°C, foi então acrescentado gota a gota. A mistura de reação foi agitada a -20°C durante 15 min, sendo então mantida a uma temperatura entre -5°C e 0°C durante 3 horas. A mistura foi vertida em um copo contendo gelo. O sólido
20 resultante foi coletado, lavado com água fria e secado, obtendo-se 3,9 g (44%) de anidrido 5-metil-3-nitro-isatóico em forma de um sólido.

3,9 g (17,6 mmol) do anidrido 5-metil-3-nitro-isatóico acima em acetato de etila (50 mL) foram tratados
25 com NaOH à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura foi neutralizada com uma solução diluída de HCl e o sólido resultante foi filtrado e lavado com água e secado, obtendo-se 2,5 g (72%) de ácido 2-amino-5-metil-3-nitrobenzóico.

0,25 g de (1H-imidazol-2-il)-amida do ácido 2-amino-6-metil-1H-benzimidazol-4-carboxílico foi sintetizada de acordo com procedimentos descritos para a síntese de (1H-imidazol-2-il)-amida do ácido 2-amino-3H-benzimidazol-4-carboxílico (intermediário B) a partir de 2,5 g (12,7 mmol) do ácido 2-amino-5-metil-3-nitrobenzóico sintetizado acima. LCMS: 257 (M+1)⁺.

Fez-se reagir 96 mg (0,5 mmol) de ácido isoquinolino-3-carboxílico e 200 mg (0,52 mmol) de HBTU em uma mistura de 3,0 mL de DMF e 0,3 mL de DIEA com 40 mg (0,16 mmol) do ácido 2-amino-6-metil-1H-benzimidazol-4-carboxílico sintetizado acima (1H-imidazol-2-il)-amida, conforme descrito no procedimento geral A. Depois de completa a reação, ele foi diluída com salmoura (20 mL). O sólido resultante foi filtrado, lavado com água, acetato de etila e secado a vácuo, obtendo-se 32 mg (50%) de [7-1H-imidazol-2-ilcarbamoyl)-5-metil-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico. LCMS: 412 (M+1)⁺.

Exemplo 455

A uma solução de 2,23 g (10,4 mmol) de éster metílico do ácido 2-amino-3-nitro-benzóico em 12 mL de ácido acético acrescentou-se gota a gota uma solução de 0,53 mL (10,4 mmol) de Br₂ em 2,0 mL de ácido acético. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 min e vertida em 100 g de gelo. O sólido foi coletado por filtração e secado, obtendo-se 2,5 g (82%) de éster metílico do ácido 2-amino-5-bromo-3-nitro-benzóico. LCMS: 382 (M+1)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,6 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 3,95 (s, 3H) ppm.

Uma solução de 0,5 g (1,8 mmol) do éster acima, 0,9 g (2,7 mmol) de tributil-propenil-estano, 0,18 g (0,18 mmol) de (tetraquistrifenil fosfino) paládio (0) em 25 mL de dioxano teve os gases extraídos com nitrogênio durante 20 minutos, fazendo-se então refluir sob nitrogênio durante 12 horas. A mistura de reação foi resfriada, acrescentando-se 20 mL de solução de KF a 2M. A mistura foi agitada durante 20 min, extraída com acetato de etila, lavada com água e salmoura. O resíduo foi purificado por cromatografia de 10 coluna, usando-se hexano e acetato de etila a 8:2, obtendo-se 0,35 g (77%) do éster metílico do ácido 2-amino-3-nitro-5-propenil-benzóico em forma de um sólido. LCMS: 239 (M+1)⁺.

0,3 g (85% de rendimento total) de éster metílico do ácido 2-amino-6-propil-1H-benzimidazol-4-carboxílico 15 foram sintetizados de acordo com os procedimentos descritos para a síntese do éster metílico do ácido 2-amino-1H-benzimidazol-4-carboxílico (intermediário A) a partir de 0,35 g (1,5 mmol) de éster metílico do ácido 2-amino-5-metil-3-nitrobenzóico acima sintetizado. LCMS: 234 (M+1)⁺.

20 0,4 g (75%) de éster metílico do ácido 2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-6-propil-1H-benzimidazol-4-carboxílico foram sintetizados a partir de 0,25 g (1,4 mmol) de ácido isoquinolino-3-carboxílico, 0,6 g (1,6 mmol) de HBTU, e 0,3 g (1,3 mmol) do éster metílico do ácido 2-amino-6-propil-1H-benzimidazol-4-carboxílico 25 sintetizado acima, conforme descrito no procedimento geral A. LCMS: 389 (M+1)⁺.

Exemplo 456

0,2 g (0,5 mmol) de éster metílico do ácido 2-
[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-6-propil-1H-benzimidazol-4-
-carboxílico foram hidrolisados de acordo com o procedimento
5 geral B, resultando em 0,17 g (89%) do ácido 2-
[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-6-propil-1H-benzimidazol-4-
-carboxílico em forma de um sólido. LCMS: 375 (M+1)⁺.

Fez-se reagir 0,1 (0,27 mmol) do ácido sintetizado
acima, 0,11 g (0,29 mmol) de HBTU em uma mistura de 2,0 ml
10 de DMF e 0,20 mL de DIEA com 0,05 g (0,27 mmol) de 4-metano-
sulfonil-benzilamina, conforme descrito no procedimento
geral A. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura
ambiente. Acrescentaram-se 5,0 mL de água e 5,0 mL de
solução saturada de NaHCO₃, e filtrou-se o sólido resul-
15 tante. O sólido foi lavado com água, éter e secado,
resultando em 0,05 g (33%) de [4-(4-metano-sulfonil-benzil-
carbamoil)-6-propil-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido
isoquinolino-3-carboxílico. LCMS: 542 (M+1)⁺.

Exemplo 457

20 Uma solução de 1,0 g (3,6 mmol) de éster metílico
do ácido 2-amino-5-bromo-3-nitro-benzóico, 0,9 g (7,2 mmol)
de ácido piridino-4-borônico, 0,42 g (0,36 mmol) de (tetra-
quistrifenil fosfino) paládio (0) em 50 mL de DME e 8,4 mL
de Na₂CO₃ a 2N teve os gases extraídos com nitrogênio
25 durante 20 minutos, sendo então aquecida a 90°C durante 12
horas. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura
ambiente, extraída com acetato de etila (100 mL), lavada com
água, salmoura, secada sobre sulfato de magnésio, e

filtrada. O filtrado foi concentrado a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna, usando-se hexano e acetato de etila a 8:2, obtendo-se 0,5 g (50%) do éster metílico do ácido 2-amino-3-nitro-5-piridin-4-il-benzóico em forma de um sólido. LCMS: 273 (M+1)⁺

0,25 g (50% de rendimento total) de éster metílico do ácido 2-amino-6-piridin-4-il-1H-benzimidazol-4-carboxílico foram sintetizados de acordo com os procedimentos descritos para a síntese do éster metílico do ácido 2-amino-1H-benzimidazol-4-carboxílico (intermediário A) a partir de 0,5 g (1,8 mmol) de éster metílico do ácido 2-amino-3-nitro-5-piridin-4-il-benzóico acima sintetizado. LCMS: 269 (M+1)⁺.

0,3 g (75%) de éster metílico do ácido 2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-6-piridin-4-il-3H-benzimidazol-4-carboxílico foram sintetizados a partir de 0,16 g (0,09 mmol) de ácido isoquinolino-3-carboxílico, 0,4 g (1 mmol) de HBTU, e 0,25 g (0,09 mmol) de éster metílico do ácido 2-amino-6-piridin-4-il-1H-benzimidazol-4-carboxílico sintetizado acima, conforme descrito no procedimento geral A. LCMS: 424 (M+1)⁺.

Exemplo 458

0,2 g (0,5 mmol) do éster acima foram hidrolisados de acordo com o procedimento geral B, resultando em 0,17 g (89%) de ácido 2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-6-piridin-4-il-1H-benzimidazol-4-carboxílico em forma de um sólido. LCMS: 414 (M+1)⁺.

Fez-se reagir 0,1 (0,25 mmol) do ácido sintetizado acima, 0,11 g (0,29 mmol) de HBTU em uma mistura de 2,0 ml

de DMF e 0,20 mL de DIEA com 0,05 g (0,27 mmol) de 4-metano-sulfonil-benzilamina, conforme descrito no procedimento geral A. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente. Acrescentaram-se 5,0 mL de água e 5,0 mL de
5 solução saturada de NaHCO_3 e filtrou-se o sólido resultante. O sólido foi lavado com água, éter e secado, resultando em 0,05 g (33%) de [4-(4-metano-sulfonil-benzil-carbamoyl)-6-piridin-4-il-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico. LCMS: 577 (M+1)⁺.

10

Exemplo 459

A uma solução em agitação de 4,48 g (20 mmol) de ácido 2-cloro-5-triflúor-metil-benzóico suspenso em 40 mL de H_2SO_4 concentrado a -20°C acrescentou-se gota a gota uma
solução fria de 1,05 eq de nitrato de potássio dissolvido em
15 12 mL de ácido sulfúrico. A mistura de reação foi agitada a -20°C durante 15 minutos, sendo então aquecida até a temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi vertida em um copo contendo gelo. O sólido resultante foi coletado, lavado com água fria e secado, obtendo-se 4,8 g
20 (90%) de ácido 2-cloro-3-nitro-5-triflúor-metil-benzóico em forma de um sólido. LCMS: 270 (M+1)⁺.

A uma solução em agitação de 0,81 g (3,0 mmol) do ácido 2-cloro-3-nitro-5-triflúor-metil-benzóico acima em 6,0 mL de DMF acrescentaram-se 6,0 mL de TEA, e em seguida 3,0
25 mmol de benzilamina. A mistura foi aquecida a 80°C durante 6 horas. Depois de ter se resfriado até a temperatura ambiente, acrescentaram-se 3,0 mL de solução de HCl a 6N. O sólido foi coletado, lavado com água fresca, obtendo-se o ácido 2-

benzilamino-3-nitro-5-triflúor-metil-benzóico. LCMS: 341 (M+1)⁺. Este produto foi hidrogenado de acordo com o procedimento geral C, obtendo-se 0,25 g de ácido 2,3-diamino-5-triflúor-metil-benzóico. LCMS: 221 (M+1)⁺.

5 0,25 g de ácido 2-amino-6-triflúor-metil-1H-benzimidazol-4-carboxílico foram sintetizados de acordo com procedimentos descritos para a síntese do éster metílico do ácido 2-amino-3H-benzimidazol-4-carboxílico a partir de 0,25 g do ácido 2,3-diamino-5-triflúor-metil-benzóico acima. Fez-se
10 se refluxir este ácido em metanol e HCl/éter, obtendo-se 0,26 g de éster metílico do ácido 2-amino-6-triflúor-metil-1H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS: 260 (M+1)⁺.

Fez-se reagir 166 mg (0,9 mmol) de ácido isoquinolino-3-carboxílico e 364 mg (0,9 mmol) de HBTU em uma
15 mistura de DMF (5 ml) e DIEA (1,0 mL) com 0,25 g (0,9 mmol) do éster amino metílico acima, conforme descrito no procedimento geral A, obtendo-se éster metílico do ácido 2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-6-triflúor-metil-1H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS: 416 (M+1)⁺. Este éster foi
20 hidro-lisado de acordo com o procedimento geral B, obtendo-se 0,2 g do ácido 2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-6-trifluórmethyl-1H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS: 401 (M+1)⁺.

Fez-se reagir 50 mg (0,25 mmol) do ácido acima e 190 mg (0,5 mmol) de HBTU em uma mistura de 1,0 mL de DMF e
25 0,5 mL de DIEA com 100 mg (0,75 mmol) de sulfato de 2-aminoimidazol, conforme descrito no procedimento geral A. Depois de completada a reação, diluiu-se com salmoura (20 mL). O sólido resultante foi filtrado, lavado com água, acetato de

etila e secado a vácuo, obtendo-se 29 mg (25%) de [7-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-5-triflúor-metil-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico em forma de um sólido. LCMS: 467 (M+1)⁺.

5

Exemplo 460

5,0 g (18,2 mmol) de éster metílico do ácido 2-amino-5-bromo-3-nitro-benzóico foram dissolvidos em 50 mL de NMP e tratados com 2,5 g (27,3 mmol) de CuCN, sendo então aquecidos com refluxo até ter sido observado o desapareci-
10 mento do material de partida por TLC (EtOAc/hexanos = 1:3). Uma vez completa a reação, o seu conteúdo foi vertido em EtOAc e em seguida em água. Extraiu-se a fase orgânica, secou-se, fez-se evaporar e isolou-se por cromatografia de coluna flash (EtOAc/hexanos = gradiente de 1:9 a 3:7),
15 resultando em 1,0 g (22%) de éster metílico do ácido 2-amino-5-ciano-3-nitro-benzóico.

0,28 g (50% de rendimento total) de éster metílico do ácido 2-amino-6-ciano-3H-benzimidazol-4-carboxílico foram sintetizados de acordo com os procedimentos descritos para a
20 síntese de éster metílico do ácido 2-amino-3H-benzimidazol-4-carboxílico a partir de 1,0 g de éster metílico do ácido 2-amino-5-ciano-3-nitro-benzóico. LCMS: 269 (M+1)⁺.

Acrescentaram-se 0,28 g (1,3 mmol) de éster metílico do ácido 2-amino-6-ciano-1H-benzimidazol-4-carboxílico
25 a uma mistura de 0,22 g (1,3 mmol) de ácido isoquinolino-3-carboxílico mono-hidratado, 0,49 g (1,3 mmol) de HBTU, 3 mL de DMF e 1 mL de DIEA, obtendo-se éster metílico do ácido 6-ciano-2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-1H-benzimidazol-4-

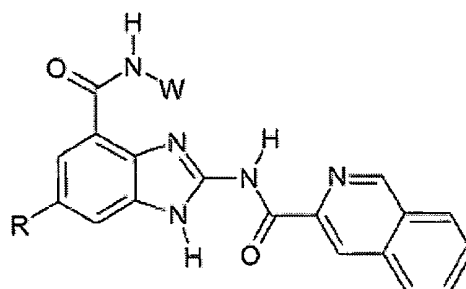
carboxílico, de acordo com o Procedimento Geral A. LCMS: 373,0 (M+1)⁺.

Exemplo 461

0,2 g (0,56 mmol) de éster metílico do ácido 6-ciano-2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-1H-benzimidazol-4-carboxílico foram hidrolisados de acordo com o procedimento geral B, obtendo-se o ácido 2-amino-6-ciano-1H-benzimidazol-4-carboxílico, que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

10 0,20 g (0,56 mmol) do ácido 6-ciano-2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-1H-benzimidazol-4-carboxílico e 0,21 g (0,56 mmol) de HBTU foram combinados em um frasco carregado com 3 mL de DMF e 1 mL de DIEA. Esta mistura de reação foi então tratada com 0,07 g (0,56 mmol) de sulfato de 2-amino-imidazol e agitada a 80°C durante 1 hora. A
15 mistura de reação foi diluída com água, e o precipitado sólido resultante foi filtrado e lavado com NaHCO₃ em solução saturada. Dissolveu-se o sólido com MeOH, fez-se evaporar sobre gel de sílica e isolou-se por cromatografia de coluna
20 flash (500 mL de DCM/20 mL de NH₃/MeOH), resultando em 10 mg de [6-ciano-4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico. LCMS: 424,0 (M+1)⁺.

25 Por métodos análogos aos usados para a preparação dos Exemplos 454-461 e àqueles nos esquemas relevantes acima, foram sintetizados os seguintes compostos



Ex.	W	R	LCMS (M+1) ⁺
462	4-metano-sulfonil-benzila	Fenila	577
463	4-metano-sulfonil-benzila	Isopropila	543
464	1H-imidazol-2-ila	Fenila	475
465	4-metano-sulfonil-benzila	Furan-3-ila	567
466	4-metano-sulfonil-benzila	Triflúor-metila	569
467	1H-imidazol-2-ila	Piridin-4-ila	476
468	4-metano-sulfonil-benzila	Tiofen-3-ila	583
469	Etila	Piridin-4-ila	438
470	ciclopentila	Piridin-4-ila	478

Exemplo 471

10,0 mL de HNO₃ concentrado a 0°C foram tratados com 20,0 mL de H₂SO₄ concentrado, em seguida com 6,4 g (40 mmol) de ácido 3,5-diflúor-benzóico. A mistura de reação foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro, sendo então vertida em um copo contendo gelo. O sólido resultante foi coletado, lavado com água fria e secado, obtendo-se 8,0 g (80%) de ácido 3,5-diflúor-2-nitro-benzóico. LCMS: 204 (M+1)⁺.

6,0 g (30,0 mmol) de ácido 3,5-diflúor-2-nitro-benzóico foram dissolvidos em DMF, tratados com 8,5 g (60,0 mmol) de MeI e 9,5 g (90,0 mmol) de Na₂CO₃, e aquecidos a 80°C durante 2 horas. Acrescentou-se água à mistura de reação, e a extração com EtOAc resultou em éster metílico do

ácido 3,5-diflúor-2-nitro-benzóico. LCMS: 218 (M+1)⁺.

6,0 g (27,5 mmol) de éster metílico do ácido 3,5-diflúor-2-nitro-benzóico foram dissolvidos em DMF e tratados com 2,9 g (30,25 mmol) de carbonato de amônio. A reação foi
5 aquecida a 60°C durante 6 horas. Acrescentou-se água à mistura de reação. O sólido produzido foi coletado por filtração e lavado com água, obtendo-se éster metílico do ácido 3-amino-5-flúor-2-nitro-benzóico. LCMS: 215 (M+1)⁺.

5,0 g (23,3 mmol) de éster metílico do ácido 3-amino-5-flúor-2-nitro-benzóico foram dissolvidos em etanol e
10 tratados com 2,6 g (25,6 mmol) de trietilamina e 1,8 g (25,6 mmol) de NaOEt. A reação foi aquecida a 60°C durante 0,5 hora, obtendo-se éster etílico do ácido 3-amino-5-etóxi-2-nitro-benzóico. LCMS: 255 (M+1)⁺.

15 5,0 g (19,7 mmol) de éster etílico do ácido 3-amino-5-etóxi-2-nitro-benzóico foram hidrogenados de acordo com o procedimento geral C, obtendo-se éster dietílico do ácido 2,3-diamino-5-etóxi-benzóico. LCMS: 225 (M+1)⁺.

4,0 g (17,9 mmol) de éster etílico do ácido 2,3-diamino-5-etóxi-benzóico foram submetidos a uma condição de
20 ciclização similar a que foi ilustrada no intermediário A, usando-se 5,7 g (53,7 mmol) de BrCN em metanol, obtendo-se éster etílico do ácido 2-amino-6-etóxi-1H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS: 250 (M+1)⁺.

25 Dissolveram-se 600 mg (3,0 mmol) de ácido isoquinolino-3-carboxílico e 1200 mg (3,1 mmol) de HBTU em 3,0 mL de DMF e 0,6 mL de DIEA e fez-se reagir com 500 mg (2,0 mmol) de éster etílico do ácido 2-amino-6-etóxi-1H-benzi-

midazol-4-carboxílico, conforme descrito no procedimento geral A. Depois de completada, a reação foi diluída com salmoura. O sólido resultante foi filtrado, lavado com água e EtOAc, e secado a vácuo, obtendo-se 500 mg (62%) de éster etílico do ácido 6-etóxi-2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-3H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS: 406 (M+1)⁺.

Exemplo 472

0,3 g (0,74 mmol) de éster etílico do ácido 6-etóxi-2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-3H-benzimidazol-4-carboxílico foram hidrolisados de acordo com o procedimento geral B, obtendo-se ácido 2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-6-etóxi-1H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS: 378 (M+1)⁺.

Dissolveram-se 100 mg (0,3 mmol) de ácido 2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-6-etóxi-1H-benzimidazol-4-carboxílico e 200 mg (0,53 mmol) de HBTU em 1,0 mL de DMF e 0,5 mL de DIEA e fez-se reagir com 132 mg (1,0 mmol) de sulfato de 2-amino-imidazol, conforme descrito no procedimento geral A. Depois de completada a reação foi diluída com salmoura. O sólido resultante foi filtrado, lavado com água e EtOAc, e secado a vácuo, obtendo-se 30 mg (23%) de [5-etóxi-7-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico. LCMS: 443 (M+1)⁺.

Exemplo 473

Aqueceram-se 3,0 g (14,0 mmol) de éster metílico do ácido 3-amino-5-flúor-2-nitro-benzóico em 1,6 g (15,4 mmol) de trietilamina e 2,1 g (15,4 mmol) de NaOBn/BnOH a 60°C durante 0,5 hora, obtendo-se éster etílico do ácido 3-

amino-5-benzilóxi-2-nitro-benzóico. LCMS: 380 (M+1)⁺.

3,0 g (7,9 mmol) de éster benzílico do ácido 3-amino-5-benzilóxi-2-nitro-benzóico foram reduzidos por 5,4 g (23,7 mmol) de SnCl₂ 2H₂O em 30 mL de etanol a 80°C durante 5 3 horas, obtendo-se éster benzílico do ácido 2,3-diamino-5-benzilóxi-benzóico. LCMS: 350 (M+1)⁺.

2,5 g (7,2 mmol) de éster benzílico do ácido 2,3-diamino-5-benzilóxi-benzóico foi submetido a uma condição de ciclização similar à ilustrada no intermediário A, empregando-se 2,3 g (21,6 mmol) de BrCN em metanol, obtendo-se 10 éster benzílico do ácido 2-amino-6-benzilóxi-1H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS: 375 (M+1)⁺.

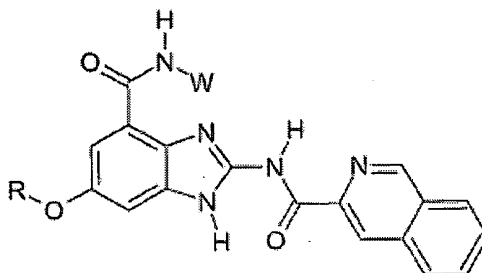
Dissolveram-se 600 mg (3,0 mmol) de ácido isoquinolino-3-carboxílico e 1200 mg (3,1 mmol) de HBTU em 15 3,0 mL de DMF e 0,6 mL de DIEA e fez-se reagir com 1,1 g (3,0 mmol) de éster benzílico do ácido 2-amino-6-benzilóxi-1H-benzimidazol-4-carboxílico, conforme descrito no procedimento geral A, obtendo-se éster benzílico do ácido 6-benzilóxi-2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-3H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS: 530 (M+1)⁺. 20

Hidrolisaram-se 0,7 g (1,3 mmol) de éster benzílico do ácido 6-benzilóxi-2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-3H-benzimidazol-4-carboxílico, de acordo com o procedimento geral B, obtendo-se ácido 6-benzilóxi-2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-3H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS: 440 (M+1)⁺. 25

Dissolveram-se 300 mg (0,75 mmol) de ácido 6-benzilóxi-2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-3H-benzimidazol

-4-carboxílico e 600 mg (1,58 mmol) de HBTU em 2,0 mL de DMF e 1,0 mL de DIEA e fez-se reagir com 390 mg (3,0 mmol) de sulfato de 2-amino-imidazol, conforme descrito no procedimento geral A. Depois de completada, a reação foi diluída com salmoura. O sólido resultante foi filtrado, lavado com água e EtOAc, e secado a vácuo, obtendo-se 300 mg (80%) de [5-benzilóxi-7-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico. LCMS: 505 (M+1)⁺.

10 Por métodos análogos aos usados para a preparação dos Exemplos 471-473 e àqueles nos esquemas relevantes acima, foram sintetizados os seguintes compostos



Ex.	W	R	LCMS (M+1) ⁺
474	1H-imidazol-2-ila	Metila	429
475	4-metano-sulfoñil-benzila	Metila	531
476	1H-imidazol-2-ila	Propila	457
477	1H-imidazol-2-ila	Isopropila	457
478	1H-imidazol-2-ila	Butila	471

Exemplo 479

Uma solução de 2,65 mL (52,0 mmol) de bromo em 10 mL de ácido acético foi acrescentada gota a gota no decorrer de 15 minutos a uma solução de 8,89 g (52,0 mmol) de ácido 2-amino-4-cloro-benzóico em 60 mL de ácido acético. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora e

vertida em 500 gramas de gelo. O sólido foi coletado por filtração, lavado com água fria e secado, obtendo-se 11,2 g (86%) do ácido 2-amino-5-bromo-4-cloro-benzóico. LCMS: 251 (M+1)⁺.

5 7,5 g (30 mmol) de ácido 2-amino-5-bromo-4-cloro-benzóico foram aquecidos com refluxo com 18 mL de cloroformiato de etila durante 6 horas, e foram subsequentemente aquecidos com refluxo durante outras 3 horas depois da adição de 18 mL de cloreto de acetila. O sólido
10 foi coletado e lavado com hexanos, obtendo-se 5,8 g (70%) de anidrido 5-bromo-4-cloro-isatóico. LCMS: 277 (M+1)⁺.

Suspenderam-se 5,4 g (20 mmol) de anidrido 5-bromo-4-cloro-isatóico em 20 mL de H₂SO₄ concentrado a -10°C e esfriou-se até -20°C. Dissolveram-se 2,1 g (21 mmol) de
15 nitrato de potássio em 6 mL de ácido sulfúrico e resfriou-se até 0°C, sendo então acrescentado gota a gota à mistura de reação. A mistura de reação foi então agitada a -10°C durante 15 min e aquecida até a temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi vertida em um copo contendo
20 gelo. O sólido resultante foi coletado por filtração, lavado com água fria e secado, obtendo-se 3,2 g (50%) de anidrido 5-bromo-4-cloro-3-nitro-isatóico. LCMS: 323 (M+1)⁺.

Dissolveram-se 2,0 g (6,2 mmol) de anidrido 5-bromo-4-cloro-3-nitro-isatóico em metanol e trataram-se com
25 2,02 g (37,4 mmol) de NaOMe. A mistura de reação foi aquecida a 100°C durante 12 horas, obtendo-se o ácido 2-amino-5-bromo-4-metóxi-2-nitro-benzóico. LCMS: 292 (M+1)⁺.

1,5 g (5,15 mmol) de ácido 2-amino-5-bromo-4-

metóxi-2-nitro-benzóico foi hidrogenado de acordo com o procedimento geral C, obtendo-se o ácido 2,3-diamino-4-metóxi-benzóico. LCMS: 183 (M+1)⁺.

0,9 g (4,9 mmol) de ácido 2,3-diamino-4-metóxi-benzóico foram submetidos a uma condição de ciclização análoga à ilustrada no intermediário A, empregando-se 2,6 g (24,5 mmol) de BrCN em metanol, obtendo-se ácido 2-amino-7-metóxi-1H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS: 208 (M+1)⁺.

1,0 g (4,8 mmol) de ácido 2-amino-7-metóxi-1H-benzimidazol-4-carboxílico foi aquecido com refluxo em metanol e HCl/éter, obtendo-se éster metílico do ácido 2-amino-7-metóxi-1H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS: 222 (M+1)⁺.

Dissolveram-se 300 mg (1,5 mmol) de ácido isoquinolino-3-carboxílico e 570 mg (1,50 mmol) de HBTU em 1,0 mL de DMF e 0,8 mL de DIEA e fez-se reagir com 110 mg (0,5 mmol) de éster metílico do ácido 2-amino-7-metóxi-1H-benzimidazol-4-carboxílico, conforme descrito no procedimento geral A. Depois de completada, a reação foi diluída com salmoura. O sólido resultante foi filtrado, lavado com água e EtOAc, e secado a vácuo, obtendo-se 70 mg (37%) de éster metílico do ácido. 2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-7-metóxi-3H-benzimidazol-4-carboxílico LCMS: 378 (M+1)⁺.

Exemplo 480

0,06 g (0,16 mmol) de éster metílico do ácido 2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-7-metóxi-3H-benzimidazol-4-carboxílico foram hidrolisados de acordo com o procedimento geral B, obtendo-se 0,05 g (0,14 mmol, 87%) de ácido 2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-7-metóxi-1H-benzimidazol

-4-carboxílico. LCMS: 363 (M+1)⁺.

Dissolveram-se 33 mg (0,1 mmol) de ácido 2-
 [(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-7-metóxi-1H-benzimidazol-4-
 -carboxílico e 100 mg (0,25 mmol) de HBTU em 1,0 mL de DMF e
 5 0,4 mL de DIEA e fez-se reagir com 32 mg (0,15 mmol) de
 cloridrato de 4-metano-sulfonil-benzilamina, conforme
 descrito no procedimento geral A. Depois de completada a
 reação, diluiu-se com salmoura. O sólido resultante foi
 filtrado, lavado com água e EtOAc, e secado a vácuo,
 10 obtendo-se 14 mg (26%) de [7-(4-metano-sulfonil-benzil-
 carbamoil)-4-metóxi-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido
 isoquinolino-3-carboxílico. LCMS: 530 (M+1)⁺

Exemplo 481

5,0 mL de HNO₃ concentrado a 0°C foram lentamente
 15 tratados com 10,0 mL de H₂SO₄ concentrado, em seguida com
 3,2 g (20 mmol) de ácido 2,6-diflúor-benzóico. A mistura de
 reação foi aquecida à temperatura ambiente e agitada de um
 dia para o outro. A mistura foi vertida em um copo contendo
 gelo. O sólido resultante foi coletado pro filtração, lavado
 20 com água fria e secado, obtendo-se 4,0 g (80%) de ácido 2,6-
 diflúor-3-nitro-benzóico em forma de um sólido branco. LCMS:
 204 (M+1)⁺.

