

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

(11) **PI0012450-8 B1**

(22) Data de Depósito: 09/06/2000  
(45) Data da Concessão: 23/08/2011  
(RPI 2120)



**(51) Int.Cl.:**  
C07D 401/04 2006.01  
A61K 31/415 2006.01  
A61P 29/00 2006.01  
C07D 401/14 2006.01  
C07D 413/14 2006.01  
C07D 471/04 2006.01

---

(54) Título: **BENZIMIDAZÓIS SUBSTITUÍDOS.**

(30) Prioridade Unionista: 12/02/2000 DE 100 06 297.0, 23/06/1999 DE 199 28 424.5

(73) Titular(es): Aventis Pharma Deutschland GMBH, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

(72) Inventor(es): Armin Walser, Bernhard Neises, Gary A. Flynn, Hans Ulrich Stilz, Olaf Ritzeler, William Jerome Bock Jr.

## Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**BENZIMIDAZÓIS SUBSTITUÍDOS**".

A invenção refere-se a novos benzimidazóis substituídos, a um processo para sua produção e ao uso dos mesmos como medicamentos.

5           No pedido WO 94/12478 são descritos, entre outros, derivados de benzimidazol, que inibem a agregação das plaquetas do sangue. NF $\kappa$ B é um fator de transcrição heterodímero, que pode ativar uma multiplicidade de genes, que, entre outros, codificam citoquina, tal como IL-1, IL-2, TNF $\alpha$  OU IL-6. NF $\kappa$ B existe no citosol de células, em complexo com seu inibidor de

10           ocorrência natural I $\kappa$ B. A estimulação de células, por exemplo, por citocinas, leva à fosforilação e subsequente desintegração proteolítica de I $\kappa$ B. Essa desintegração proteolítica leva à ativação de NF $\kappa$ B, que, subsequentemente, migra para o núcleo da célula e ali ativa uma multiplicidade de genes pró-inflamatórios.

15           Em doenças tal como artrite reumatóide (na inflamação), osteoartrite, asma, infarto cardíaco, mal de Alzheimer ou arteriosclerose, o NF $\kappa$ B está ativado além da medida normal. A inibição de NF $\kappa$ B também é de utilidade na terapia do câncer, uma vez que ali ela é usada para intensificação da terapia citostática. Pôde ser demonstrado que medicamentos, tal como

20           glicocorticóides, salicilatos ou sais de ouro, que são usados na terapia de reumatismo, atuam de modo inibitório em diversos pontos da cadeia de sinais que ativam o NF $\kappa$ B ou interferem diretamente na transcrição dos genes.

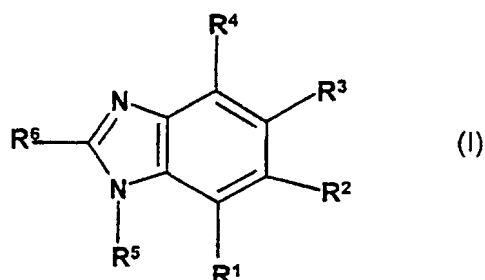
          O primeiro passo na chamada cascata de sinais é a desintegração de I $\kappa$ b. Essa fosforilação é regulada pela quinase de I $\kappa$ b específica. Até agora não são conhecidos inibidores, que inibam a quinase de I $\kappa$ b específica.

25

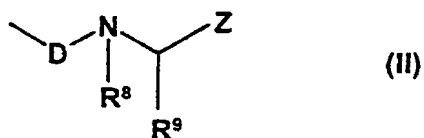
          Na tentativa de obter compostos eficazes para tratamento de artrite reumatóide (na inflamação), osteoartrite, asma, infarto cardíaco, mal

30           de Alzheimer, doenças de câncer (potencialização de terapias citotóxicas) ou arteriosclerose, foi constatado, agora, que os benzimidazóis de acordo com a invenção são inibidores fortes e muito específicos da quinase de I $\kappa$ b.

A invenção refere-se, portanto, ao composto da fórmula I



e/ou a uma forma estereoisômera do composto da fórmula I e/ou a um sal fisiologicamente compatível do composto da fórmula I, sendo que um dos substituintes  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  e  $R^4$  representa um radical da fórmula II,



5 onde

D representa -C(O)-, -S(O)- ou -s(O)<sub>2</sub>,

$R^8$  representa um átomo de hidrogênio ou (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquila,

$R^9$  representa 1. um radical característico de um aminoácido,

2. arila, sendo que arila é não-substituída ou substituída,

10

3. heteroarila, com 5 a 14 elementos anelares, sendo que heteroarila é não-substituída ou substituída,

4. heterociclo, com 5 a 12 elementos anelares, sendo que o heterociclo é não-substituído ou substituído,

15

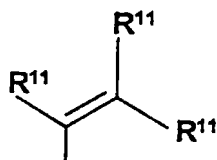
5. (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquila, sendo que alquila é linear ou ramificada e é não-substituída ou mono, di ou trissubstituída, independentemente uma da outra por

5.1 arila, sendo que arila é não-substituída ou substituída,

20

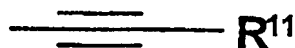
5.2 heteroarila, com 5 a 14 elementos anelares, sendo que heteroarila é não-substituída ou substituída,

- 5.3 heterociclo, com 5 a 12 elementos anelares, sendo que heterociclo é não-substituído ou substituído,
- 5.4  $-O-R^{11}$ ,
- 5.5  $=O$ ,
- 5.6 halogênio,
- 5.7  $-CN$ ,
- 5.8  $-CF_3$ ,
- 5.9  $-S(O)_x-R^{11}$ , onde x é o número inteiro zero, 1 ou 2,
- 5.10  $-C(O)-O-R^{11}$ .
- 5.11  $-C(O)-N(R^{11})_2$ ,
- 5.12  $-N(R^{11})_2$ ,
- 5.13  $(C_3-C_6)$ -cicloalquila,
- 5.14 radical da fórmula



ou

- 5.15 radical da fórmula

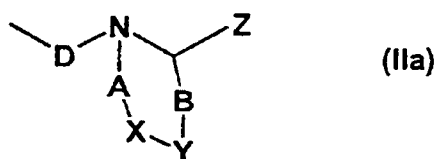


onde

$R^{11}$  representa

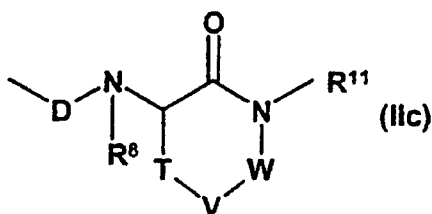
- 20 a) átomo de hidrogênio,
- b)  $(C_1-C_6)$ -alquila, onde alquila é não-substituída ou mono, di ou trissubstituída
1. arila, sendo que arila é não-substituída ou substituída,
  2. heteroarila, com 5 a 14 elementos anelares,
  - 25 3. heterociclo, com 5 a 12 elementos anelares,

4. halogênio,
5.  $-N-(C_1-C_6)_n$ -alquila, sendo que n significa o número inteiro zero, 1 ou 2 e alquila é não-substituída ou mono, di ou tris-substituída, independentemente uma da outra, por halogênio ou por  $-COOH$ ,
6.  $-O-(C_1-C_6)$ -alquila ou
7.  $-COOH$ ,
- c) arila, sendo que arila é não-substituída ou substituída,
- d) heteroarila, com 5 a 14 elementos anelares ou
- 10 e) heterociclo, com 5 a 12 elementos anelares, e para o caso do  $(R^{11})_2$ ,  $R^{11}$ , tem, independentemente um do outro, o significado de a) a e)
- Z representa
1. arila, sendo que arila é não-substituída ou substituída,
- 15 2. heteroarila, com 5 a 14 elementos anelares, sendo que heteroarila é não-substituída ou substituída,
3. heterociclo, com 5 a 12 elementos anelares, sendo que heterociclo é não-substituído ou substituído,
4.  $-(C_1-C_6)$ -alquila, sendo que alquila é substituída ou não-substituída ou
- 20 5.  $-C(O)-R^{10}$ , onde
- $R^{10}$  representa
1.  $-O-R^{11}$  ou
2.  $-N(R^{11})_2$ , ou
- 25  $R^8$  e  $R^9$  formam, junto com o átomo de nitrogênio e carbono, ao qual estão respectivamente ligados, um anel heterocíclico da fórmula IIa



onde D, Z e  $R^{10}$  estão definidos tal como na fórmula II,

- 1.14 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxicarbonila,  
 1.15 fenila,  
 1.16 fenóxi  
 1.17 benzila,  
 5 1.18 benzilóxi ou  
 1.19 tetrazolila ou
- R<sup>9</sup> e Z formam, junto com os átomos de carbono ao qual estão respectivamente ligados, um anel heterocíclico da fórmula IIc



- onde D, R<sup>8</sup> e R<sup>11</sup> estão definidos tal como na fórmula II,
- 10 T representa um átomo de oxigênio, átomo de enxofre, átomo de nitrogênio ou o radical -CH<sub>2</sub>-,
- W representa um átomo de oxigênio, átomo de enxofre, átomo de nitrogênio ou o radical -CH<sub>2</sub>-,
- V está ausente ou representa um átomo de oxigênio, átomo de enxofre, átomo de nitrogênio ou o radical -CH<sub>2</sub>-,
- 15 T e V ou V e W formam, em conjunto, um radical fenila, 1,2-diazina, 1,3-diazina ou 1,4-diazina,
- sendo que o sistema anelar formado por N, T, V, W e dois átomos de carbono não contém mais do que um átomo de oxigênio, não mais
- 20 do que um átomo de enxofre e contém 1, 2, 3 ou 4 átomos de nitrogênio e sendo que não se apresentam, simultaneamente, um átomo de oxigênio e um átomo de enxofre, e sendo que o sistema anelar formado por N, T, V, W e dois átomos de carbono é não-substituído ou mono, di ou trissubstituído,
- 25 1.1 a 1.18, e os respectivamente outros substituintes R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup>, independentemente um do outro, representam

1. átomo de hidrogênio,
  2. halogênio,
  3. (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquila,
  4. heteroarila, com 5 a 14 elementos anelares, sendo que a heteroarila é não-substituída ou substituída,
  5. heterociclo, com 5 a 12 elementos anelares, sendo que o heterociclo é não-substituído ou substituído,
  6. (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquila,
  7. -CN,
  8. -O-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-alquil-arila,
  9. -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquila,
  10. OR<sup>11</sup>,
  11. -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>,
  12. -S(O)<sub>x</sub>-R<sup>11</sup>, onde x é o número inteiro zero, 1 ou 2,
  13. -NO<sub>2</sub>
  14. -CF<sub>3</sub>,
- R<sup>5</sup> representa
1. átomo de hidrogênio
  2. -OH ou
  3. =O, e
- R<sup>6</sup> representa
1. arila, sendo que arila é não-substituída ou substituída,
  2. fenila, mono ou dissubstituída por
    - 2.1 -CN,
    - 2.2 -NO<sub>2</sub>
    - 2.3 -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquila,
    - 2.4 -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>,
    - 2.5 -NH-C(O)-R<sup>11</sup>,
    - 2.6 -S(O)<sub>x</sub>-R<sup>11</sup>, onde x é o número inteiro zero, 1 ou 2,
    - 2.7 -C(O)-R<sup>11</sup> ou
    - 2.8 -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquil-NH<sub>2</sub>,
  3. heteroarila com 5 até 14 elementos anelares, não-substituída ou

mono-, di- ou trissubstituída; ou

4. heterociclo, com 5 a 12 elementos anelares, não-substituído ou

mono, di ou trissubstituído.

É preferido um composto da fórmula I, na qual um dos substituintes  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  e  $R^4$  representa um radical da fórmula II, onde

$R^8$  representa um átomo de hidrogênio,

5  $R^9$  representa

1. um radical característico de um aminoácido ou
2.  $(C_1-C_6)$ -alquila, sendo que alquila é linear ou ramificada e é não-substituída ou mono ou dissubstituída por um radical do grupo pirrol, pirrol, mono ou dissubstituído por  $-(C_1-C_4)$ -alquila, pirazol, fenila, imidazol, triazol, tiofeno, tiazol, oxazol, isoxazol, piridina, pirimidina, indol, benzotiofeno, benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, azetidina, pirrolina, pirrolidina, piperidina, isotiazol, diazepina, tiomorfolino, -CN, morfolina, azepina, pirazina, 1,3,4-oxadiazol,  $-N(R^{13})$ -fenila, sendo que  $R^{13}$  é tal como definido abaixo,  $(C_3-C_6)$ -cicloalquila,  $-OR^{11}$ ,  $-NH(R^{11})$ , sendo que  $R^{11}$  é, respectivamente, definida tal como acima,  $-S(O)_x-R^{12}$ , sendo que x representa zero, 1 ou 2, e  $R^{12}$  significa naftila, pirimidinila, morfolinila ou fenila, que são não-substituídos ou mono ou dissubstituídos por -OH,  $(C_1-C_4)$ -alquila,  $-CF_3$ , halogênio,  $-O-(C_1-C_4)$ -alquila,  $-COOH$ ,  $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -alquila,  $-NH_2$  ou  $-NH-C(O)-(C_1-C_4)$ -alquila ou  $C(O)-R^{12}$ , sendo que  $R^{12}$  é definido tal como acima,

Z representa  $-C(O)-R^{10}$ , tetrazol,  $(C_1-C_6)$ -alquila, sendo que alquila é linear ou ramificada e é mono ou dissubstituída por fenila ou -OH, ou 1,3,4-oxadiazol, sendo que 1,3,4-oxadiazol é não-substituído ou monossobstituído por  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_4)$ -alquila,  $N-[(C_1-C_4)$ -alquila] $_2$ ,  $-NH-C-(C_1-C_4)$ -alquila,  $-NH-C(O)-NH-(C_1-C_4)$ -alquila,  $-NH-C(O)-NH-(C_3-C_7)$ -cicloalquila,  $-NH-C(O)-NH$ -arila,  $-NH-C(O)-NH$ -fenila,  $-NH-SO_2$ -arila,  $-NH-SO_2-(C_1-C_4)$ -alquila, -OH ou  $-(C_1-C_4)$ -alquila, sendo que

30  $R^{10}$  representa  $-O-R^{11}$ , fenila, pirimidina, -OH, morfolinila,  $-N(R^{11})_2$  ou  $-NH_2$ ,

$R^{11}$  representa

1.  $-(C_1-C_4)$ -alquila,

2.  $R^{13}$  ou

3.  $-N(R^{13})_2$ , sendo que

$R^{13}$ , independentemente um do outro, significa

a) átomo de hidrogênio,

b)  $-(C_1-C_6)$ -alquila,

c)  $-(C_1-C_4)$ -alquil-O- $(C_1-C_4)$ -alquila,

d)  $-(C_1-C_6)$ -alquil-N- $(R^{13})_2$ ,

e) halogênio ou

f)  $-(C_0-C_4)$ -alquila, mono ou dissubstituída por arila, imidazolila, morfolinila ou fenila ou

$R^8$  e  $R^9$  formam, junto com os átomos de nitrogênio e carbono ao qual estão respectivamente ligados, um anel da fórmula IIa do grupo pirrol, pirrolina, pirrolidina, piridina, piperidina, piperileno, piridazina, pirimidina, pirazina, piperazina, pirazol, imidazol, pirazolina, imidazolina, pirazolidina, imidazolidina, oxazol, isoxazol, 2-isoxazolidina, isoxazolidina, morfolina, isotiazol, tiazol, tetrazol, 1,2,3,5-oxatiadiazol-2-óxidos, oxadiazolonas, isoxazolonas, triazolonas, oxadiazolidindionas, triazóis, que são substituídos por F, CN,  $CF_3$  ou  $COO-(C_1-C_4)$ -alquila, 3-hidroxipirro-2,4-dionas, 5-oxo-1,2,4-tiadiazóis, 1,3,4-oxadiazol, isotiazolidina, tiomorfolina, indazol, tiadiazol, benzimidazol, quinolina, triazol, ftalazina, quinazolina, quinoxalina, purina, pteridina, indol, tetrahydroquinolina, tetrahydroisoquinolina e isoquinolina, ou