2,0 g (9,9 mmol) de ácido 2,6-diflúor-3-nitro-
 benzóico em metanol e 3,0 g (30,0 mmol) de acetato de amônio
 25 foram agitados à temperatura ambiente durante 12 horas. Fez-
 se evaporar o solvente e acrescentou-se uma solução diluída
 de HCl. O sólido precipitado foi coletado pro filtração e
 lavado com água, obtendo-se o ácido 2-amino-6-flúor-3-nitro-

benzóico. LCMS: 201 (M+1)⁺.

1,8 g (9,0 mmol) de ácido 2-amino-6-flúor-3-nitro-benzóico em metanol e 2,9 g (54 mmol) de NaOMe foi aquecido a 90°C de um dia para o outro, obtendo-se 1,6 g (7,5 mmol
5 83%) de ácido 2-amino-6-metóxi-3-nitro-benzóico. LCMS: 213 (M+1)⁺.

1,0 g (4,7 mmol) de ácido 2-amino-6-metóxi-3-nitro-benzóico foi hidrogenado de acordo com o procedimento geral C, obtendo-se ácido 2,3-diamino-6-metóxi-benzóico. LCMS: 183
10 (M+1)⁺.

0,8 g (4,4 mmol) de ácido 2,3-diamino-6-metóxi-benzóico foram submetidos a uma condição de ciclização similar à ilustrada no intermediário A, usando-se 0,7 g (6,6 mmol) de BrCN em metanol, obtendo-se ácido 2-amino-5-metóxi-
15 1H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS: 208 (M+1)⁺.

0,9 g (4,3 mmol) de ácido 2-amino-5-metóxi-1H-benzimidazol-4-carboxílico foram aquecidos com refluxo em metanol e HCl/éter, obtendo-se éster metílico do ácido 2-amino-5-metóxi-1H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS: 222
20 (M+1)⁺.

400 mg (2,0 mmol) de ácido isoquinolino-3-carboxílico e 800 mg (2,1 mmol) de HBTU foram dissolvidos em 2,0 mL de DMF e 1,3 mL de DIEA e tratados com 300 mg (1,5 mmol) de éster metílico do ácido 2-amino-5-metóxi-1H-benzimidazol-
25 4-carboxílico, conforme descrito no procedimento geral A. Depois de completada a reação foi diluída com salmoura. O sólido resultante foi filtrado, lavado com água e EtOAc, e secado a vácuo, obtendo-se 160 mg (28%) de éster metílico do

ácido 2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-5-metóxi-3H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS: 377 (M+1)⁺.

Exemplo 482

0,14 g (0,38 mmol) de éster metílico do ácido 2-
5 [(Isoquinolino-3-carbonil)-amino]-5-metóxi-3H-benzimidazol-4-carboxílico foram hidrolisados de acordo com o procedimento geral B, obtendo-se 0,12 g (0,33 mmol, 87%) de ácido 2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-5-metóxi-1H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS: 363 (M+1)⁺.

10 66 mg (0,18 mmol) de ácido 2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-5-metóxi-1H-benzimidazol-4-carboxílico e 200 mg (0,53 mmol) de HBTU foram dissolvidos em 1,0 mL de DMF e 0,5 mL de DIEA foram tratados com 132 mg (1,0 mmol) de sulfato de 2-amino-imidazol, conforme descrito no procedimento geral A. Depois de completada a reação, diluiu-se
15 com salmoura. O sólido resultante foi filtrado, lavado com água e EtOAc, e secado a vácuo, obtendo-se 26 mg (34%) de [7-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-6-metóxi-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico. LCMS: 428 (M+1)⁺.

20

Exemplo 483

33 mg (0,1 mmol) de 2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-5-metóxi-1H-benzimidazol-4-carboxílico e 100 mg (0,25 mmol) de HBTU foram dissolvidos em 1,0 mL de DMF e 0,4 mL de DIEA e tratados com 32 mg (0,15 mmol) de cloridrato de 4-
25 metano-sulfonil-benzilamina, conforme descrito no procedimento geral A. Depois de completada, a reação foi diluída com salmoura. O sólido resultante foi filtrado, lavado com água e EtOAc, e secado a vácuo, obtendo-se 25 mg (47%) de

[7-(4-metano-sulfonil-benzil-carbamoil)-6-metóxi-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico. LCMS: 530 (M+1)⁺

Exemplo 484

5 2,0 g (8,44 mmol) de ácido 6,7-dimetóxi-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolino-3-carboxílico foi aquecido com refluxo em metanol e HCl/éter, obtendo-se 2,1 g (8,40 mmol, 99%) de éster metílico do ácido 6,7-dimetóxi-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolino-3-carboxílico. LCMS: 252 (M+1)⁺.

10 1,8 g (6,26 mmol) de éster metílico do ácido 6,7-dimetóxi-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolino-3-carboxílico e 3,3 g (37,6 mmol) de MnO₂ em tolueno/dioxano/THF foi aquecido com refluxo de um dia para o outro. Depois de filtração por gravidade, fez-se evaporar o filtrado quente, obtendo-se 0,4
15 g (1,62 mmol, 26%) de éster metílico do ácido 6,7-dimetóxi-isoquinolino-3-carboxílico. LCMS: 248 (M+1)⁺.

 0,4 g (1,62 mmol) de éster metílico do ácido 6,7-dimetóxi-isoquinolino-3-carboxílico foram hidrolisados de acordo com o procedimento geral B, obtendo-se 0,38 g (1,60
20 mmol, 98%) de ácido 6,7-dimetóxi-isoquinolino-3-carboxílico. LCMS: 234 (M+1)⁺.

 235 mg (1,0 mmol) de ácido 6,7-dimetóxi-isoquinolino-3-carboxílico e 400 mg (1,0 mmol) de HBTU foram dissolvidos em 1,5 mL de DMF e 0,5 mL de DIEA e tratados com
25 249 mg (1,0 mmol) de éster etílico do ácido 2-amino-6-etóxi-1H-benzimidazol-4-carboxílico (preparado em Exemplo 471), conforme descrito no procedimento geral A. Depois de completada a reação, diluiu-se com salmoura. O sólido resultante

foi filtrado, lavado com água e EtOAc, e secado a vácuo, obtendo-se 290 mg (0,63 mmol, 63%) de éster etílico do ácido 2-[(6,7-dimetóxi-isoquinolino-3-carbonil)-amino]-6-etóxi-1H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS: 465 (M+1)⁺.

5 Este éster etílico do ácido 2-[(6,7-dimetóxi-isoquinolino-3-carbonil)-amino]-6-etóxi-1H-benzimidazol-4-carboxílico foi hidrolisado de acordo com o procedimento geral B, obtendo-se ácido 2-[(6,7-dimetóxi-isoquinolino-3-carbonil)-amino]-6-etóxi-1H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS:
10 437 (M+1)⁺.

100 mg (0,25 mmol) de ácido 2-[(6,7-dimetóxi-isoquinolino-3-carbonil)-amino]-6-etóxi-1H-benzimidazol-4-carboxílico e 200 mg (0,53 mmol) de HBTU foram dissolvidos em 1,0 mL de DMF e 0,5 mL de DIEA e tratados com 200 mg (1,5
15 mmol) de sulfato de 2-amino-imidazol, conforme descrito no procedimento geral A. Depois de completada a reação, diluiu-se com salmoura. O sólido resultante foi filtrado, lavado com água e EtOAc, e secado a vácuo, obtendo-se 60 mg (47%) de [5-etóxi-7-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido 6,7-dimetóxi-isoquinolino-3-carboxílico.
20 LCMS: 502 (M+1)⁺.

Exemplo 485

5,0 mL de HNO₃ concentrado a 0°C foram lentamente tratados com 10,0 mL de cone. H₂SO₄, e em seguida com 3,52 g
25 (20,0 mmol) de ácido 3,4,5-triflúor-benzóico. A mistura de reação foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro. A mistura foi vertida em um copo contendo gelo. O sólido resultante foi coletado por

filtração, lavado com água fria e secado, obtendo-se 3,4 g (16,0 mmol, 80%) de ácido 2-nitro-3,4,5-triflúor-benzóico. LCMS: 222 (M+1)⁺.

1,4 g (6,3 mmol) de ácido 2-nitro-3,4,5-triflúor-benzóico foi tratado com hidróxido de amônio, obtendo-se ácido 3-amino-4,5-diflúor-2-nitro-benzóico. LCMS: 219 (M+1)⁺.

1,2 g (5,5 mmol) de ácido 3-amino-4,5-diflúor-2-nitro-benzóico foi aquecido com excesso de NaOEt a 21% em etanol a 90°C durante 6 horas, resultando em ácido 3-amino-5-etóxi-4-flúor-2-nitro-benzóico. LCMS: 245 (M+1)⁺.

1,0 g (4,1 mmol) de ácido 3-amino-5-etóxi-4-flúor-2-nitro-benzóico foi hidrogenado de acordo com os procedimentos gerais C, obtendo-se ácido 2,3-diamino-5-etóxi-4-flúor-benzóico. LCMS: 215 (M+1)⁺.

0,8 g (3,7 mmol) de ácido 2,3-diamino-5-etóxi-4-flúor-benzóico foram submetidos a uma condição de ciclização semelhante à ilustrada no intermediário A, usando-se 1,2 g (11,2 mmol) de BrCN em metanol, obtendo-se ácido 2-amino-6-etóxi-7-flúor-1H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS: 240 (M+1)⁺.

0,8 g (3,3 mmol) de ácido 2-amino-6-etóxi-7-flúor-1H-benzimidazol-4-carboxílico foram aquecidos com refluxo em metanol e HCl/éter, obtendo-se éster metílico do ácido 2-amino-6-etóxi-7-flúor-1H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS: 254 (M+1)⁺.

0,3 g (1,5 mmol) de ácido isoquinolino-3-carboxílico e 0,6 g (1,6 mmol) de HBTU foram dissolvidos em 3,0 mL de DMF e 0,6 mL de DIEA e tratados com 0,25 g (1,0 mmol) de éster metílico do ácido 2-amino-6-etóxi-7-flúor-1H benzi-

midazol-4-carboxílico, conforme descrito no procedimento geral A, obtendo-se 0,18 g (0,44 mmol, 44%) de éster metílico do ácido 6-etóxi-7-flúor-2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-3H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS: 409 (M+1)⁺.

5 0,17 g (0,42 mmol) de éster metílico do ácido 6-etóxi-7-flúor-2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-3H-benzimidazol-4-carboxílico foram hidrolisados, de acordo com o procedimento geral B, obtendo-se 0,16 g (0,41 mmol, 98%) de ácido 6-etóxi-7-flúor-2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-
10 3H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS: 395 (M+1)⁺.

 30 mg (0,08 mmol) de ácido 6-etóxi-7-flúor-2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-3H-benzimidazol-4-carboxílico e 100 mg (0,25 mmol) de HBTU foram dissolvidos em 1,0 mL de DMF e 0,3 mL de DIEA e tratados com 30 mg (0,14 mmol)
15 de cloridrato de 4-metano-sulfonil-benzilamina, conforme descrito no procedimento geral A. Depois de completada, a reação foi diluída com salmoura. O sólido resultante foi filtrado, lavado com água e com EtOAc e secado a vácuo, obtendo-se 19 mg (45%) de [5-etóxi-4-flúor-7-(4-metano-sulfonil-benzil-carbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido
20 isoquinolino-3-carboxílico. LCMS: 562 (M+1)⁺.

Exemplo 486

 60 mg (0,15 mmol) de ácido 6-etóxi-7-flúor-2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-3H-benzimidazol-4-carboxílico (do Exemplo 485) e 100 mg (0,25 mmol) de HBTU foram
25 dissolvidos em 1,0 mL de DMF e 0,2 mL de DIEA e tratados com 50 mg (0,5 mmol) de sulfato de 2-amino-imidazol, conforme descrito no procedimento geral A. Depois de completada, a

reação foi diluída com salmoura. O sólido resultante foi filtrado, lavado com água e EtOAc, e secado a vácuo, obtendo-se 32 mg (46%) de [5-etóxi-4-flúor-7-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico. LCMS: 460 (M+1)⁺.

Exemplo 487

5,0 mL de HNO₃ concentrado a 0°C foram lentamente tratados com 10,0 mL de H₂SO₄ concentrado, em seguida com 4,12 g (20 mmol) de ácido 3-metóxi-2,4,5-triflúor-benzóico. A mistura de reação foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro. A mistura foi vertida em um copo contendo gelo. O sólido resultante foi coletado por filtração, lavado com água fria e secado, obtendo-se 4,0 g (16 mmol, 80%) de ácido 3-metóxi-6-nitro-2,4,5-triflúor-benzóico. LCMS: 252 (M+1)⁺.

2,0 g (8 mmol) de ácido 3-metóxi-6-nitro-2,4,5-triflúor-benzóico foram tratados com hidróxido de amônio, obtendo-se 1,6 g (6,45 mmol, 80%) de ácido 3-amino-4,6-diflúor-5-metóxi-2-nitro-benzóico. LCMS: 249 (M+1)⁺.

1,6 g (6,45 mmol) de ácido 3-amino-4,6-diflúor-5-metóxi-2-nitro-benzóico foi hidrogenado de acordo com procedimento geral C, obtendo-se ácido 2,3-diamino-4,6-diflúor-5-metóxi-benzóico. LCMS: 219 (M+1)⁺.

1,2 g (5,5 mmol) de ácido 2,3-diamino-4,6-diflúor-5-metóxi-benzóico foi submetido a uma condição de ciclização análoga à ilustrada no intermediário A, usando-se 1,7 g (16,5 mmol) de BrCN em metanol, obtendo-se ácido 2-amino-5,7-diflúor-6-metóxi-1H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS:

244 (M+1)⁺.

1,0 g (4,1 mmol) de ácido 2-amino-5,7-diflúor-6-metóxi-1H-benzimidazol-4-carboxílico foi aquecido com refluxo em metanol e HCl/éter, obtendo-se 0,9 g (3,6 mmol, 88%) de
5 éster metílico do ácido 2-amino-5,7-diflúor-6-metóxi-1H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS: 258 (M+1)⁺.

0,4 g (2,0 mmol) de ácido isoquinolino-3-carboxílico e 800 mg (2,1 mmol) HBTU foram dissolvidos em 3,0 mL de DMF e 0,6 mL de DIEA e tratados com 0,35 g (1,5 mmol) de
10 éster metílico do ácido 2-amino-5,7-diflúor-6-metóxi-1H-benzimidazol-4-carboxílico, conforme descrito no procedimento geral A, obtendo-se 0,3 g (0,73 mmol, 49%) de éster metílico do ácido 5,7-diflúor-2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-6-metóxi-3H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS: 413
15 (M+1)⁺.

0,21 g (0,5 mmol) de éster metílico do ácido 5,7-diflúor-2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-6-metóxi-3H-benzimidazol-4-carboxílico foram hidrolisados de acordo com o procedimento geral B, obtendo-se 0,20 g (0,5 mmol, 100%) de
20 ácido 5,7-diflúor-2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-6-metóxi-3H-benzimidazolo-4-carboxílico. LCMS: 399 (M+1)⁺.

60 mg (0,15 mmol) do ácido 5,7-diflúor-2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-6-metóxi-3H-benzimidazolo-4-carboxílico acima e 100 mg (0,25 mmol) de HBTU foram dissolvidos
25 em 1,0 mL de DMF e 0,5 mL de DIEA e tratados com 68 mg (0,5 mmol) de sulfato de 2-amino-imidazol, conforme descrito no procedimento geral A. Depois de completada, a reação foi diluída com salmoura. O sólido resultante foi filtrado,

lavado com água e EtOAc, e secado a vácuo, obtendo-se 24 mg (35%) de [4,6-diflúor-7-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-5-metóxi-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico. LCMS: 464 (M+1)⁺.

5

Exemplo 488

Uma mistura de 2,01 g (10 mmol) de éster metílico do ácido 2-hidróxi-3-nitro-benzóico, 0,8 g de paládio (a 1% em peso sobre pó de carbono) e 30 mL de metanol foi hidrogenada a 40 psi (275,79 kPa) de um dia para o outro. A
10 mistura de reação foi filtrada através de celite. A evaporação dos solventes a vácuo resultou em éster metílico do ácido 3-amino-2-hidróxi-benzóico. LCMS: 168 (M+1)⁺.

Uma mistura de 913 mg (5,46 mmol) de éster metílico do ácido 3-amino-2-hidróxi-benzóico, 894 mg (8,19
15 mmol) de brometo de cianogênio, 14,4 mL de etanol e 1,6 mL de água foi aquecido com refluxo durante 1 hora. Fez-se evaporar o etanol a pressão reduzida e acrescentaram-se 20 mL de solução aquosa de Na₂CO₃ a 2N ao resíduo. O sólido que se precipitou foi filtrado e lavado com água. O produto
20 restante foi tratado com metanol e fez-se evaporar a vácuo o filtrado solúvel contendo o produto, resultando em 797 mg (4,15 mmol, 76%) de éster metílico do ácido 2-amino-benzoxazolo-7-carboxílico. LCMS: 193 (M+1)⁺.

Preparou-se éster metílico do ácido 2-[(isoqui-
25 nolino-3-carbonil)-amino]-benzoxazolo-7-carboxílico de acordo com o procedimento geral A, usando-se 1,052 g (5,5 mmol) de ácido isoquinolino 3-carboxílico hidratado, 797 mg (4,15 mmol) de éster metílico do ácido 2-amino-benzoxazolo-7-

carboxílico, 2,09 g (5,5 mmol) de HBTU, 1,58 mL (9 mmol) de DIEA e 14 mL de DMF, agitando-se a 90°C durante 3 horas. Foram obtidos 684 mg (1,97 mmol, 48%) do produto. LCMS: 348 (M+1)⁺.

5 Sintetizou-se ácido 2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-benzoxazolo-7-carboxílico de acordo com o Procedimento Geral B, usando-se 417 mg (1,2 mmol) de éster metílico do ácido 2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-benzoxazolo-7-carboxílico, 2,4 mL de LiOH em solução aquosa a 2N, 12 mL de
10 THF e 3 mL de metanol a 40°C durante 4 horas. Obtiveram-se 141 mg (0,423 mmol, 35%) do produto. LCMS: 334 (M+1)⁺.

Sintetizou-se [7-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-benzoxazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico de acordo com o Procedimento Geral de acordo com o procedimento
15 geral A, usando-se 137 mg (0,411 mmol) de ácido 2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-benzoxazolo-7-carboxílico, 111 mg (0,822 mmol) de sulfato 2-amino-imidazol, 171 mg (0,45 mmol) de HBTU, 0,29 mL (1,65 mmol,) de DIEA e 2 mL de DMF, agitando-se a 90°C durante 2 horas. Obtiveram-se 98,9 mg
20 (0,248 mmol, 60%) do produto. LCMS: 399 (M+1)⁺.

Exemplo 489

10,0 mL de HNO₃ concentrado a 0°C foram lentamente tratados com 20,0 mL de H₂SO₄ concentrado, em seguida com 7,6 g (40 mmol) de éster etílico do ácido 3,5-diflúor-
25 benzóico. A mistura de reação foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro. Esta mistura foi vertida em um copo contendo gelo. Extraíu-se a mistura resultante com acetato de etila, lavada com água fria e fez-

se evaporar, obtendo-se 7,4 g (32 mmol, 80%) de éster etílico do ácido 3,5-diflúor-2-nitro-benzóico. LCMS: 232 (M+1)⁺.

4,64 g (20 mmol) de éster etílico do ácido 3,5-diflúor-2-nitro-benzóico em DMF e 2,1 g (22 mmol) de carbonato de amônio foram aquecidos a 60°C durante 6 horas. A mistura de reação foi tratada com água. O sólido resultante foi coletado por filtração e lavado com água, obtendo-se 3,4 g (15,0 mmol, 75%) de éster etílico do ácido 3-amino-5-flúor-2-nitro-benzóico. LCMS: 229 (M+1)⁺.

Aqueceram-se 2,31 g (10 mmol) de éster etílico do ácido 3-amino-5-flúor-2-nitro-benzóico em DMF, 1,1 g (11 mmol) de trietilamina e 1,4 g (16 mmol) de NaSEt a 80°C durante 6 horas. Depois de se ter resfriado até a temperatura ambiente, a extração com EtOAc resultou em éster etílico do ácido 3-amino-5-etilsulfanil-2-nitro-benzóico. LCMS: 271 (M+1)⁺.

1,5 g (5,5 mmol) de éster etílico do ácido 3-amino-5-etilsulfanil-2-nitro-benzóico foi reduzido por 2,9 g (16,6 mmol) de Na₂S₂O₄ em 28 mL de etanol/acetato de etila/água (3:3:1) a 80°C durante 3 horas, obtendo-se éster etílico do ácido 2,3-diamino-5-etilsulfanil-benzóico. LCMS: 241 (M+1)⁺.

0,9 g (3,75 mmol) de éster etílico do ácido 2,3-diamino-5-etilsulfanil-benzóico foram submetidos a uma condição de ciclização similar à ilustrada no intermediário A, usando-se 1,2 g (11,3 mmol) de BrCN em metanol, obtendo-se 0,9 g (3,4 mmol, 90%) de éster etílico do ácido 2-amino-

6-etilsulfanil-1H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS: 266 (M+1)⁺.

Dissolveram-se 0,4 g (2,0 mmol) de ácido isoquinolino-3-carboxílico e 800 mg (2,1 mmol) HBTU em 3,0 mL de DMF e 0,6 mL de DIEA e trataram-se com 0,26 g (1,0 mmol) de éster etílico do ácido 2-amino-6-etilsulfanil-1H-benzimidazol-4-carboxílico, conforme descrito no procedimento geral A, obtendo-se 0,35 g (0,83 mmol, 83%) de éster etílico do ácido 6-etilsulfanil-2- [(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-3H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS: 421 (M+1)⁺.

0,34 g (0,81 mmol) de éster etílico do ácido 6-etilsulfanil-2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-3H-benzimidazol-4-carboxílico foram hidrolisados de acordo com o procedimento geral B, obtendo-se 0,30 g (0,77 mmol, 95%) de ácido 6-etilsulfanil-2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-3H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS: 393 (M+1)⁺.

Dissolveram-se 80 mg (0,2 mmol) de ácido 6-etilsulfanil-2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-3H-benzimidazol-4-carboxílico e 300 mg (0,76 mmol) de HBTU em 1,0 mL de DMF e 0,5 mL de DIEA e trataram-se com 132 mg (1,0 mmol) de sulfato de 2-amino-imidazol, conforme descrito no procedimento geral A. Depois de completada, a reação foi diluída com salmoura. O sólido resultante foi filtrado, lavado com água e EtOAc, e secado a vácuo, obtendo-se 66 mg (71%) de [5-etilsulfanil-7-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico. LCMS: 458 (M+1)⁺.

Sintetizou-se a [5-butilsulfanil-7-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico (15 mg) por procedimentos análogos aos usados para a preparação do Exemplo 489, exceto que se usou
5 NaS(CH₂)₃CH₃ em vez de NaSEt.

Exemplo 491

Agitaram-se 0,26 g (1,0 mmol) de éster etílico do ácido 2-amino-6-etilsulfanil-1H-benzimidazol-4-carboxílico (Veja Exemplo 489) em DCM com 0,35 g (2,0 mmol) de MCPBA e
10 0,34 g (4,0 mmol) de NaHCO₃ à temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura de reação foi tratada com uma solução de Na₂S₂O₃ e agitou-se durante 0,5 hora à temperatura ambiente. A extração com EtOAc seguida por lavagem com uma solução diluída de NaOH e salmoura e a evaporação do solvente
15 resultaram em 0,28 g (0,94 mmol, 94%) de éster etílico do ácido 2-amino-6-etilsulfonil-1H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS: 298 (M+1)⁺.

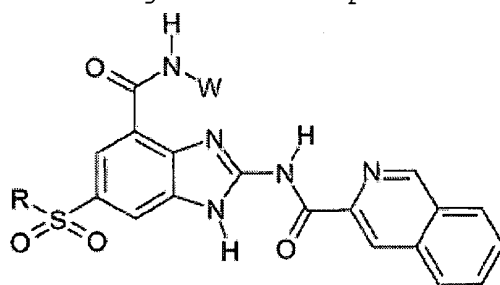
Dissolveram-se 0,30 g (1,5 mmol) de ácido isoquinolino-3-carboxílico e 800 mg (2,1 mmol) HBTU em 3,0 mL de
20 DMF e 0,6 mL de DIEA e trataram-se com 0,28 g (0,94 mmol) de éster etílico do ácido 2-amino-6-etilsulfonil-1H-benzimidazol-4-carboxílico, conforme descrito no procedimento geral A, obtendo-se éster etílico do ácido 6-etilsulfonil-2-
25 lico. LCMS: 453 (M+1)⁺.

0,36 g (0,79 mmol) de éster etílico do ácido 6-etilsulfonil-2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-3H-benzimidazol-4-carboxílico foram hidrolisados de acordo com o

procedimento geral B, obtendo-se 0,30 g (0,71 mmol, 90%) de ácido 6-etilsulfonil-2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-3H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS: 425 (M+1)⁺.

Dissolveram-se 62 mg (0,15 mmol) de ácido 6-etilsulfonil-2-[(isoquinolino-3-carbonil)-amino]-3H-benzimidazol-4-carboxílico e 200 mg (0,53 mmol) de HBTU em 1,0 mL de DMF e 0,5 mL de DIEA e trataram-se com 132 mg (1,0 mmol) de sulfato de 2-amino-imidazol, conforme descrito no procedimento geral A. Depois de completada a reação, diluiu-se com salmoura 10 (mL). O sólido resultante foi filtrado, lavado com água, EtOAc e secado a vácuo, obtendo-se 36 mg (57%) de [5-etano-sulfonil-7-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico LCMS: 490 (M+1)⁺.

Por métodos análogos aos usados para a preparação do Exemplo 491 e àqueles nos esquemas relevantes acima, foram sintetizados os seguintes compostos



Ex.	W	R	LCMS (M+1) ⁺
492	1H-imidazol-2-ila	Metila	477
493	1H-imidazol-2-ila	Fenila	539
494	1H-imidazol-2-ila	Butila	519

Exemplo 495

Uma solução de 1,53g (10 mmol) de 3-nitro-benzeno-

1,2-diamina em 20 mL de metanol foi tratada com 1,3 g (12,5 mmol) de BrCN, e a mistura foi aquecida com refluxo durante 1,0 hora. Depois de se ter resfriado até a temperatura ambiente, a reação foi concentrada e o resíduo foi lavado com uma solução saturada de NaHCO₃. O sólido foi coletado, lavado com água e secado, obtendo-se 1H-benzimidazolo-4-nitro-2-amina. LCMS: 179 (M+1)⁺.

Dissolveu-se 1,6 g (8 mmol) de ácido isoquinolino-3-carboxílico e HBTU em DMF e DIEA e tratou-se com 1,4 g (8 mmol) de 1H-benzimidazolo-4-nitro-2-amina, conforme descrito no procedimento geral A, obtendo-se 1,9 g (6 mmol, 75%) de (1H-benzimidazol-4-nitro-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico. LCMS: 335 (M+1)⁺.

1,6 g (6 mmol) de (1H-benzimidazol-4-nitro-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico foi hidrogenado de acordo com o procedimento geral C, obtendo-se 0,9 g (3 mmol, 50%) de (4-amino-1H-benzimidazol-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico. LCMS: 305 (M+1)⁺.

66 mg (0,2 mmol) de (4-amino-1H-benzimidazol-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico foram dissolvidos em piridina (0,6 mL). A esta solução em agitação a 0°C, acrescentaram-se 0,2 mmol de cloreto de fenilsufonila em 0,2 mL de DCM em uma porção. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Acrescentou-se salmoura (5 mL) e agitou-se durante 10 minutos. O sólido resultante foi coletado por filtração, lavado com água (3 x 2 mL) e EtOAc (3 x 3 mL) e secado, resultando em 46 mg (52%) de (7-benzeno-sulfonilamino-1H-benzimidazol-2-il)-amida do

ácido isoquinolino-3-carboxílico. LCMS: 444 (M+1)⁺.

Exemplo 496

0,10 g (0,30 mmol) de (4-amino-1H-benzimidazol-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico em 2 mL de
5 piridina foram tratados com 0,06 mL (0,75 mmol) de cloreto de metano-sulfonila e aquecidos à temperatura ambiente durante ~4 horas. Depois deste tempo, esta mistura de reação bruta foi tratada com 0,10 mL de hidrazina mono-hidratada e aquecida a 60°C durante ~1 hora. A mistura de reação foi
10 diluída com água e o sólido resultante, (4-metano-sulfonilamino-1H-benzimidazol-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico, foi coletado por filtração e não necessitou de outra purificação. LCMS: 382,9 (M+1)⁺

Exemplo 497

15 Dissolveram-se 7,6 g (50 mmol) de 4-nitro-orto-fenileno-diamina em 100 mL de etanol e 20 mL de H₂O. Acrescentaram-se 7,9 g (75 mmol) de BrCN em uma porção a esta solução em agitação e aqueceu-se a mistura resultante com refluxo durante 1,0 hora. A mistura de reação foi
20 resfriada até a temperatura ambiente, concentrada até 20 mL, sendo então neutralizada com uma solução saturada de NaHCO₃ a ~pH 8, e o sólido resultante, 5-nitro-1H-benzimidazol-2-ilamina, coletado por filtração, foi usado diretamente na etapa seguinte sem outra purificação.

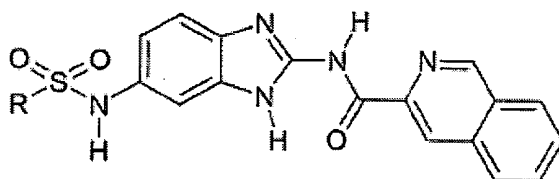
25 Sintetizou-se (5-nitro-1H-benzimidazol-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico a partir de 3,5 g (20 mmol) de ácido isoquinolino-3-carboxílico mono-hidratado, 7,6 g (20 mmol) de HBTU, e 3,56 g (20 mmol) da 5-nitro-1H-

benzimidazol-2-ilamina descrita acima, conforme descrito no procedimento geral A. Uma porção de 0,50 g (1,5 mmol) desta (5-nitro-1H-benzimidazol-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico foi subseqüentemente hidrogenada de acordo com o procedimento geral C, obtendo-se (5-amino-1H-benzimidazol-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico. LCMS: 304 (M+1)⁺.

Exemplo 498

0,10 g (0,30 mmol) de (5-amino-1H-benzimidazol-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico em 2 mL de piridina foram tratados com 0,06 mL (0,75 mmol) de cloreto de metano-sulfonila e agitados à temperatura ambiente durante ~4 horas. Depois deste tempo, esta mistura de reação bruta foi tratada com 0,10 mL de hidrazina mono-hidratada e aquecida a 60°C durante ~1 hora. A mistura de reação foi diluída com água, e o sólido resultante, (5-metano-sulfonilamino-1H-benzimidazol-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico, foi coletado por filtração e não necessitou de outra purificação. LCMS: 382 (M+1)⁺. LCMS: 382 (M+1)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,49 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,30 (t, 2H), 7,94-7,87 (m, 2H), 7,46- 7,44 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 2,89 (s, 3H) ppm.

Por métodos análogos aos usados para a preparação do Exemplo 498 e aos nos esquemas relevantes acima, foram sintetizados os seguintes compostos.



Ex.	R	LCMS (M+1) ⁺
499	4-bifenila	521
500	propila	411
501	isopropila	411

Ensaio Biológico

Os métodos de ensaio abaixo foram usados para se identificar e avaliar compostos da Fórmula (I) que são efetivos em redução da atividade proteolítica de BACE

5 Ensaio de Transferência de Energia de Ressonância de Fluorescência de BACE (FRET)

No ensaio abaixo, é medida a atividade proteolítica do BACE, observando-se a clivagem de um grupo fluorescente de um substrato peptídico contendo um doador fluorescente de rodamina e um aceitador de extinção.

A atividade inibidora de compostos da Fórmula (I) é comparada a um inibidor de controle derivado de estatina STA 200 (KTEEISEVN(Statine)VAEF-OH, MP Biomedical Cat. # STA 200). A reação de clivagem ocorre quando se acrescenta um substrato de BACE-1 (Rodamine-EVNLDAEFK-Quencher, Invitrogen, Cat\$ P2947) a uma mistura de reação contendo BACE-1 e deixa-se que prossiga durante uma hora. A fluorescência, usada como um marcador da atividade de BACE, é monitorada usando-se comprimentos de onda de excitação de 540 nm e de emissão de 585 nm (Envision, Perkin Elmer).

Uma reação de ensaio típica contém BACE em tampão de ensaio (acetato de sódio a 50 mM, pH 4-4,5, CHAPS (3-[(3-colamidopropil)dimetil amônio)-1-propano-sulfonato) a 0,0125%, TritonX-100 a 0,0125%, EDTA a 0,006%) que é pré

incubado durante 30 minutos com o composto de teste em DMSO a 7,5%. A reação é iniciada com a adição do substrato de BACE-1 em tampão de ensaio e deixa-se que prossiga durante uma hora à temperatura ambiente. Os ensaios são conduzidos em placas de microtitulação negras de 384 poços, examinadas à temperatura ambiente usando-se comprimentos de onda de excitação de 540 nm e de emissão de 585 nm.

A atividade de um composto de teste é dada como sendo IC_{50} . Os compostos nos Exemplos 1-501 inibiram a atividade proteolítica de BACE no ensaio FRET com um IC_{50} inferior a 30 μM .

Procedimento de Ensaio à Base de Célula A β

No ensaio abaixo, a atividade proteolítica de BACE em células exposta a concentrações variáveis de um composto de interesse é medida por observação da quantidade de A β_{1-40} secretada de células HEK293 (linhagem de células epiteliais Renais Embrionárias Humanas) expressando de modo estável qualquer proteína APP695 humana do tipo selvagem (células HEK-APPwt).

As células HEK-APPwt foram cultivadas em DMEM (Dulbecco's Modified Eagles Medium) de alto teor de glicose com 4500 mg de glicose/L, L-glutamina, $NaHCO_3$, HCl piridoxina, 10 mM de HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazino-etano-sulfônico) (pH 7,4), 0,1 mM de NEAA (Aminoácidos não essenciais) (GIBCO Cat#11140-050), 10% de soro fetal bovino e 250 $\mu g/mL$ de higromicina em frascos T-225 a 37°C com controle de CO_2 e umidade.

Os compostos de teste foram inicialmente prepara-

dos em DMSO e diluídos com meio DMEM contendo 2% de FBS (soro fetal bovino) e 0,05% de Tween20. Foram preparadas dez soluções padrão do composto tendo uma faixa de concentrações. As soluções padrão de composto foram usadas para
5 determinar o EC₅₀ do composto de teste. A faixa de concentrações escolhida pode depender da potência prevista do composto.

Para se preparar as células para o ensaio, um frasco contendo células HEK-APPwt foi rapidamente tripsinizado (1 mL de tripsina) e quando as células se tinham
10 destacado, acrescentaram-se 4 mL de FBS a 10%-DMEM ao frasco. As células que se destacaram foram centrifugadas a 900 rpm durante 5 minutos para formar um grânulo.

O grânulo de células HEK-APPwt foi ressuspenso com
15 10 mL de meio DMEM contendo 2% de FBS. Acrescentaram-se 80 µL da suspensão de células a cada poço de uma placa de cultura celular de 96 poços, para se ter 100.000 células/poço. 10 µL de uma solução padrão de composto foram acrescentados a cada poço da placa de cultura celular de 96
20 poços, seguindo-se de 10 µL de solução azul Alamar. As células foram incubadas à temperatura ambiente durante 1 hora, incubando-se em seguida durante cinco horas no incubador de CO₂ a 37°C.

Ao término da incubação, as placas foram removidas
25 do incubador, e coletou-se o sobrenadante. A concentração Aβ₁₋₄₀ no meio foi medida usando-se um kit ELISA de Aβ₁₋₄₀ comercial (IBL, Japão). Resumindo, as placas ELISA foram revestidas com anticorpo monoclonal IgG murino de Aβ₃₅₋₄₀

anti-humano. Usou-se para a detecção anticorpo monoclonal IgG murino A β ₁₁₋₂₈ anti-humano conjugado com enzima peroxidase de rábano. O sobrenadante de cultura celular foi diluído a 1:4 com (tampão EIA + inibidor de protease (tampão
5 contendo inibidor de protease (1 mL de inibidor de protease/ 30 mL de tampão). Uma alíquota de 100 μ L do sobrenadante diluído foi acrescentada a cada poço da placa ELISA e foi incubada durante 6 horas a 4°C. A placa ELISA foi lavada 8 vezes com solução salina tamponada com fosfato (PBS)
10 contendo 0,05% de Tween 20.

100 μ L de um anticorpo de detecção foram então acrescentados e incubados durante 1 hora a 4°C. A placa foi lavada 8 vezes com tampão PBS contendo 0,05% de Tween 20 acrescentando-se então 100 μ L do substrato com o cromógeno
15 tetrametil benzidina (TMB). A placa foi incubada no escuro à temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos e foi acrescentada uma solução de término (H₂SO₄ a 1N).

A intensidade da cor revelada foi medida a 450 nm. A densidade ótica a 450 nm (DO₄₅₀) é proporcional à
20 concentração de A β ₁₋₄₀ humana secretada pela célula. Como referência, foi usado éster t-butilico de N-[N-(3,5-diflúor-fenacetil-L-alanil)]-S-fenilglicina (DAPT, um inibidor de γ -secretase) para indicar 100% de inibição de atividade de BACE. Assim, o ensaio mede a capacidade e um composto de
25 interesse reduzir a secreção de A β ₁₋₄₀. A potência do composto foi dada como EC₅₀ por cálculo da porcentagem de inibição a todos os níveis de concentração e os dados foram dotados com algoritmo de ajuste a curva não linear usando-se GraphPad

Prism.

Os diversos compostos da presente invenção incluindo os Exemplos 58, 140, 155, 165, 176, 193, 198, 212, 247, 289, 294, 295, 296, 300, 311, 312, 318, 343, 351, 355, 5 414, 416, 417, 428, 434, 439, 458, 472 e 491 apresentaram um valor EC₅₀ inferior ou igual a 2,0 µM no ensaio à base de células descrito acima.

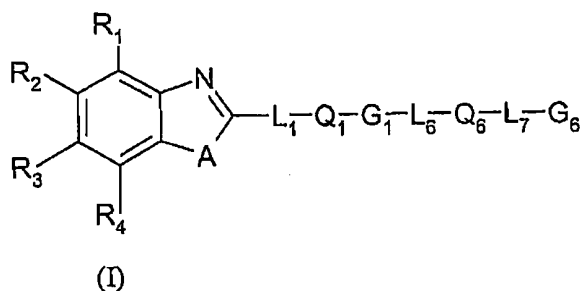
Embora a invenção tenha sido descrita e ilustrada com referência a determinadas modalidades suas, os versados 10 na técnica observarão que diversas alterações, modificações e substituições podem ser introduzidas nelas, sem que haja desvio do espírito e âmbito da invenção. Dosagens efetivas diferentes das dosagens apresentadas no presente documento, por exemplo, podem ser aplicáveis como consequência de 15 variações na capacidade de resposta do paciente que estiver sendo tratado. De modo análogo, respostas farmacológicas específicas observadas podem variar de acordo com composto ativo específico selecionado e dependendo dele ou do fato de estarem presentes veículos farmacêuticos, assim como do tipo 20 de formulação e do modo de administração empregados, e tais variações ou diferenças esperadas nos resultados são contempladas de acordo com os objetivos e colocação em prática da presente invenção. Além disso, todos os compostos que estão relacionados na descrição escrita são considerados 25 como possibilidades para qualquer um dos métodos, processos, composições e/ou compostos citados, na medida em que aparecem na descrição escrita e nas reivindicações apensas.



PI0608581-4

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é da
Fórmula (I)



em que

5 A é -O-, -S-, ou -N(R₅)-,

em que R₅ é selecionado do grupo que consiste em

a) -hidrogênio;

b) -alquila;

c) -arila;

10 d) -heteroarila;

e) -cicloalquila;

f) -heterociclila;

g) -alquilen-arila;

h) -alquilen-heteroarila;

15 i) -alquilen-cicloalquila; e

j) -alquilen-heterociclila;

L₁, L₆, e L₇ são independentemente selecionados do
grupo que consiste em:

uma ligação direta, -CH₂-, -O-, -N(R₆)-, -C(O)-, -
20 CON(R₆)-, -N(R₆)C(O)-, -N(R₆)CON(R₇)-, -N(R₆)C(O)O-, -
OC(O)N(R₆)-, -N(R₆)SO₂-, -SO₂N(R₆)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -S-,
-S(O)-, -S(O)₂-, e -N(R₆)SO₂N(R₇)-,

em que R₆ e R₇ são independentemente selecionados

do grupo que consiste em: -hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquileno-arila;

Q_1 e Q_6 são independentemente selecionados do grupo que consiste em ligação direta, alquileno, alquenileno, e alquinileno;

G_1 é selecionado do grupo que consiste em: grupo heterociclíleno, cicloalquileno, heterociclíleno, arileno, heteroarileno, arilcicloalquileno fundido, cicloalquil-arileno fundido, cicloalquil-heteroarileno fundido, heterociclíleno-arileno fundido, e heterociclíleno-heteroarileno fundido, em que G_1 pode ser opcionalmente substituído 1 a 7 vezes, sendo os substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em:

- a) -halo;
- b) -ciano;
- c) -nitro;
- d) -per-haloalquila;
- e) $-R_8$;
- f) $-L_2-R_8$;
- g) $-L_2-Q_2-R_8$; e
- h) $-Q_2-L_2-R_8$;

em que

R_8 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, -alquila, -arila, e alquileno-arila;

Q_2 é selecionado do grupo que consiste em uma ligação direta, alquileno, alquenileno, e alquinileno;

L_2 é selecionado do grupo que consiste em uma ligação direta, $-CH_2-$, $-O-$, $-N(R_9)-$, $-C(O)-$, $-CON(R_9)-$, -

$N(R_9)C(O)-$, $-N(R_9)CON(R_{10})-$, $-N(R_9)C(O)O-$, $-OC(O)N(R_9)-$, $-N(R_9)SO_2-$, $-SO_2N(R_9)-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, e $-N(R_9)SO_2N(R_{10})-$,

em que R_9 e R_{10} são independentemente selecionados do grupo que consiste em: -hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquileno-arila; ou então R_9 e R_{10} são tomados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados para formar um anel heterocíclico de 5 a 7 membros contendo 0-2 heteroátomos adicionais independentemente selecionados de oxigênio, nitrogênio, e enxofre;

G_6 é hidrogênio

em que G_6 é opcionalmente substituído 1 a 7 vezes, sendo os substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em:

- a) -halo;
- b) -ciano;
- c) -nitro;
- d) -per-haloalquila;
- e) $-R_{108}$;
- f) $-L_{102}-R_{108}$;
- g) $-L_{102}-Q_{102}-R_{108}$; e
- h) $-Q_{102}-L_{102}-R_{108}$;

em que

R_{108} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, -alquila, -arila, e alquileno-arila;

Q_{102} é selecionado do grupo que consiste em uma ligação direta, alquileno, alquenileno, e alquinileno;

L_{102} é selecionado do grupo que consiste em uma li-

gação direta, $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}_{109})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CON}(\text{R}_{109})-$, $-\text{N}(\text{R}_{109})\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}_{109})\text{CON}(\text{R}_{110})-$, $-\text{N}(\text{R}_{109})\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{109})-$, $-\text{N}(\text{R}_{109})\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{109})-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, e $-\text{N}(\text{R}_{109})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{110})-$,

5 em que R_{109} e R_{110} são independentemente selecionados do grupo que consiste em: -hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquileno-arila; ou então R_{109} e R_{110} são tomados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados para formar um anel heterocíclico de 5 a 7 membros contendo 0-2 heteroátomos adicionais independentemente selecionados de oxigênio, nitro-
10 gênio, e enxofre;

R_1 , R_2 , R_3 , e R_4 são independentemente selecionados do grupo que consiste em

- a) $-\text{H}$;
- 15 b) $-\text{NH}_2$;
- c) -carbóxi;
- d) -ciano;
- e) -halogênio;
- f) -nitro;
- 20 g) $-\text{OH}$
- h) -alquila;
- i) -arila;
- j) -alquileno-arila;
- k) -K-alquila;
- 25 l) -K-arila;
- m) -K-alquileno-arila;
- n) $-\text{L}_3-\text{G}_2-\text{G}_3$; e
- o) $-\text{L}_8-\text{Q}_8-\text{L}_9-\text{G}_8-\text{L}_{18}-\text{Q}_{18}-\text{L}_{19}-\text{G}_{18}$;

em que pelo menos um de R_1 , R_2 , R_3 , e R_4 é diferente de hidrogênio;

e em que

K é selecionado do grupo que consiste em: $-C(O)-O-$,
5 $-O-C(O)-$, $-C(O)-NH-$, $-NH-C(O)-$, $-SO_2-$, $-SO_2-NH-$, $-NH-SO_2-$,
e $-C(O)-$;

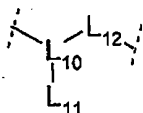
Q_8 e Q_{18} são independentemente selecionados do grupo que consiste em uma ligação direta, alquilenos, alquênios, e alquínios;

10 L_3 , L_8 , L_9 , L_{18} , e L_{19} são independentemente selecionados do grupo que consiste em: uma ligação direta, $-CH_2-$,
 $-O-$, $-N(R_{26})-$, $-C(O)-$, $-CON(R_{26})-$, $-N(R_{26})C(O)-$,
 $N(R_{26})CON(R_{27})-$, $-N(R_{26})C(O)O-$, $-OC(O)N(R_{26})-$, $-N(R_{26})SO_2-$,
 $SO_2N(R_{26})-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$,
15 $N(R_{26})SO_2N(R_{27})-$, $-C(O)-N(R_{26})-C(=NH)-N(R_{27})-$, e $-C(O)-N(R_{26})-$
 $N(R_{27})$

em que R_{26} e R_{27} são independentemente selecionados do grupo que consiste em: hidrogênio, -alquila, -arila, -alquilenos-arila, ou então R_{26} e R_{27} são tomados em conjunto
20 com os átomos aos quais estão ligados para formar um anel heterocíclico de 5 a 7 membros contendo 0-2 heteroátomos adicionais independentemente selecionados de oxigênio, nitrogênio, e enxofre;

G_2 é selecionado do grupo que consiste em:

25 ligação direta, alquilenos, alquênios, alquínios,
no, e



em que

L_{10} é selecionado do grupo que consiste em alquili-
no, cicloalquilino, heteroarilino, arilino, e heterociclíli-
no;

5 L_{12} é selecionado do grupo que consiste em -O-, -
C(O)-N(R₁₁)-, -C(O)-O-, -C(O)-, e -N(R₁₁)-CO-N(R₁₂)-, em que
R₁₁ e R₁₂ independentemente compreendem hidrogênio, arila,
alquilâ, e alquilenos-arila;

L_{11} é selecionado do grupo que consiste em hidrogê-
10 nio, -alquila, alquenila, alquinila, -arila, -alquilenos-
arila, -alquilenos-heteroarila, alquilenos-O-alquilenos-arila,
-alquilenos-S-alquilenos-arila, -alquilenos-O-alquila, -
alquilenos-S-alquila, -alquilenos-NH₂, -alquilenos-OH, -
alquilenos-SH, -alquilenos-C(O)-OR₁₃, -alquilenos-C(O)-NR₁₃R₁₄, -
15 alquilenos-N R₁₃ R₁₄, -alquilenos-N(R₁₃)-C(O)-R₁₄, -alquilenos-
N(R₁₃)-S(O)₂-R₁₄, e a cadeia lateral de um aminoácido natural
ou não natural, em que

R₁₃ e R₁₄ independentemente compreendem hidrogênio,
-arila, -alquila, e -alquilenos-arila; ou então

20 R₁₃ e R₁₄ podem ser tomados em conjunto para formar
um anel que tem a fórmula -(CH₂)_q-Y-(CH₂)_r- ligado ao átomo
de nitrogênio ao qual R₁₃ e R₁₄ estão ligados, sendo q e r,
independentemente, 1, 2, 3, ou 4; Y é -CH₂-, -C(O)-, -O-, -
N(H)-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -CON(H)-, -NHC(O)-, -NHCON(H)-, -
25 NHSO₂-, -SO₂N(H)-, -(O)CO-, -NHSO₂NH-, -OC(O)-, -N(R₁₅)-, -
N(C(O)R₁₅)-, -N(C(O)NHR₁₅)-, -N(SO₂NHR₁₅)-, -N(SO₂R₁₅)-, e -
N(C(O)OR₁₅)-, em que R₁₅ é selecionado do grupo que consiste
em hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquilenos-arila; ou en-

tão

R_{13} e R_{14} podem ser tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados para formar um anel heterociclila ou heteroarila; e

5 G_3 e G_{18} são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, grupo alquila, cicloalquila, heterociclila, arila, heteroarila, arilcicloalquila fundido, cicloalquilarila fundido, cicloalquil-heteroarila fundido, heterocicllilarila fundido, e heterocicllil-heteroarila fundido,
10 do, em que G_3 e G_{18} podem ser opcionalmente substituídos 1 a 7 vezes, sendo os substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em:

- a) -halo;
- b) $-NH_2$;
- 15 c) -carbóxi;
- d) -ciano;
- e) -nitro;
- f) $-OH$;
- g) -haloalquila;
- 20 h) -per-haloalquila;
- i) $-R_{16}$,
- j) $-L_4-R_{16}$;
- k) $-L_4-Q_4-R_{16}$; e
- l) $-Q_4-L_4-R_{16}$;
- 25 em que

R_{16} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, -alquila, -cicloalquila, -arila, -heterociclila, -heteroarila, e -alquilenarila;

Q_4 é selecionado do grupo que consiste em ligação direta, alquilenos, alquênilos, e alquínilos;

L_4 é selecionado do grupo que consiste em ligação direta, $-CH_2-$, $-O-$, $-N(R_{18})-$, $-C(O)-$, $-CON(R_{18})-$, $-N(R_{18})C(O)-$, $-N(R_{18})CON(R_{19})-$, $-N(R_{18})C(O)O-$, $-OC(O)N(R_{18})-$, $-N(R_{18})SO_2-$, $-SO_2N(R_{18})-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, e $-N(R_{18})SO_2N(R_{19})-$;

em que

R₁₈ e R₁₉ são independentemente selecionados do grupo que consiste em: -hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquileno-arila;

G₈ é selecionado do grupo que consiste em grupo alquila, cicloalquila, heterociclila, arila, heteroarila, arilcicloalquila fundido, cicloalquilarila fundido, cicloalquil-heteroarila fundido, heterociclilarila fundido, e heterociclil-heteroarila fundido, em que G₈ pode ser opcionalmente substituído 1 a 7 vezes, sendo os substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em:

- 20
- a) -halo;
 - b) $-\text{NH}_2$;
 - c) -carbóxi;
 - d) -ciano;
 - e) -nitro;
 - f) $-\text{OH}$;
- 25
- g) -haloalquila;
 - h) -per-haloalquila;
 - i) $-\text{R}_{116}$;
 - j) $-\text{L}_{114}-\text{R}_{116}$;

k) $-L_{114}-Q_{114}-R_{116}$; e

l) $-Q_{114}-L_{114}-R_{116}$;

em que

R_{116} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, -alquila, -cicloalquila, -arila, -heterociclila, -heteroarila, e -alquilenarila;

Q_{114} é selecionado do grupo que consiste em ligação direta, alquilenarila, alquilenarila, e alquilenarila;

L_{114} é selecionado do grupo que consiste em ligação direta, $-CH_2-$, $-O-$, $-N(R_{118})-$, $-C(O)-$, $-CON(R_{118})-$, $-N(R_{118})C(O)-$, $-N(R_{118})CON(R_{119})-$, $-N(R_{118})C(O)O-$, $-OC(O)N(R_{118})-$, $-N(R_{118})SO_2-$, $-SO_2N(R_{118})-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, e $-N(R_{118})SO_2N(R_{119})-$;

em que

R_{118} e R_{119} são independentemente selecionados do grupo que consiste em: -hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquilenarila;

em que os grupos alquila, cicloalquila, heterociclila, arila, heteroarila, arilcicloalquila fundido, cicloalquilarila fundido, cicloalquilheteroarila fundido, heterociclilarila fundido, e heterociclilheteroarila fundido em R_1 a R_{119} , L_1 a L_{114} , G_1 a G_{18} e Q_1 a Q_{114} podem ser opcionalmente substituídos 1-4 vezes com um substituinte selecionado do grupo que consiste em:

- a) $-H$;
- b) -halo;
- c) -hidroxila;
- d) -amino;

- e) -ciano;
- f) -carbamoíla;
- g) -carboxila;
- h) -Z-alquila;
- 5 i) -Z-haloalquila;
- j) -Z-per-haloalquila;
- k) -Z-arila;
- l) -Z-alquileno-arila;
- m) -Z-cicloalquila;
- 10 n) -Z-alquileno-cicloalquila;
- o) -Z-heterociclila;
- p) -Z-alquileno-heterociclila;
- q) -Z-heteroarila; e
- r) -Z-alquileno-heteroarila;

15 em que Z é selecionado do grupo que consiste em uma ligação direta, $-CH_2-$, $-O-$, $-N(H)-$, $-S-$, SO_2- , $-CON(H)-$, $-NHC(O)-$, $-NHCON(H)-$, $-NHSO_2-$, $-SO_2N(H)-$, $-C(O)-O-$, $-NHSO_2NH-$, e $-O-CO-$, ou um sal, éster ou promedicamento seu farmacêuticamente aceitável.

20 2. Composto de Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A é $-N(R_5)-$.

3. Composto da Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A é $-N(R_5)-$, e Q_1 , G_1 , L_6 , Q_6 , L_7 e G_6 são tomados em conjunto para formar um
25 grupo selecionado do grupo que consiste em: isoquinolin-3-ila, e (feniletinil)-piridin-2-ila.

4. Composto da Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A é $-N(R_5)-$, e

R_1 ou R_4 é o grupo imidazol-2-ilcarbamoíla.

5. Composto da Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A é $-N(R_5)-$, e R_1 ou R_4 consiste no grupo imidazol-2-ilcarbamoíla e R_2 e R_3 consistem em hidrogênio.

6. Composto da Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

L_1 é $-NH-C(O)-$, $-NH-$, $-C(O)-NH-$, $-NH-C(O)-NH-$, ou uma ligação direta;

10 Q_1 é uma ligação direta;

G_1 é fenila, indol, isoquinolina, piridina, pirimidina, benzofurano, benzotiofeno, benzimidazol, furano, imidazol, 1-oxo-1,2-diidro-isoquinolina, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolina, cinolina, quinoxalina, [1,8]-naftiridina, 2,3-diidro-[1,4]-dioxin-[2,3-g]-isoquinolina, 1,3-dioxolo-[4,5-g]-isoquinolina, 1,3,4,9-tetraidro-beta-carbolina, tieno-[2,3-c]-piridina, imidazolo-[1,2-a]-piridina, imidazolo-[2,1-b]-tiazol, em que G_1 é substituído ou não substituído.

7. Composto da Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

L_1 é $-NH-C(O)-$, $-NH-$, $-C(O)-NH-$, $-NH-C(O)-NH-$, ou uma ligação direta;

Q_1 é uma ligação direta;

25 G_1 é fenila, indol, isoquinolina, piridina, pirimidina, benzofurano, benzotiofeno, benzimidazol, furano, imidazol, 1-oxo-1,2-diidro-isoquinolina, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolina, cinolina, quinoxalina, [1,8]-naftiridina, 2,3-diidro-[1,4]-dioxino-[2,3-g]-isoquinolina, 1,3-dioxolo-[4,5-

g]-isoquinolina, 1,3,4,9-tetraidro-beta-carbolina, tieno-[2,3-c]-piridina, imidazolo-[1,2-a]-piridina, imidazol-[2,1-b]-tiazol, em que G_1 é substituído ou não substituído;

L_6 , Q_6 , L_7 são ligações diretas e

5 G_6 é hidrogênio.

8. Composto da Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

L_1 é -NH-C(O)-, -NH-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-NH-, ou uma ligação direta;

10 Q_1 é uma ligação direta;

G_1 é fenila, indol-2-ila, indol-3-ila, isoquinolin-1-ila, isoquinolin-3-ila, isoquinolin-5-ila, isoquinolin-6-ila, piridin-2-ila, piridin-3-ila, piridin-4-ila, pirimidin-2-ila, pirimidin-4-ila, benzimidazol-2-ila, 1-oxo-
 15 1,2-diidro-isoquinolin-3-ila, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-1-ila, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-3-ila, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-5-ila, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-ila, cinolin-3-ila, quinoxalin-2-ila, [1,8]-naftiridin-2-ila, 2,3-diidro[1,4]dioxino[2,3-g]-isoquinolin-8-ila, 1,3-
 20 dioxolo[4,5-g]-isoquinolin-7-ila, 1,3,4,9-tetraidro-beta-carbolin-3-ila, tieno-[2,3-c]-piridino-5-ila, tieno-[2,3-c]-piridin-6-ila, imidazol-[2,1-b]-tiazol-6-ila, em que G_1 é substituído ou não substituído;

L_6 , Q_6 , L_7 são ligações diretas; e

25 G_6 é hidrogênio.

9. Composto da Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

L_1 é -NH-C(O)-, -NH-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-NH-, ou

uma ligação direta;

Q_1 é uma ligação direta;

G_1 é fenila, isoquinolin-1-ila, isoquinolin-3-ila, isoquinolin-5-ila, isoquinolin-6-ila, piridin-2-ila, piridin-3-ila, piridin-4-ila, pirimidin-2-ila, ou pirimidin-4-ila, sendo G_1 substituído ou não substituído;

L_6 , Q_6 , L_7 são ligações diretas; e

G_6 é hidrogênio.

10. Composto da Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que L_1 é -NH-C(O)-, -NH-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-NH-, ou uma ligação direta;

Q_1 é uma ligação direta;

G_1 é fenila, piridin-2-ila, piridin-3-ila, ou piridin-4-ila, sendo G_1 substituído ou não substituído;

L_6 é uma ligação direta, -CH₂-, ou -O-;

Q_6 é uma ligação direta, alquilenos inferior, ou -C≡C-;

L_7 é uma ligação direta, -CH₂-, ou -O-; e

20 G_6 é fenila, furano, piridina, tiofeno, ciclopropila, ciclopentila, ciclohexila, imidazol, pirazol, ou isoxazol, sendo G_6 substituído ou não substituído.