$R^9$  e Z formam, junto com os átomos de carbono ao qual estão respectivamente ligados, um anel da fórmula IIc do grupo pirrol, pirrolina, pirrolidina, piridina, piperidina, piperileno, piridazina, pirimidina, pirazina, piperazina, pirazol, imidazol, pirazolina, imidazolina, pirazolidina, imidazolidina, oxazol, isoxazol, 2-isoxazolidina, isoxazolidina, morfolina, isotiazol, tiazol, isotiazolidina, tiomorfolina, indazol, tiadiazol, benzimidazol, quinolina, triazol, ftalazina, quinazolina, quinoxalina, purina, pteridina, indol, tetrahydroquinolina, tetrahydroisoquinolina, isoquinolina, tetrazol, 1,2,3,5-

oxatiadiazol-2-óxidos, oxadiazolonas, isoxazolonas, triazolonas, oxadiazolidindionas, triazóis, que são substituídos por F, CN, CF<sub>3</sub> ou COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquila, 3-hidroxipirro-2,4-dionas, 1,3,4-oxadiazol e 5-oxo-1,2,4-tiadiazóis,

5 os respectivamente outros substituintes R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup>, independentemente um do outro, representam

1. hidrogênio,
2. halogênio,
3. (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquila,
- 10 4. -CN,
5. -NO<sub>2</sub>,
6. -O-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-alquil-arila,
7. -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquila,
8. -N-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-alquil-arila,
- 15 9. -N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquila,
10. -CF<sub>3</sub>,

R<sup>5</sup> representa

1. átomo de hidrogênio
2. -OH ou
- 20 3. =O, e

R<sup>6</sup> representa

1. fenila, mono ou dissubstituída por
  - 1.1 -CN,
  - 1.2 -NO<sub>2</sub>,
  - 25 1.3 -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquila,
  - 1,4 -NH<sub>2</sub> ou
  - 1.5 -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquil-NH<sub>2</sub> ou
2. heteroarila, com 5 a 15 elementos anelares, não-substituída ou mono a trissubstituída por -N-R<sup>14</sup>, sendo que R<sup>14</sup> significa
  - 30 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquila, -(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-cicloalquila ou fenila, halogênio, -OH ou -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquila, ou
3. heterociclo, com 5 a 12 elementos anelares, não-substituído ou

mono a trissubstituído por  $-N-R^{14}$ , sendo que  $R^{14}$  significa  $-(C_1-C_6)$ -alquila,  $-(C_3-C_6)$ -cicloalquila ou fenila, halogênio,  $-OH$  ou  $-(C_1-C_4)$ -alquila.

Pelo termo "halogênio", é entendido flúor, cloro, bromo ou iodo.

5 Pelo termo " $(C_1-C_6)$ -alquila" são entendidos radicais hidrocarboneto, cuja cadeia de carbono é linear ou ramificada e contém 1 a 6 átomos de carbono. Pelo termo " $C_0$ -alquila", é entendida uma ligação covalente. Radicais alquila cíclicos são, por exemplo, monocilos de 3 a 6 elementos, tal como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclohexila.

10 Pelo termo " $R^8$  e  $R^9$  formam, junto com os átomos de nitrogênio e carbono ao qual estão respectivamente ligados, um anel heterocíclico da fórmula IIa", são entendidos radicais que derivam de pirrol, pirrolina, piridina, imidazol, pirazol, oxazol, tetrazol, 1,2,3,5-oxatiadiazol-2-óxidos, triazolonas, oxadiazolonas, isoxazolonas, 1,3,4-oxadiazol, oxadiazolindindionas, triazóis, que são substituídos por F, CN,  $CF_3$  ou  $COO-(C_1-C_4)$ -alquila, 3-hidroxipirro-2,4-dionas, 5-oxo-1,2,4-tiadiazóis, isoxazol, indol, isoxazolina, isoxazolidina, morfolina, tiazol, isotiazol, isotiazolina, purina, isotiazolidina, tiomorfolina, piridina, piperidina, pirazina, piperazina, pirimidina, piridazina, isoindol, indazol, benzimidazol, ftalazina, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, imidazolidina, carbolina e derivados benzoanelados desses heterociclos.

15

20

Pelo termo arila são entendidos radicais carbono aromáticos, com 6 a 14 átomos de carbono no anel. Radicais  $(C_6-C_{14})$ -arila são, por exemplo, fenila, naftila, por exemplo, 1-naftila, 2-naftila, bifenilila, por exemplo, 2-bifenilila, 3-bifenilila e 4-bifenilila, antrila ou fluorenila. Radicais bifenila, radicais naftila e, particularmente radicais fenila são radicais arila preferidos. Radicais arila, preferivelmente, radicais fenila, podem ser mono ou polissubstituídos, preferivelmente, mono, di ou trissubstituídos, por radicais iguais ou diferentes, preferivelmente, por radicais da série  $(C_1-C_8)$ -alquila, particularmente,  $(C_1-C_4)$ -alquila,  $(C_1-C_8)$ -alcóxi, particularmente,  $(C_1-C_4)$ -alcóxi, halogênio, nitro, amino, trifluormetila, hidróxi, hidróxi- $(C_1-C_4)$ -alquila, tal como hidroximetila ou 1-hidroxietila ou 2-hidroxietila, metilendióxi, etilen-

25

30

dióxi, formila, acetila, ciano, hidroxicarbonila, aminocarbonila, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxi-carbonila, fenila, fenóxi, benzila, benzilóxi, tetrazolila. O correspondente vale, por exemplo, para radicais, tal como arilalquila ou arilcarbonila. Radicais arilalquila são, particularmente, benzila, bem como 1- e 2-naftilmetila, 2-, 3- e 4-bifenilmetila e 9-fluorenilmetila. Radicais arilalquila substituídos são radicais benzila e radicais naftilmetila, substituídos na parte arila, por exemplo, por um ou mais radicais (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alquila, particularmente, radicais (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquila, por exemplo, 2-, 3- e 4-metilbenzila, 4-isobutilbenzila, 4-terc-butilbenzila, 4-octilbenzila, 3,5-dimetilbenzila, pentametilbenzila, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- e 8-metil-1-naftilmetila, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- e 8-metil-2-naftilmetil, radicais benzila e radicais naftilmetila, substituídos na parte arila por um ou mais radicais (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alcóxi, particularmente, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcóxi, por exemplo, 4-metoxibenzila, 4-neopentiloxibenzila, 3,5-dimetoxibenzila, 3,4-metilendioxibenzila, 2,3,4-trimetoxibenzila, radicais nitrobenzila, por exemplo, 2-, 3- e 4-nitrobenzila, radicais halobenzila, por exemplo, 2-, 3- e 4-cloro- e 2-, 3- e 4-flúorbenzila, 3,4-diclorobenzila, pentaflúorbenzila, radicais, por exemplo, 3- e 4-trifluormetilbenzila ou 3,5-bis(trifluormetil)benzila.

Em radicais fenila monossustituídos, o substituinte pode encontrar-se na posição 2, na posição 3 ou na posição 4. Fenila dissustituída pode estar substituída na posição 2,3, na posição 2,4, na posição 2,5, na posição 2,6, na posição 3,4 ou na posição 3,5. Em radicais fenila trissustituídos, os substituintes podem encontrar-se na posição 2, 3, 4, na posição 2, 3, 5, na posição 2, 4, 5, na posição 2, 4, 6, na posição 2, 3, 6 ou na posição 3, 4, 5.

As explicações para os radicais arila valem de modo correspondente para radicais arila divalentes, por exemplo, para radicais fenileno, que podem apresentar-se, por exemplo, como 1,4-fenileno ou como 1,3-fenileno.

Fenilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquila é, particularmente, fenilenmetil(-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>) e fenilentila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilen-fenila, particularmente, metilfenila (-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-). Fenilen-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alquenila é, particularmente, fenilenetenila e fenilenpropenila.

O termo "heteroarila, com 5 a 14 elementos anelares" repre-

senta um radical de um sistema aromático monocíclico ou policíclico, com 5 a 14 elementos anelares, que contém 1, 2, 3, 4 ou 5 heteroátomos como elementos anelares. Exemplos de heteroátomos são N, O e S. Se estiverem contidos vários heteroátomos, os mesmos podem ser iguais ou diferentes.

- 5 Radicais heteroarila podem igualmente ser mono ou polissubstituídos, preferivelmente, mono, di ou trissubstituídos, por radicais iguais ou diferentes da série (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alquila, particularmente, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alcóxi, halogênio, nitro, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, trifluormetila, hidróxi, hidróxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquila, tal como hidroximetila ou 1-hidroxietila ou 2-hidroxietila, metilendióxi, formila, acetila,
- 10 ciano, hidroxicarbonila, aminocarbonila, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxicarbonila, fenila, fenóxi, benzila, benzilóxi, tetrazolila. Preferivelmente, heteroarila com 5 a 14 elementos anelares representa um radical aromático monocíclico ou bicíclico, que contém 1, 2, 3, ou 4, particularmente, 1, 2 ou 3, heteroátomos iguais ou diferentes da série N, O e S e que pode ser substituído por 1, 2, 3 ou 4,
- 15 particularmente, 1 a 3, substituintes iguais ou diferentes da série (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alcóxi, flúor, cloro, nitro, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, trifluormetila, hidróxi, hidróxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxicarbonila, fenila, fenóxi, benzilóxi e benzila. De modo particularmente preferido, heteroarila representa um radical aromático monocíclico ou bicíclico, com 5 a 10 elementos anelares, particularmente,
- 20 um radical aromático monocíclico de 5 elementos ou 6 elementos, que contém 1, 2 ou 3, particularmente 1 ou 2, heteroátomos iguais ou diferentes da série N, O e S e pode estar substituído por 1 ou 2 substituintes iguais ou diferentes da série (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquila, halogênio, hidróxi, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcóxi, fenila, fenóxi, benzilóxi e benzila.

- 25 O termo "heterociclo com 5 a 12 elementos anelares" representa um anel heterocíclico, monocíclico ou bicíclico de 5 elementos a 12 elementos, que é parcialmente saturado ou totalmente saturado. Exemplos de heteroátomos são N, O e S. O heterociclo é não-substituído ou substituído em um ou mais átomos de carbono ou em um ou mais heteroátomos por
- 30 substituintes iguais ou diferentes. Esses substituintes foram definidos acima no radical heteroarila. Particularmente, o anel heterocíclico é mono ou polissubstituído, por exemplo, mono, di, tri ou tetrassubstituído, em átomos de

carbono por radicais iguais ou diferentes da série (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alquila, por exemplo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alcóxi, por exemplo, tal como (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcóxi, tal como metóxi, fenil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcóxi, por exemplo, benzilóxi, hidróxi, oxo, halogênio, nitro, amino ou trifluormetila e/ou ele é substituído no(s) átomo(s) de

5 nitrogênio anelares no anel heterocíclico por (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alquila, por exemplo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquila, tal como metila ou etila, por fenila opcionalmente substituída ou fenil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquila, por exemplo, benzila. Heterociclos de nitrogênio também podem apresentar-se como N-óxidos ou como sais quaternários.

Exemplos dos termos heteroarila, com 5 a 14 elementos anela-

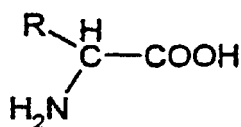
10 res, ou heterociclo, com 5 a 12 elementos anelares, são radicais, que derivam de pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, tetrazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,3,4-oxatiadiazol-2-óxidos, triazolona, oxadiazolonas, isoxazolonas, oxadiazolidindionas, triazóis, que são substituídos por F, CN, CF<sub>3</sub> ou COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquila, 3-hidroxipirro-2,4-dionas, 5-

15 oxo-1,2,4-tiadiazóis, piridina, pirazina, pirimidina, indol, isoindol, indazol, ftalazina, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, derivados carbolin e benzanelados, ciclopenta, ciclohexa ou cicloheptaanelados desses heterociclenos. Particularmente preferidos são os radicais 2- ou 3-

20 pirrolila, fenilpirrolila, tal como 4- ou 5-fenil-2-pirrolila, 2-furila, 2-tienila, 4-imidazolila, metil-imidazolila, por exemplo, 1-metil-2-, 4—ou 5-imidazolila, 1,3-tiazol-2-ila, 2-piridila, 3-piridila, 4-piridila, 2-, 3- ou 4-piridil-N-óxido, 2-pirazinila, 2-, 4- ou 5-pirimidinila, 2-, 3- ou 5- indolila, 2-indolila substituída, por exemplo, 1-metil-, 5-metil-, 5-metóxi, 5-benzilóxi-, 5-cloro- ou 4,5-dimetil-

25 2-indolila, 1-benzil-2- ou 3-indolila, 4,5,6,7-tetrahidro-2-indolila, ciclohepta [b]-5-pirrolila, 2-, 3- ou 4-quinolila, 1-, 3- ou 4-isoquinolila, 1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolila, 2-quinoxalinila, 2-benzofuranila, 2-benzotienila, 2-benzoxazolila ou benzotiazolila ou dihidropiridinila, pirrolidinila, por exemplo, 2- ou 3-(N-metilpirrolidinila), piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, terahidrotienila ou benzodioxolanila.

30 A fórmula estrutural geral de  $\alpha$ -aminoácidos é tal como se segue:



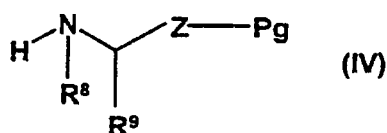
Os  $\alpha$ -aminoácidos diferenciam-se entre si pelo radical R, que no contexto da presente invenção é designado por "radical característico" de um aminoácido. Para o caso de R<sup>9</sup> significar o radical característico de um aminoácido, são usados, preferivelmente, os radicais característicos dos seguintes  $\alpha$ -aminoácidos de ocorrência natural, glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, tirosina, triptofano, serina, treonina, cisteína, metionina, asparagina, glutamina, lisina, histidina, arginina, ácido glutamínico e ácido asparagínico. São ainda radicais característicos preferidos de um aminoácido, que são usados como radical R<sup>9</sup>, também aminoácidos que não são de ocorrência natural, tal como ácido 2-aminoadípico, ácido 2-aminobutárico, ácido 2-aminoisobutárico, ácido 2,3-diamino-propiónico, ácido 2,4-diaminobutárico, ácido 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-1-carboxílico, ácido 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-3-carboxílico, ácido 2-aminopimelínico, fenilglicina, 3-(2-tienil)-alanina, 3-(3-tienil)-alanina, sarcosina, 2-(2-tienil)-glicina, ácido 2-amino-heptânico, ácido pipercolínico, hidroxilisina, N-metilisoleucina, 6-N-metillisina, N-metilvalina, norvalina, norleucina, ornitina, alo-isoleucina, 4-hidroxi prolina, alo-hidroxilisina, alo-treonina, 3-hidroxi prolina, 3-(2-naftil)-alanina, 3-(1-naftilalanina), homofenilalanina, homocisteína, ácido 2-amino-3-fenilaminoetilpropiónico, ácido homocisteínico, homotriptofano, ácido cisteínico, 3-(2-piridil)-alanina, 3-(3-piridil)-alanina, 3-(4-piridil)-alanina, fosfotricina, 4-flúorfenilalanina, 2-fluorfenilalanina, 3-fluorfenilalanina, 4-clorofenilalanina, 4-nitrofenilalanina, 4-aminofenilalanina, ciclohexilalanina, citrulina, 5-fluortriptofano, 5-metoxitriptofano, ácido 2-amino-3-fenilamino-propiónico, metionina sulfona, sulfóxido de metionina ou -NH-NR<sup>11</sup>-CON(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, que, opcionalmente, também são substituídos. Nos aminoácidos de ocorrência natural ou de ocorrência não-natural, que têm um grupo funcional, tal como amino, hidróxi, carbóxi, mercapto, guanidila, imidazolila ou indolila, esse grupo também pode estar protegido.