11. Composto da Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que L_1 é -N(H)-C(O)-, e Q_1 , G_1 , L_6 , Q_6 , L_7 , e G_6 são tomados em conjunto para formar um grupo selecionado do grupo que consiste em: [1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-7-ila, 1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-ila, 1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-3-ila, 1-

(2-alquilsulfanil-etil)-isoquinolin-3-ila, 1-(2-
 alquilsulfonil-etil)-isoquinolin-3-ila, 1-(tetraidro-piran-
 4-il)-isoquinolin-3-ila, 1-alquil-6-haloalcóxi-isoquinolin-
 3-ila, 1-alquil-7-haloalcóxi-7-isoquinolin-3-ila, 1-alquil-
 5 isoquinolin-3-ila, 1-cicloalquilmetil-7-alcóxi-isoquinolin-
 3-ila, 2,3-diidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-ila, 4-
 alcóxi-quinolin-2-ila, 5,8-dialcóxi-isoquinolin-3-ila, 6,7-
 Bis-(alcóxi-etóxi)-isoquinolin-3-ila, 6,7-alcóxi-
 isoquinolin-1-ila, 7-alcóxi-1-alquil-isoquinolin-3-ila, 7-
 10 alcóxi-isoquinolin-1-ila, 7-alquilsulfonil-1-alquil-
 isoquinolin-3-ila, 7-halo-8-alcóxi-isoquinolin-3-ila, 7-
 hidróxi-1-alquil-isoquinolin-3-ila, 7-metano-sulfonilamino-
 isoquinolin-3-ila, alcóxi-isoquinolin-3-ila, alquil-
 isoquinolin-3-ila, benzilóxi-isoquinolin-3-ila, cicloalcóxi-
 15 isoquinolin-3-ila, isoquinolin-3-ila, 1-oxo-1,2-diidro-
 isoquinolin-3-ila, isoquinolin-5-ila, e nitro-isoquinolin-3-
 ila.

12. Composto da Fórmula (I), de acordo com a rei-
 vindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

20 L_1 é $-N(H)-C(O)-$, e

Q_1 , G_1 , L_6 , Q_6 , L_7 , e G_6 são tomados em conjunto pa-
 ra formar um grupo selecionado do grupo que consiste em: 2-
 (alcóxi-carbonil)-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-ila, 2-
 (alcóxi-carbonil)-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-3-ila, 2-
 25 (alcóxi-carbonil)-6,7-dialcóxi-1,2,3,4-tetraidro-
 isoquinolin-1-ila, 2-alquil-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-3-
 ila, 2-alquil-sulfonil-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-ila,
 2-alquil-sulfonil-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-3-ila, 2-

benzeno-sulfonil-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-ila, e 2-benzil-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-ila.

13. Composto da Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

5 L_1 é $-N(H)-C(O)-$, e

Q_1 , G_1 , L_6 , Q_6 , L_7 , e G_6 são tomados em conjunto para formar um grupo selecionado do grupo que consiste em:

((alquilóxi-fenil)-etinil)-piridin-2-ila, ((alquilfenil)-etinil)-piridin-2-ila, ((halofenil)-etinil)-piridin-2-ila, ((tiofen-3-il)-etinil)-piridin-2-ila, (1-fenil-etóxi)-piridin-3-ila, (3-cicloalquil-prop-1-inil)-piridin-2-ila, (3-hidróxi-3-metil-but-1-inil)-piridin-2-ila, (alcóxi)-piridin-3-ila, (alcóxi-fenil)-piridin-3-ila, (alcóxi-feniletinil)-piridin-2-ila, (alquil-feniletinil)-piridin-2-ila, (alquil-sulfonil-fenil)-piridin-2-ila, (alquil-sulfonil-feniletinil)-piridin-2-ila, (alquinil)-piridin-2-ila, (alquinil)-piridin-3-ila, (aminometil-fenil)-piridin-2-ila, (benzilóxi)-piridin-2-ila, (benzilóxi)-piridin-3-ila, (carbamoil-fenil)-piridin-2-ila, (cianometil-fenil)-piridin-2-ila, (ciano-fenil)-piridin-2-ila, (ciano-fenil)-piridin-3-ila, (ciano-fenil)-piridin-4-ila, (cicloalcóxi)-piridin-3-ila, (cicloalquil-alcóxi)-piridin-2-ila, (cicloalquil-alcóxi)-piridin-3-ila, (cicloalquil-etinil)-piridin-2-ila, (cicloalquil-etinil)-piridin-3-ila, (dialquilamino-feniletinil)-piridin-2-ila, (dihalo-fenil)-piridin-3-ila, (haloalcóxi-fenil)-piridin-2-ila, (haloalcóxi-fenil)-piridin-3-ila, (haloalquil-fenil)-piridin-2-ila, (halo-fenil)-piridin-2-ila, (halo-fenil)-piridin-3-ila, (halo-

feniletinil)-piridin-2-ila, (fenil-alcóxi)-piridin-2-ila,
 (fenil-alquil)-piridin-3-ila, (fenil-etinil)-piridin-2-ila,
 (fenil-etinil)-piridin-3-ila, (fenil-etinil)-piridin-4-ila,
 (piridin-3-iletinil)-piridin-2-ila, (tiofen-2-il)-piridin-2-
 5 ila, [2,3']bipiridinil-6-ila, [2,4']bipiridinil-6-ila, 2-
 (ciano-fenil)-piridin-4-ila, 2-(halo-fenóxi)-piridin-3-ila,
 2-(fenóxi)-piridin-3-ila, fenetil-piridin-2-ila, 3-halo-6-
 (alqu-1-inil)-piridin-2-ila, 5-(fenóxi)-piridin-3-ila, 6-(3-
 ciano-fenil)-piridin-2-ila, ciano-piridin-2-ila, ciano-
 10 piridin-3-ila, ciano-piridin-4-ila, etinil-piridin-2-ila,
 etinil-piridin-3-ila, etinil-piridin-4-ila, halo-piridin-2-
 ila, halo-piridin-3-ila, fenil-piridin-2-ila, fenil-piridin-
 3-ila, e fenil-piridin-4-ila.

14. Composto da Fórmula (I), de acordo com a rei-
 15 vindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

L_1 é $-N(H)-C(O)-$, e

Q_1 , G_1 , L_6 , Q_6 , L_7 , e G_6 são tomados em conjunto
 para formar um grupo selecionado do grupo que consiste em:
 cinolin-3-ila, quinoxalin-2-ila, [1,8]naftiridin-2-ila, cia-
 20 no-fenila, (ciano-fenil)-fenila, (piridin-3-il)-fenila, (pi-
 ridin-4-il)-fenila, (haloalquil-piridin-2-il)-fenila, (halo-
 alquil-fenóxi)-fenila, 2-(alcóxi-carbonil)-2,3,4,9-
 tetraidro-1H-beta-carbolin-3-ila, 1-fenil-2-(alcóxi-
 carbonil)-2,3,4,9-tetraidro-1H-beta-carbolin-3-ila, 2,3,4,9-
 25 tetraidro-1H-beta-carbolin-3-ila, 6-(fenil)-pirimidin-4-ila,
 6-(halofenil)-pirimidin-4-ila, 2,6-dialcóxi-pirimidin-4-ila,
 tieno[2,3-c]piridin-5-ila, tieno[3,2-c]piridin-6-ila, 2-
 alquil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ila, imidazo[1,2-a]piridin-2-

ila, 5-alkil-imidazo[1,2-a]piridin-2-ila, imidazo[2,1-b]tiazol-6-ila, e 8-alkil-imidazo[1,2-a]piridin-2-ila.

15. Composto da Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

5 A é -N(R₅)-, e

R₁ ou R₄ é -L₈-Q₈-L₉-G₈-L₁₈-Q₁₈-L₁₉-G₁₈,

em que

L₈ é uma ligação direta, -CH₂-, -C(O)-O-, -C(O)-N(R₂₆)-, ou -N(R₂₆)-C(O)-,

10 Q₈ é uma ligação direta ou alquilenos,

L₉ é uma ligação direta,

G₈ é imidazol, 4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridina, imidazolopiridina, piperidina, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolina, fenila, cicloalquila, purina, isoquinolina, benzimidazol, oxazol, pirrazol, pirimidina, 15 4,5,6,7-tetraidro-1H-benzimidazol, ou furano, em que G₈ é substituído ou não substituído,

L₁₈ é uma ligação direta, -SO₂-, -O-, ou -C(O)-,

Q₁₈ é uma ligação direta ou alquilenos,

20 L₁₉ é uma ligação direta, e

G₁₈ é hidrogênio, fenila, quinolina, isoquinolina, cicloalquila, piridina, furano, alquila, pirrol, tiazol, imidazol, tiofeno, ou pirrolidina, em que G₁₈ é substituído ou não substituído.

25 16. Composto da Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

A é -N(R₅)-, e

R₁ ou R₄ é -L₈-Q₈-L₉-G₈-L₁₈-Q₁₈-L₁₉-G₁₈,

em que L_9 , G_8 , L_{18} , Q_{18} , L_{19} , e G_{18} são tomados em conjunto para formar um grupo selecionado do grupo que consiste em: piperidin-4-ila, e 1-(alcóxi-carbonil)-piperidin-4-ila.

5 17. Composto da Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

A é $-N(R_5)-$, e

R_1 ou R_4 é $-L_8-Q_8-L_9-G_8-L_{18}-Q_{18}-L_{19}-G_{18}$, em que L_9 , G_8 , L_{18} , Q_{18} , L_{19} , e G_{18} são tomados em conjunto para formar um
10 grupo selecionado do grupo que consiste em: 1H-pirazol-3-ila, imidazol-2-ila, imidazol-1-ila, 4,5-dialquil-imidazol-2-ila, 4-fenil-1H-imidazol-2-ila, 4-(halo-fenil)-1H-imidazol-2-ila, 5-adamantan-1-il-1H-imidazol-2-ila, 5-
alquil-1H-imidazol-2-ila, 5-benzil-1H-imidazol-2-ila, 4-
15 alquil-oxazol-2-ila, e furan-2-ilmetila.

18. Composto da Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

A é $-N(R_5)-$, e

R_1 ou R_4 é $-L_8-Q_8-L_9-G_8-L_{18}-Q_{18}-L_{19}-G_{18}$, em que L_9 , G_8 ,
20 L_{18} , Q_{18} , L_{19} , e G_{18} são tomados em conjunto para formar um grupo selecionado do grupo que consiste em: cicloalquila, alquila, 2-alkuilsulfanil-etila, (alcóxi-fenil)-etila, (alcóxi-fenil)-metila, 2-(alcóxi-fenil)-etila, 2-(fenóxi-fenil)-etila, 1-(alkuilsulfonil-fenil)-etila, benzila, cia-
25 no-benzila, alcóxi-benzila, alquil-benzila, alkuilsulfonil-benzila, dihalo-benzila, haloalquil-benzila, haloalquil-halo-benzila, haloalcóxi-benzila, halo-benzila, sulfamoil-benzila, alcoxifenila, halo-fenila, e alkuilsulfonil-fenila.

19. Composto da Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

A é $-N(R_5)-$, e

R_1 ou R_4 é $-L_8-Q_8-L_9-G_8-L_{18}-Q_{18}-L_{19}-G_{18}$, em que L_9 , G_8 ,
 5 L_{18} , Q_{18} , L_{19} , e G_{18} são tomados em conjunto para formar um grupo selecionado do grupo que consiste em: benzimidazol-2-ila, benzimidazol-5-ila, benzimidazol-6-ila, isoquinolin-3-ila, isoquinolin-6-ila, 4,5,6,7-tetraidro-benzimidazol-2-ila, 4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-2-ila, 5,5-dialquil-7-
 10 oxo-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-2-ila, 6-(alquil)-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-2-ila, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-ila, 2-(alcóxi-carbonil)-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-ila, 7H-purin-8-ila, e 2-amino-pirimidin-4-ila.

20. Composto da Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

A é $-N(R_5)-$, e

R_1 ou R_4 é $-L_8-Q_8-L_9-G_8-L_{18}-Q_{18}-L_{19}-G_{18}$, em que Q_8 , L_9 ,
 G_8 , L_{18} , Q_{18} , L_{19} , e G_{18} são tomados em conjunto para formar um grupo selecionado do grupo que consiste em: (piperidin-3R-
 20 il)metila, (piperidin-3S-il)metila, (piperidin-4-il)-metila, (1-(alcóxi-carbonil)-piperidin-3-il)-metila, (1-(cicloalquil-metil)-piperidin-3-il)metila, (1-(cicloalquilmetil)-piperidin-4-il)metila, (piperidin-4-il)-metila, (1-(alcóxi-carbonil)-piperidin-4-il)-metila, [1-(alcóxi-carbonil)-piperidin-3R-il]metila, [1-(alcóxi-carbonil)-piperidin-3S-il]metila, [1-(cicloalquilmetil)-piperidin-3S-il]metila, [1-(cicloalquilmetil)-piperidin-3R-il]metila, 1-(1-alquil-1H-imidazol-2-ilmetil)-piperidin-3-il

metila, 1-(1-alquil-1H-imidazol-4-ilmetil)-piperidin-3-ilmetila, 1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-piperidin-3-ilmetila, 1-cicloalquilmetil)-piperidin-3R-il]metila, 1-[1-(alcóxi-carbonil)-pirrolidin-2R-ilmetil]-piperidin-3-ilmetila, 1-[1-
 5 (alcóxi-carbonil)-pirrolidin-2S-ilmetil]-piperidin-3-ilmetila, 2-(piperidin-3-il)-etila, 2-(piperidin-4-il)-etila, 2-[1-(alcóxi-carbonil)-piperidin-3-il]-etila, e 2-[1-(alcóxi-carbonil)-piperidin-4-il]-etila.

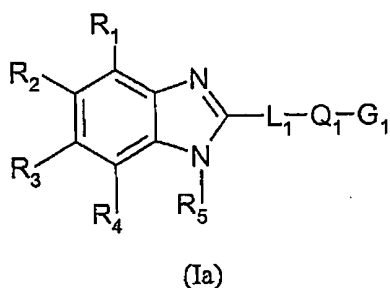
21. Composto da Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

A é -N(R₅)-, e

R₁ ou R₄ é -L₈-Q₈-L₉-G₈-L₁₈-Q₁₈-L₁₉-G₁₈, em que Q₈, L₉, G₈, L₁₈, Q₁₈, L₁₉, e G₁₈ são tomados em conjunto para formar um grupo selecionado do grupo que consiste em: 4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 3H-imidazolo[4,5-c]piridin-2-ila, 3H-imidazolo[4,5-c]piridin-2-ila, [5-(2,4-dialcóxi-benzil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, (5-alquil-3H-imidazol-4-ilmetil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-[1-(alcóxi-carbonil)-pirrolidin-2S-ilmetil]-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-[1-(alcóxi-carbonil)-pirrolidin-2R-ilmetil]-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-(1-alquil-1H-imidazol-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-(1-alquil-1H-pirrol-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-(3-alquilsulfanil-propil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-(3-alquilsulfinil-propil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-(3-alquilsulfonil-

propil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-
 (3H-imidazol-4-ilmetil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-
 c]piridin-2-ila, 5-(alcóxi-benzil)-4,5,6,7-tetraidro-
 tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-(alquilsulfonil)-4,5,6,7-
 5 tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-(alcóxi-carbonil)-
 4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-
 (cicloalquilmetil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-
 2-ila, 5-(halo-benzil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-
 c]piridin-2-ila, 5-(imidazol-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetraidro-
 10 tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-(quinolin-3-ilmetil)-4,5,6,7-
 tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-alquil-4,5,6,7-
 tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-alquilcarbamoil-
 4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-
 alquilsulfonil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-
 15 ila, 5-benzoil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-
 ila, 5-benzil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila,
 5-cicloalquilmetil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-
 2-ila, 5-furan-3-ilmetil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-
 c]piridin-2-ila, 5-fenetil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-
 20 c]piridin-2-ila, 5-piridin-3-ilmetil-4,5,6,7-tetraidro-
 tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-pirrolidin-2S-ilmetil-
 4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-tiazol-2-
 ilmetil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-
 tiofen-2-ilmetil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-
 25 ila, e 5-tiofen-3-ilmetil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-
 c]piridin-2-ila.

22. Composto, de acordo com a reivindicação 1,
CARACTERIZADO pelo fato de que tem a Fórmula (Ia)



em que

L_1 é selecionado do grupo que consiste em:

uma ligação direta, $-CH_2-$, $-O-$, $-N(R_6)-$, $-C(O)-$, $-CON(R_6)-$, $-N(R_6)C(O)-$, $-N(R_6)CON(R_7)-$, $-N(R_6)C(O)O-$, $-OC(O)N(R_6)-$, $-N(R_6)SO_2-$, $-SO_2N(R_6)-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, e $-N(R_6)SO_2N(R_7)-$,

em que R_6 e R_7 são independentemente selecionados do grupo que consiste em: hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquileno-arila;

Q_1 é selecionado do grupo que consiste em ligação direta e alquileno;

G_1 é selecionado do grupo que consiste em:

grupo arila, heteroarila, arilcicloalquila fundido, cicloalquilarila fundido, cicloalquil-heteroarila fundido, heterociclilarila fundido, e heterociclil-heteroarila fundido, em que G_1 é opcionalmente substituído 1 a 7 vezes, em que os substituintes são independentemente selecionados do grupo que consiste em:

- a) -halo;
- b) -ciano;
- c) -nitro;
- d) -per-haloalquila;
- e) $-R_8$;

f) $-L_2-R_8$;

g) $-L_2-Q_2-R_8$; e

h) $-Q_2-L_2-R_8$; em que

R_8 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio,
5 nio, -alquila, -arila, e alquileno-arila;

Q_2 é selecionado do grupo que consiste em a alquileno,
alquenileno, e alquinileno;

L_2 é selecionado do grupo que consiste em a $-CH_2-$,
-O-, $-N(R_9)-$, $-C(O)-$, $-CON(R_9)-$, $-N(R_9)C(O)-$, $-N(R_9)CON(R_{19})-$,
10 $-N(R_9)C(O)O-$, $-OC(O)N(R_9)-$, $-N(R_9)SO_2-$, $-SO_2N(R_9)-$, $-C(O)-O-$,
 $-O-C(O)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, e $-N(R_9)SO_2N(R_{10})-$,

em que R_9 e R_{10} são independentemente selecionados
do grupo que consiste em: hidrogênio, -alquila, -arila, e -
alquileno-arila;

15 R_1 , R_2 , R_3 , e R_4 são independentemente selecionados
do grupo que consiste em

a) $-H$;

b) -alquila;

c) -arila;

20 d) -alquileno-arila;

e) $-K$ -alquila;

f) $-K$ -arila;

g) $-K$ -alquileno-arila; e

h) $-L_3-G_2-G_3$;

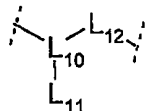
25 em que K é selecionado do grupo que consiste em: -
 $C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-C(O)-NH-$, $-NH-C(O)-$, $-SO_2-$, $-SO_2-NH-$, -
 $NH-SO_2-$, e $-C(O)-$;

L_3 é selecionado do grupo que consiste em: uma li-

gação direta, $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}_{26})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CON}(\text{R}_{26})-$, $-\text{N}(\text{R}_{26})\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}_{26})\text{CON}(\text{R}_{27})-$, $-\text{N}(\text{R}_{26})\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{26})-$, $-\text{N}(\text{R}_{26})\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{26})-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, e $-\text{N}(\text{R}_{26})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{27})-$ em que R_{26} e R_{27} são independentemente selecionados do grupo que consiste em: hidrogênio, alquila, -arila, e -alquileno-arila;

G_2 é selecionado do grupo que consiste em:

uma ligação direta, e



em que

L_{10} é selecionado do grupo que consiste em alquilino, cicloalquilino, heteroarilino, arilino, e heterociclílico;

L_{12} é selecionado do grupo que consiste em $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_{11})-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, e $-\text{N}(\text{R}_{10}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_{12})-$, em que R_{11} e R_{12} independentemente compreendem hidrogênio, arila, alquila, e alquileno-arila;

L_{11} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, -alquila, -alquenila, -alquinila, -arila, -alquileno-arila, -alquileno-heteroarila, alquileno-O-alquileno-arila, -alquileno-S-alquileno-arila, -alquileno-O-alquila, -alquileno-S-alquila, -alquileno- NH_2 , -alquileno-OH, -alquileno-SH, -alquileno- $\text{C}(\text{O})-\text{OR}_3$, -alquileno- $\text{C}(\text{O})-\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$, -alquileno- $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$, -alquileno- $\text{N}(\text{R}_{13})-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{14}$, -alquileno- $\text{N}(\text{R}_{13})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}_{14}$, e a cadeia lateral de um aminoácido natural ou não natural, em que

R_{13} e R_{14} independentemente compreendem hidrogênio,

arila, alquila, e alquilen-arila; ou

R_{13} e R_{14} podem ser tomados em conjunto para formar um anel que tem a fórmula $-(CH_2)_q-Y-(CH_2)_r-$, ligado ao átomo de nitrogênio ao qual R_{13} e R_{14} estão ligados, sendo q e r ,
 5 independentemente, 1, 2, 3, ou 4; Y é $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-N(H)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-CON(H)-$, $-NHC(O)-$, $-NHCON(H)-$, $-NHSO_2-$, $-SO_2N(H)-$, $-(O)CO-$, $-NHSO_2NH-$, $-OC(O)-$, $-N(R_{15})-$, $-N(C(O)R_{15})-$, $-N(C(O)NHR_{15})-$, $-N(SO_2NHR_{15})-$, $-N(SO_2R_{15})-$, e $-N(C(O)OR_{15})-$, em que R_{15} é selecionado do grupo que consiste
 10 em hidrogênio, alquila, arila, e -alquilen-arila; ou

R_{13} e R_{14} podem ser tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados para formar um anel heterociclilar ou heteroarila; e

G_3 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, grupo alquila, arila, heteroarila, arilcicloalquila fundido, cicloalquilarila fundido, cicloalquil-heteroarila fundido, heterociclilarila fundido, e heterociclil-heteroarila fundido, em que G_3 é opcionalmente substituído 1 a 7 vezes, sendo os substituintes são independentemente se-
 15 lecionados do grupo que consiste em:
 20

- a) -halo;
- b) -ciano;
- c) -nitro;
- d) -per-haloalquila;
- 25 e) $-R_{16}$;
- f) $-L_4-R_{16}$;
- g) $-L_4-Q_4-R_{16}$
- h) $-Q_4-L_4-R_{16}$;

em que

R_{16} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquileno-arila;

Q_4 é selecionado do grupo que consiste em -alquileno, -alquenileno, e -alquinileno;

L_4 é selecionado do grupo que consiste em $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}_{18})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CON}(\text{R}_{18})-$, $-\text{N}(\text{R}_{18})\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}_{18})\text{CON}(\text{R}_{19})-$, $-\text{N}(\text{R}_{18})\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{18})-$, $-\text{N}(\text{R}_{18})\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{18})-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, e $-\text{N}(\text{R}_{18})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{19})-$;

em que R_{18} e R_{19} são independentemente selecionados do grupo que consiste em: -hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquileno-arila; e

em que pelo menos um de R_1 - R_4 é o grupo $-\text{L}_3-\text{G}_2-\text{G}_3$; e R_5 é selecionado do grupo que consiste em:

- a) -hidrogênio; e
- b) -alquila; e

em que o(s) grupo(s) aril e/ou alquila em R_1 a R_{26} , L_1 a L_{12} , G_1 a G_3 podem ser opcionalmente substituídos 1-4 vezes com um substituinte selecionado do grupo que consiste em:

- a) $-\text{H}$;
- b) -halo;
- c) -hidroxila;
- d) -ciano;
- e) -carbamoíla;
- f) -carboxila;
- g) $-\text{Z}$ -alquila;

h) -Z-arila;

i) -Z-alquilenos-arila;

em que

Z é selecionado do grupo que consiste em -CH₂-, -
 5 O-, -N(H)-, -S-, SO₂-, -CON(H)-, -NHC(O)-, -NHCON(H)-, -
 NHSO₂-, -SO₂N(H)-, -C(O)-O-, -NHSO₂NH-, e -O-CO-, ou um sal,
 éster ou promedicamento seu farmacologicamente aceitável.

23. Composto da Fórmula (Ia), de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

10 L₁ é -NH-C(O)-, -NH-, ou uma ligação direta;

Q₁ é uma ligação direta;

G₁ é fenila, bifenila, naftila, indol, isoquinolina,
 la, piridina, ou pirimidina; e

em que pelo menos um de R₁ - R₄ é o grupo -L₃-G₂-G₃,

15 em que

L₃ é selecionado do grupo que consiste em

a) -CO₂-;

b) -C(O)NH-; e

c) -NH-G₂ é uma ligação direta, ou alquilenos; e

20 G₃ é selecionado do grupo que consiste em alquila,
 fenila, naftila, bifenila, alquilenos-fenila, pirrol, tiofeno,
 indol, imidazol, tetrazol, tiazol, 1,3,4-tiadiazol, pirimidina,
 piridina, benzimidazol, e benzotiazol, em que G₃ é
 opcionalmente substituído 1 a 7 vezes com um grupo selecionado
 25 do grupo que consiste em:

a) -halo;

b) -ciano;

c) -nitro;

d) -per-haloalquila;

e) $-R_{16}$;

f) $-L_4-R_{16}$;

g) $-L_4-Q_4-R_{16}$; e

5 h) $-Q_2-L_4-R_{16}$;

em que

R_{16} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquilenarila;

10 Q_4 é selecionado do grupo que consiste em alquilenarila, alquilenarila, e alquilenarila;

L_4 é selecionado do grupo que consiste em $-CH_2-$, $-O-$, $-N(R_{18})-$, $-C(O)-$, $-CON(R_{18})-$, $-N(R_{18})C(O)-$, $-N(R_{18})CON(R_{19})-$, $-N(R_{18})C(O)O-$, $-OC(O)N(R_{18})-$, $-N(R_{18})SO_2-$, $-SO_2N(R_{18})-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, e $-N(R_{18})SO_2N(R_{19})-$;

em que

R_{18} e R_{19} são independentemente selecionados do grupo que consiste em: hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquilenarila.

20 24. Composto da Fórmula (Ia), de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

L_1 é uma ligação direta, $-NH-C(O)-$, ou $-NH-$;

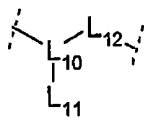
Q_1 é uma ligação direta;

25 G_1 é fenila, bifenila, isoquinolina, piridina, ou pirimidina; e

pelo menos um de R_1-R_4 é o grupo $-L_3-G_2-G_3$, em que

L_3 é $-C(O)-NH-$;

G_2 é



em que

L_{10} é definido conforme acima,

L_{11} é definido conforme acima, e

L_{12} é $-C(O)-NH-$; e

5 G_3 é selecionado do grupo que consiste em alquila, fenila, naftila, bifenila, alquileno-fenila, pirrol, imidazol, tetrazol, tiazol, 1,3,4-tiadiazol, pirimidina, piridina, benzimidazol, e benzotiazol, em que G_3 é opcionalmente substituído 1 a 7 vezes com um grupo selecionado do grupo

10 que consiste em

a) -halo;

b) -ciano;

c) -nitro;

d) -per-haloalquila;

15 e) $-R_{16}$;

f) $-L_4-R_{16}$;

g) $-L_4-Q_4-R_{16}$; e

h) $-Q_2-L_4-R_{16}$;

em que

20 R_{16} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquileno-arila;

Q_4 é selecionado do grupo que consiste em alquileno, alquenileno, e alquinileno;

25 L_4 é selecionado do grupo que consiste em $-CH_2-$, $-O-$, $-N(R_{18})-$, $-C(O)-$, $-CON(R_{18})-$, $-N(R_{18})C(O)-$, $-N(R_{18})CON(R_{19})-$, $-N(R_{18})C(O)O-$, $-OC(O)N(R_{18})-$, $-N(R_{18})SO_2-$, $-$

$\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{18})-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, e $-\text{N}(\text{R}_{18})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{19})-$;

em que

R_{18} e R_{19} são independentemente selecionados do grupo que consiste em: hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquileno-arila.

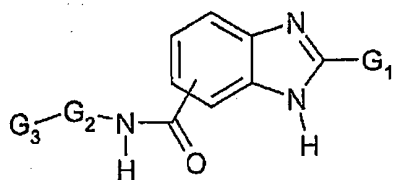
25. Composto da Fórmula (Ia), de acordo com a reivindicação 23, **CARACTERIZADO** pelo fato de que G_3 é imidazol ou benzimidazol.

26. Composto da Fórmula (Ia), de acordo com a reivindicação 24, **CARACTERIZADO** pelo fato de que G_3 é imidazol ou benzimidazol.

27. Composto da Fórmula (Ia), de acordo com a reivindicação 23, **CARACTERIZADO** pelo fato de que G_1 é isoquinolina.

28. Composto da Fórmula (Ia), de acordo com a reivindicação 24, **CARACTERIZADO** pelo fato de que G_1 é isoquinolina.

29. Composto da Fórmula (Ia), de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que tem a fórmula

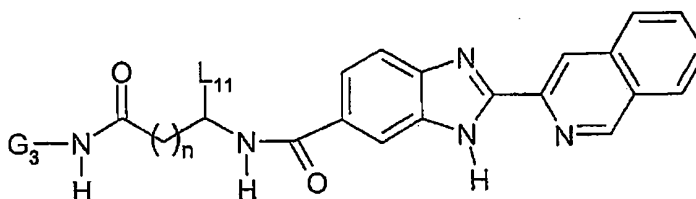


em que G_1 é 2-isoquinolin-3-ila ou piridin-2-ila não substituído; e

G_2 e G_3 formam em conjunto um grupo selecionado de fenila, isobutila, n-butila, 1H-imidazol-2-ila, [1,3,4]-

tiadiazol-2-ila, tiazol-2-ila, 1H-imidazol-2-ila, benzotiazol-2-ila, piridin-2-ila, piridin-3-ila, e 4-fenil-1H-imidazol-2-ila.