Como grupo de proteção são usados para esse fim, preferivel-

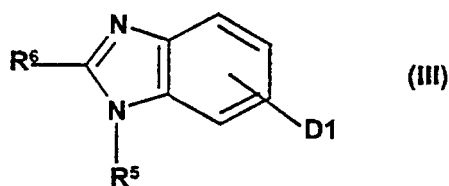
mente, os grupos de proteção de N usuais na química de peptídios, por exemplo, grupos de proteção do tipo de uretano, benziloxicarbonila(Z), t-butiloxicarbonila(Boc), 9-fluoreniloxicarbonila(Fmoc), aliloxicarbonila(Aloc) ou do tipo de amida ácida, particularmente, formila, acetila ou trifluoracetila, bem como do tipo de alquila, por exemplo, benzila, Para o caso de um radical imidazol em R<sup>9</sup>, o derivado de ácido sulfônico da fórmula IV, usado, por exemplo, para a formação de sulfonamida, serve como grupo de proteção do nitrogênio de imidazol, que pode ser novamente separado, particularmente na presença de bases, tal como lixívia de sódio. Os materiais básicos das reações químicas são conhecidos ou podem ser facilmente produzidos de acordo com métodos conhecidos da literatura.

A invenção refere-se, ainda, a um processo para produção do composto da fórmula I e/ou de uma forma estereoisômera do composto da fórmula I e/ou de um sal fisiologicamente compatível do composto da fórmula I, que está caracterizado pelo fato de que

a) reage-se, em solução, um composto da fórmula IV



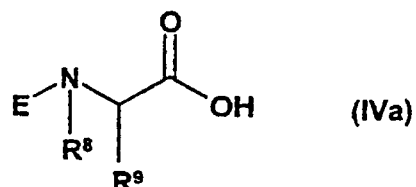
onde Pg representa um grupo de proteção apropriado (por exemplo, metiléster), um grupo amida ou um grupo hidróxi, e Z, R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> estão definidos tal como na fórmula II, com um cloreto de ácido ou um éster ativado do composto da fórmula III



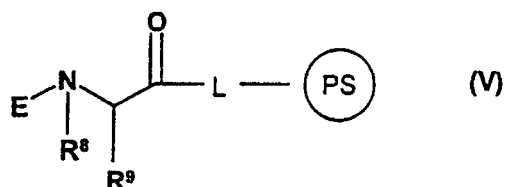
sendo que D1 significa -COOH ou sulfonilhalogênio e R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> estão definidos tal como na fórmula I, na presença de uma base ou, opci-

onalmente, de um agente extrator de água, e, depois da separação do grupo de proteção, é transformado em um composto da fórmula I, ou

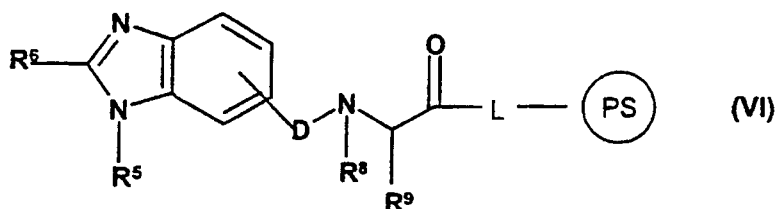
b) um composto da fórmula IVa,



5 onde  $R^8$  e  $R^9$  estão definidos tal como na fórmula II e E representa um grupo de proteção de N-amino, liga-se o mesmo com seu grupo carboxila, através de uma cadeia intermediária L, a uma resina polímera da fórmula geral PS, sendo que é formado um composto da fórmula V



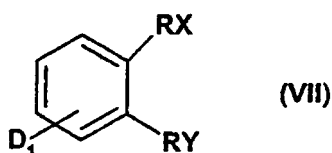
10 que depois da separação seletiva do grupo de proteção E, é reagido com um composto da fórmula III, sendo que  $R^5$  e  $R^6$  estão definidos tal como na fórmula I, na presença de uma base ou, opcionalmente, de um agente extrator de água, para



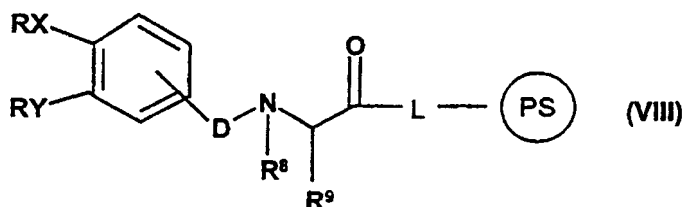
um composto da fórmula VI,

15 e o composto da fórmula VI, depois da separação do material de suporte, é transformado em um composto da fórmula I, ou

- c) reage-se um composto da fórmula V, depois da separação seletiva do grupo de proteção E, com um composto da fórmula VII,



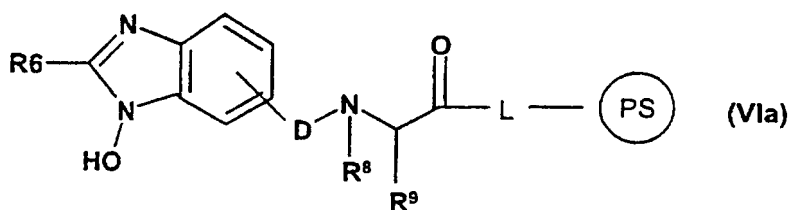
- 5 sendo que  $D_1$  representa  $-COOH$  ou sulfonilhalogênio e RX representa halogênio e RY representa um radical  $-NO_2$  ou  $-NH-E$  e E significa um grupo de proteção, para um composto da fórmula VIII



e, subseqüentemente, reage-se o composto da fórmula VIII com um composto da fórmula IX



- 10 onde  $R^6$  está definido tal como no composto da fórmula I, para um composto intermediário da fórmula VIa,



- 15 subseqüentemente, transforma-se o composto intermediário da fórmula VIa, ou depois da separação do material de suporte, em um composto da fórmula I ou reduz-se o mesmo, por exemplo, com tributilfosfina, para um composto da fórmula VI e, depois da separação do material de suporte, transforma-se o mesmo em um composto da

fórmula I, ou

- d) transforma-se um composto da fórmula I em um sal fisiologicamente compatível.

Na variante de processo a), as funções de ácido dos compostos da fórmula IVa são dotados de um grupo de proteção Pg, essa derivatização de ácidos carboxílicos seletiva se dá de acordo com métodos tal como estão descritos em Houben-Weyl "Methoden der Org. Chemie", Volume 15/1. Na variante de processo b), as funções de amino dos compostos básicos das fórmulas IVa são dotadas de um grupo de proteção E, essa derivatização de grupos amino seletiva se dá de acordo com métodos tal como estão descritos em Houben-Weyl "Methoden der Org. Chemie", Volume 15/1.

Como grupo de proteção Pg apropriado são usados para esse fim, preferivelmente, grupos de proteção carbóxi, usuais na química de peptídios, por exemplo, grupos de proteção do tipo alquiléster, tal como metila, etila, terc-butila, isopropila, benzila, fluorenilmetila, alila, do tipo ariléster, tal como fenila, do tipo amida, tal como amida ou benzidrilamina. Como grupo de proteção E apropriado usados para esse fim, preferivelmente, grupos de proteção N, usuais na química de peptídios, por exemplo, grupos de proteção do tipo uretano, tal como benziloxicarbonila(Z), t-butiloxicarbonila (Boc), 9-fluorenilmetoxicarbonila(Fmoc) e aliloxicarbonila(Aloc) ou do tipo amida de ácido, particularmente, formila, acetila ou trifluoracetila, do tipo alquila, tal como benzila.

Também mostrou-se particularmente apropriado para esse fim o grupo (trimetil-silil)etoxicarbonila(Teoc) (P. Kociński, Protecting Groups, Thieme Verlag 1994).

Como produtos básicos para representação dos derivados de benzimidazol da fórmula III servem, preferivelmente, ácidos 2,3- e 3,4-diaminobenzóicos e aril- ou heteroarilaldeídos, que são reagidos na presença de nitrobenzeno como solvente, a 145°C. Os ácidos citados ainda são reagidos com metil- ou etilimidatos, que são produzidos em uma reação de Pinner das correspondentes arilnitrilas ou heteroarilnitrilas.

Para condensação dos compostos da fórmula IV com os da fór-

mula III, utiliza-se, vantajosamente, os métodos de acoplamento da química de peptídios, bastante conhecidos do técnico (veja, por exemplo, Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Volume 15/1 e 15/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974). Como agente de condensação ou reagente de  
5 acoplamento são de interesse compostos, tal como carbonildiimidazol, carbodiimidas, tal como dicitclohexilcarbodiimida ou diisopropilcarbodiimida(DIC), o O-((ciano(etoxicarbonil)-metilen)amino)-N,N,N',N'-tetrametilurônio-tetrafluoroborato (TOTU) ou anidrido de ácido propanfosfônico (PPA).

As condensações podem ser realizadas sob condições padrão.

10 Na condensação é necessário, em geral, que os grupos amino existentes, que não reagem, sejam protegidos por grupos de proteção reversíveis. O mesmo vale para grupos carboxila, que não tomam parte da reação, presentes, durante a condensação, preferivelmente, como (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquiléster, benziléster ou terc-butiléster. Uma proteção de grupos amino é dispensável  
15 se os grupos amino estiverem presentes ainda na forma de precursores, tal como grupos nitro ou grupos ciano e só são formados depois da condensação, por hidrogenação. Depois da condensação, os grupos de proteção existentes são separados de modo apropriado. Por exemplo, grupos NO<sub>2</sub> (proteção de guanidino em aminoácidos), grupos benziloxycarbonila e grupos  
20 grupos benzila podem ser separados por hidrogenação em benzilésteres. Os grupos de proteção do tipo terc-butila são separados de modo ácido, enquanto o radical 9-fluorenilmetiloxycarbonila é removido por aminas secundárias.

O suporte polímero designado com PS nas fórmulas V e VI é  
25 uma resina de poliestireno reticulada transversalmente, com um linker designado por cadeia intermediária L. Esse linker contém um grupo funcional apropriado, por exemplo, amina, conhecido, por exemplo, como resina de amida Rink, ou um grupo OH, conhecido, por exemplo, como resina de Wang ou resina de oxima Kaiser). Alternativamente, podem ser usados ou-  
30 tros suportes polímeros, tal como vidro, algodão ou celulose, com diversas cadeias intermediárias L.

A cadeia intermediária designada com L está ligada de modo

covalente no suporte polímero e permite uma ligação reversível, semelhante a amida ou semelhante a éster com o composto da fórmula IVa, que durante a reação subsequente permanece estável no composto ligado da fórmula IVa; porém, sob condições de reação fortemente ácidas, por exemplo, mistura com ácido trifluoracético, libera novamente o grupo que se encontra no linker.

A liberação do composto desejado da fórmula geral I do linker pode ocorrer em diversos pontos na seqüência de reação.

A. Procedimento geral para acoplamento de ácidos aminocarboxílicos protegidos da fórmula IVa no suporte sólido, de acordo com o procedimento b):

A síntese foi realizada em reatores, cada qual com 15 ml de volume de reação. Cada um dos reatores foi enchido com 0,179 g de Resina de amida-AM de Rink (Fmoc-Rink-amida AM/Nova Biochem; carga 0,56 mmol/g; isto é, 0,1 mmol/reator). Para separação do grupo de proteção de Fmoc da resina, foi adicionada a cada reator uma solução a 30% de piperidina/DMF e a mistura foi agitada por 45 minutos (min.). Subseqüentemente, foi filtrada e a resina foi lavada 3 vezes com dimetilformamida (DMF).

Para acoplamento do aminoácido protegido, foram adicionados à resina preparada desse modo, respectivamente, uma solução de 0,5 mol do aminoácido de Fmoc correspondente (0,3 mmol em DMF); solução de HOBt (0,33 mmol em DMF) e uma solução de DIC (0,33 mmol em DMF) e a mistura foi agitada por 16 horas (h), a 35°C. Subseqüentemente, a resina foi lavada várias vezes com DMF.

Para verificação do acoplamento, foram retiradas algumas bolinhas de resina e submetidas a um teste de KAISER; em todos os casos, o teste foi negativo.

A separação do grupo de proteção de Fmoc deu-se, tal como mencionado acima, com solução a 30% de piperidina/DMF.

Para acoplamento dos ácidos carboxílicos de benzimidazol, foram adicionados uma solução de 0,1 mol do ácido correspondente, tetra ou pentassubstituído (0,4 mmol em DMF); uma solução de 0,5 mol do reagente

de acoplamento TOTU (0,44 mmol em DMF) e uma solução de 0,5 mol de DIPEA (0,6 mmol em DMF) e a mistura foi agitada por 16 horas, a 40°C. Subseqüentemente, lavou-se várias vezes com DMF.

5 Para controle da reação, foram novamente retiradas algumas bolinhas de resina e submetidas a um teste de KAISER.

Para separação das substâncias desejadas do suporte sólido, a resina foi lavada várias vezes com diclorometano. Subseqüente, foi adicionada a solução de separação (50% de diclorometano e 50% de uma mistura de 95% de TFA, 2% de H<sub>2</sub>O, 3% de triisopropilsilano) e a mistura foi agitada por 1 h, à temperatura ambiente. A mistura foi filtrada e o produto de filtração foi concentrado até a secagem. O resíduo foi precipitado com dietiléter e filtrado.

Os resíduos sólidos continham os produtos desejados, na maioria das vezes, em alta pureza ou foram fracionados, por exemplo, com cromatografia de líquido de alta pressão preparativa em uma fase reversa (eluentes: A: H<sub>2</sub>O/0,1% de TFA, B: acetonitrila/0,1% de TFA). A liofilização das frações obtidas forneceu os produtos desejados.

A produção de sais fisiologicamente compatíveis dos compostos da fórmula I, aptos para a formação de sais, inclusive as formas estereoisômeras dos mesmos, se dá de modo em si conhecido. Os ácidos carboxílicos formam com reagentes básicos, tal como hidróxidos, carbonatos, carbonatos de hidrogênio, alcoolatos, bem como amoníaco ou bases orgânicas, por exemplo, trimetilamina ou trietilamina, etanolamina ou trietanolamina ou também aminoácidos básicos, por exemplo, lisina, ornitina ou arginina, sais alcalinos, alcalino-terrosos estáveis ou sais de amônio opcionalmente substituídos. Desde que o composto da fórmula I apresente grupos básicos, também podem ser produzidos sais de adição ácidos estáveis com ácidos fortes. Para esse fim, são de interesse tanto ácidos inorgânicos como também ácidos orgânicos, tal como ácido de cloridrato, bromidrato, enxofre, fósforo, metansulfona, benzenossulfona, p-toluenossulfona, 4-bromobenzeno-sulfona, ciclohexilamidossulfona, trifluormetilsulfona, ácido acético, oxálico, tartárico, succínico ou trifluoracético.

A invenção refere-se também a medicamentos, caracterizados por um teor eficaz de pelo menos um composto da fórmula I e/ou de um sal fisiologicamente compatível do composto da fórmula I e/ou uma forma opcionalmente estereoisômera do composto da fórmula I, em associação com  
5 um excipiente farmacologicamente apropriado e fisiologicamente compatível, aditivo e/ou outras substâncias ativas e agentes auxiliares.

Devido às propriedades farmacológicas, os compostos de acordo com a invenção são apropriados para a profilaxia e terapia de todas aquelas doenças, em cuja evolução participa uma atividade intensificada de  
10 quinase de I $\kappa$ B. Das mesmas fazem parte asma, artrite reumatóide (na inflamação), osteoartrite, mal de Alzheimer, doenças de câncer (potencialização de terapias citotóxicas), infarto cardíaco, insuficiência cardíaca, síndrome coronariana aguda (angina pectoris instável), choque séptico, falência renal aguda e crônica, ataque cardíaco ou arteriosclerose.

15 Os medicamentos de acordo com a invenção são administrados, em geral, por via oral ou parenteral. Também é possível a aplicação retal, inalativa ou transdermal.

A invenção refere-se também a um processo para produção de um medicamento, que está caracterizado pelo fato de que pelo menos um  
20 composto da fórmula I, com um excipiente farmacologicamente apropriado e fisiologicamente compatível e, opcionalmente, outras substâncias ativas, aditivos ou agentes auxiliares apropriados, é levado a uma forma de administração apropriada.

Formas de preparação sólidas ou galênicas apropriadas são,  
25 por exemplo, granulados, pós, drágeas, comprimidos, (micro)cápsulas, supositórios, xaropes, sucos, suspensões, emulsões, gotas ou soluções injetáveis, bem como preparados com liberação de substância ativa retardada, em cuja produção encontram utilização agentes auxiliares usuais, tal como excipientes, substâncias de ruptura, ligação, revestimento, inchamento,  
30 deslizamento ou lubrificação, aromatizantes, adoçantes e promotores de solubilidade. Como agentes auxiliares usados freqüentemente são citados carbonato de magnésio, dióxido de titânio, lactose, manita e outros açúca-

res, talco, proteína do leite, gelatina, amido, celulose e seus derivados, óleos animais e vegetais, tal como óleo de fígado de peixe, óleo de girassol, amendoim ou gergelim, polietilenglicol e solventes, tal como água estéril e álcoois mono ou polivalentes, tal como glicerina.

5 Preferivelmente, os preparados farmacêuticos são produzidos e administrados em unidades de dosagem, sendo que cada unidade contém como componente ativo uma determinada dose do composto da fórmula I de acordo com a invenção. No caso de unidades de dosagem sólidas, tal como comprimidos, cápsulas, drágeas ou supositórios, essa dose pode importar  
10 em até 1000 mg, preferivelmente, de aproximadamente 50 mg até 300 mg e em soluções de injeção, em forma de ampola, em até aproximadamente 300 mg, preferivelmente, de aproximadamente 10 mg até 100 mg.

Para o tratamento de um paciente adulto, com um peso de aproximadamente 70 kg, são indicadas, dependendo da eficácia do composto de  
15 acordo com a fórmula I, doses diárias de aproximadamente 20 mg até 1000 mg de substância ativa, preferivelmente, de aproximadamente 100 mg até 500 mg. Eventualmente, porém, também podem ser apropriadas doses diárias mais altas ou mais baixas. A administração da dose diária pode dar-se tanto por administração única, na forma de uma única unidade de dosagem  
20 ou então de várias unidades de dosagem menores, como também por administração múltipla de doses divididas, em determinados intervalos.

Produtos finais são determinados, em geral, por métodos espectroscópicos de massa (FAB-ESI-EM). Indicações de temperatura em graus Celsius, TA significa temperatura ambiente (22-26°C). Abreviaturas  
25 usadas ou são explicadas ou correspondem às convenções usuais.

Exemplos de acordo com a variante de processo b) de acordo com instrução de trabalho geral HPLC (RP 18; UV 210 nm): gradiente 0-15 min. B= 5-70% (A = 100% H<sub>2</sub>O/0,1% ácido trifluoracético; b = 100% acetoni-  
trila/0,1% ácido trifluoracético)

30 Os exemplos citados na tabela 1 abaixo foram produzidos de modo análogo à variante de processo b), de acordo com a instrução de trabalho geral.

Tabela 1:

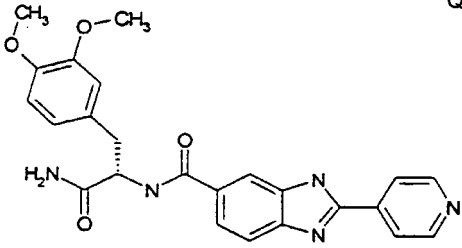
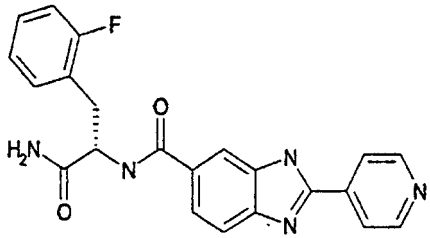
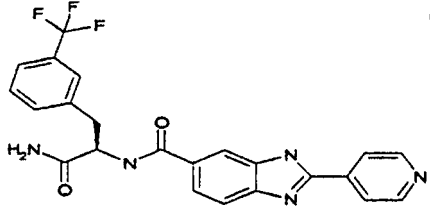
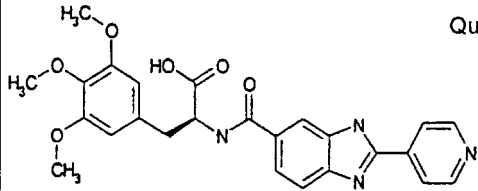
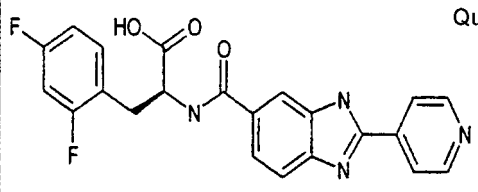
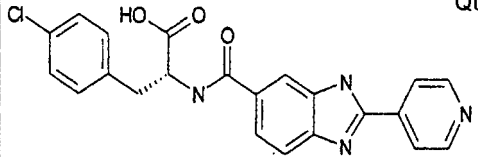
Ex.	Estrutura	Fórm. Estrutural	EM (M+H)	Obs.
1	 <p>Quiral</p>	$C_{24}H_{23}N_5O_4$	446,12	b)
2	 <p>Quiral</p>	$C_{22}H_{18}FN_5O_2$	403,89	b)
3	 <p>Quiral</p>	$C_{23}H_{18}F_3N_5O_2$	453,90	b)
4	 <p>Quiral</p>	$C_{25}H_{24}N_4O_6$	476,1	b)
5	 <p>Quiral</p>	$C_{22}H_{16}F_2N_4O_3$	422,03	b)
6	 <p>Quiral</p>	$C_{22}H_{17}ClN_4O_3$	421,88 419,94	b)

Tabela 1: Continuação

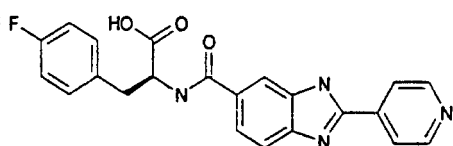
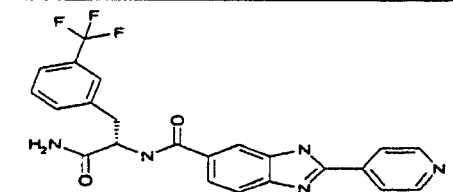
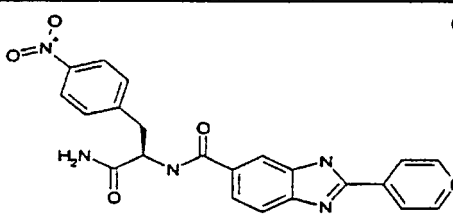
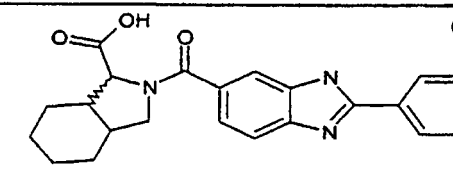
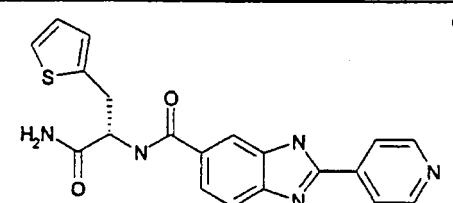
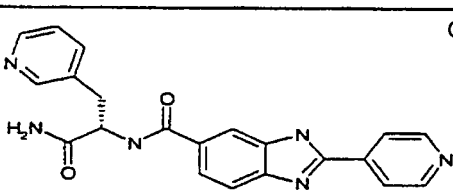
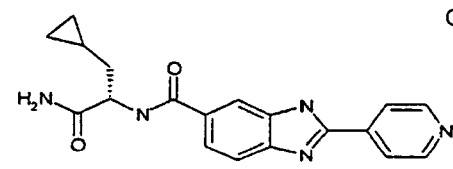
Ex.	Estrutura	Form. Estrutural	EM (M + H)	Obs.	
7		Quiral	$C_{22}H_{17}FN_4O_3$	403,87	b)
8		Quiral	$C_{23}H_{18}F_3N_5O_2$	453,91	b)
9		Quiral	$C_{22}H_{18}N_6O_4$	430,84	b)
10		Quiral	$C_{22}H_{22}N_4O_3$	389,87	b)
11		Quiral	$C_{20}H_{17}N_5O_2S$	391,79	b)
12		Quiral	$C_{21}H_{18}N_6O_2$	387,22	b)
13		Quiral	$C_{19}H_{19}N_5O_2$	349,79	b)

Tabela 1: Continuação

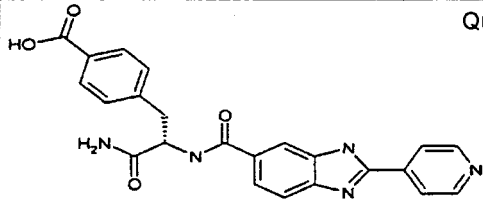
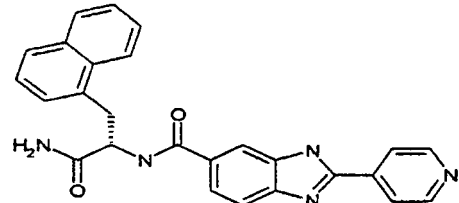
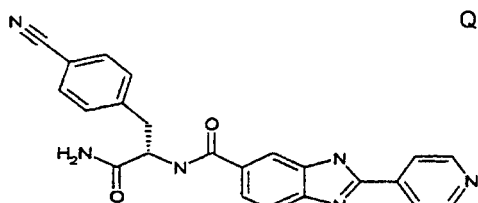
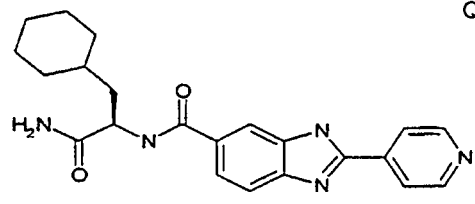
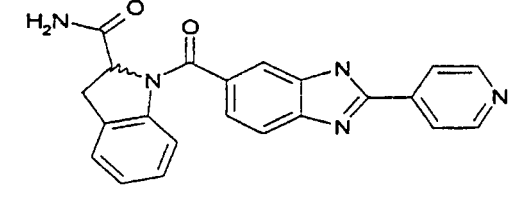
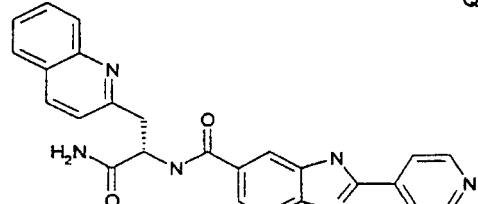
Ex.	Estrutura	Fórm. Estrutural	EM (M+H)	Obs.
14	<p>Quiral</p> 	$C_{23} H_{19} N_5 O_4$	430,04	b)
15	<p>Quiral</p> 	$C_{26} H_{21} N_5 O_2$	435,89	b)
16	<p>Quiral</p> 	$C_{23} H_{18} N_6 O_2$	410,4352	b)
18	<p>Quiral</p> 	$C_{22} H_{25} N_5 O_2$	392,18	b)
19		$C_{22} H_{17} N_5 O_2$	383,86	b)
20	<p>Quiral</p> 	$C_{25} H_{20} N_6 O_2$	437,10	b)

Tabela 1: Continuação

Ex.	Estrutura	Fórm. Estrutural	EM (M+H)	Obs.
21	<p>Quiral</p>	$C_{22} H_{17} Br_2 N_5 O_3$	559,94 561,82	b)
22	<p>Quiral</p>	$C_{24} H_{23} N_5 O_4$	446,12	b)
23		$C_{22} H_{18} F N_5 O_2$	403,96	b)
24	<p>Quiral</p>	$C_{23} H_{18} F_3 N_5 O_2$	454,08	b)
25	<p>Quiral</p>	$C_{23} H_{18} F_3 N_5 O_2$	453,99	b)
26	<p>Quiral</p>	$C_{25} H_{25} N_5 O_5$	476,17	b)

Tabela 1: Continuação

Ex.	Estrutura	Fórm. Estrutural	EM (M + H)	Obs.
27	<p>Quiral</p>	$C_{22} H_{17} F_2 N_5 O_2$	421,31	b)
28	<p>Quiral</p>	$C_{22} H_{18} Cl N_5 O_2$	419,94	b)
29	<p>Quiral</p>	$C_{22} H_{18} F N_5 O_2$	403,80	b)
30	<p>Quiral</p>	$C_{22} H_{18} N_6 O_4$	431,07	b)
31		$C_{22} H_{17} N_5 O_2$	383,74	b)
32	<p>Quiral</p>	$C_{23} H_{18} F_3 N_5 O_2$	453,97	b)

Tabela 1: Continuação

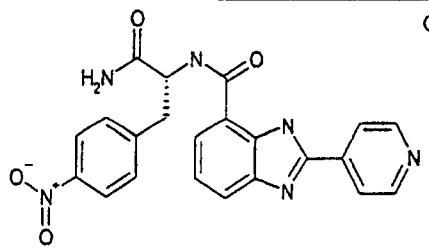
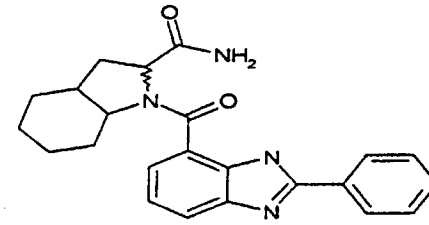
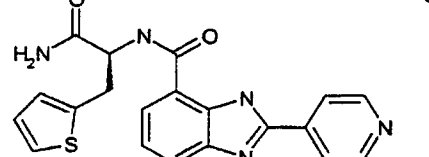
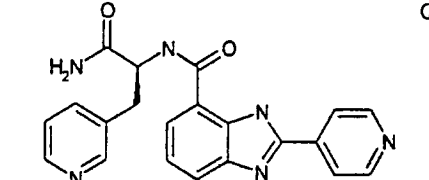
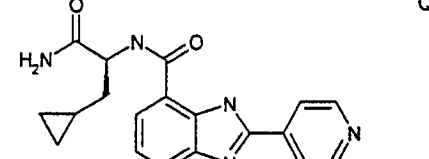
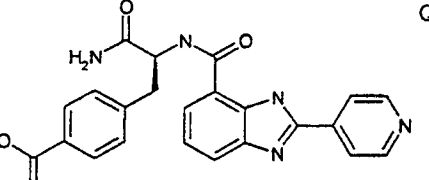
Ex.	Estrutura	Fórm. Estrutural	EM (M + H)	Obs.
33	 <p>Quiral</p>	$C_{22} H_{18} N_6 O_4$	430,83	b)
34		$C_{22} H_{23} N_5 O_2$	389,95	b)
35	 <p>Quiral</p>	$C_{20} H_{17} N_5 O_2 S$	392,20	b)
36	 <p>Quiral</p>	$C_{21} H_{18} N_6 O_2$	387,04	b)
37	 <p>Quiral</p>	$C_{19} H_{19} N_5 O_2$	349,98	b)
38	 <p>Quiral</p>	$C_{23} H_{19} N_5 O_4$	429,74	b)