30. Composto da Fórmula (Ia), de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que tem a fórmula



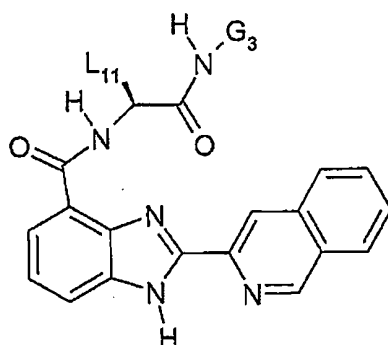
em que

L_{11} é 2,2-dimetil-propila, 2-cloro-benzila, 2-flúor-benzila, 2-fenil-etila, 3,4,5-triflúor-benzila, 3,5-diflúor-benzila, 3-cloro-benzila, 3-flúor-benzila, 3-flúor-fenila, 3-metóxi-fenila, 3-triflúor-metil-benzila, 4-cloro-benzila, 4-flúor-benzila, 4-metóxi-fenila, 4-metil-benzila, 4-fenil-benzila, benzila, butil-2-ila, isobutila, isopropila, ciclo-propila ou fenila,

n é 0 ou 1 e

G_3 é 1H-benzimidazol-2-ila, 1H-imidazol-2-ila, piridin-2-ila, ou tiazol-2-ila.

31. Composto da Fórmula (Ia), de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que tem a fórmula

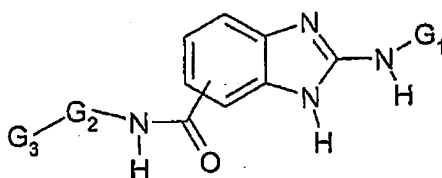


em que

L_{11} é benzila ou 3,5-difluór-benzila, e

G_3 é metila, isobutila, 1H-imidazol-2-ila, tiazol-2-ila, benzotiazol-2-ila, 1H-benzimidazol-2-ila, éster *terc*-butílico do ácido 2-metil-piperidino-1-carboxílico ou éster *terc*-butílico do ácido 3-metil-piperidino-1-carboxílico.

32. Composto da Fórmula (Ia), de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que tem a fórmula



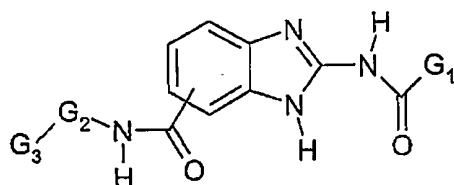
em que

G_1 é 2-isoquinolin-3-ila, 5-bromopiridin-2-ila, fenila ou piridin-2-ila não substituído;

G_2 e G_3 são tomados em conjunto para formar um grupo selecionado do grupo que consiste em (benzotiazol-2-il)metila, 1H-imidazol-2-ila, 2,4-dicloro-benzila, 2,5-dicloro-fenila, 3-hidróxi-propila, 3-*terc*-butil-fenila, 4'-bifenila, 4-cloro-fenila, 4-flúor-fenila, 4-metóxi-fenila, 4-metil-benzila, 4-fenóxi-fenila, 4-fenil-tiazol-2-ila, 4-*terc*-butil-benzila, benz-1H-imidazol-2-ila, benzotiazol-6-

ila, benzotiazol-2-ila, benzila, metila, fenila, piridin-2-ila e tiazol-2-ila.

33. Composto da Fórmula (Ia), de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que em a fórmula



5 G₁ é 1,5-dimetil-indol-2-ila, 1-benzil-indol-2-ila, 1H-imidazol-2-ila, 1H-indazolin-3-ila, 1H-indol-2-ila, 1-metil-Indazolin-3-ila, 1-metil-indol-2-ila, 1-n-propil-indol-2-ila, 2,4-diflúor-fenila, 2-cloro-fenila, 2-flúor-fenila, 2-isoquinolin-3-ila, 3,4-dimetoxifenila, 3-cloro-fenila, 3-flúor-fenila, 3-metóxi-4-flúor-fenila, 4'-bifenila, 4-flúor-benzila, 4-flúor-fenila, 4-isopropil-fenila, 4-metóxi-fenila, 4-nitro-fenila, 4-fenóxi-fenila, 4-terc-butil-fenila, 4-triflúor-metilfenila, 5-cloro-benzofuran-2-ila, 5-metil-indol-2-ila, 5-fenóxi-piridin-2-ila, 6,7-dimetóxi-2-isoquinolin-3-ila, benzofuran-2-ila, benzotiofeno-2-ila, furan-3-ila, naftalin-2-ila, fenila, quinolin-2-ila; e

10

15

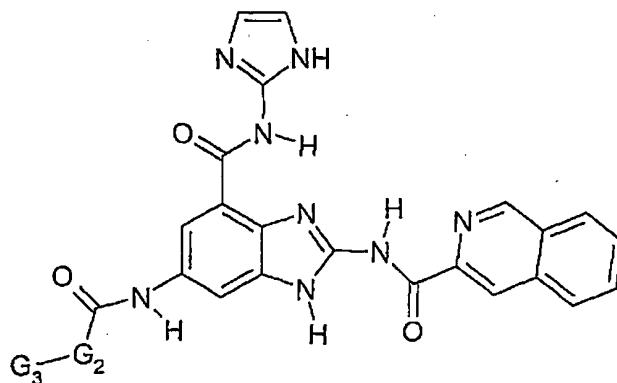
G₂ e G₃ são tomados em conjunto para formar um grupo selecionado do grupo que consiste em (1-metilbenzimidazol-2-il)metila, (1R)-fenil etila, (1S)-fenil etila, (5-metilfuran-2-il)-metila, (benzotiofeno-2-il)metila, (benzotiazol-2-il)metila, (tiofeno-2-il)etila, (tiofeno-2-il)metila, {1,3,4}-tiadiazol-2-ila, 1H-benzimidazol-2-ila, 1H-benzimidazol-2-ila, 1H-benzimidazol-2-ila, 1H-benzimidazol-2-il metila, 1H-imidazol-2-ila, 1H-

20

25

indazol-5-ila, 2-(1H-benzimidazol-2-il)-etila, 2,3,4,9-tetraidro-1H-beta-carbolin-2-ila, 2-fenóxi-fenila, 3-fenóxi-fenila, 4-fenóxi-fenila, 4-fenil-1H-imidazol-2-ila, benzotiazol-2-ila, benzila, etila, furan-2-il metila, fenetila, fenila, piridin-2-ila, piridin-3-ila, quinolin-3-ila, terc-butila, tiazol-2-ila, e tiazol-2-il-metila.

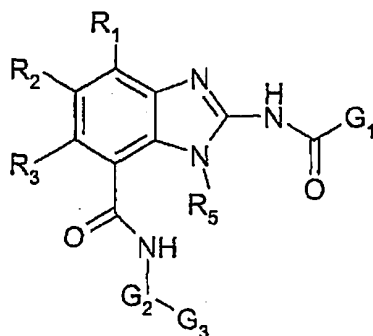
34. Composto da Fórmula (Ia), de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que tem a fórmula



em que

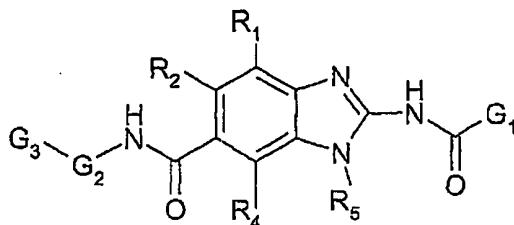
10 G_2 e G_3 são tomados em conjunto para formar um grupo selecionado do grupo que consiste em isopropila, isobutila e fenila.

35. Composto da Fórmula (Ia), de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que tem a fórmula



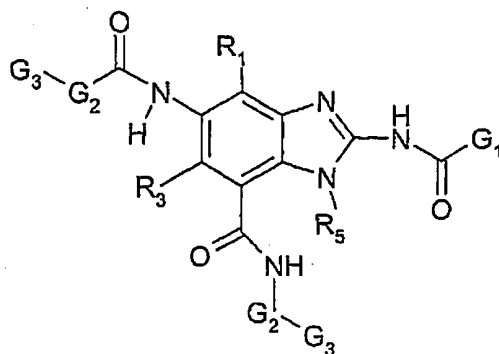
15 em que R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , G_1 , G_2 , e G_3 são conforme definido na reivindicação 22.

36. Composto da Fórmula (Ia), de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que tem a fórmula



em que R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , G_1 , G_2 , e G_3 são conforme definido na reivindicação 22.

5 37. Composto da Fórmula (Ia), de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que tem a fórmula



em que R_1 , R_3 , R_5 , G_1 , G_2 , e G_3 são conforme definido na reivindicação 22.

38. Composto da Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste em:

(4-Fenil-1H-imidazol-2-il)-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-4-carboxílico,

15 Isobutil-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-ácido carboxílico,

(1H-Benzimidazol-2-il)-amida do ácido 2-piridin-2-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,

(1H-Benzimidazol-2-il)-amida do ácido 2-naftalen-

2-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,

Isobutil-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-4-carboxílico,

5 Fenilamida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-4-carboxílico,

Butilamida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-4-carboxílico,

10 [1-Ciclopropil-2-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,

[1-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-ciclopentil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,

15 [2-(2-Flúor-fenil)-1S-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,

[1S-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-2-fenil-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,

20 [2-(2-Cloro-fenil)-1S-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,

[1-(2-Flúor-fenil)-2-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,

25 [1-Bifenil-4-il-2-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,

[2-(3,5-Diflúor-fenil)-1S-(1H-imidazol-2-

ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,

{1R-[(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-metil]-3-fenil-propil}-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-
5 5-carboxílico,

{2-Bifenil-4-il-1-[(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-metil]-etil}-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,

[2-(3-Flúor-fenil)-1S-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,
10

[2-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-1S-(4-metóxi-fenil)-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,

[2-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-1-fenil-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,
15

[2-(4-Cloro-fenil)-1S-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,

[1S-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-2-p-tolil-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,
20

[2-Fenil-1S-(tiazol-2-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,

[2-Fenil-1S-(piridin-2-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,
25

[1S-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-2-(3,4,5-triflúor-fenil)-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-

benzimidazolo-5-carboxílico,

[2-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-1-(3-metóxi-fenil)-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,

5 [1S-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-2-(3-triflúor-metil-fenil)-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,

[1S-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-3,3-dimetil-butil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-
10 carboxílico,

[1S-(1H-Benzimidazol-2-ilcarbamoil)-2-fenil-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,

[2-(4-Flúor-fenil)-1S-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-
15 carboxílico

[2-Bifenil-4-il-1-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,

20 [1S-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-3-metil-butil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,

[1S-(3-Flúor-fenil)-2-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-
25 carboxílico,

[1S-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-2-metil-butil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,

[1S-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-2-metil-propil]-
amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-
carboxílico,

[2-(3-Cloro-fenil)-1S-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-
5 etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-
carboxílico,

Éster metílico do ácido 3-(3,5-diflúor-fenil)-2S-
[(2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-4-carbonil)-amino]-
propiónico,

10 Ácido 3-(3,5-diflúor-fenil)-2S-[(2-isoquinolin-3-
il-1H-benzimidazolo-4-carbonil)-amino]-propiónico,

[2-(3,5-Diflúor-fenil)-1S-(1H-imidazol-2-
ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-
benzimidazolo-4-carboxílico,

15 [1S-(1H-Benzimidazol-2-ilcarbamoil)-2-fenil-etil]-
amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-4-
carboxílico

[2-(3,5-Diflúor-fenil)-1S-metilcarbamoil-etil]-
amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-4-
20 carboxílico,

Éster terc-butílico do ácido 2S-({2-[(2-
isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-4-carbonil)-amino]-3-
fenil-propionilamino}-metil)-piperidino-1-carboxílico,

[2-Fenil-1S-(tiazol-2-ilcarbamoil)-etil]-amida do
25 ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-4-carboxílico,

(1S-Isobutil-carbamoil-2-fenil-etil)-amida do áci-
do 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-4-carboxílico,

Éster terc-butílico do ácido 3-({2S-[(2-

isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-4-carbonil)-amino]-3-fenil-propionilamino)-metil)-piperidino-1-carboxílico,

[1S-(Benzotiazol-2-ilcarbamoil)-2-fenil-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-4-carboxílico,

(1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-(isoquinolin-3-ilamino)-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

(1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-(isoquinolin-3-ilamino)-3H-benzimidazolo-5-carboxílico,

10 (4-Flúor-fenil)-amida do ácido 2-(isoquinolin-3-ilamino)-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

Fenilamida do ácido 2-(isoquinolin-3-ilamino)-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

15 (1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-(piridin-2-ilamino)-3H-benzimidazolo-5-carboxílico,

(4-Cloro-fenil)-amida do ácido 2-(isoquinolin-3-ilamino)-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

(4-Metóxi-fenil)-amida do ácido 2-(isoquinolin-3-ilamino)-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

20 Benzilamida do ácido 2-(isoquinolin-3-ilamino)-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

(1H-Benzimidazol-2-il)-amida do ácido 2-(piridin-2-ilamino)-3H-benzimidazolo-5-carboxílico,

25 (3-Hidróxi-propil)-amida do ácido 2-(isoquinolin-3-ilamino)-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

Metilamida do ácido 2-(isoquinolin-3-ilamino)-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

[7-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-

il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

(1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-(4-cloro-benzoilamino)-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

[7-(1H-Benzimidazol-2-ilcarbamoil)-1H-

5 benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

[7-(Benzotiazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

[7-([1,3,4]Tiadiazol-2-ilcarbamoil)-1H-

10 benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

[4-(Piridin-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

[4-(Piridin-3-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-

15 amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

(1H-Benzimidazol-2-il)-amida do ácido 2-[(1H-indol-2-carbonil)-amino]-1H-benzimidazolo-4-carboxílico,

[5-(1H-Benzimidazol-2-ilcarbamoil)-1H-

20 benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

[4-(1H-Indazol-5-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

[4-(Quinolin-3-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

25 [5-(Benzotiazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

[5-(Tiazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

(1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-benzoilamino-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

{4-[(Furan-2-ilmetil)-carbamoil]-1H-benzimidazol-2-il}-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

5 [4-(2-Fenóxi-fenilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

[4-(3-Fenóxi-fenilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

10 [4-(4-Fenóxi-fenilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

[4-(1S-Fenil-etilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

[4-(1S-Fenil-etilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

15 (1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-[(benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-amino]-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

(1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-[(naftaleno-2-carbonil)-amino]-1H-benzimidazolo-4-carboxílico,

20 (1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-1H-benzimidazolo-4-carboxílico,

(1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-[(1H-indol-2-carbonil)-amino]-1H-benzimidazolo-4-carboxílico,

25 (1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-(3,5-diflúor-benzoilamino)-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

(1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-(4-flúor-benzoilamino)-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

[4-(2-tiofen-2-il-etilcarbamoil)-1H-benzimidazol-

2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

(7-Fenilcarbamoil-1H-benzimidazol-2-il)-amida do
ácido isoquinolino-3-carboxílico,

{4-[(5-Metil-furan-2-ilmetil)-carbamoil]-1H-
5 benzimidazol-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-
carboxílico,

(7-Benzilcarbamoil-1H-benzimidazol-2-il)-amida do
ácido isoquinolino-3-carboxílico,

{4-[(Tiofen-2-ilmetil)-carbamoil]-1H-benzimidazol-
10 2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

(7-Fenetilcarbamoil-1H-benzimidazol-2-il)-amida do
ácido isoquinolino-3-carboxílico,

(7-Etilcarbamoil-1H-benzimidazol-2-il)-amida do
ácido isoquinolino-3-carboxílico,

15 (7-terc-Butilcarbamoil-1H-benzimidazol-2-il)-amida
do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

(1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-[(benzofurano-
2-carbonil)-amino]-1H-benzimidazolo-4-carboxílico,

{4-(1,3,4,9-Tetraidro-beta-carbolin-2-carbonil)-
20 1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-
carboxílico,

{4-[(Benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-carbamoil]-1H-
benzimidazol-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-
carboxílico,

25 {4-[(Benzotiazol-2-ilmetil)-carbamoil]-1H-
benzimidazol-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-
carboxílico,

{4-[(1-Metil-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-

carbamoil]-1H-benzimidazol-2-il}-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

{4-[2-(1H-Benzimidazol-2-il)-etilcarbamoil]-1H-benzimidazol-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

(1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-[2-(4-flúor-fenil)-acetilamino]-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

(1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-(4-flúor-3-metóxi-benzoilamino)-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

10 (1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-(3,4-dimetóxi-benzoilamino)-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

{4-[(Tiazol-2-ilmetil)-carbamoil]-1H-benzimidazol-2-il}-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

{4-[(1H-Benzimidazol-2-ilmetil)-carbamoil]-1H-benzimidazol-2-il}-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

(1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-(4-trifluormetil-benzoilamino)-1H-benzimidazolo-4-carboxílico,

20 (1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-(4-fenóxi-benzoilamino)-1H-benzimidazolo-4-carboxílico,

[7-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido quinolino-3-carboxílico,

[7-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido quinolino-2-carboxílico,

25 (1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-[(furano-3-carbonil)-amino]-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

(1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-(4-terc-butil-benzoilamino)-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

(1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-(4-nitro-benzoilamino)-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

(1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-(4-metóxi-benzoilamino)-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

5 (1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-[(1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

(1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-(4-isopropil-benzoilamino)-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

10 (1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-(3-flúor-benzoilamino)-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

(1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-(2-flúor-benzoilamino)-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

(1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-[(5-cloro-benzofurano-2-carbonil)-amino]-1H-benzimidazolo-4-

15 carboxílico,

[7-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido 6,7-dimetóxi-isoquinolino-3-carboxílico,

[7-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido 6,7-dimetóxi-isoquinolino-3-carboxílico,

20 (1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-(2-cloro-benzoilamino)-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

[7-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido 1H-indazolo-3-carboxílico,

25 (1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-[(1-metil-1H-indol-2-carbonil)-amino]-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

[7-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido 1-metil-1H-indazolo-3-carboxílico,

[4-(5-Fenil-1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-

benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

(1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-[(5-metil-1H-indol-2-carbonil)-amino]-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

5 (1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-[(6-fenóxi-piridin-2-carbonil)-amino]-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

(1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-[(1-benzil-1H-indol-2-carbonil)-amino]-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

10 (1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-[(1-propil-1H-indol-2-carbonil)-amino]-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

(1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-[(1,5-dimetil-1H-indol-2-carbonil-amino)-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

[4-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-6-nitro-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

15 [6-Amino-4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

[4-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-6-isobutirilamino-20 1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

[6-Benzoilamino-4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

25 [4-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-6-(3-metil-butirilamino)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico, e

[7-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-5-fenilacetilamino-

1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico.

39. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um composto da Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, ou um sal, éster ou promedicamento seu farmacêuticamente aceitável.

40. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 39, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende ainda um veículo, excipiente, diluente farmacêuticamente aceitável ou mistura deles.

41. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 39, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende ainda um ou mais agentes terapêuticos selecionados do grupo que consiste em:

agentes anti-Alzheimer, outros inibidores de beta-secretase, inibidores de gama-secretase, inibidores de HMG-CoA reductase, medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (NSAIDs) incluindo ibuprofen, naproxen, diclofenac, antagonistas de receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), tais como memantina, inibidores de colinesterase tais como galantamina, rivastigmina, donepezil, e tacrina, vitamina E, antagonistas de receptor de CB-1 ou agonistas inversos de receptor de CB-1, antibióticos tais como doxiciclina e rifampina, agentes que se ligam a A β o que induzem anticorpos que se ligam a A β , anticorpos anti-A β , vacinas contra A β , antagonistas de interação com ligante RAGE/RAGE, e outros medicamentos que afetam receptores ou enzimas que ou aumentam a eficácia, segurança, conveniência ou reduzem efeitos colate-

rais indesejáveis ou toxicidade do composto da Fórmula (I).

42. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 39, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o composto da Fórmula (I) se encontra presente numa quantidade terapêuticamente efetiva.

43. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 42, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a quantidade terapêuticamente efetiva é uma quantidade capaz de inibir a interação de BACE com os seus ligantes fisiológicos.

44. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 42, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a quantidade terapêuticamente efetiva da Fórmula (I) inibe de preferência a interação de BACE com os seus ligantes fisiológicos em relação à interação de outras secretases com os seus ligantes fisiológicos.

45. Método, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende: a administração a um paciente de um composto da Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, ou de um sal, éster ou promedicamento seu farmacêuticamente aceitável.

46. Método para a inibição da interação de BACE com os seus ligantes fisiológicos, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende: a administração a um paciente de um composto da Fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, ou de um sal, éster ou promedicamento seu farmacêuticamente aceitável.

47. Método para aumentar a via α -secretora em um paciente, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende: a administração a um paciente de um composto da Fórmula (I) de a-

cordo com a reivindicação 1, ou de um sal, éster ou promedicamento seu farmacêuticamente aceitável.

48. Método de tratamento ou prevenção de uma doença mediada por BACE, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende: a administração a um paciente de uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto da Fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1 ou de um sal, éster ou promedicamento seu farmacêuticamente aceitável.

49. Método para o tratamento de um distúrbio ou condição selecionado de doença de Alzheimer, lesão cognitiva leve, síndrome de Down, Hemorragia Cerebral Hereditária com Amiloidose do Tipo Holandês, angiopatia cerebral amilóide, demência degenerativa, tipo de doença de Alzheimer de corpo de Lewy difuso ou doenças amilóides centrais ou periférica, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende: a administração a um paciente de uma quantidade de um composto da Fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, ou de um sal, éster ou promedicamento seu farmacêuticamente aceitável, que é efetivo no tratamento do distúrbio ou condição.

50. Método para o tratamento de um distúrbio ou condição, em que o distúrbio ou condição que estiver sendo tratado é uma demência do tipo de Alzheimer e é selecionado do grupo que consiste em demência do tipo de Alzheimer de aparecimento precoce sem complicações, demência do tipo de Alzheimer de aparecimento precoce com alucinações, demência do tipo de Alzheimer de aparecimento precoce com humor deprimido, demência do tipo de Alzheimer de aparecimento tardio sem complicações, demência do tipo de Alzheimer de apa-

recimento tardio com alucinações e demência do tipo de Alzheimer de aparecimento tardio com humor deprimido, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende: a administração a um paciente de uma quantidade do composto da Fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, ou de um sal, éster ou promedicamento seu farmacologicamente aceitável, que é efetiva no tratamento de tal distúrbio ou condição.

51. Método para o tratamento de uma ou mais condições associadas com acúmulo de placa, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende: a administração a um paciente de uma quantidade efetiva de um composto da Fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, ou um sal, éster ou promedicamento seu farmacologicamente aceitável.

52. Método, de acordo com a reivindicação 51, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a administração do composto da Fórmula (I) reduz a taxa de formação de emaranhado neurofibrilar no paciente.

53. Método, de acordo com a reivindicação 51, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a administração do composto da Fórmula (I) reduz a taxa de acúmulo de placa no paciente.

54. Método, de acordo com a reivindicação 45, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto da Fórmula (I) é administrado em combinação com um agente terapêutico selecionado do grupo que consiste em agentes anti-Alzheimer, outros inibidores de beta-secretase, inibidores de gama-secretase, inibidores de HMG-CoA reductase, medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (NSAIDs) incluindo ibuprofen, naproxen, diclofenac, antagonistas de receptor de N-

metil-D-aspartato (NMDA), tais como memantina, inibidores de colinesterase tais como galantamina, rivastigmina, donepezil, e tacrina, vitamina E, antagonistas de receptor de CB-1 ou agonistas inversos de receptor de CB-1, antibióticos tais
5 como doxiciclina e rifampina, agentes que se ligam a A β ou que induzem anticorpos que se ligam a A β , anticorpos anti-A β , vacinas contra A β , antagonistas de interação com ligante RAGE/RAGE, e outros medicamentos que afetam receptores ou enzimas que ou aumentam a eficácia, segurança, conveniência
10 ou reduzem efeitos colaterais indesejáveis ou toxicidade do composto da Fórmula (I).

55. Método, de acordo com a reivindicação 45, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto da Fórmula (I) é administrado a um nível de dosagem de aproximadamente 0,01 a
15 1000 mg/kg de peso corporal do paciente que estiver sendo tratado.

56. Método, de acordo com a reivindicação 45, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto da Fórmula (I) é administrado em forma de uma composição farmacêutica.

20 57. Método, de acordo com a reivindicação 56, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a composição farmacêutica compreende ainda um veículo, excipiente diluente farmacêuticamente aceitável ou uma mistura deles.

RESUMO

"DERIVADOS DE BENZAZOL, COMPOSIÇÕES E MÉTODOS DE
USO COMO INIBIDORES DE B-SECRETASE"

A presente invenção é voltada a compostos de benzazol que inibem a enzima clivadora de proteína precursora amilóide de sítio β (BACE), compostos estes que podem ser úteis no tratamento ou prevenção de doenças em que BACE está envolvida, tais como a doença de Alzheimer. A invenção é também voltada para composições farmacêuticas que compreendem tais compostos e ao uso destes compostos e composições na prevenção ou tratamento de tais doenças em que BACE está envolvida.