Tabela 1: Continuação

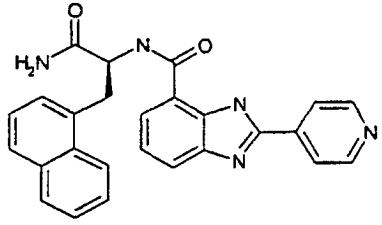
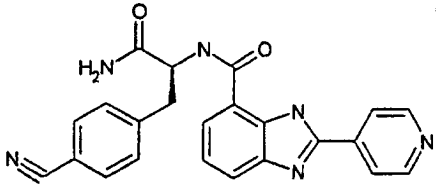
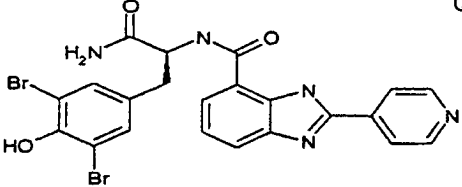
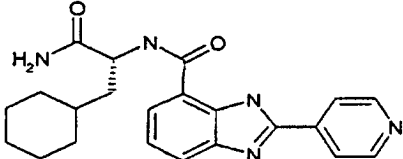
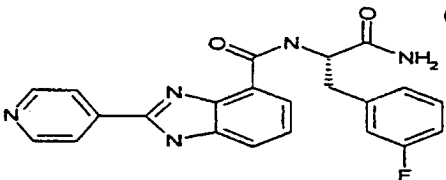
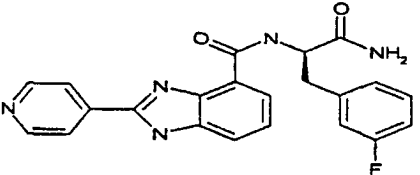
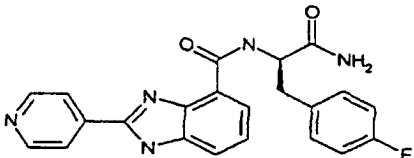
Ex.	Estrutura	Fórm Estrutural	EM (M + H)	Obs.
39		Quiral $C_{26} H_{21} N_5 O_2$	435,90	b)
40		Quiral $C_{23} H_{18} N_6 O_2$	410,44	b)
41		Quiral $C_{22} H_{17} Br_2 N_5 O_3$	559,99 561,85	b)
42		Quiral $C_{22} H_{25} N_5 O_2$	391,83	b)
43		Quiral $C_{22} H_{18} F N_5 O_2$	404,17	b)
44		Quiral $C_{22} H_{18} F N_5 O_2$	404,08	b)
45		Quiral $C_{22} H_{18} F N_5 O_2$	403,88	b)

Tabela 1: Continuação

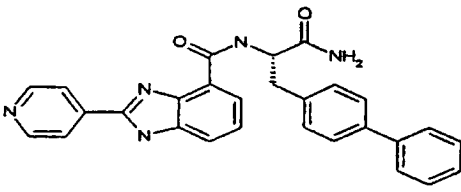
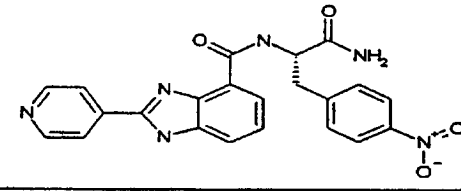
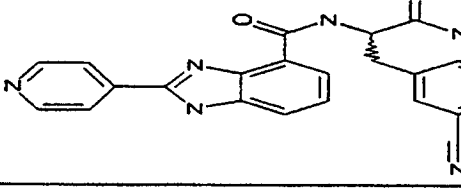
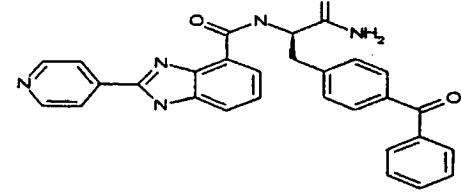
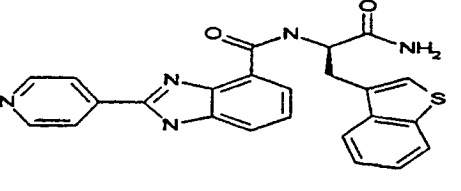
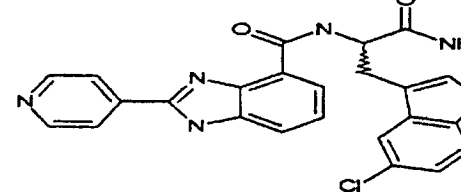
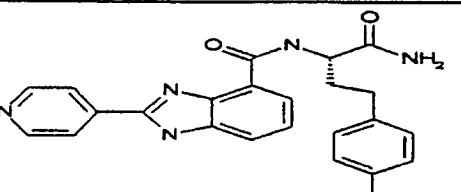
Ex.	Estrutura	Fórm. Estrutural	EM (M + H)	Obs.
46		$C_{28} H_{23} N_5 O_2$	462,18	b)
47		$C_{22} H_{18} N_6 O_4$	431,03	b)
48		$C_{23} H_{18} N_6 O_2$	411,1	b)
49		$C_{29} H_{23} N_5 O_3$	489,93	b)
50		$C_{24} H_{19} N_5 O_2 S$	442,1	b)
51		$C_{24} H_{18} Cl N_5 O_2 S$	475,98	b)
52		$C_{23} H_{21} N_5 O_3$	416,27	b)

Tabela 1: Continuação

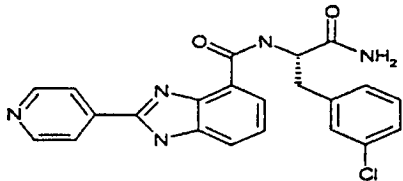
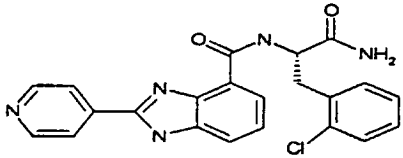
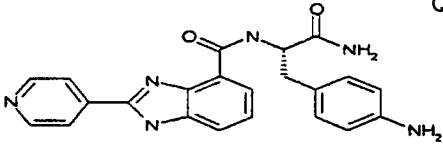
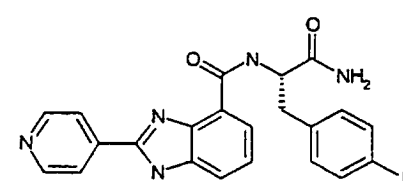
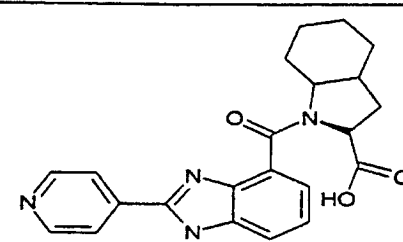
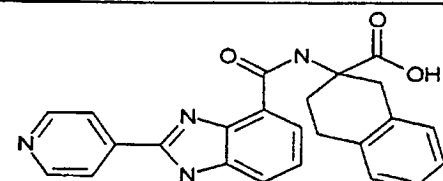
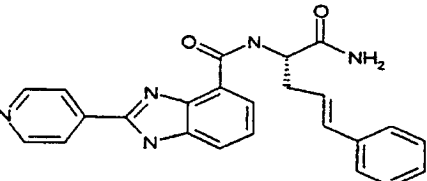
Ex.	Estrutura	Fórm. Estrutural	EM (M + H)	Obs.
53		Quiral $C_{22} H_{18} Cl N_5 O_2$	421,88 419,84	b)
54		Quiral $C_{22} H_{18} Cl N_5 O_2$	421,91	b)
55		Quiral $C_{22} H_{20} N_6 O_2$	400,94	b)
56		Quiral $C_{22} H_{18} I N_5 O_2$	510,72	b)
57		Quiral $C_{22} H_{22} N_4 O_3$	389,85	b)
58		$C_{24} H_{20} N_4 O_3$	411,88 413,14	b)
59		Quiral $C_{24} H_{21} N_5 O_2$	412,01	b)

Tabela 1: Continuação

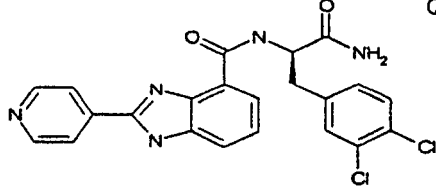
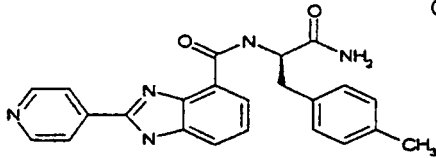
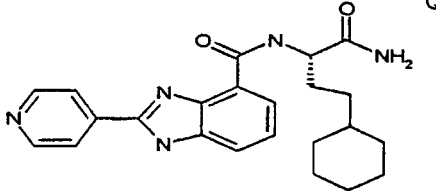
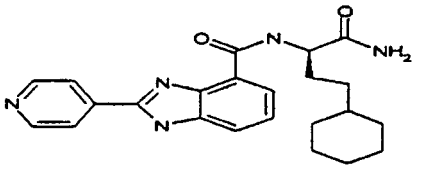
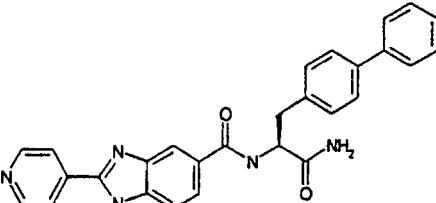
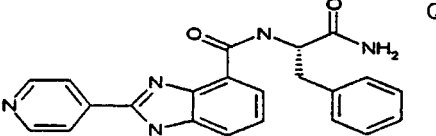
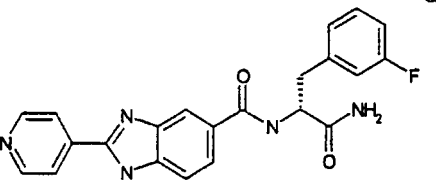
Ex.	Estrutura	Fórm. Estrutural	EM (M + H)	Obs.
60	 <p>Quiral</p>	$C_{22} H_{17} Cl_2 N_5 O_2$	456,02 454,13	b)
61	 <p>Quiral</p>	$C_{23} H_{21} N_5 O_2$	400,14	b)
62	 <p>Quiral</p>	$C_{23} H_{27} N_5 O_2$	406,21	b)
63		$C_{23} H_{27} N_5 O_2$	406,12	b)
64	 <p>Quiral</p>	$C_{28} H_{23} N_5 O_2$	462,21	b)
65	 <p>Quiral</p>	$C_{22} H_{19} N_5 O_2$	385,67	b)
66	 <p>Quiral</p>	$C_{22} H_{18} F N_5 O_2$	403,92	b)

Tabela 1: Continuação

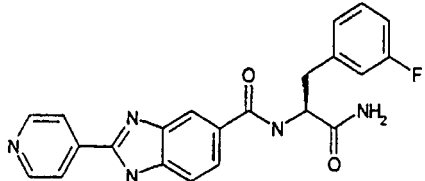
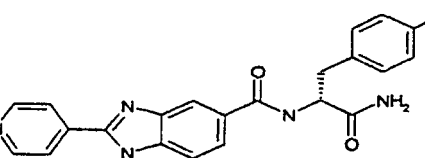
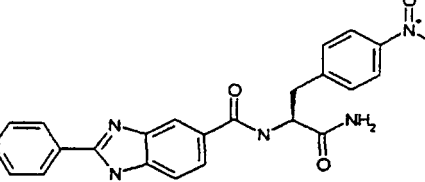
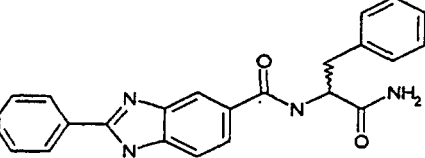
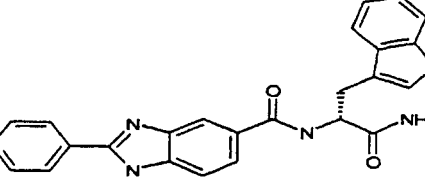
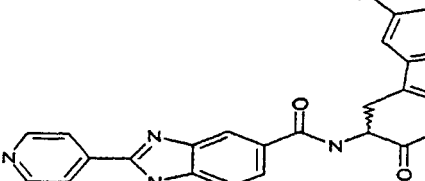
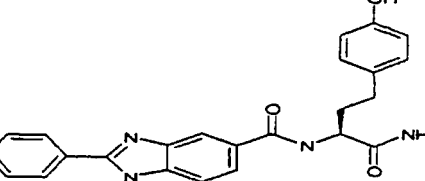
Ex.	Estrutura	Fórm. Estrutural)	EM (M + H)	Obs.
67		Quiral $C_{22} H_{18} F N_5 O_2$	404,02	b)
68		Quiral $C_{22} H_{18} F N_5 O_2$	404	b)
69		Quiral $C_{22} H_{18} N_6 O_4$	430,96	b)
70		$C_{23} H_{18} N_6 O_2$	411,04	b)
71		Quiral $C_{24} H_{19} N_5 O_2 S$	441,81	b)
72		Quiral $C_{24} H_{18} Cl N_5 O_2$ S	477,96 475,97	b)
73		Quiral $C_{23} H_{21} N_5 O_3$	416,13	b)

Tabela 1: Continuação

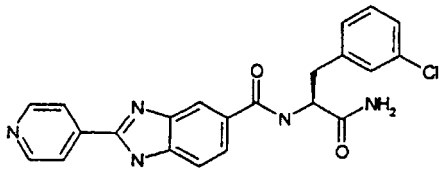
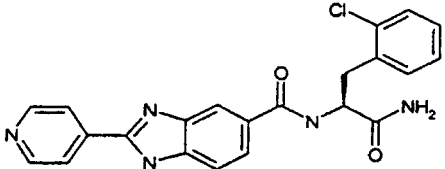
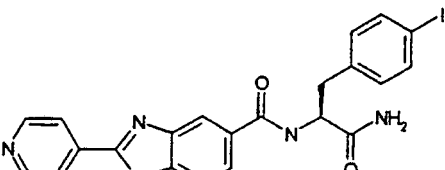
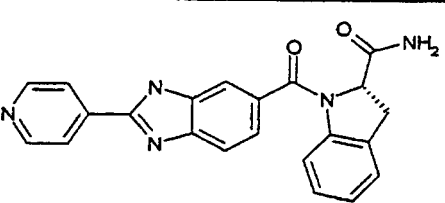
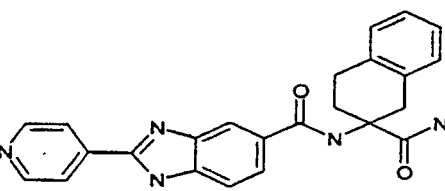
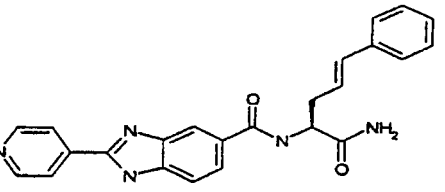
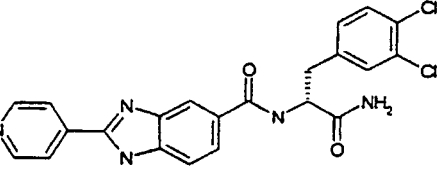
Ex.	Estrutura	Fórm. Estrutural	EM (M + H)	Obs.
74		Quiral $C_{22} H_{18} Cl N_5 O_2$	419,98 421,90	b)
75		Quiral $C_{22} H_{18} Cl N_5 O_2$	420,12	b)
76		Quiral $C_{22} H_{18} I N_5 O_2$	512,06	b)
77		Quiral $C_{22} H_{17} N_5 O_2$	384,1	b)
78		$C_{24} H_{21} N_5 O_2$	412,1	b)
79		Quiral $C_{24} H_{21} N_5 O_2$	412,07	b)
80		Quiral $C_{22} H_{17} Cl_2 N_5 O_2$	456,05 453,89	b)

Tabela 1: Continuação

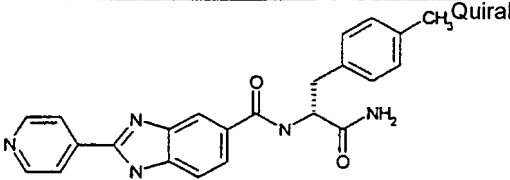
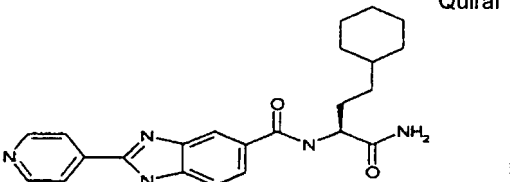
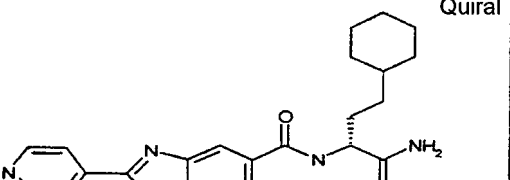
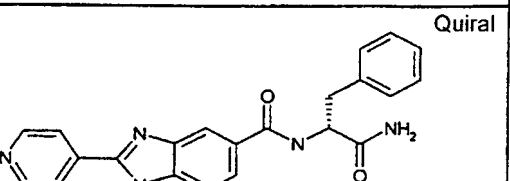
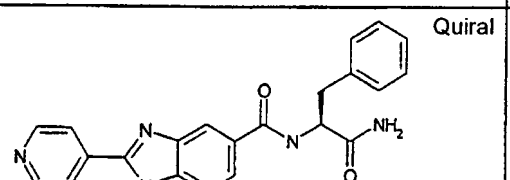
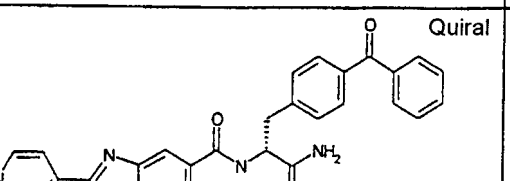
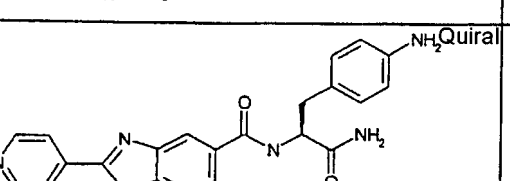
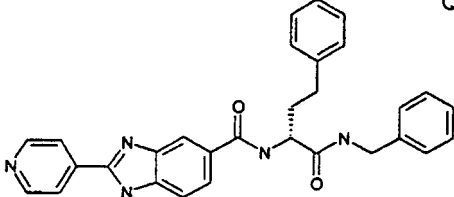
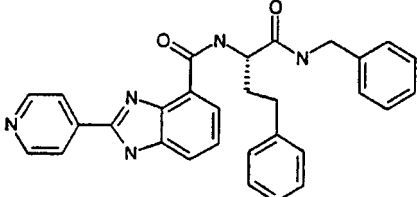
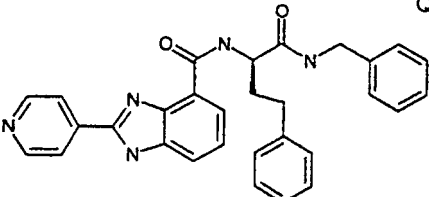
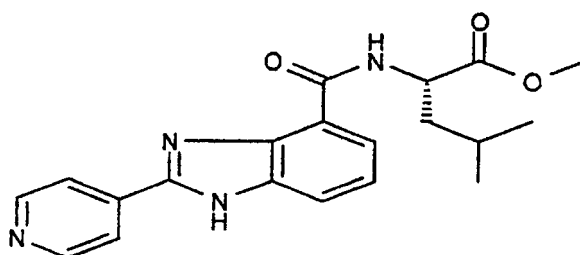
Ex.	Estrutura	Fórm. Estrutural	EM (M + H)	Obs.
81		$C_{23} H_{21} N_5 O_2$	399,95	b)
82		$C_{23} H_{27} N_5 O_2$	406,04	b)
83		$C_{23} H_{27} N_5 O_2$	405,87	b)
84		$C_{22} H_{19} N_5 O_2$	385,78	b)
85		$C_{22} H_{19} N_5 O_2$	385,78	b)
86		$C_{29} H_{23} N_5 O_3$	490,1	b)
87		$C_{22} H_{20} N_6 O_2$	400,44	b)

Tabela 1: Continuação

Ex.	Estrutura	Fórm. Estrutural	EM (M + H)	Obs.
88		$C_{30} H_{27} N_5 O_2$	490,3	b)
89		$C_{30} H_{27} N_5 O_2$	490,27	b)
90		$C_{30} H_{27} N_5 O_2$	490,22	b)

**Exemplo 91** (2-(pirid-4-il)-1H-benzimidazol-4-carbonil)-(L)-leucin-metiléster  
(1)



Ácido ftalâmídico de amônio-3-nitro (1a). 100 g (518 mmoles) de anidrido de ácido 3-nitroftálico foram carregados à temperatura ambiente (TA) e sob agitação misturados rapidamente com 170 ml de solução de hidróxido de amônio concentrada. Agitou-se complementarmente por 1 hora (h) à TA. A precipitação foi filtrada e seca no dessecador.

Rendimento: 95,6 g (88%).

Ácido 2-amino-3-nitro benzóico (1b). 22 g (105,2 mmoles) de ácido amônio-3-nitro ftalâmídico (1a) foram misturados sob agitação com

165 ml de solução de hipoclorito de sódio. Após 5 minutos, adicionou-se uma solução de 8,8 g de hidróxido de sódio em 22 ml de água e agitou-se subseqüentemente por 1 h, a 70°C. A suspensão foi vertida, sob agitação, em 500 ml de água. A solução transparente formada foi acidificada com HCl  
5 concentrado. A precipitação foi filtrada e seca no dessecador.

Rendimento: 9,68 (51%).

Ácido 2,3-diamino benzóico (1c). 14 g (76,9 mmoles) de ácido 2-amino-3-nitro benzóico (1b) foram dissolvidos em 500 ml de metanol, misturados com Pd/C e hidrogenados com hidrogênio. Após 4 h, removeu-se o  
10 catalisador por filtração e concentrou-se. Foi obtido um sólido marrom-escuro.

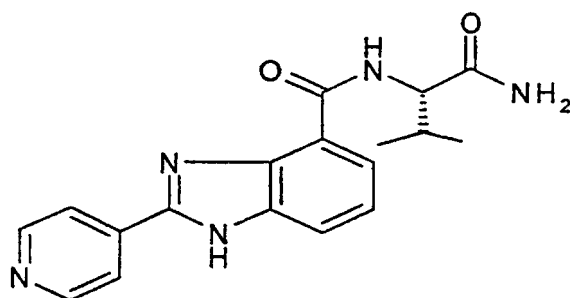
Rendimento: 11,67 (99%).

Ácido (2-pirid-4-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxílico (1d). 700 mg (4,6 mmoles) de ácido 2,3-diamino benzóico (1c) e 0,47 ml (4,95 mmoles) de  
15 4-piridila aldeído foram dissolvidos em 40 ml de nitrobenzeno e aquecidos para 145°C, sob agitação, por 2 h. Subseqüentemente, refrigerou-se e separou-se a precipitação por filtração. A precipitação foi lavada com éster acético e seca no dessecador.

Rendimento: 800 mg (73%).

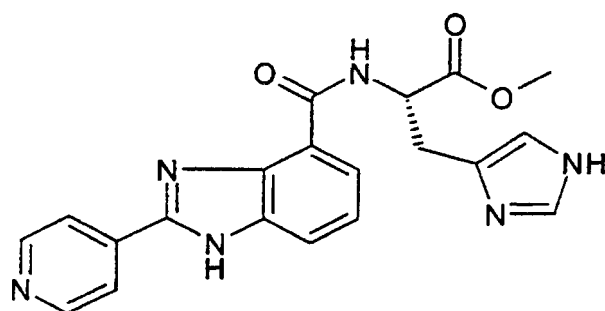
20 ((2-piridil-4-il)-1H-benzoimidazol-4-carbonil)-(L)-leucina metiléster (1). 120 mg (0,5 mMol) de ácido (2-piridil-4-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxílico (1d) e 84 mg (0,5 mMol) de H-(L)-leucina-metiléster foram dissolvidos em 5 ml de DMF. Adicionou-se 164 mg (0,5 mMol) de TOTU (O-[(ciano-(etoxicarbonil)metiliden)amino-1,1,3,3-tetrametil]uroniotetraflúor-borato) e  
25 0,086 ml de diisopropiletilamina e agitou-se por 3 h, à TA. A precipitação foi separada por filtração e o produto de filtração foi concentrado. O resíduo foi dissolvido em éster acético, lavado com água, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio isento de água e concentrada.

Rendimento: 180 mg (98%). (M+H)<sup>+</sup> = 367,1 (Cl<sup>+</sup>)

Exemplo 92 ((2-piridil-4-il)-1H-benzimidazol-4-carbonil)-(L)-valin-amida (2)

120 mg (0,5 mMol) de ácido (2-piridil-4-il)-1H-benzimidazol-4-carboxílico (1d) e 76,4 mg (0,5 mMol) de H-(L)-valin-amida foram dissolvidos em 5 ml de DMF. Adicionou-se 164 mg (0,5 mMol) de TOTU (O-[(ciano-  
 5 (etoxicarbonil)metiliden)amino-1,1,3,3-tetrametil]uroniotetraflúor-borato) e 0,086 ml de diisopropiletilamina e agitou-se por 3 h, à TA. A precipitação foi separada por filtração e o produto de filtração foi concentrado. O resíduo foi dissolvido em éster acético, lavado com solução de cloreto de sódio saturada, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio isento de água e concen-  
 10 trada.

Rendimento: 168 mg (99%). (M+H)<sup>+</sup> = 338,2 (Cl<sup>+</sup>)

Exemplo 93 ((2-piridil-4-il)-1H-benzimidazol-4-carbonil)-(S)-histidina-metil-éster (3)

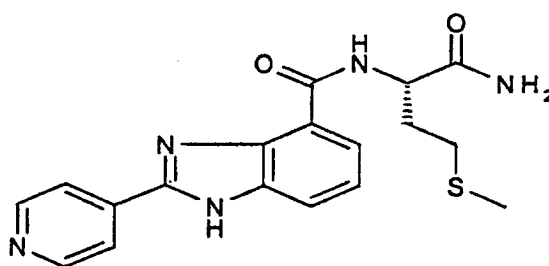
15 ((2-piridil-4-il)-1H-benzimidazol-4-carbonil)-(L)-histidina(Trt)-metiléster (3a).

120 mg (0,5 mMol) de ácido (2-piridil-4-il)-1H-benzimidazol-4-carboxílico (1d) e 242 mg (0,5 mMol) de H-(L)histidina(Trt)-metiléster foram dissolvidos em 5 ml de DMF. Adicionou-se 164 mg (0,5 mMol) de TOTU e

0,172 ml de diisopropiletilamina e agitou-se por 3 h, à TA. A solução transparente foi concentrada. O resíduo foi dissolvido em éster acético, lavado com água, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio isento de água e concentrada.

5                      Rendimento: 380 mg de produto bruto.  $(M+H)^+ = 633,3$  ( $ES^+$ )

Exemplo 94 ((2-piridil-4-il)-1H-benzimidazol-4-carbonil)-(L)-metionina-amida  
(4)



120 mg (0,5 mMol) de ácido (2-piridil-4-il)-1H-benzimidazol-4-carboxílico (1d) e 74,2 mg (0,5 mMol) de H-(L)-metionina-amida foram dissolvidos em 5 ml de DMF. Adicionou-se 164 mg (0,5 mMol) de TOTU e 0,086 ml de diisopropiletilamina e agitou-se por 3 horas, à TA. A solução transparente foi concentrada. O resíduo foi dissolvido em éster acético, lavado com solução de cloreto de sódio saturada, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio isento de água e concentrada.

15                      Rendimento: 149 mg (81%).  $(M+H)^+ = 370,2$  ( $ES^+$ ).

Os exemplos citados na Tabela 2 abaixo foram produzidos de modo análogo aos Exemplos 91 a 94.

Tabela 2:

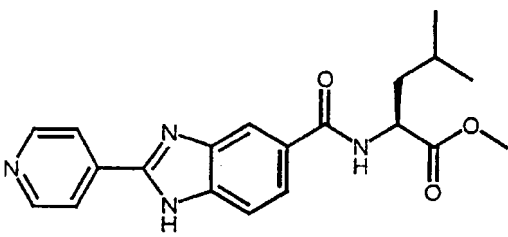
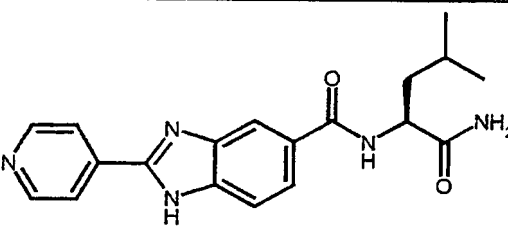
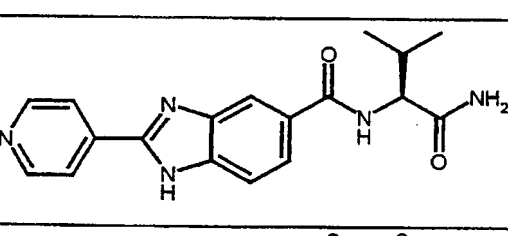
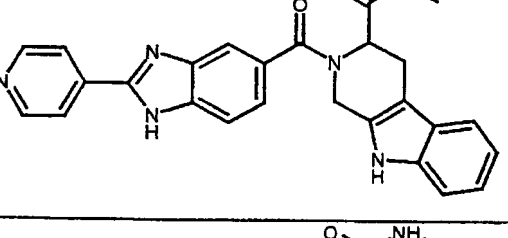
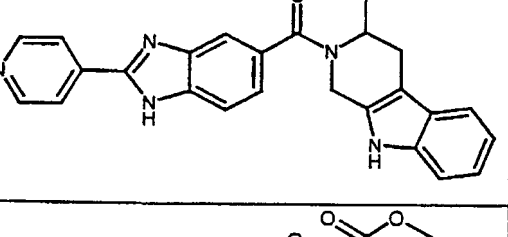
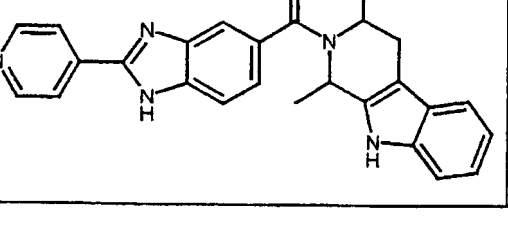
Ex.	Estrutura	Fórm. Estrutura	EM (M + H)	Obs.
95		P.M. = 366.42 <b>C20H22N4O3</b>	367.1	Processo segundo variante a)
96		P.M. = 351.41 <b>C19H21N5O2</b>	352.2	a)
97		P.M. = 337.38 <b>C18H19N5O2</b>	338.2	a)
98		P.M. = 451.49 <b>C26H21N5O3</b>	452.2	a)
99		P.M. = 436.48 <b>C25H20N6O2</b>	437.2	a)
100		P.M. = 465.52 <b>C27H23N5O3</b>	466.2	a)