- c) -nitro;
- d) -peraloalquila;
- e) -R₈;
- f) -L₂-R₈;
- 5 g) -L₂-Q₂-R₈; e
- h) -Q₂-L₂-R₈;

em que

R₈ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, -alquila, -arila, e alquilenarila;

10 Q₂ é selecionado do grupo que consiste em uma ligação direta, alquilenarila, alquilenarila, e alquilenarila;

L₂ é selecionado do grupo que consiste em uma ligação direta, -CH₂-, -O-, -N(R₉)-, -C(O)-, -CON(R₉)-,
-N(R₉)C(O)-, -N(R₉)CON(R₁₀)-, -N(R₉)C(O)O-, -OC(O)N(R₉)-,
15 -N(R₉)SO₂-, -SO₂N(R₉)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -S-, -S(O)-,
-S(O)₂-, e -N(R₉)SO₂N(R₁₀)-,

em que R₉ e R₁₀ são independentemente selecionados do grupo que consiste em: -hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquilenarila; ou então R₉ e R₁₀ são tomados, em conjunto
20 com os átomos aos quais estão ligados, para formar um anel heterocíclico de 5 a 7 membros contendo 0-2 heteroátomos adicionais independentemente selecionados de oxigênio, nitrogênio, e enxofre;

G₆ é hidrogênio

25 em que G₆ é opcionalmente substituído 1 a 7 vezes, sendo os substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em:

- a) -halo;

- b) -ciano;
- c) -nitro;
- d) -peraloalquila;
- e) $-R_{108}$;
- 5 f) $-L_{102}-R_{108}$;
- g) $-L_{102}-Q_{102}-R_{108}$; e
- h) $-Q_{102}-L_{102}-R_{108}$;

em que

R_{108} é selecionado do grupo que consiste em hidro-
10 gênio, -alquila, -arila, e alquilen-arila;

Q_{102} é selecionado do grupo que consiste em uma
ligação direta, alquilen, alquilenileno, e alquinileno;

L_{102} é selecionado do grupo que consiste em uma
ligação direta, $-CH_2-$, $-O-$, $-N(R_{109})-$, $-C(O)-$, $-CON(R_{109})-$,
15 $-N(R_{109})C(O)-$, $-N(R_{109})CON(R_{110})-$, $-N(R_{109})C(O)O-$, $-OC(O)N(R_{109})-$,
 $-N(R_{109})SO_2-$, $-SO_2N(R_{109})-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-S-$, $-S(O)-$,
 $-S(O)_2-$, e $-N(R_{109})SO_2N(R_{110})-$,

em que R_{109} e R_{110} são independentemente selecio-
nados do grupo que consiste em: -hidrogênio, -alquila,
20 -arila, e -alquilen-arila; ou então R_{109} e R_{110} são tomados,
em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, para
formar um anel heterocíclico de 5 a 7 membros contendo 0-2
heteroátomos adicionais independentemente selecionados de
oxigênio, nitrogênio, e enxofre;

25 R_1 , R_2 , R_3 , e R_4 são independentemente selecionados
do grupo que consiste em

- a) $-H$;
- b) $-NH_2$;

- e) -nitro;
- f) -OH;
- g) -haloalquila;
- h) -peraloalquila;
- 5 i) -R₁₆,
- j) -L₄-R₁₆;
- k) -L₄-Q₄-R₁₆; e
- l) -Q₄-L₄-R₁₆;

em que

10 R₁₆ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, -alquila, -cicloalquila, -arila, -heterociclila, -heteroarila, e -alquileno-arila;

Q₄ é selecionado do grupo que consiste em ligação direta, alquileno, alquenileno, e alquinileno;

15 L₄ é selecionado do grupo que consiste em ligação direta, -CH₂-, -O-, -N(R₁₈)-, -C(O)-, -CON(R₁₈)-, -N(R₁₈)C(O)-, -N(R₁₈)CON(R₁₉)-, -N(R₁₈)C(O)O-, -OC(O)N(R₁₈)-, -N(R₁₈)SO₂-, -SO₂N(R₁₈)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, e -N(R₁₈)SO₂N(R₁₉)-;

20 em que

R₁₈ e R₁₉ são independentemente selecionados do grupo que consiste em: -hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquileno-arila;

25 G₈ é selecionado do grupo que consiste em grupo alquila, cicloalquila, heterociclila, arila, heteroarila, arilcicloalquila fundido, cicloalquilarila fundido, cicloalquil-heteroarila fundido, heterociclilarila fundido, e heterociclil-heteroarila fundido, em que G₈ pode ser opcio-

nalmente substituído 1 a 7 vezes, sendo os substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em:

- a) -halo;
- b) $-\text{NH}_2$;
- 5 c) -carbóxi;
- d) -ciano;
- e) -nitro;
- f) $-\text{OH}$;
- g) -haloalquila;
- 10 h) -peraloalquila;
- i) $-\text{R}_{116}$;
- j) $-\text{L}_{114}-\text{R}_{116}$;
- k) $-\text{L}_{114}-\text{Q}_{114}-\text{R}_{116}$; e
- l) $-\text{Q}_{114}-\text{L}_{114}-\text{R}_{116}$;

15 em que

R_{116} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, -alquila, -cicloalquila, -arila, -heterociclila, -heteroarila, e -alquileno-arila;

20 Q_{114} é selecionado do grupo que consiste em ligação direta, alquileno, alquenileno, e alquinileno;

L_{114} é selecionado do grupo que consiste em ligação direta, $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}_{118})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CON}(\text{R}_{118})-$, $-\text{N}(\text{R}_{118})\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}_{118})\text{CON}(\text{R}_{119})-$, $-\text{N}(\text{R}_{118})\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{118})-$, $-\text{N}(\text{R}_{118})\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{118})-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$,
 25 $-\text{S}(\text{O})_2-$, e $-\text{N}(\text{R}_{118})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{119})-$;

em que

R_{118} e R_{119} são independentemente selecionados do grupo que consiste em: -hidrogênio, -alquila, -arila, e

-alquilenno-arila; em que os grupos alquila, cicloalquila, heterociclila, arila, heteroarila, arilciclo-alquila fundido, cicloalquilarila fundido, cicloalquil-heteroarila fundido, heterocicllilarila fundido, e heterocicllil-heteroarila fundido
 5 em R₁ a R₁₁₉, L₁ a L₁₁₄, G₁ a G₁₈ e Q₁ a Q₁₁₄ podem ser opcionalmente substituídos 1-4 vezes com um substituinte selecionado do grupo que consiste em:

- a) -H;
- b) -halo;
- 10 c) -hidroxila;
- d) -amino;
- e) -ciano;
- f) -carbamoíla;
- g) -carboxila;
- 15 h) -Z-alquila;
- i) -Z-haloalquila;
- j) -Z-peraloalquila;
- k) -Z-arila;
- l) -Z-alquilenno-arila;
- 20 m) -Z-cicloalquila;
- n) -Z-alquilenno-cicloalquila;
- o) -Z-heterociclila;
- p) -Z-alquilenno-heterociclila;
- q) -Z-heteroarila; e
- 25 r) -Z-alquilenno-heteroarila;

em que Z é selecionado do grupo que consiste em uma ligação direta, -CH₂-, -O-, -N(H)-, -S-, SO₂-, -CON(H)-, -NHC(O)-, -NHCON(H)-, -NHSO₂-, -SO₂N(H)-, -C(O)-O-, -NHSO₂NH-,

heteroarila fundido, em que G_1 é opcionalmente substituído 1 a 7 vezes, em que os substituintes são independentemente selecionados do grupo que consiste em:

- a) -halo;
- 5 b) -ciano;
- c) -nitro;
- d) -peraloalquila;
- e) - R_8 ;
- f) - L_2-R_8 ;
- 10 g) - $L_2-Q_2-R_8$; e
- h) - $Q_2-L_2-R_8$;

em que

R_8 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, -alquila, -arila, e alquileno-arila;

15 Q_2 é selecionado do grupo que consiste em a alquilenos, alquenileno, e alquinileno;

L_2 é selecionado do grupo que consiste em a - CH_2 -, -O-, - $N(R_9)$ -, -C(O)-, -CON(R_9)-, - $N(R_9)C(O)$ -, - $N(R_9)CON(R_{19})$ -, - $N(R_9)C(O)O$ -, -OC(O) $N(R_9)$ -, - $N(R_9)SO_2$ -, - $SO_2N(R_9)$ -, -C(O)-O-,
20 -O-C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, e - $N(R_9)SO_2N(R_{10})$ -,

em que R_9 e R_{10} são independentemente selecionados do grupo que consiste em: hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquileno-arila;

R_1 , R_2 , R_3 , e R_4 são independentemente selecionados
25 do grupo que consiste em

- a) -H;
- b) -alquila;
- c) -arila;

vezes, sendo os substituintes são independentemente selecionados do grupo que consiste em:

- a) -halo;
- b) -ciano;
- 5 c) -nitro;
- d) -peraloalquila;
- e) $-R_{16}$;
- f) $-L_4-R_{16}$;
- g) $-L_4-Q_4-R_{16}$;
- 10 h) $-Q_4-L_4-R_{16}$;

em que

R_{16} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquileno-arila;

Q_4 é selecionado do grupo que consiste em
15 -alquileno, -alquenileno, e -alquinileno;

L_4 é selecionado do grupo que consiste em $-CH_2-$,
-O-, $-N(R_{18})-$, $-C(O)-$, $-CON(R_{18})-$, $-N(R_{18})C(O)-$,
-N(R₁₈)CON(R₁₉)-, $-N(R_{18})C(O)O-$, $-OC(O)N(R_{18})-$, $-N(R_{18})SO_2-$,
-SO₂N(R₁₈)-, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, e
20 $-N(R_{18})SO_2N(R_{19})-$;

em que

R_{18} e R_{19} são independentemente selecionados do grupo que consiste em: -hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquileno-arila; e

25 em que pelo menos um de R_1-R_4 é o grupo $-L_3-G_2-G_3$; e
 R_5 é selecionado do grupo que consiste em:

- a) -hidrogênio; e
- b) -alquila; e

b) $-C(O)NH-$; e

c) $-NH-G_2$ é uma ligação direta, ou alquilenos; e

G_3 é selecionado do grupo que consiste em alquila, fenila, naftila, bifenila, alquilenos-fenila, pirrol, tiofeno, indol, imidazol, tetrazol, tiazol, 1,3,4-tiadiazol, pirimidina, piridina, benzimidazol, e benzotiazol, em que G_3 é opcionalmente substituído 1 a 7 vezes com um grupo selecionado do grupo que consiste em:

a) $-halo$;

10 b) $-ciano$;

c) $-nitro$;

d) $-peraloalquila$;

e) $-R_{16}$;

f) $-L_4-R_{16}$;

15 g) $-L_4-Q_4-R_{16}$; e

h) $-Q_2-L_4-R_{16}$;

em que

R_{16} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, $-alquila$, $-arila$, e $-alquilenos-arila$;

20 Q_4 é selecionado do grupo que consiste em alquilenos, alquenilenos, e alquinilenos;

L_4 é selecionado do grupo que consiste em $-CH_2-$, $-O-$, $-N(R_{18})-$, $-C(O)-$, $-CON(R_{18})-$, $-N(R_{18})C(O)-$, $-N(R_{18})CON(R_{19})-$, $-N(R_{18})C(O)O-$, $-OC(O)N(R_{18})-$, $-N(R_{18})SO_2-$, $-SO_2N(R_{18})-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, e $-N(R_{18})SO_2N(R_{19})-$;

em que

R_{18} e R_{19} são independentemente selecionados do

grupo que consiste em: hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquilenarila.

Em uma outra modalidade do composto da Fórmula (Ia),

L_1 é uma ligação direta, $-NH-C(O)-$, ou $-NH-$;

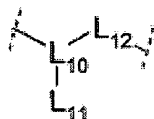
5 Q_1 é uma ligação direta;

G_1 é fenila, bifenila, isoquinoíla, piridina, ou pirimidina; e

pelo menos um de R_1-R_4 é o grupo $-L_3-G_2-G_3$, em que

L_3 é $-C(O)-NH-$;

10 G_2 é



em que

L_{10} é definido conforme acima,

L_{11} é definido conforme acima, e

15 L_{12} é $-C(O)-NH-$; e

G_3 é selecionado do grupo que consiste em alquila, fenila, naftila, bifenila, alquilenarila, pirrol, imidazol, tetrazol, tiazol, 1,3,4-tiadiazol, pirimidina, piridina, benzimidazol, e benzotiazol, em que G_3 é opcio-

20 nalmente substituído 1 a 7 vezes com um grupo selecionado do grupo que consiste em

a) -halo;

b) -ciano;

c) -nitro;

25 d) -peraloalquila;

e) $-R_{16}$;

f) $-L_4-R_{16}$;

heteroarila fundido, heterociclilarila fundido, e heterociclil-heteroarila fundido, em que G_3 é opcionalmente substituído 1 a 7 vezes, sendo os substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em:

- 5 a) -halo;
 b) -ciano;
 c) -nitro;
 d) -peraloalquila;
 e) $-R_{16}$;
 10 f) $-L_4-R_{16}$;
 g) $-L_4-Q_4-R_{16}$; e
 h) $-Q_4-L_4-R_{16}$;

em que

R_{16} é selecionado do grupo que consiste em
 15 hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquileno-arila;

Q_4 é selecionado do grupo que consiste em alquileno, alquenileno, e alquinileno;

L_4 é selecionado do grupo que consiste em $-CH_2-$,
 $-O-$, $-N(R_{18})-$, $-C(O)-$, $-CON(R_{18})-$, $-N(R_{18})C(O)-$,
 20 $-N(R_{18})CON(R_{19})-$, $-N(R_{18})C(O)O-$, $-OC(O)N(R_{18})-$, $-N(R_{18})SO_2-$,
 $-SO_2N(R_{18})-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, e
 $-N(R_{18})SO_2N(R_{19})-$;

em que

R_{18} e R_{19} são independentemente selecionados do
 25 grupo que consiste em: -hidrogênio, -alquila, -arila, e
 -alquileno-arila; e R_5 é selecionado do grupo que consiste em:

- a) -hidrogênio; e
 b) -alquila; e

fenila, naftila, bifenila, alquilenofenila, pirrol, tiofeno, indol, imidazol, tetrazol, tiazol, 1,3,4-tiadiazol, pirimidina, piridina, benzimidazol, e benzotiazol, em que G_3 é opcionalmente substituído 1 a 7 vezes com um grupo

5 selecionado do grupo que consiste em a:

- a) -halo;
- b) -ciano;
- c) -nitro;
- d) -peraloalquila;
- 10 e) $-R_{16}$;
- f) $-L_4-R_{16}$;
- g) $-L_4-Q_4-R_{16}$; e
- h) $-Q_2-L_4-R_{16}$;

em que

15 R_{16} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquilenoarila;

Q_4 é selecionado do grupo que consiste em -alquilenofenilo, -alquilenileno, e -alquilenileno;

20 L_4 é selecionado do grupo que consiste em $-CH_2-$, $-O-$, $-N(R_{18})-$, $-C(O)-$, $-CON(R_{18})-$, $-N(R_{18})C(O)-$, $-N(R_{18})CON(R_{19})-$, $-N(R_{18})C(O)O-$, $-OC(O)N(R_{18})-$, $-N(R_{18})SO_2-$, $-SO_2N(R_{18})-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, e $-N(R_{18})SO_2N(R_{19})-$;

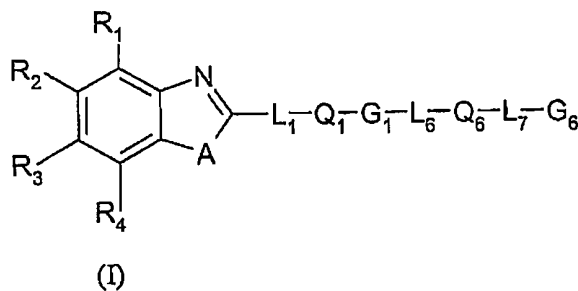
em que

25 R_{18} e R_{19} são independentemente selecionados do grupo que consiste em: hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquilenoarila.

Nos compostos da Fórmula (I), deve ficar subenten-

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de apresenta a Fórmula (I)



em que

5 A é -O-, -S-, ou -N(R₅)-,

em que R₅ é selecionado do grupo que consiste em:

- a) -hidrogênio;
- b) -alquila;
- c) -arila;
- 10 d) -heteroarila;
- e) -cicloalquila;
- f) -heterociclila;
- g) -alquileno-arila;
- h) -alquileno-heteroarila;
- 15 i) -alquileno-cicloalquila; e
- j) -alquileno-heterociclila;

L₁, L₆, e L₇ são independentemente selecionados do grupo que consiste em:

20 uma ligação direta, -CH₂-, -O-, -N(R₆)-, -C(O)-, -CON(R₆)-, -N(R₆)C(O)-, -N(R₆)CON(R₇)-, -N(R₆)C(O)O-, -OC(O)N(R₆)-, -N(R₆)SO₂-, -SO₂N(R₆)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, e -N(R₆)SO₂N(R₇)-,

em que R₆ e R₇ são independentemente selecionados

do grupo que consiste em: -hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquileno-arila;

Q_1 e Q_6 são independentemente selecionados do grupo que consiste em ligação direta, alquileno, alquenileno, e alquinileno;

G_1 é selecionado do grupo que consiste em: heterociclileno, cicloalquileno, heterociclileno, arileno, heteroarileno, arilcicloalquileno fundido, cicloalquil-arileno fundido, cicloalquil-heteroarileno fundido, heterociclil-arileno fundido, e heterociclil-heteroarileno fundido, em que G_1 pode ser opcionalmente substituído 1 a 7 vezes, sendo os substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em:

- a) -halo;
- b) -ciano;
- c) -nitro;
- d) -peraloalquila;
- e) $-R_8$;
- f) $-L_2-R_8$;
- g) $-L_2-Q_2-R_8$; e
- h) $-Q_2-L_2-R_8$;

em que

R_8 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, -alquila, -arila, e alquileno-arila;

Q_2 é selecionado do grupo que consiste em uma ligação direta, alquileno, alquenileno, e alquinileno;

L_2 é selecionado do grupo que consiste em uma ligação direta, $-CH_2-$, $-O-$, $-N(R_9)-$, $-C(O)-$, $-CON(R_9)-$, -

$N(R_9)C(O)-$, $-N(R_9)CON(R_{10})-$, $-N(R_9)C(O)O-$, $-OC(O)N(R_9)-$, $-N(R_9)SO_2-$, $-SO_2N(R_9)-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, e $-N(R_9)SO_2N(R_{10})-$,

em que R_9 e R_{10} são independentemente selecionados do grupo que consiste em: -hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquileno-arila; ou então R_9 e R_{10} são tomados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados para formar um anel heterocíclico de 5 a 7 membros contendo de 0-2 heteroátomos adicionais independentemente selecionados de oxigênio, nitrogênio, e enxofre;

G_6 é selecionado do grupo que consiste em: hidrogênio, grupo heterociclila, cicloalquila, arila, heteroarila, arila-cicloalquila fundido, cicloalquila-arila fundido, cicloalquila-heteroarila fundido, heterocicloarila fundido, e heterociclila-heteroarila fundido,

em que G_6 é opcionalmente substituído de 1 a 7 vezes, sendo os substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em:

- a) -halo;
- b) -ciano;
- c) -nitro;
- d) -peraloalquila;
- e) $-R_{108}$;
- f) $-L_{102}-R_{108}$;
- g) $-L_{102}-Q_{102}-R_{108}$; e
- h) $-Q_{102}-L_{102}-R_{108}$;

em que

R_{108} é selecionado do grupo que consiste em

hidrogênio, -alquila, -arila, e alquilen-arila;

Q_{102} é selecionado do grupo que consiste em uma ligação direta, alquilen, alquilenileno, e alquilenileno;

L_{102} é selecionado do grupo que consiste em uma
 5 ligação direta, $-CH_2-$, $-O-$, $-N(R_{109})-$, $-C(O)-$, $-CON(R_{109})-$, $-N(R_{109})C(O)-$, $-N(R_{109})CON(R_{110})-$, $-N(R_{109})C(O)O-$, $-OC(O)N(R_{109})-$, $-N(R_{109})SO_2-$, $-SO_2N(R_{109})-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, e $-N(R_{109})SO_2N(R_{110})-$,

em que R_{109} e R_{110} são independentemente
 10 selecionados do grupo que consiste em: -hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquilen-arila; ou então R_{109} e R_{110} são tomados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados para formar um anel heterocíclico de 5 a 7 membros contendo de 0-2 heteroátomos adicionais independentemente
 15 selecionados de oxigênio, nitrogênio, e enxofre;

R_1 , R_2 , R_3 , e R_4 são independentemente selecionados do grupo que consiste em

- a) $-H$;
- b) $-NH_2$;
- 20 c) -carbóxi;
- d) -ciano;
- e) -halogênio;
- f) -nitro;
- g) $-OH$
- 25 h) -alquila;
- i) -arila;
- j) -alquilen-arila;
- k) -K-alquila;

l) -K-arila;

m) -K-alquileno-arila;

n) -L₃-G₂-G₃; e

o) -L₈-Q₈-L₉-G₈-L₁₈-Q₁₈-L₁₉-G₁₈;

5 em que pelo menos um de R₁, R₂, R₃, e R₄ é diferente de hidrogênio;

e em que

K é selecionado do grupo que consiste em: -C(O)-O-,
 , -O-C(O)-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -SO₂-, -SO₂-NH-, -NH-SO₂-,
 10 e -C(O)-;

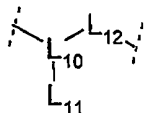
Q₈ e Q₁₈ são independentemente selecionados do grupo que consiste em uma ligação direta, alquileno, alquenileno, e alquinileno;

L₃, L₈, L₉, L₁₈, e L₁₉ são independentemente
 15 selecionados do grupo que consiste em: uma ligação direta, -CH₂-, -O-, -N(R₂₆)-, -C(O)-, -CON(R₂₆)-, -N(R₂₆)C(O)-, -N(R₂₆)CON(R₂₇)-, -N(R₂₆)C(O)O-, -OC(O)N(R₂₆)-, -N(R₂₆)SO₂-, -SO₂N(R₂₆)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R₂₆)SO₂N(R₂₇)-, -C(O)-N(R₂₆)-C(=NH)-N(R₂₇)-, e -C(O)-N(R₂₆)-
 20 N(R₂₇)-

em que R₂₆ e R₂₇ são independentemente selecionados do grupo que consiste em: hidrogênio, -alquila, -arila, -alquileno-arila, ou então R₂₆ e R₂₇ são tomados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados para formar um anel
 25 heterocíclico de 5 a 7 membros contendo de 0-2 heteroátomos adicionais independentemente selecionados de oxigênio, nitrogênio, e enxofre;

G₂ é selecionado do grupo que consiste em:

ligação direta, alquilenos, alquênílenos, alquínílenos, e



em que

L_{10} é selecionado do grupo que consiste em
5 alquílino, cicloalquílino, heteroarílino, arílino, e heterociclílino;

L_{12} é selecionado do grupo que consiste em -O-, -C(O)-N(R_{11})-, -C(O)-O-, -C(O)-, e -N(R_{11})-CO-N(R_{12})-, em que R_{11} e R_{12} independentemente compreendem hidrogênio, arila,
10 alquila, e alquilenos-arila;

L_{11} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, -alquila, alquênila, alquínila, -arila, -alquilenos-arila, -alquilenos -heteroarila, alquilenos-O-alquilenos-arila, -alquilenos-S-alquilenos-arila, -alquilenos-O-
15 alquila, -alquilenos-S-alquila, -alquilenos-NH₂, -alquilenos-OH, -alquilenos-SH, -alquilenos-C(O)-OR₁₃, -alquilenos-C(O)-NR₁₃R₁₄, -alquilenos-N R₁₃ R₁₄, -alquilenos-N(R_{13})-C(O)-R₁₄, -alquilenos-N(R_{13})-S(O)₂-R₁₄, e a cadeia lateral de um aminoácido natural ou não natural, em que

20 R_{13} e R_{14} independentemente compreendem hidrogênio, -arila, -alquila, e -alquilenos-arila; ou então

R_{13} e R_{14} podem ser tomados em conjunto para formar um anel que tem a fórmula -(CH₂)_q-Y-(CH₂)_r- ligado ao átomo de nitrogênio ao qual R_{13} e R_{14} estão ligados, sendo q e r,
25 independentemente, 1, 2, 3, ou 4; Y é -CH₂-, -C(O)-, -O-, -N(H)-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -CON(H)-, -NHC(O)-, -NHCON(H)-, -

NHSO₂-, -SO₂N(H)-, -(O)CO-, -NHSO₂NH-, -OC(O)-, -N(R₁₅)-, -
 N(C(O)R₁₅)-, -N(C(O)NHR₁₅)-, -N(SO₂NHR₁₅)-, -N(SO₂R₁₅)-, e -
 N(C(O)OR₁₅)-, em que R₁₅ é selecionado do grupo que consiste
 em hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquileno-arila; ou
 5 então

R₁₃ e R₁₄ podem ser tomados em conjunto com o átomo
 de nitrogênio ao qual estão ligados para formar um anel
 heterociclila ou heteroarila; e

G₃ e G₁₈ são independentemente selecionados do
 10 grupo que consiste em hidrogênio, grupo alquila,
 cicloalquila, heterociclila, arila, heteroarila,
 arilcicloalquila fundido, cicloalquilarila fundido,
 cicloalquil-heteroarila fundido, heterociclilarila fundido,
 e heterociclil-heteroarila fundido, em que G₃ e G₁₈ podem ser
 15 opcionalmente substituídos de 1 a 7 vezes, sendo os
 substituintes independentemente selecionados do grupo que
 consiste em:

- a) -halo;
- b) -NH₂;
- 20 c) -carbóxi;
- d) -ciano;
- e) -nitro;
- f) -OH;
- g) -haloalquila;
- 25 h) -peraloalquila;
- i) -R₁₆,
- j) -L₄-R₁₆;
- k) -L₄-Q₄-R₁₆; e

1) $-Q_4-L_4-R_{16}$;

em que

R_{16} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, -alquila, -cicloalquila, -arila, -heterociclila,
5 -heteroarila, e -alquileno-arila;

Q_4 é selecionado do grupo que consiste em ligação direta, alquileno, alquenileno, e alquinileno;

L_4 é selecionado do grupo que consiste em ligação direta, $-CH_2-$, $-O-$, $-N(R_{18})-$, $-C(O)-$, $-CON(R_{18})-$, $-N(R_{18})C(O)-$
10 , $-N(R_{18})CON(R_{19})-$, $-N(R_{18})C(O)O-$, $-OC(O)N(R_{18})-$, $-N(R_{18})SO_2-$,
 $-SO_2N(R_{18})-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, e $-N(R_{18})SO_2N(R_{19})-$;

em que

R_{18} e R_{19} são independentemente selecionados do
15 grupo que consiste em: -hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquileno-arila;

G_8 é selecionado do grupo que consiste em grupo alquila, cicloalquila, heterociclila, arila, heteroarila, arilcicloalquila fundido, cicloalquilarila fundido,
20 cicloalquil-heteroarila fundido, heterocicllilarila fundido, e heterocicllil-heteroarila fundido, em que G_8 pode ser opcionalmente substituído de 1 a 7 vezes, sendo os substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em:

- 25
- a) -halo;
 - b) $-NH_2$;
 - c) -carbóxi;
 - d) -ciano;

- e) -nitro;
- f) -OH;
- g) -haloalquila;
- h) -peraloalquila;
- 5 i) -R₁₁₆;
- j) -L₁₁₄-R₁₁₆;
- k) -L₁₁₄-Q₁₁₄-R₁₁₆; e
- l) -Q₁₁₄-L₁₁₄-R₁₁₆;

em que

10 R₁₁₆ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, -alquila, -cicloalquila, -arila, -heterociclila, -heteroarila, e -alquileno-arila;

Q₁₁₄ é selecionado do grupo que consiste em ligação direta, alquileno, alquenileno, e alquinileno;

15 L₁₁₄ é selecionado do grupo que consiste em ligação direta, -CH₂-, -O-, -N(R₁₁₈)-, -C(O)-, -CON(R₁₁₈)-, -N(R₁₁₈)C(O)-, -N(R₁₁₈)CON(R₁₁₉)-, -N(R₁₁₈)C(O)O-, -OC(O)N(R₁₁₈)-, -N(R₁₁₈)SO₂-, -SO₂N(R₁₁₈)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, e -N(R₁₁₈)SO₂N(R₁₁₉)-;

20 em que

R₁₁₈ e R₁₁₉ são independentemente selecionados do grupo que consiste em: -hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquileno-arila;

em que os grupos alquila, cicloalquila, heterociclila, 25 arila, heteroarila, arilciclo-alquila fundido, cicloalquilarila fundido, cicloalquil-heteroarila fundido, heterocicllilarila fundido, e heterocicllil-heteroarila fundido em R₁ a R₁₁₉, L₁ a L₁₁₄, G₁ a G₁₈ e Q₁ a Q₁₁₄ podem ser

opcionalmente substituídos de 1-4 vezes com um substituinte selecionado do grupo que consiste em:

- a) -H;
- b) -halo;
- 5 c) -hidroxila;
- d) -amino;
- e) -ciano;
- f) -carbamoíla;
- g) -carboxila;
- 10 h) -Z-alquila;
- i) -Z-haloalquila;
- j) -Z-peraloalquila;
- k) -Z-arila;
- l) -Z-alquileno-arila;
- 15 m) -Z-cicloalquila;
- n) -Z-alquileno-cicloalquila;
- o) -Z-heterociclila;
- p) -Z-alquileno-heterociclila;
- q) -Z-heteroarila; e
- 20 r) -Z-alquileno-heteroarila;

em que Z é selecionado do grupo que consiste em uma ligação direta, -CH₂-, -O-, -N(H)-, -S-, SO₂-, -CON(H)-, -NHC(O)-, -NHCON(H)-, -NHSO₂-, -SO₂N(H)-, -C(O)-O-, -NHSO₂NH-, e -O-CO-, ou um sal, éster ou promedicamento seu

25 farmacologicamente aceitável.

2. Composto de Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A é -N(R₅)-.

3. Composto da Fórmula (I), de acordo com a

reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A é $-N(R_5)-$, e Q_1 , G_1 , L_6 , Q_6 , L_7 e G_6 são tomados em conjunto para formar um grupo selecionado do grupo que consiste em: isoquinolin-3-ila, e (feniletinil)-piridin-2-ila.

5 4. Composto da Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A é $-N(R_5)-$, e R_1 ou R_4 é o grupo imidazol-2-ilcarbamoíla.

 5. Composto da Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A é $-N(R_5)-$,
10 e R_1 ou R_4 consiste no grupo imidazol-2-ilcarbamoíla e R_2 e R_3 são hidrogênio.

 6. Composto da Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

L_1 é $-NH-C(O)-$, $-NH-$, $-C(O)-NH-$, $-NH-C(O)-NH-$, ou
15 uma ligação direta;

Q_1 é uma ligação direta;

G_1 é fenila, indol, isoquinolina, piridina, pirimidina, benzofurano, benzotiofeno, benzimidazol, furano, imidazol, 1-oxo-1,2-diidroisoquinolina, 1,2,3,4-tetraidro-
20 isoquinolina, cinolina, quinoxalina, [1,8]-naftiridina, 2,3-diidro-[1,4]-dioxin-[2,3-g]-isoquinolina, 1,3-dioxolo-[4,5-g]-isoquinolina, 1,3,4,9-tetraidro-beta-carbolina, tieno-[2,3-c]-piridina, imidazolo-[1,2-a]-piridina, imidazolo-[2,1-b]-tiazol, em que G_1 é substituído ou não substituído.

25 7. Composto da Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

L_1 é $-NH-C(O)-$, $-NH-$, $-C(O)-NH-$, $-NH-C(O)-NH-$, ou uma ligação direta;

Q_1 é uma ligação direta;

G_1 é fenila, indol, isoquinolina, piridina, pirimidina, benzofurano, benzotiofeno, benzimidazol, furano, imidazol, 1-oxo-1,2-diidro-isoquinolina, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolina, cinolina, quinoxalina, [1,8]-naftiridina, 2,3-diidro-[1,4]-dioxino-[2,3-g]-isoquinolina, 1,3-dioxolo-[4,5-g]-isoquinolina, 1,3,4,9-tetraidro-beta-carbolina, tieno-[2,3-c]-piridina, imidazolo-[1,2-a]-piridina, imidazol-[2,1-b]-tiazol, em que G_1 é substituído ou não substituído;

10 L_6, Q_6, L_7 são ligações diretas e
 G_6 é hidrogênio.

8. Composto da Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

15 L_1 é $-NH-C(O)-$, $-NH-$, $-C(O)-NH-$, $-NH-C(O)-NH-$, ou uma ligação direta;

Q_1 é uma ligação direta;

G_1 é fenila, indol-2-ila, indol-3-ila, isoquinolin-1-ila, isoquinolin-3-ila, isoquinolin-5-ila, isoquinolin-6-ila, piridin-2-ila, piridin-3-ila, piridin-4-ila, pirimidin-2-ila, pirimidin-4-ila, benzimidazol-2-ila, 1-oxo-1,2-diidro-isoquinolin-3-ila, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-1-ila, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-3-ila, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-5-ila, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-ila, cinolin-3-ila, quinoxalin-2-ila, [1,8]-naftiridin-2-ila, 2,3-diidro[1,4]dioxino[2,3-g]-isoquinolin-8-ila, 1,3-dioxolo[4,5-g]-isoquinolin-7-ila, 1,3,4,9-tetraidro-beta-carbolin-3-ila, tieno-[2,3-c]-piridino-5-ila, tieno-[2,3-c]-piridin-6-ila, imidazol-[2,1-b]-tiazol-6-ila,

em que G_1 é substituído ou não substituído;

L_6 , Q_6 , L_7 são ligações diretas; e

G_6 é hidrogênio.

9. Composto da Fórmula (I), de acordo com a
5 reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

L_1 é $-NH-C(O)-$, $-NH-$, $-C(O)-NH-$, $-NH-C(O)-NH-$, ou
uma ligação direta;

Q_1 é uma ligação direta;

G_1 é fenila, isoquinolin-1-ila, isoquinolin-3-ila,
10 isoquinolin-5-ila, isoquinolin-6-ila, piridin-2-ila,
piridin-3-ila, piridin-4-ila, pirimidin-2-ila, ou pirimidin-
4-ila, sendo G_1 substituído ou não substituído;

L_6 , Q_6 , L_7 são ligações diretas; e

G_6 é hidrogênio.

15 10. Composto da Fórmula (I), de acordo com a
reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que
 L_1 é $-NH-C(O)-$, $-NH-$, $-C(O)-NH-$, $-NH-C(O)-NH-$, ou uma
ligação direta;

Q_1 é uma ligação direta;

20 G_1 é fenila, piridin-2-ila, piridin-3-ila, ou
piridin-4-ila, sendo G_1 substituído ou não substituído;

L_6 é uma ligação direta, $-CH_2-$, ou $-O-$;

Q_6 é uma ligação direta, alquilenos inferior, ou -
 $C\equiv C-$;

25 L_7 é uma ligação direta, $-CH_2-$, ou $-O-$; e

G_6 é fenila, furano, piridina, tiofeno,
ciclopropila, ciclopentila, ciclohexila, imidazol, pirazol,
ou isoxazol, sendo G_6 substituído ou não substituído.

11. Composto da Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que L_1 é $-N(H)-C(O)-$, e Q_1 , G_1 , L_6 , Q_6 , L_7 , e G_6 são tomados em conjunto para formar um grupo selecionado do grupo que consiste em:

- 5 [1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-7-ila, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-ila, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-3-ila, 1-(2-alquilsulfanil-etil)-isoquinolin-3-ila, 1-(2-alquilsulfonil-etil)-isoquinolin-3-ila, 1-(tetraidro-piran-4-il)-isoquinolin-3-ila, 1-alquil-6-haloalcóxi-isoquinolin-3-ila, 1-alquil-7-haloalcóxi-7-isoquinolin-3-ila, 1-alquil-isoquinolin-3-ila, 1-cicloalquilmetil-7-alcóxi-isoquinolin-3-ila, 2,3-diidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-ila, 4-alcóxi-quinolin-2-ila, 5,8-dialcóxi-isoquinolin-3-ila, 6,7-Bis-(alcóxi-etóxi)-isoquinolin-3-ila, 6,7-alcóxi-isoquinolin-1-ila, 7-alcóxi-1-alquil-isoquinolin-3-ila, 7-alcóxi-isoquinolin-1-ila, 7-alquilsulfonil-1-alquil-isoquinolin-3-ila, 7-halo-8-alcóxi-isoquinolin-3-ila, 7-hidróxi-1-alquil-isoquinolin-3-ila, 7-metano-sulfonilamino-isoquinolin-3-ila, alcóxi-isoquinolin-3-ila, alquil-isoquinolin-3-ila, benzilóxi-isoquinolin-3-ila, cicloalcóxi-isoquinolin-3-ila, isoquinolin-3-ila, 1-oxo-1,2-diidro-isoquinolin-3-ila, isoquinolin-5-ila, e nitro-isoquinolin-3-ila.
- 10
15
20

12. Composto da Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

L_1 é $-N(H)-C(O)-$, e

Q_1 , G_1 , L_6 , Q_6 , L_7 , e G_6 são tomados em conjunto para formar um grupo selecionado do grupo que consiste em:

2-(alcóxi-carbonil)-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-ila, 2-(alcóxi-carbonil)-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-3-ila, 2-(alcóxi-carbonil)-6,7-dialcóxi-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-1-ila, 2-alquil-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-3-ila, 2-alquil-sulfonil-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-ila, 2-alquil-sulfonil-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-3-ila, 2-benzeno-sulfonil-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-ila, e 2-benzil-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-ila.

13. Composto da Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

L_1 é $-N(H)-C(O)-$, e

Q_1 , G_1 , L_6 , Q_6 , L_7 , e G_6 são tomados em conjunto para formar um grupo selecionado do grupo que consiste em:

((alquilóxi-fenil)-etinil)-piridin-2-ila, ((alquilfenil)-etinil)-piridin-2-ila, ((halofenil)-etinil)-piridin-2-ila, ((tiofen-3-il)-etinil)-piridin-2-ila, (1-fenil-etóxi)-piridin-3-ila, (3-cicloalquil-prop-1-inil)-piridin-2-ila, (3-hidróxi-3-metil-but-1-inil)-piridin-2-ila, (alcóxi)-piridin-3-ila, (alcóxi-fenil)-piridin-3-ila, (alcóxi-feniletinil)-piridin-2-ila, (alquil-feniletinil)-piridin-2-ila, (alquil-sulfonil-fenil)-piridin-2-ila, (alquil-sulfonil-feniletinil)-piridin-2-ila, (alquinil)-piridin-2-ila, (alquinil)-piridin-3-ila, (aminometil-fenil)-piridin-2-ila, (benzilóxi)-piridin-2-ila, (benzilóxi)-piridin-3-ila, (carbamoil-fenil)-piridin-2-ila, (cianometil-fenil)-piridin-2-ila, (ciano-fenil)-piridin-2-ila, (ciano-fenil)-piridin-3-ila, (ciano-fenil)-piridin-4-ila, (cicloalcóxi)-piridin-3-ila, (cicloalquil-alcóxi)-piridin-2-ila, (cicloalquil-

alcóxi)-piridin-3-ila, (cicloalquil-etinil)-piridin-2-ila,
 (cicloalquil-etinil)-piridin-3-ila, (dialquilamino-
 feniletinil)-piridin-2-ila, (dialo-fenil)-piridin-3-ila,
 (haloalcóxi-fenil)-piridin-2-ila, (haloalcóxi-fenil)-
 5 piridin-3-ila, (haloalquil-fenil)-piridin-2-ila, (halo-
 fenil)-piridin-2-ila, (halo-fenil)-piridin-3-ila, (halo-
 feniletinil)-piridin-2-ila, (fenil-alcóxi)-piridin-2-ila,
 (fenil-alquil)-piridin-3-ila, (fenil-etinil)-piridin-2-ila,
 (fenil-etinil)-piridin-3-ila, (fenil-etinil)-piridin-4-ila,
 10 (piridin-3-iletinil)-piridin-2-ila, (tiofen-2-il)-piridin-2-
 ila, [2,3']bipiridinil-6-ila, [2,4']bipiridinil-6-ila, 2-
 (ciano-fenil)-piridin-4-ila, 2-(halo-fenóxi)-piridin-3-ila,
 2-(fenóxi)-piridin-3-ila, fenetil-piridin-2-ila, 3-halo-6-
 (alqui-1-nil)-piridin-2-ila, 5-(fenóxi)-piridin-3-ila, 6-(3-
 15 ciano-fenil)-piridin-2-ila, ciano-piridin-2-ila, ciano-
 piridin-3-ila, ciano-piridin-4-ila, etinil-piridin-2-ila,
 etinil-piridin-3-ila, etinil-piridin-4-ila, halo-piridin-2-
 ila, halo-piridin-3-ila, fenil-piridin-2-ila, fenil-piridin-
 3-ila, e fenil-piridin-4-ila.

20 14. Composto da Fórmula (I), de acordo com a
 reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

L_1 é $-N(H)-C(O)-$, e

Q_1 , G_1 , L_6 , Q_6 , L_7 , e G_6 são tomados em conjunto
 para formar um grupo selecionado do grupo que consiste em:
 25 cinolin-3-ila, quinoxalin-2-ila, [1,8]naftiridin-2-ila,
 ciano-fenila, (ciano-fenil)-fenila, (piridin-3-il)-fenila,
 (piridin-4-il)-fenila, (haloalquil-piridin-2-il)-fenila,
 (haloalquil-fenóxi)-fenila, 2-(alcóxi-carbonil)-2,3,4,9-

tetraidro-1H-beta-carbolin-3-ila, 1-fenil-2-(alcóxi-carbonil)-2,3,4,9-tetraidro-1H-beta-carbolin-3-ila, 2,3,4,9-tetraidro-1H-beta-carbolin-3-ila, 6-(fenil)-pirimidin-4-ila, 6-(halofenil)-pirimidin-4-ila, 2,6-dialcóxi-pirimidin-4-ila, tieno[2,3-c]piridin-5-ila, tieno[3,2-c]piridin-6-ila, 2-
 5 alquil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ila, imidazo[1,2-a]piridin-2-ila, 5-alquil-imidazo[1,2-a]piridin-2-ila, imidazo[2,1-b]tiazol-6-ila, e 8-alquil-imidazo[1,2-a]piridin-2-ila.

15. Composto da Fórmula (I), de acordo com a
 10 reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

A é -N(R₅)-, e

R₁ ou R₄ é -L₈-Q₈-L₉-G₈-L₁₈-Q₁₈-L₁₉-G₁₈,

em que

L₈ é uma ligação direta, -CH₂-, -C(O)-O-, -C(O)-
 15 N(R₂₆)-, ou -N(R₂₆)-C(O)-,

Q₈ é uma ligação direta ou alquilenos,

L₉ é uma ligação direta,

G₈ é imidazol, 4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridina, imidazolopiridina, piperidina, 1,2,3,4-
 20 tetraidro-isoquinolina, fenila, cicloalquila, purina, isoquinolina, benzimidazol, oxazol, pirrazol, pirimidina, 4,5,6,7-tetraidro-1H-benzimidazol, ou furano, em que G₈ é substituído ou não substituído,

L₁₈ é uma ligação direta, -SO₂-, -O-, ou -C(O)-,

25 Q₁₈ é uma ligação direta ou alquilenos,

L₁₉ é uma ligação direta, e

G₁₈ é hidrogênio, fenila, quinolina, isoquinolina, cicloalquilâ, piridina, furano, alquila, pirrol, tiazol,

imidazol, tiofeno, ou pirrolidina, em que G_{18} é substituído ou não substituído.

16. Composto da Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

5 A é $-N(R_5)-$, e

R_1 ou R_4 é $-L_8-Q_8-L_9-G_8-L_{18}-Q_{18}-L_{19}-G_{18}$,

em que L_9 , G_8 , L_{18} , Q_{18} , L_{19} , e G_{18} são tomados em conjunto para formar um grupo selecionado do grupo que consiste em: piperidin-4-ila, e 1-(alcóxi-carbonil)-
10 piperidin-4-ila.

17. Composto da Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

A é $-N(R_5)-$, e

R_1 ou R_4 é $-L_8-Q_8-L_9-G_8-L_{18}-Q_{18}-L_{19}-G_{18}$, em que L_9 , G_8 ,
15 L_{18} , Q_{18} , L_{19} , e G_{18} são tomados em conjunto para formar um grupo selecionado do grupo que consiste em: 1H-pirazol-3-ila, imidazol-2-ila, imidazol-1-ila, 4,5-dialquil-imidazol-2-ila, 4-fenil-1H-imidazol-2-ila, 4-(halo-fenil)-1H-imidazol-2-ila, 5-adamantan-1-il-1H-imidazol-2-ila, 5-
20 alquil-1H-imidazol-2-ila, 5-benzil-1H-imidazol-2-ila, 4-alquil-oxazol-2-ila, e furan-2-ilmetila.

18. Composto da Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

A é $-N(R_5)-$, e

25 R_1 ou R_4 é $-L_8-Q_8-L_9-G_8-L_{18}-Q_{18}-L_{19}-G_{18}$, em que L_9 , G_8 , L_{18} , Q_{18} , L_{19} , e G_{18} são tomados em conjunto para formar um grupo selecionado do grupo que consiste em: cicloalquila, alquila, 2-alkilsulfanil-etila, (alcóxi-fenil)-etila,

(alcóxi-fenil)-metila, 2-(alcóxi-fenil)-etila, 2-(fenóxi-fenil)-etila, 1-(alquilsulfonil-fenil)-etila, benzila, ciano-benzila, alcóxi-benzila, alquil-benzila, alquilsulfonil-benzila, dialo-benzila, haloalquil-benzila, haloalquil-halobenzila, haloalcóxi-benzila, halo-benzila, sulfamoil-benzila, alcoxifenila, halo-fenila, e alquilsulfonil-fenila.

19. Composto da Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

10 A é $-N(R_5)-$, e

R_1 ou R_4 é $-L_8-Q_8-L_9-G_8-L_{18}-Q_{18}-L_{19}-G_{18}$, em que L_9 , G_8 , L_{18} , Q_{18} , L_{19} , e G_{18} são tomados em conjunto para formar um grupo selecionado do grupo que consiste em: benzimidazol-2-ila, benzimidazol-5-ila, benzimidazol-6-ila, isoquinolin-3-ila, isoquinolin-6-ila, 4,5,6,7-tetraidro-benzimidazol-2-ila, 4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-2-ila, 5,5-dialquil-7-oxo-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-2-ila, 6-(alquil)-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-2-ila, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-ila, 2-(alcóxi-carbonil)-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-ila, 7H-purin-8-ila, e 2-amino-pirimidin-4-ila.

20. Composto da Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

A é $-N(R_5)-$, e

R_1 ou R_4 é $-L_8-Q_8-L_9-G_8-L_{18}-Q_{18}-L_{19}-G_{18}$, em que Q_8 , L_9 , G_8 , L_{18} , Q_{18} , L_{19} , e G_{18} são tomados em conjunto para formar um grupo selecionado do grupo que consiste em: (piperidin-3R-il)metila, (piperidin-3S-il)metila, (piperidin-4-il)-metila, (1-(alcóxi-carbonil)-piperidin-3-il)-metila, (1-

(cicloalquil-metil)-piperidin-3-il)metila, (1-(cicloalquilmetil)-piperidin-4-il)metila, (piperidin-4-il)-metila, (1-(alcóxi-carbonil)-piperidin-4-il)-metila, [1-(alcóxi-carbonil)-piperidin-3R-il]metila, [1-(alcóxi-carbonil)-piperidin-3S-il]metila, [1-(cicloalquilmetil)-piperidin-3S-il]metila, [1-(cicloalquilmetil)-piperidin-3R-il]metila, 1-(1-alkuil-1H-imidazol-2-ilmetil)-piperidin-3-ilmetila, 1-(1-alkuil-1H-imidazol-4-ilmetil)-piperidin-3-ilmetila, 1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-piperidin-3-ilmetila, 1-cicloalquilmetil)-piperidin-3R-il]metila, 1-[1-(alcóxi-carbonil)-pirrolidin-2R-ilmetil]-piperidin-3-ilmetila, 1-[1-(alcóxi-carbonil)-pirrolidin-2S-ilmetil]-piperidin-3-ilmetila, 2-(piperidin-3-il)-etila, 2-(piperidin-4-il)-etila, 2-[1-(alcóxi-carbonil)-piperidin-3-il]-etila, e 2-[1-(alcóxi-carbonil)-piperidin-4-il]-etila.

21. Composto da Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

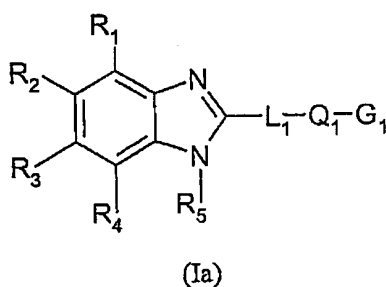
A é -N(R₅)-, e

R₁ ou R₄ é -L₈-Q₈-L₉-G₈-L₁₈-Q₁₈-L₁₉-G₁₈, em que Q₈, L₉, G₈, L₁₈, Q₁₈, L₁₉, e G₁₈ são tomados em conjunto para formar um grupo selecionado do grupo que consiste em: 4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 3H-imidazolo[4,5-c]piridin-2-ila, 3H-imidazolo[4,5-c]piridin-2-ila, [5-(2,4-dialcóxi-benzil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, (5-alkuil-3H-imidazol-4-ilmetil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-[1-(alcóxi-carbonil)-pirrolidin-2S-ilmetil]-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-[1-(alcóxi-carbonil)-pirrolidin-2R-

ilmetil]-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-
 (1-alquil-1H-imidazol-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetraidro-
 tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-(1-alquil-1H-pirrol-2-
 ilmetil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-
 5 (3-alquilsulfanil-propil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-
 c]piridin-2-ila, 5-(3-alquilsulfinil-propil)-4,5,6,7-
 tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-(3-alquilsulfonil-
 propil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-
 (3H-imidazol-4-ilmetil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-
 10 c]piridin-2-ila, 5-(alcóxi-benzil)-4,5,6,7-tetraidro-
 tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-(alquilsulfonil)-4,5,6,7-
 tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-(alcóxi-carbonil)-
 4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-
 (cicloalquilmetil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-
 15 2-ila, 5-(halo-benzil)-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-
 c]piridin-2-ila, 5-(imidazol-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetraidro-
 tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-(quinolin-3-ilmetil)-4,5,6,7-
 tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-alquil-4,5,6,7-
 tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-alquilcarbamoil-
 20 4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-
 alquilsulfonil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-
 ila, 5-benzoil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-
 ila, 5-benzil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila,
 5-cicloalquilmetil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-
 25 2-ila, 5-furan-3-ilmetil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-
 c]piridin-2-ila, 5-fenetil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-
 c]piridin-2-ila, 5-piridin-3-ilmetil-4,5,6,7-tetraidro-
 tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-pirrolidin-2S-ilmetil-

4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-tiazol-2-ilmetil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, 5-tiofen-2-ilmetil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, e 5-tiofen-3-ilmetil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila.

22. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que tem a Fórmula (Ia)



em que

L_1 é selecionado do grupo que consiste em:

uma ligação direta, $-CH_2-$, $-O-$, $-N(R_6)-$, $-C(O)-$, $-CON(R_6)-$, $-N(R_6)C(O)-$, $-N(R_6)CON(R_7)-$, $-N(R_6)C(O)O-$, $-OC(O)N(R_6)-$, $-N(R_6)SO_2-$, $-SO_2N(R_6)-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, e $-N(R_6)SO_2N(R_7)-$,

em que R_6 e R_7 são independentemente selecionados do grupo que consiste em: hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquileno-arila;

Q_1 é selecionado do grupo que consiste em ligação direta e alquileno;

G_1 é selecionado do grupo que consiste em:

grupo arila, heteroarila, aril-cicloalquila fundido, cicloalquil-arila fundido, cicloalquil-heteroarila fundido, heterociclil-arila fundido, e heterociclil-heteroarila fundido, em que G_1 é opcionalmente substituído

de 1 a 7 vezes, em que os substituintes são independentemente selecionados do grupo que consiste em:

- a) -halo;
 - b) -ciano;
 - 5 c) -nitro;
 - d) -peraloalquila;
 - e) - R_8 ;
 - f) - L_2-R_8 ;
 - g) - $L_2-Q_2-R_8$; e
 - 10 h) - $Q_2-L_2-R_8$; em que
- R_8 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, -alquila, -arila, e alquileno-arila;

Q_2 é selecionado do grupo que consiste em a alquileno, alquenileno, e alquinileno;

- 15 L_2 é selecionado do grupo que consiste em a - CH_2- , -O-, - $N(R_9)-$, - $C(O)-$, - $CON(R_9)-$, - $N(R_9)C(O)-$, - $N(R_9)CON(R_{19})-$, - $N(R_9)C(O)O-$, - $OC(O)N(R_9)-$, - $N(R_9)SO_2-$, - $SO_2N(R_9)-$, - $C(O)-O-$, - $O-C(O)-$, -S-, - $S(O)-$, - $S(O)_2-$, e - $N(R_9)SO_2N(R_{10})-$,

em que R_9 e R_{10} são independentemente selecionados do grupo que consiste em: hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquileno-arila;

R_1 , R_2 , R_3 , e R_4 são independentemente selecionados do grupo que consiste em

- a) -H;
- 25 b) -alquila;
- c) -arila;
- d) -alquileno-arila;
- e) -K-alquila;

f) -K-arila;

g) -K-alquilenos-arila; e

h) -L₃-G₂-G₃;

em que K é selecionado do grupo que consiste em: -

5 C(O)-O-, -O-C(O)-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -SO₂-, -SO₂-NH-, -NH-SO₂-, e -C(O)-;

L₃ é selecionado do grupo que consiste em: uma

ligação direta, -CH₂-, -O-, -N(R₂₆)-, -C(O)-, -CON(R₂₆)-, -

N(R₂₆)C(O)-, -N(R₂₆)CON(R₂₇)-, -N(R₂₆)C(O)O-, -OC(O)N(R₂₆)-, -

10 N(R₂₆)SO₂-, -SO₂N(R₂₆)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -S-, -S(O)-, -

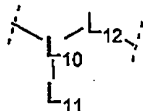
S(O)₂-, e -N(R₂₆)SO₂N(R₂₇)-em que R₂₆ e R₂₇ são

independentemente selecionados do grupo que consiste em:

hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquilenos-arila;

G₂ é selecionado do grupo que consiste em:

15 uma ligação direta, e



em que

L₁₀ é selecionado do grupo que consiste em alquilino, cicloalquilino, heteroarilino, arilino, e heterociclicilino;

20 L₁₂ é selecionado do grupo que consiste em -O-, -

C(O)-N(R₁₁)-, -C(O)-O-, -C(O)-, e -N(R₁₀-CO-N(R₁₂))-em que

R₁₁ e R₁₂ independentemente compreendem hidrogênio, arila, alquila, e alquilenos-arila;

L₁₁ é selecionado do grupo que consiste em

25 hidrogênio, -alquila, -alquenila, -alquinila, -arila, -

alquilenos-arila, -alquilenos -heteroarila, alquilenos-O-

alquilenos-arila, -alquilenos-S-alquilenos-arila, -alquilenos-O-alquila, -alquilenos-S-alquila, -alquilenos-NH₂, -alquilenos-OH, -alquilenos-SH, -alquilenos-C(O)-OR₃, -alquilenos-C(O)-NR₁₃R₁₄, -alquilenos-NR₁₃R₁₄, -alquilenos-N(R₁₃)-C(O)-R₁₄, -
 5 alquilenos-N(R₁₃)-S(O)₂-R₁₄, e a cadeia lateral de um aminoácido natural ou não natural, em que

R₁₃ e R₁₄ independentemente compreendem hidrogênio, arila, alquila, e alquilenos-arila; ou

R₁₃ e R₁₄ podem ser tomados em conjunto para formar
 10 um anel que tem a fórmula -(CH₂)_q-Y-(CH₂)_r-, ligado ao átomo de nitrogênio ao qual R₁₃ e R₁₄ estão ligados, sendo q e r, independentemente, 1, 2, 3, ou 4; Y é -CH₂-, -C(O)-, -O-, -N(H)-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -CON(H)-, -NHC(O)-, -NHCON(H)-, -NHSO₂-, -SO₂N(H)-, -(O)CO-, -NHSO₂NH-, -OC(O)-, -N(R₁₅)-, -
 15 N(C(O)R₁₅)-, -N(C(O)NHR₁₅)-, -N(SO₂NHR₁₅)-, -N(SO₂R₁₅)-, e -N(C(O)OR₁₅)-, em que R₁₅ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquila, arila, e -alquilenos-arila; ou

R₁₃ e R₁₄ podem ser tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados para formar um anel
 20 heterociclila ou heteroarila; e

G₃ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, grupo alquila, arila, heteroarila, arilcicloalquila fundido, cicloalquilarila fundido, cicloalquil-heteroarila fundido, heterociclilarila fundido,
 25 e heterociclil-heteroarila fundido, em que G₃ é opcionalmente substituído de 1 a 7 vezes, sendo os substituintes são independentemente selecionados do grupo que consiste em:

- a) -halo;
- b) -ciano;
- c) -nitro;
- d) -peraloalquila;
- e) $-R_{16}$;
- f) $-L_4-R_{16}$;
- g) $-L_4-Q_4-R_{16}$
- h) $-Q_4-L_4-R_{16}$;

em que

R_{16} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquileno-arila;

Q_4 é selecionado do grupo que consiste em -alquileno, -alquenileno, e -alquinileno;

L_4 é selecionado do grupo que consiste em $-CH_2-$, $-O-$, $-N(R_{18})-$, $-C(O)-$, $-CON(R_{18})-$, $-N(R_{18})C(O)-$, $-N(R_{18})CON(R_{19})-$, $-N(R_{18})C(O)O-$, $-OC(O)N(R_{18})-$, $-N(R_{18})SO_2-$, $-SO_2N(R_{18})-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, e $-N(R_{18})SO_2N(R_{19})-$;

em que R_{18} e R_{19} são independentemente selecionados do grupo que consiste em: -hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquileno-arila; e

em que pelo menos um de R_1-R_4 é o grupo $-L_3-G_2-G_3$; e

R_5 é selecionado do grupo que consiste em:

a) -hidrogênio; e

b) -alquila; e

em que o(s) grupo(s) aril e/ou alquila em R_1 a R_{26} , L_1 a L_{12} , G_1 a G_3 podem ser opcionalmente substituídos de 1-4 vezes com um substituinte selecionado do grupo que consiste

em:

- a) -H;
- b) -halo;
- c) -hidroxila;
- 5 d) -ciano;
- e) -carbamoíla;
- f) -carboxila;
- g) -Z-alquila;
- h) -Z-arila;
- 10 i) -Z-alquilenos-arila;

em que

Z é selecionado do grupo que consiste em -CH₂-, -O-, -N(H)-, -S-, SO₂-, -CON(H)-, -NHC(O)-, -NHCON(H)-, -NHSO₂-, -SO₂N(H)-, -C(O)-O-, -NHSO₂NH-, e -O-CO-, ou um sal, 15 éster ou promedicamento seu farmacologicamente aceitável.

23. Composto da Fórmula (Ia), de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

- L₁ é -NH-C(O)-, -NH-, ou uma ligação direta;
 - Q₁ é uma ligação direta;
 - 20 G₁ é fenila, bifenila, naftila, indol, isoquinol, piridina, ou pirimidina; e
- em que pelo menos um de R₁ - R₄ é o grupo -L₃-G₂-G₃, em que

- L₃ é selecionado do grupo que consiste em
- 25 a) -CO₂-;
- b) -C(O)NH-; e
- c) -NH-G₂ é uma ligação direta, ou alquilenos; e
- G₃ é selecionado do grupo que consiste em alquila,

fenila, naftila, bifenila, alquilenofenila, pirrol, tiofeno, indol, imidazol, tetrazol, tiazol, 1,3,4-tiadiazol, pirimidina, piridina, benzimidazol, e benzotiazol, em que G_3 é opcionalmente substituído de 1 a 7 vezes com um grupo

5 selecionado do grupo que consiste em:

- a) -halo;
- b) -ciano;
- c) -nitro;
- d) -peraloalquila;
- 10 e) $-R_{16}$;
- f) $-L_4-R_{16}$;
- g) $-L_4-Q_4-R_{16}$; e
- h) $-Q_2-L_4-R_{16}$;

em que

15 R_{16} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquilenoarila;

Q_4 é selecionado do grupo que consiste em alquilenos, alquilenos, e alquilenos;

20 L_4 é selecionado do grupo que consiste em $-CH_2-$, $-O-$, $-N(R_{18})-$, $-C(O)-$, $-CON(R_{18})-$, $-N(R_{18})C(O)-$, $-N(R_{18})CON(R_{19})-$, $-N(R_{18})C(O)O-$, $-OC(O)N(R_{18})-$, $-N(R_{18})SO_2-$, $-SO_2N(R_{18})-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, e $-N(R_{18})SO_2N(R_{19})-$;

em que

25 R_{18} e R_{19} são independentemente selecionados do grupo que consiste em: hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquilenoarila.

24. Composto da Fórmula (Ia), de acordo com a

reivindicação 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

L_1 é uma ligação direta, $-NH-C(O)-$, ou $-NH-$;

Q_1 é uma ligação direta;

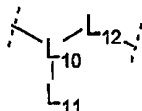
G_1 é fenila, bifenila, isoquinoíla, piridina, ou

5 pirimidina; e

pelo menos um de R_1-R_4 é o grupo $-L_3-G_2-G_3$, em que

L_3 é $-C(O)-NH-$;

G_2 é



em que

10 L_{10} é definido conforme acima,

L_{11} é definido conforme acima, e

L_{12} é $-C(O)-NH-$; e

G_3 é selecionado do grupo que consiste em alquila, fenila, naftila, bifenila, alquilenofenila, pirrol, imidazol, tetrazol, tiazol, 1,3,4-tiadiazol, pirimidina, 15 piridina, benzimidazol, e benzotiazol, em que G_3 é opcionalmente substituído de 1 a 7 vezes com um grupo selecionado do grupo que consiste em

a) $-halo$;

20 b) $-ciano$;

c) $-nitro$;

d) $-peraloalquila$;

e) $-R_{16}$;

f) $-L_4-R_{16}$;

25 g) $-L_4-Q_4-R_{16}$; e

h) $-Q_2-L_4-R_{16}$;

em que

R_{16} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquilen-arila;

Q_4 é selecionado do grupo que consiste em
5 alquilen, alquenilen, e alquinilen;

L_4 é selecionado do grupo que consiste em $-CH_2-$, $-O-$, $-N(R_{18})-$, $-C(O)-$, $-CON(R_{18})-$, $-N(R_{18})C(O)-$, $-N(R_{18})CON(R_{19})-$, $-N(R_{18})C(O)O-$, $-OC(O)N(R_{18})-$, $-N(R_{18})SO_2-$, $-SO_2N(R_{18})-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, e
10 $-N(R_{18})SO_2N(R_{19})-$;

em que

R_{18} e R_{19} são independentemente selecionados do grupo que consiste em: hidrogênio, -alquila, -arila, e -alquilen-arila.