Tabela 2: Continuação

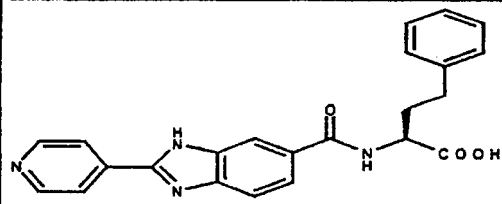
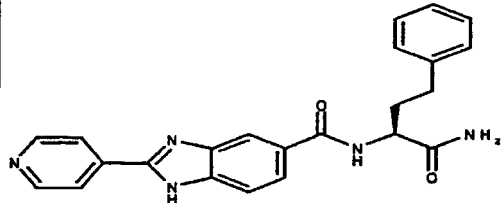
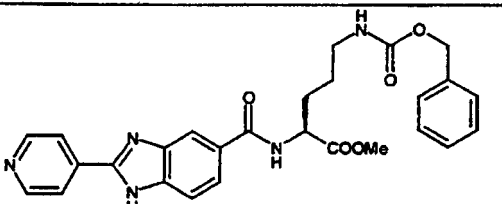
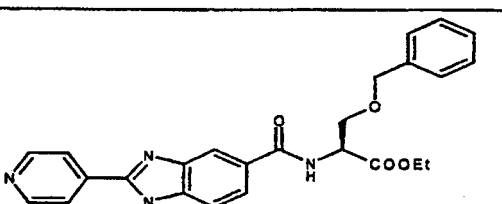
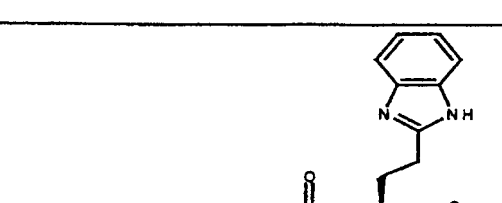
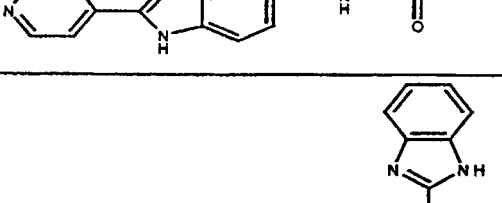
Ex.	Estrutura	Fórm. Estrutural	EM (M + H)	Obs.
101		P.M. = 400.44 C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	401.2	a)
102		P.M. = 399.46 C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	400.2	a)
103		P.M. = 501.55 C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>	502.3	a)
104		P.M. = 444.49 C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	445.3	a)
105		P.M. = 454.49 C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	455.1	a)
106		P.M. = 439.48 C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub>	440.2	a)

Tabela 2: Continuação

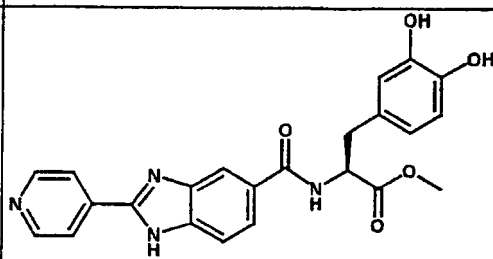
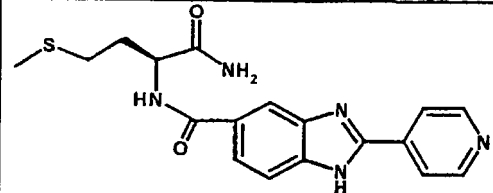
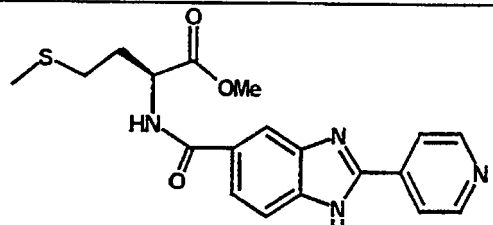
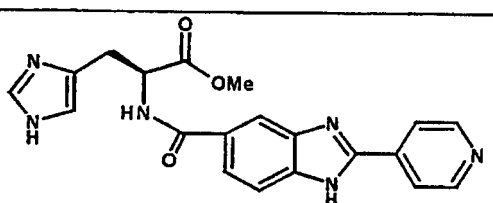
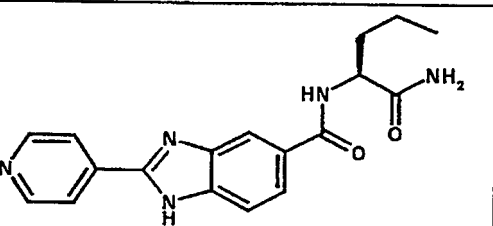
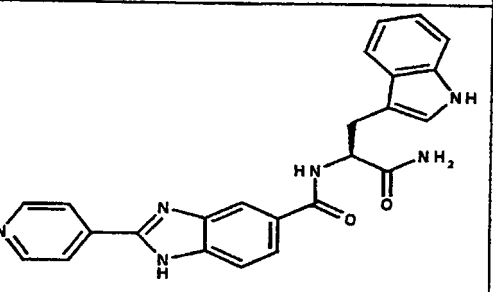
Ex.	Estrutura	Fórm. Estrutural	EM (M+H)	Obs.
107		P.M. = 432.44 C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	433.2	a)
108		P.M. = 369.45 C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	370.1	a)
109		P.M. = 384.46 C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	385.1	a)
110		P.M. = 390.40 C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	391.1	a)
111		P.M. = 337.38 C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	338.2	a)
112		P.M. = 424.47 C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	425.2	a)

Tabela 2: Continuação

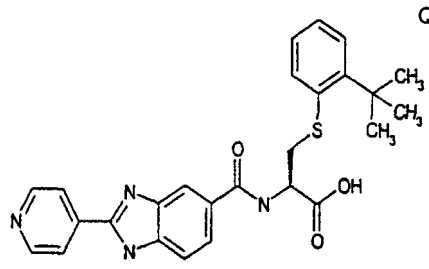
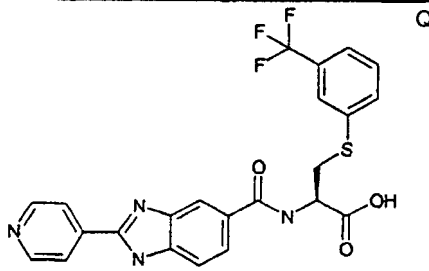
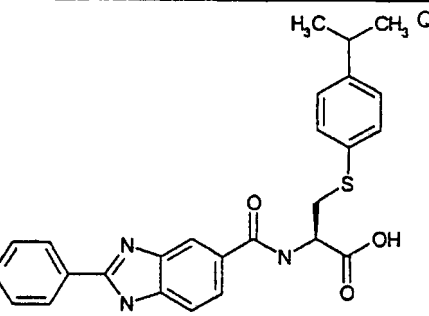
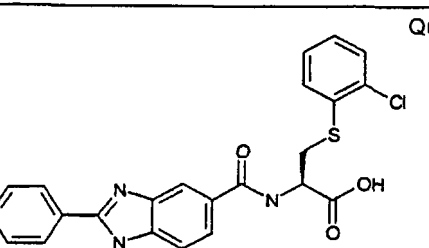
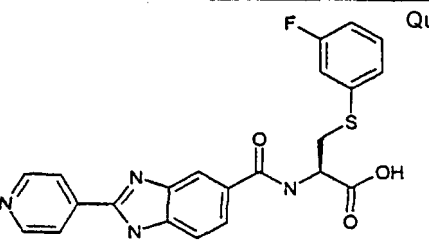
Ex.	Estrutura	Fórm. Estrutural	(EM (M + H))	Obs.
113	 <p>Quiral</p>	P.M. = 474,59 $C_{26} H_{26} N_4 O_3 S$	476	a)
114	 <p>Quiral</p>	P.M. = 486,48 $C_{23} H_{17} F_3 N_4 O_3 S$	487	a)
115	 <p>Quiral</p>	P.M. = 460,56 $C_{25} H_{24} N_4 O_3 S$	462	a)
116	 <p>Quiral</p>	P.M. = 452,92 $C_{22} H_{17} Cl N_4 O_3 S$	454	a)
117	 <p>Quiral</p>	P.M. = 436,47 $C_{22} H_{17} F N_4 O_3 S$	437	a)

Tabela 2: Continuação

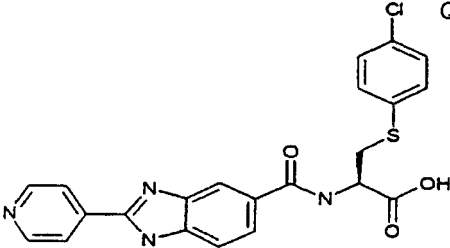
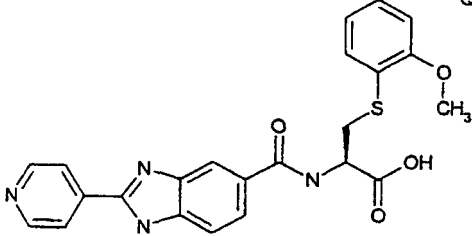
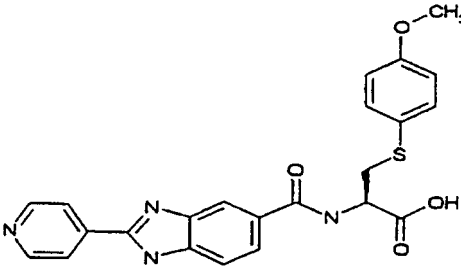
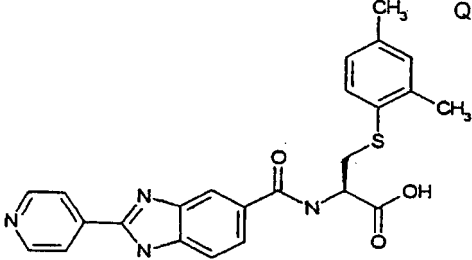
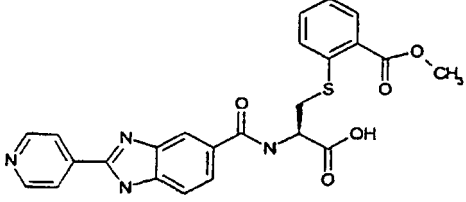
Ex.	Estrutura	Fórm. Estrutural	EM (M + H)	Obs.
118	 <p>Quiral</p>	P.M. = 452,92 $C_{22} H_{17} Cl N_4 O_3 S$	454	a)
119	 <p>Quiral</p>	P.M. = 448,50 $C_{23} H_{20} N_4 O_4 S$	449	a)
120	 <p>Quiral</p>	P.M. = 448,50 $C_{23} H_{20} N_4 O_4 S$	449	a)
121	 <p>Quiral</p>	P.M. = 446,53 $C_{24} H_{22} N_4 O_3 S$	447	a)
122	 <p>Quiral</p>	P.M. = 476,51 $C_{24} H_{20} N_4 O_5 S$	477	a)

Tabela 2: Continuação

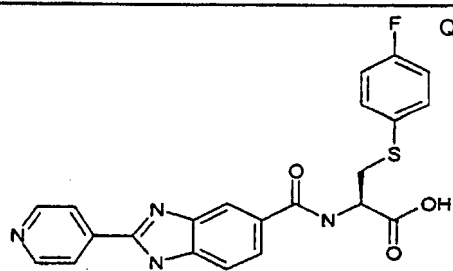
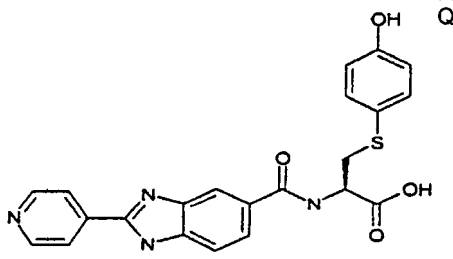
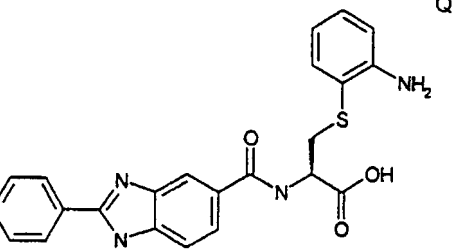
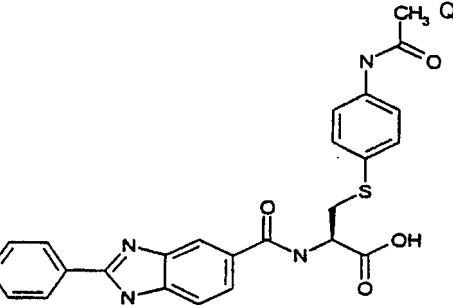
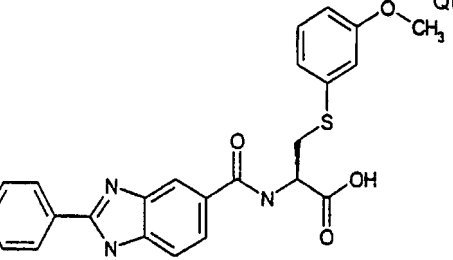
Ex.	Estrutura	Fórm. Estrutural	EM (M + H)	Obs.
123	 <p>Quiral</p>	P.M. = 436,47 $C_{22} H_{17} F N_4 O_3 S$	437	a)
124	 <p>Quiral</p>	P.M. = 434,48 $C_{22} H_{18} N_4 O_4 S$	435	a)
125	 <p>Quiral</p>	P.M. = 433,49 $C_{22} H_{19} N_5 O_3 S$	434	a)
126	 <p>Quiral</p>	P.M. = 475,53 $C_{24} H_{21} N_5 O_4 S$	476	a)
127	 <p>Quiral</p>	P.M. = 448,50 $C_{23} H_{20} N_4 O_4 S$	449	a)

Tabela 2: Continuação

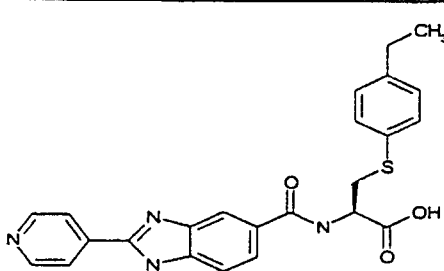
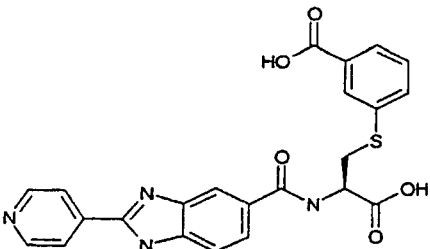
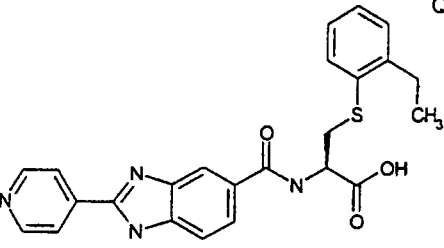
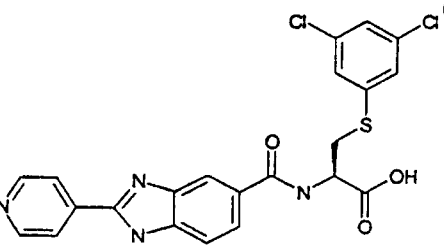
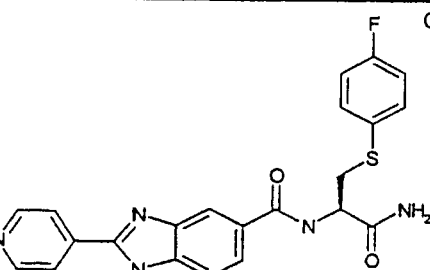
Ex.	Estrutura	Fórm. Estrutural	EM (M + H)	Obs.
128	 <p>Quiral</p>	P.M. = 446,53 $C_{24} H_{22} N_4 O_3 S$	447	a)
129	 <p>Quiral</p>	P.M. = 462,49 $C_{23} H_{18} N_4 O_5 S$	463	a)
130	 <p>Quiral</p>	P.M. = 446,53 $C_{24} H_{22} N_4 O_3 S$	447	a)
131	 <p>Quiral</p>	P.M. = 487,37 $C_{22} H_{16} Cl_2 N_4 O_3 S$	488	a)
132	 <p>Quiral</p>	P.M. = 435,48 $C_{22} H_{18} F N_5 O_2 S$	436	a)