15 25. Composto da Fórmula (Ia), de acordo com a reivindicação 23, **CARACTERIZADO** pelo fato de que G_3 é imidazol ou benzimidazol.

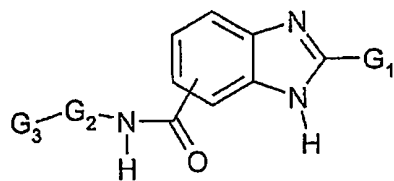
26. Composto da Fórmula (Ia), de acordo com a reivindicação 24, **CARACTERIZADO** pelo fato de que G_3 é
20 imidazol ou benzimidazol.

27. Composto da Fórmula (Ia), de acordo com a reivindicação 23, **CARACTERIZADO** pelo fato de que G_1 é isoquinolina.

28. Composto da Fórmula (Ia), de acordo com a
25 reivindicação 24, **CARACTERIZADO** pelo fato de que G_1 é isoquinolina.

29. Composto da Fórmula (Ia), de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que tem a

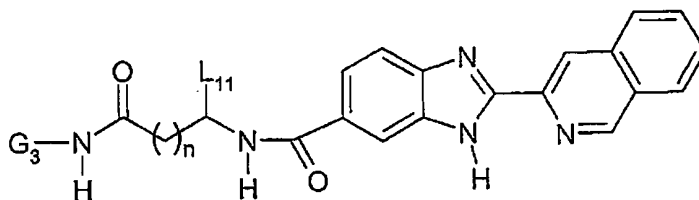
fórmula



em que G_1 é 2-isoquinolin-3-ila ou piridin-2-ila não substituído; e

G_2 e G_3 formam em conjunto um grupo selecionado de
 5 fenila, isobutila, n-butila, 1H-imidazol-2-ila, [1,3,4]-
 tiadiazol-2-ila, tiazol-2-ila, 1H-imidazol-2-ila,
 benzotiazol-2-ila, piridin-2-ila, piridin-3-ila, e 4-fenil-
 1H-imidazol-2-ila.

30. Composto da Fórmula (Ia), de acordo com a
 10 reivindicação 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que tem a
 fórmula



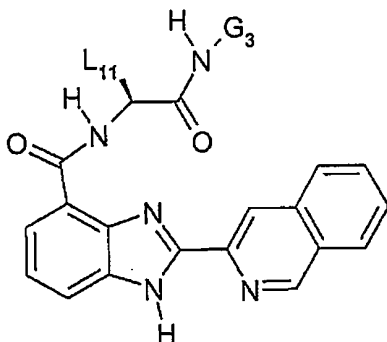
em que

L_{11} é 2,2-dimetil-propila, 2-cloro-benzila, 2-
 flúor-benzila, 2-fenil-etila, 3,4,5-triflúor-benzila, 3,5-
 15 diflúor-benzila, 3-cloro-benzila, 3-flúor-benzila, 3-flúor-
 fenila, 3-metóxi-fenila, 3-triflúor-metil-benzila, 4-cloro-
 benzila, 4-flúor-benzila, 4-metóxi-fenila, 4-metil-benzila,
 4-fenil-benzila, benzila, butil-2-ila, isobutila,
 isopropila, ciclopropila ou fenila,

n é 0 ou 1 e

G_3 é 1H-benzimidazol-2-ila, 1H-imidazol-2-ila, piridin-2-ila, ou tiazol-2-ila.

31. Composto da Fórmula (Ia), de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que tem a fórmula

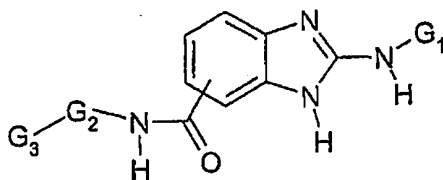


em que

L_{11} é benzila ou 3,5-difluór-benzila, e

G_3 é metila, isobutila, 1H-imidazol-2-ila, tiazol-2-ila, benzotiazol-2-ila, 1H-benzimidazol-2-ila, éster terci-
butílico do ácido 2-metil-piperidino-1-carboxílico ou éster terci-
butílico do ácido 3-metil-piperidino-1-carboxílico.

32. Composto da Fórmula (Ia), de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que tem a fórmula

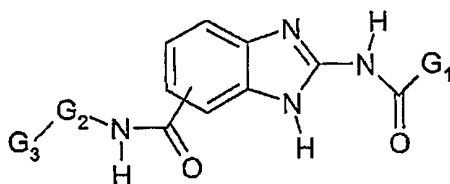


em que

G_1 é 2-isoquinolin-3-ila, 5-bromopiridin-2-ila, fenila ou piridin-2-ila não substituído;

G_2 e G_3 são tomados em conjunto para formar um grupo selecionado do grupo que consiste em (benzotiazol-2-il)metila, 1H-imidazol-2-ila, 2,4-dicloro-benzila, 2,5-dicloro-fenila, 3-hidróxi-propila, 3-terc-butil-fenila, 4'-bifenila, 4-cloro-fenila, 4-flúor-fenila, 4-metóxi-fenila, 4-metil-benzila, 4-fenóxi-fenila, 4-fenil-tiazol-2-ila, 4-terc-butil-benzila, benz-1H-imidazol-2-ila, benzotiazol-6-ila, benzotiazol-2-ila, benzila, metila, fenila, piridin-2-ila e tiazol-2-ila.

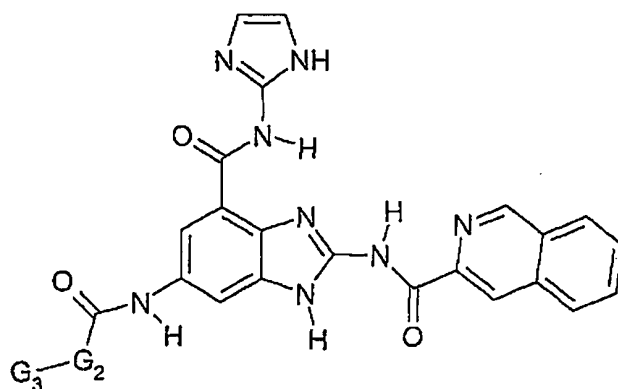
33. Composto da Fórmula (Ia), de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que em a fórmula



G_1 é 1,5-dimetil-indol-2-ila, 1-benzil-indol-2-ila, 1H-imidazol-2-ila, 1H-indazolin-3-ila, 1H-indol-2-ila, 1-metil-Indazolin-3-ila, 1-metil-indol-2-ila, 1-n-propil-indol-2-ila, 2,4-diflúor-fenila, 2-cloro-fenila, 2-flúor-fenila, 2-isoquinolin-3-ila, 3,4-dimetoxifenila, 3-cloro-fenila, 3-flúor-fenila, 3-metóxi-4-flúor-fenila, 4'-bifenila, 4-flúor-benzila, 4-flúor-fenila, 4-isopropil-fenila, 4-metóxi-fenila, 4-nitro-fenila, 4-fenóxi-fenila, 4-terc-butil-fenila, 4-triflúor-metilfenila, 5-cloro-benzofuran-2-ila, 5-metil-indol-2-ila, 5-fenóxi-piridin-2-ila, 6,7-dimetóxi-2-isoquinolin-3-ila, benzofuran-2-ila, benzotiofeno-2-ila, furan-3-ila, naftalin-2-ila, fenila, quinolin-2-ila; e

G_2 e G_3 são tomados em conjunto para formar um grupo selecionado do grupo que consiste em (1-metilbenzimidazol-2-il)metila, (1R)-fenil etila, (1S)-fenil etila, (5-metilfuran-2-il)-metila, (benzotiofeno-2-il)metila, (benzotiazol-2-il)metila, (tiofeno-2-il)etila, (tiofeno-2-il)metila, {1,3,4}-tiadiazol-2-ila, 1H-benzimidazol-2-ila, 1H-benzimidazol-2-ila, 1H-benzimidazol-2-ila, 1H-benzimidazol-2-il metila, 1H-imidazol-2-ila, 1H-indazol-5-ila, 2-(1H-benzimidazol-2-il)-etila, 2,3,4,9-tetraidro-1H-beta-carbolin-2-ila, 2-fenóxi-fenila, 3-fenóxi-fenila, 4-fenóxi-fenila, 4-fenil-1H-imidazol-2-ila, benzotiazol-2-ila, benzila, etila, furan-2-il metila, fenetila, fenila, piridin-2-ila, piridin-3-ila, quinolin-3-ila, terc-butila, tiazol-2-ila, e tiazol-2-il-metila.

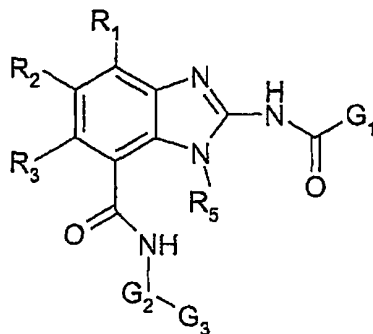
34. Composto da Fórmula (Ia), de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que tem a fórmula



em que

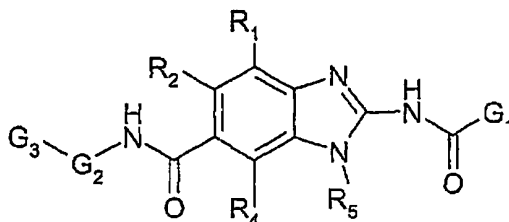
G_2 e G_3 são tomados em conjunto para formar um grupo selecionado do grupo que consiste em isopropila, isobutila e fenila.

35. Composto da Fórmula (Ia), de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que tem a fórmula



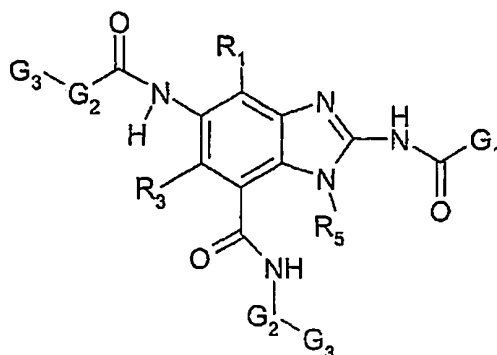
com R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , G_1 , G_2 , e G_3 conforme definidos na reivindicação 22.

36. Composto da Fórmula (Ia), de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que tem a fórmula



com R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , G_1 , G_2 , e G_3 conforme definidos na reivindicação 22.

37. Composto da Fórmula (Ia), de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que tem a fórmula



com R₁, R₃, R₅, G₁, G₂, e G₃ conforme definidos na reivindicação 22.

38. Composto da Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste em:

(4-Fenil-1H-imidazol-2-il)-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-4-carboxílico,

Isobutil-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-ácido carboxílico,

(1H-Benzimidazol-2-il)-amida do ácido 2-piridin-2-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,

(1H-Benzimidazol-2-il)-amida do ácido 2-naftalen-2-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,

Isobutil-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-4-carboxílico,

Fenilamida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-4-carboxílico,

Butilamida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-4-carboxílico,

[1-Ciclopropil-2-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,

[1-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-ciclopentil]-amida
do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,

[2-(2-Flúor-fenil)-1S-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-
etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-
5 carboxílico,

[1S-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-2-fenil-etil]-
amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-
carboxílico,

[2-(2-Cloro-fenil)-1S-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-
10 etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-
carboxílico,

[1-(2-Flúor-fenil)-2-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-
etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-
carboxílico,

15 [1-Bifenil-4-il-2-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-
etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-
carboxílico,

[2-(3,5-Diflúor-fenil)-1S-(1H-imidazol-2-
ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-
20 benzimidazolo-5-carboxílico,

{1R-[(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-metil]-3-fenil-
propil}-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-
5-carboxílico,

{2-Bifenil-4-il-1-[(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-
25 metil]-etil}-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-
benzimidazolo-5-carboxílico,

[2-(3-Flúor-fenil)-1S-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-
etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-

carboxílico,

[2-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-1S-(4-metóxi-fenil)-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,

5 [2-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-1-fenil-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,

[2-(4-Cloro-fenil)-1S-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,

10 [1S-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-2-p-tolil-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,

[2-Fenil-1S-(tiazol-2-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,

15 [2-Fenil-1S-(piridin-2-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,

[1S-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-2-(3,4,5-triflúor-fenil)-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,

20 [2-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-1-(3-metóxi-fenil)-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,

[1S-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-2-(3-triflúor-metil-fenil)-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,

25 [1S-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-3,3-dimetil-butil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-carboxílico,

[1S-(1H-Benzimidazol-2-ilcarbamoil)-2-fenil-etil]-
amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-
carboxílico,

[2-(4-Flúor-fenil)-1S-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-
5 etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-
carboxílico

[2-Bifenil-4-il-1-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-
etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-
carboxílico,

10 [1S-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-3-metil-butil]-
amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-
carboxílico,

[1S-(3-Flúor-fenil)-2-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-
etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-
15 carboxílico,

[1S-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-2-metil-butil]-
amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-
carboxílico,

[1S-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-2-metil-propil]-
20 amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-
carboxílico,

[2-(3-Cloro-fenil)-1S-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-
etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-5-
carboxílico,

25 Éster metílico do ácido 3-(3,5-diflúor-fenil)-2S-
[(2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-4-carbonil)-amino]-
propiónico,

Ácido 3-(3,5-diflúor-fenil)-2S-[(2-isoquinolin-3-

il-1H-benzimidazolo-4-carbonil)-amino]-propiônico,

[2-(3,5-Diflúor-fenil)-1S-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-4-carboxílico,

5 [1S-(1H-Benzimidazol-2-ilcarbamoil)-2-fenil-etil-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-4-carboxílico

[2-(3,5-Diflúor-fenil)-1S-metilcarbamoil-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-4-
10 carboxílico,

Éster *terc*-butílico do ácido 2S-({2-[(2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-4-carbonil)-amino]-3-fenil-propionilamino}-metil)-piperidino-1-carboxílico,

[2-Fenil-1S-(tiazol-2-ilcarbamoil)-etil]-amida do
15 ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-4-carboxílico,

(1S-Isobutil-carbamoil-2-fenil-etil)-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-4-carboxílico,

Éster *terc*-butílico do ácido 3-({2S-[(2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-4-carbonil)-amino]-3-fenil-propionilamino}-metil)-piperidino-1-carboxílico,
20

[1S-(Benzotiazol-2-ilcarbamoil)-2-fenil-etil]-amida do ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazolo-4-carboxílico,

(1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-(isoquinolin-3-ilamino)-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,
25

(1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-(isoquinolin-3-ilamino)-3H-benzimidazolo-5-carboxílico,

(4-Flúor-fenil)-amida do ácido 2-(isoquinolin-3-

ilamino)-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

Fenilamida do ácido 2-(isoquinolin-3-ilamino)-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

(1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-(piridin-2-ilamino)-3H-benzimidazolo-5-carboxílico,

(4-Cloro-fenil)-amida do ácido 2-(isoquinolin-3-ilamino)-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

(4-Metóxi-fenil)-amida do ácido 2-(isoquinolin-3-ilamino)-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

10 Benzilamida do ácido 2-(isoquinolin-3-ilamino)-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

(1H-Benzimidazol-2-il)-amida do ácido 2-(piridin-2-ilamino)-3H-benzimidazolo-5-carboxílico,

(3-Hidróxi-propil)-amida do ácido 2-(isoquinolin-3-ilamino)-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

15 Metilamida do ácido 2-(isoquinolin-3-ilamino)-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

[7-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

20 (1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-(4-clorobenzoilamino)-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

[7-(1H-Benzimidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

25 [7-(Benzotiazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

[7-([1,3,4]Tiadiazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-

carboxílico,

[4-(Piridin-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-
amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

[4-(Piridin-3-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-
5 amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

(1H-Benzimidazol-2-il)-amida do ácido 2-[(1H-
indol-2-carbonil)-amino]-1H-benzimidazolo-4-carboxílico,

[5-(1H-Benzimidazol-2-ilcarbamoil)-1H-
benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-
10 carboxílico,

[4-(1H-Indazol-5-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-
il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

[4-(Quinolin-3-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-
amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

15 [5-(Benzotiazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-
il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

[5-(Tiazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-
amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

(1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-benzoilamino-
20 3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

{4-[(Furan-2-ilmetil)-carbamoil]-1H-benzimidazol-
2-il}-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

[4-(2-Fenóxi-fenilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-
il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

25 [4-(3-Fenóxi-fenilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-
il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

[4-(4-Fenóxi-fenilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-
il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

[4-(1S-Fenil-etilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-
amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

[4-(1S-Fenil-etilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-
amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

5 (1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-
[(benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-amino]-3H-benzimidazolo-4-
carboxílico,

(1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-[(naftaleno-2-
carbonil)-amino]-1H-benzimidazolo-4-carboxílico,

10 (1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-[(bifenil-4-
carbonil)-amino]-1H-benzimidazolo-4-carboxílico,

(1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-[(1H-indol-2-
carbonil)-amino]-1H-benzimidazolo-4-carboxílico,

15 (1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-(3,5-diflúor-
benzoilamino)-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

(1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-(4-flúor-
benzoilamino)-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

[4-(2-tiofen-2-il-etilcarbamoil)-1H-benzimidazol-
2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

20 (7-Fenilcarbamoil-1H-benzimidazol-2-il)-amida do
ácido isoquinolino-3-carboxílico,

{4-[(5-Metil-furan-2-ilmetil)-carbamoil]-1H-
benzimidazol-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-
carboxílico,

25 (7-Benzilcarbamoil-1H-benzimidazol-2-il)-amida do
ácido isoquinolino-3-carboxílico,

{4-[(Tiofen-2-ilmetil)-carbamoil]-1H-benzimidazol-
2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

(7-Fenetilcarbamoil-1H-benzimidazol-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

(7-Etilcarbamoil-1H-benzimidazol-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

5 (7-terc-Butilcarbamoil-1H-benzimidazol-2-il)-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

(1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-[(benzofurano-2-carbonil)-amino]-1H-benzimidazolo-4-carboxílico,

[4-(1,3,4,9-Tetraidro-beta-carbolin-2-carbonil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

{4-[(Benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-carbamoil]-1H-benzimidazol-2-il}-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

15 {4-[(Benzotiazol-2-ilmetil)-carbamoil]-1H-benzimidazol-2-il}-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

{4-[(1-Metil-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-carbamoil]-1H-benzimidazol-2-il}-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

20 {4-[2-(1H-Benzimidazol-2-il)-etilcarbamoil]-1H-benzimidazol-2-il}-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

(1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-[2-(4-flúor-fenil)-acetilamino]-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

(1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-(4-flúor-3-metóxi-benzoilamino)-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

(1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-(3,4-dimetóxi-

benzoilamino)-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,
 {4-[(Tiazol-2-ilmetil)-carbamoil]-1H-benzimidazol-
 2-il}-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,
 {4-[(1H-Benzimidazol-2-ilmetil)-carbamoil]-1H-
 5 benzimidazol-2-il}-amida do ácido isoquinolino-3-
 carboxílico,
 (1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-(4-
 trifluormetil-benzoilamino)-1H-benzimidazolo-4-carboxílico,
 (1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-(4-fenóxi-
 10 benzoilamino)-1H-benzimidazolo-4-carboxílico,
 [7-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-
 il]-amida do ácido quinolino-3-carboxílico,
 [7-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-
 il]-amida do ácido quinolino-2-carboxílico,
 15 (1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-[(furano-3-
 carbonil)-amino]-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,
 (1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-(4-terc-butil-
 benzoilamino)-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,
 (1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-(4-nitro-
 20 benzoilamino)-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,
 (1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-(4-metóxi-
 benzoilamino)-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,
 (1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-[(1H-imidazol-
 2-carbonil)-amino]-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,
 25 (1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-(4-isopropil-
 benzoilamino)-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,
 (1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-(3-flúor-
 benzoilamino)-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

(1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-(2-flúor-benzoilamino)-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

(1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-[(5-clorobenzofurano-2-carbonil)-amino]-1H-benzimidazolo-4-

5 carboxílico,

[7-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido 6,7-dimetóxi-isoquinolino-3-carboxílico,

[7-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido 6,7-dimetóxi-isoquinolino-3-carboxílico,

10 (1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-(2-clorobenzoilamino)-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

[7-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido 1H-indazolo-3-carboxílico,

(1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-[(1-metil-1H-indol-2-carbonil)-amino]-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

15 [7-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido 1-metil-1H-indazolo-3-carboxílico,

[4-(5-Fenil-1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

20 (1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-[(5-metil-1H-indol-2-carbonil)-amino]-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

(1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-[(6-fenóxi-piridin-2-carbonil)-amino]-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

25 (1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-[(1-benzil-1H-indol-2-carbonil)-amino]-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

(1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-[(1-propil-1H-indol-2-carbonil)-amino]-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

(1H-Imidazol-2-il)-amida do ácido 2-[(1,5-dimetil-1H-indol-2-carbonil-amino]-3H-benzimidazolo-4-carboxílico,

[4-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-6-nitro-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

[6-Amino-4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

[4-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-6-isobutirilamino-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

[6-Benzoilamino-4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico,

[4-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-6-(3-metil-butirilamino)-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico, e

[7-(1H-Imidazol-2-ilcarbamoil)-5-fenilacetilamino-1H-benzimidazol-2-il]-amida do ácido isoquinolino-3-carboxílico.

39. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um composto da Fórmula (I), conforme definido na reivindicação 1, ou um sal, éster ou promedicamento seu farmaceuticamente aceitável.

40. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 39, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende ainda um veículo, excipiente, diluente farmaceuticamente aceitável ou mistura deles.

41. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 39, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende ainda um ou mais agentes terapêuticos selecionados do grupo que consiste em:

5 agentes anti-Alzheimer, outros inibidores de beta-secretase, inibidores de gama-secretase, inibidores de HMG-CoA reductase, medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (NSAIDs) incluindo ibuprofen, naproxen, diclofenac, antagonistas de receptor de N-metil-D-aspartato
10 (NMDA), tais como memantina, inibidores de colinesterase tais como galantamina, rivastigmina, donepezil, e tacrina, vitamina E, antagonistas de receptor de CB-1 ou agonistas inversos de receptor de CB-1, antibióticos tais como doxiciclina e rifampina, agentes que se ligam a A β o que
15 induzem anticorpos que se ligam a A β , anticorpos anti-A β , vacinas contra A β , antagonistas de interação com ligante RAGE/RAGE, e outros medicamentos que afetam receptores ou enzimas que ou aumentam a eficácia, segurança, conveniência ou reduzem efeitos colaterais indesejáveis ou toxicidade do
20 composto da Fórmula (I).

42. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 39, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o composto da Fórmula (I) se encontra presente numa quantidade terapeuticamente efetiva.

25 43. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 42, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a quantidade terapeuticamente efetiva é uma quantidade capaz de inibir a interação de BACE com os seus ligantes

fisiológicos.

44. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 42, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a quantidade terapeuticamente efetiva da Fórmula (I) inibe de preferência a interação de BACE com os seus ligantes fisiológicos em relação à interação de outras secretases com os seus ligantes fisiológicos.

45. Uso de um composto da Fórmula (I), conforme definido na reivindicação 1, ou de um sal, éster ou prodroga farmacêuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser na preparação de um medicamento para inibir a interação de BACE com os seus ligantes fisiológicos.

46. Uso de um composto da Fórmula (I), conforme definido na reivindicação 1, ou de um sal, éster ou prodroga farmacêuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser na preparação de um medicamento para aumentar a via α -secretora em um paciente.

47. Uso de um composto da Fórmula (I), conforme definido na reivindicação 1, ou de um sal, éster ou prodroga farmacêuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser na preparação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de uma doença mediada por BACE.

48. Uso de um composto da Fórmula (I), conforme definido na reivindicação 1, ou de um sal, éster ou prodroga farmacêuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser na preparação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio ou condição selecionada dentre doença de Alzheimer, lesão cognitiva leve, síndrome de Down,

Hemorragia Cerebral Hereditária com Amiloidose do Tipo Holandês, angiopatia cerebral amilóide, demência degenerativa, tipo de doença de Alzheimer de corpo de Lewy difuso ou doenças amilóides centrais ou periférica.

5 49. Uso de um composto da Fórmula (I), conforme definido na reivindicação 1, ou de um sal, éster ou prodroga farmacêuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser na preparação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio ou condição, em que o distúrbio
10 ou condição que estiver sendo tratado é uma demência do tipo de Alzheimer e é selecionado do grupo que consiste em demência do tipo de Alzheimer de aparecimento precoce sem complicações, demência do tipo de Alzheimer de aparecimento precoce com alucinações, demência do tipo de Alzheimer de
15 aparecimento precoce com humor deprimido, demência do tipo de Alzheimer de aparecimento tardio sem complicações, demência do tipo de Alzheimer de aparecimento tardio com alucinações e demência do tipo de Alzheimer de aparecimento tardio com humor deprimido.

20 50. Uso de um composto de Fórmula(I), conforme definido na reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser na preparação de um medicamento para o tratamento de uma ou mais condições associadas com acúmulo de placa.

25 51. Uso, de acordo com a reivindicação 50, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o componente de Fórmula(I) reduz a taxa de formação de emaranhado neurofibrilar no paciente, ou reduz a taxa de acumulação de placa no paciente.

52. Uso, de acordo com qualquer umas das reivindicações 45 a 51, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o componente de Fórmula(I) é administrado em combinação com um agente terapêutico selecionado do grupo que consiste em

5 agentes anti-Alzheimer, outros inibidores de beta-secretase, inibidores de gama-secretase, inibidores de HMG-CoA reductase, medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (NSAIDs) incluindo ibuprofen, naproxen, diclofenac, antagonistas de receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), tais

10 como memantina, inibidores de colinesterase tais como galantamina, rivastigmina, donepezil, e tacrina, vitamina E, antagonistas de receptor de CB-1 ou agonistas inversos de receptor de CB-1, antibióticos tais como doxiciclina e rifampina, agentes que se ligam a A β ou que induzem

15 anticorpos que se ligam a A β , anticorpos anti-A β , vacinas contra A β , antagonistas de interação com ligante RAGE/RAGE, e outros medicamentos que afetam receptores ou enzimas que ou aumentam a eficácia, segurança, conveniência ou reduzem efeitos colaterais indesejáveis ou toxicidade dos compostos

20 da presente invenção.

53. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 45 a 51, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o componente de Fórmula(I) é administrado a um nível de dosagem de aproximadamente 0,01 a 1000 mg/kg de peso

25 corporal do paciente que estiver sendo tratado.

54. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 45 a 51, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o

composto de Fórmula(I) é administrado em forma de uma composição farmacêutica.

55. Uso, de acordo com a reivindicação 54, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a composição farmacêutica
5 adicionalmente compreende um veículo, excipiente diluente farmacêuticamente aceitável ou uma mistura deles.

recimento tardio com alucinações e demência do tipo de Alzheimer de aparecimento tardio com humor deprimido, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende: a administração a um paciente de uma quantidade do composto da Fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, ou de um sal, éster ou promedicamento seu farmacologicamente aceitável, que é efetiva no tratamento de tal distúrbio ou condição.

51. Método para o tratamento de uma ou mais condições associadas com acúmulo de placa, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende: a administração a um paciente de uma quantidade efetiva de um composto da Fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, ou um sal, éster ou promedicamento seu farmacologicamente aceitável.

52. Método, de acordo com a reivindicação 51, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a administração do composto da Fórmula (I) reduz a taxa de formação de emaranhado neurofibrilar no paciente.

53. Método, de acordo com a reivindicação 51, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a administração do composto da Fórmula (I) reduz a taxa de acúmulo de placa no paciente.

54. Método, de acordo com a reivindicação 45, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto da Fórmula (I) é administrado em combinação com um agente terapêutico selecionado do grupo que consiste em agentes anti-Alzheimer, outros inibidores de beta-secretase, inibidores de gama-secretase, inibidores de HMG-CoA reductase, medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (NSAIDs) incluindo ibuprofen, naproxen, diclofenac, antagonistas de receptor de N-

metil-D-aspartato (NMDA), tais como memantina, inibidores de colinesterase tais como galantamina, rivastigmina, donepezil, e tacrina, vitamina E, antagonistas de receptor de CB-1 ou agonistas inversos de receptor de CB-1, antibióticos tais
5 como doxiciclina e rifampina, agentes que se ligam a A β ou que induzem anticorpos que se ligam a A β , anticorpos anti-A β , vacinas contra A β , antagonistas de interação com ligante RAGE/RAGE, e outros medicamentos que afetam receptores ou enzimas que ou aumentam a eficácia, segurança, conveniência
10 ou reduzem efeitos colaterais indesejáveis ou toxicidade do composto da Fórmula (I).

55. Método, de acordo com a reivindicação 45, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto da Fórmula (I) é administrado a um nível de dosagem de aproximadamente 0,01 a
15 1000 mg/kg de peso corporal do paciente que estiver sendo tratado.

56. Método, de acordo com a reivindicação 45, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto da Fórmula (I) é administrado em forma de uma composição farmacêutica.

20 57. Método, de acordo com a reivindicação 56, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a composição farmacêutica compreende ainda um veículo, excipiente diluente farmacêuticamente aceitável ou uma mistura deles.