Tabela 2: Continuação

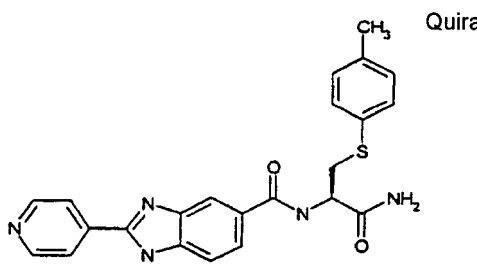
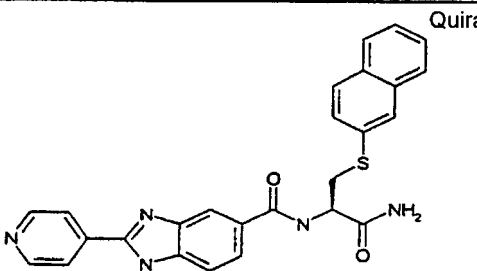
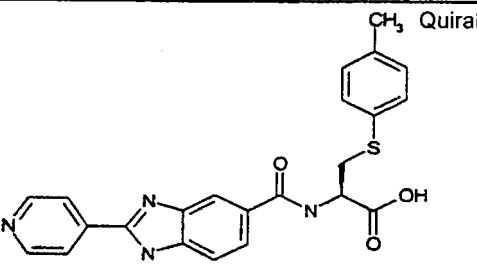
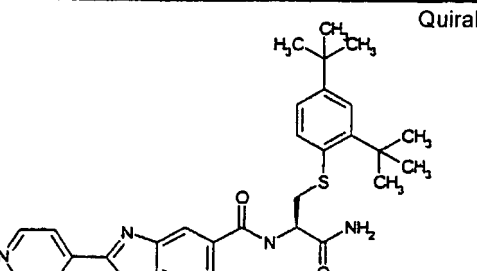
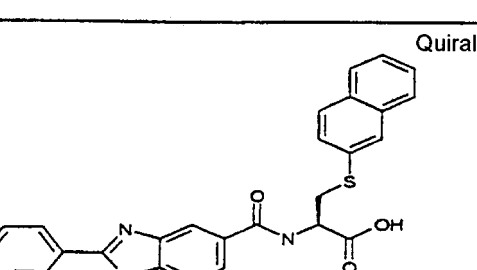
Ex.	Estrutura	Fórm. Estrutural	EM (M + H)	Obs.
133	 <p>Quiral</p>	P.M. = 431,52 $C_{23} H_{21} N_5 O_2 S$	432	a)
134	 <p>Quiral</p>	P.M. = 467,55 $C_{26} H_{21} N_5 O_2 S$	468	a)
135	 <p>Quiral</p>	P.M. = 432,50 $C_{23} H_{20} N_4 O_3 S$	433	a)
136	 <p>Quiral</p>	P.M. = 529,71 $C_{30} H_{35} N_5 O_2 S$	531	a)
137	 <p>Quiral</p>	P.M. = 468,54 $C_{26} H_{20} N_4 O_3 S$	469	a)

Tabela 2: Continuação

Ex.	Estrutura	Fórm. Estrutural	EM (M + H)	Obs.
138	<p>Quiral</p>	<p>P.M. = 433,49 C<sub>22</sub> H<sub>19</sub> N<sub>5</sub> O<sub>3</sub> S</p>	434	a)
139		<p>P.M. = 417,47 C<sub>23</sub> H<sub>23</sub> N<sub>5</sub> O<sub>3</sub></p>	418,3	a)
140	<p>Quiral</p>	<p>P.M. = 418,48 C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S</p>	419,2	a)
141		<p>P.M. = 400,44 C<sub>22</sub> H<sub>20</sub> N<sub>6</sub> O<sub>2</sub></p>	401,2	a)
142	<p>Quiral</p>	<p>P.M. = 448,50 C<sub>23</sub> H<sub>20</sub> N<sub>4</sub> O<sub>4</sub> S</p>	449,3	a)

Tabela 2: Continuação

Ex.	Estrutura	Fórm. Estrutural	EM ( M + H )	Obs.
143	<p>Quiral</p>	<p>P.M. = 434,48 C<sub>21</sub> H<sub>18</sub> N<sub>6</sub> O<sub>3</sub> S</p>	435,5	a)
144	<p>Quiral</p>	<p>P.M. = 386,46 C<sub>23</sub> H<sub>22</sub> N<sub>4</sub> O<sub>2</sub></p>	387,2	a)
145		<p>P.M. = 401,43 C<sub>22</sub> H<sub>19</sub> N<sub>5</sub> O<sub>3</sub></p>	402,2	a)
146	<p>Quiral</p>	<p>P.M. = 403,40 C<sub>20</sub> H<sub>17</sub> N<sub>7</sub> O<sub>3</sub></p>	404,2	a)
147	<p>Quiral</p>	<p>P.M. = 389,42 C<sub>21</sub> H<sub>19</sub> N<sub>5</sub> O<sub>3</sub></p>	390,2	a)

Tabela 2: Continuação

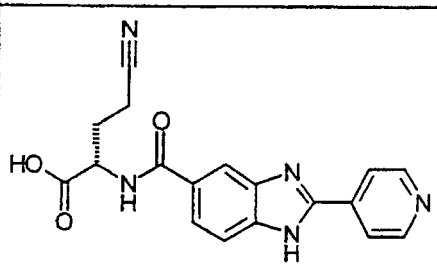
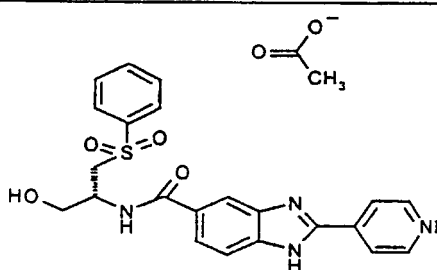
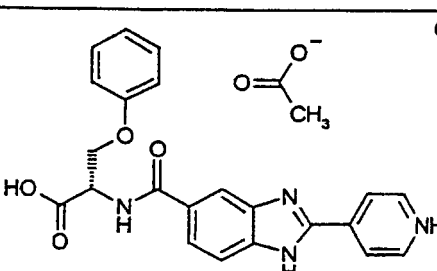
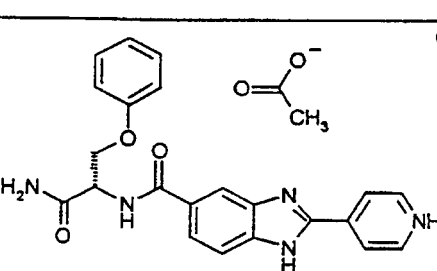
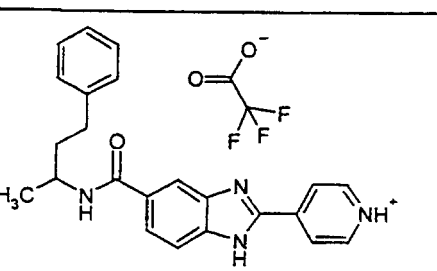
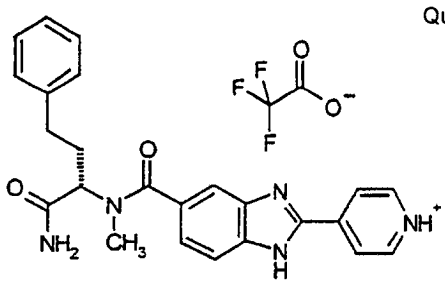
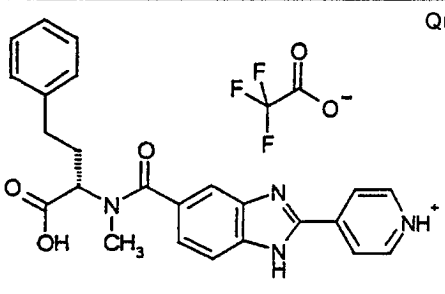
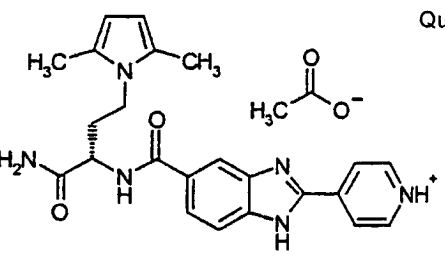
Ex.	Estrutura	Fórm. Estrutural	EM (M + H)	Obs.
148	 <p>Quiral</p>	P.M. = 349,35 $C_{18} H_{15} N_5 O_3$	350,3	a)
149	 <p>Quiral</p>	P.M. = 436,49 $C_{22} H_{20} N_4 O_4 S$	437,0	a)
150	 <p>Quiral</p>	P.M. = 402,41 $C_{22} H_{18} N_4 O_4$	403,0	a)
151	 <p>Quiral</p>	P.M. = 401,43 $C_{22} H_{19} N_5 O_3$	402,0	a)
152		P.M. = 370,46 $C_{23} H_{22} N_4 O$	371,2	a)

Tabela 2: Continuação

Ex.	Estrutura	Fórm. Estrutural	EM (M + H)	Obs.
153		Quiral P.M. = 413,48 $C_{24} H_{23} N_5 O_2$	414	a)
154		Quiral P.M. = 414,47 $C_{24} H_{22} N_4 O_3$	415,2	a)
155		Quiral P.M. = 416,49 $C_{23} H_{24} N_6 O_2$	417,3	a)

P.M. significa peso molecular; Bem significa observação.

#### Exemplo 156

Os seguintes compostos foram produzidos de acordo com a variante de processo a):

5 a) Produção de ácido 2-flúor-isonicotínico:

5,00 g (45 mmoles) de 2-flúor-4-metilpiridina e 1,00 g (17 mmoles) de KOH foram misturados com 50 ml de piridina e aquecidos sob refluxo. A essa temperatura, foram adicionados, em porções, no espaço de 30 minutos, 20,00 g (127 mmoles) de permanganato de potássio e aquecidos sob refluxo por mais 1,5 hora. Subseqüentemente, refrigerou-se no banho de gelo, misturou-se com 100 ml de água e levou-se ao pH de 1 com ácido clorídrico concentrado. Após a adição de 100 ml de éster acético, fez a separação, por filtração, do resíduo insolúvel e a fase aquosa foi extraída ain-

da duas vezes, com, respectivamente, 100 ml de éster acético. As fases de éster unificadas foram separadas através de sulfato de magnésio e concentradas sob pressão reduzida. Foram obtidos 2,70 g de ácido 2-flúor-isonicotínico. Rendimento: 42%.

5                   b) Produção de (2-flúor-piridin-4-il)-metanol:

12,60 mg (89 mmoles) de ácido 2-flúor isonicotínico foram carregados com 13,3 l (95 mmoles) de trietilamina em 300 ml de tolueno e misturados com 9,08 ml (95 mmoles) de etiléster de ácido clorofórmico e agitados por 1 hora (h) à temperatura ambiente (20°C - 23°C). Subseqüentemente, o cloreto de trietilamônio foi removido por filtração e a fase de tolueno foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi absorvido em 200 ml de THF absoluto e refrigerado para -78°C. A essa temperatura, foi adicionada por gotejamento uma suspensão de hidreto de lítioalumínio (3,55 g, 95 mmoles) em THF e agitada por outros 30 minutos. Depois, deixou-se a  
10 mistura de reação chegar à temperatura ambiente e verteu-se a mesma sobre 1 l de água gelada. Seguiram-se a extração com 4 vezes 300 ml de éster acético, secagem das fases de éster acético unificadas através de sulfato de magnésio e a evaporação do solvente forneceu o produto bruto, que depois da purificação através de cromatografia de pressão média (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:  
15 MeOH, tal como 9: 1), forneceu 5,10 g (40 mmoles) do produto desejado. Rendimento: 45%.

c) Produção de 2-flúor-piridin-4-carbaldeído

A uma solução de 4,6 ml (54 mmoles) e cloreto de oxalila e 7,6 ml (106 mmoles) de dimetilsulfóxido (DMSO) em 450 ml de diclorometano foi adicionada, por gotejamento, a -78°C, uma solução de 5 g (39 mmoles) de (2-flúor-piridin-4-il)-metanol em diclorometano e agitada complementarmente por 15 minutos. Subseqüentemente, foram adicionados 24 ml (180 mmoles) de trietilamina e a solução de reação foi lentamente aquecida para temperatura ambiente. A mesma foi vertida sobre 500 ml e lavada, respectivamente, uma vez com ácido cítrico a 10% (200 ml) e com solução a  
25 30 10% de carbonato de sódio. A fase de diclorometano foi seca através de sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida. Rendimento

4,60 mg (37  $\mu$ moles), 94%.

d) Produção de ácido de 2-(2-flúor-piridin-il)-1H-benzimidazol-5-carboxílico:

2,00 g (15  $\mu$ moles) de 2-flúor-piridin-4-carbaldeído foram suspensos com 2,40 mg (15  $\mu$ moles) de ácido 3,4-diaminobenzóico em 100 ml de nitrobenzeno e agitados por 3 h, a 145°C. Subseqüentemente, a solução de reação foi refrigerada para 0°C e os cristais, que se formam lentamente nesse caso, foram separados por filtração. Foram obtidos 2,53 g (9,8  $\mu$ moles) do benzimidazol desejado. Rendimento 62%.

10 e) Produção de ácido 2-(2-metilamino-piridin-4-il)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico:

100 mg (0,38  $\mu$ mol) de ácido 2-(2-flúor-piridin-4-il)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico foram dissolvidos em 5 ml de metano. Subseqüentemente, a solução de metanol foi saturada com metilamina gasosa e a mistura de reação foi agitada em uma autoclave por 10 h, sob pressão própria, a 120°C. A cromatografia de pressão média ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : MeOH = 2: 1) forneceu 56 mg (0,21  $\mu$ mol) do produto de substituição. Rendimento 55%.

f) Produção de trifluoracetatos de ácido 2-(S)-{[2-(2-metilamino-piridin-4-il)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino}-4-pirrol-1-il-butárico

20 50 mg (0,186  $\mu$ mol) de ácido 2-(2-flúor-piridin-4-il)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico foram dissolvidos em 3 ml de DMF e refrigerados para 0°C. Foram adicionados a isso 100  $\mu$ l (0,58  $\mu$ mol) de diisopropiletilamina e 64 mg (0,195  $\mu$ mol) de TOTU. Subseqüentemente, foram adicionados 33 mg (0,196  $\mu$ mol) de ácido e 2-(S)-amino-4-pirrol-1-il-butárico e deixou-se a solução de reação chegar à temperatura ambiente. A mesma foi agitada complementarmente por 18 h, subseqüentemente, vertida sobre 20 ml de solução a 10% de hidrogenocarbonato de sódio e extraída 3 vezes com n-butanol (50 ml). Depois da evaporação do butanol, o resíduo foi purificado através de HPLC preparativo (acetonitrila, ácido trifluoracético a 0,1%). Desse modo, foram obtidos 40 mg (0,075  $\mu$ mol) do produto acoplado. Rendimento 42%.

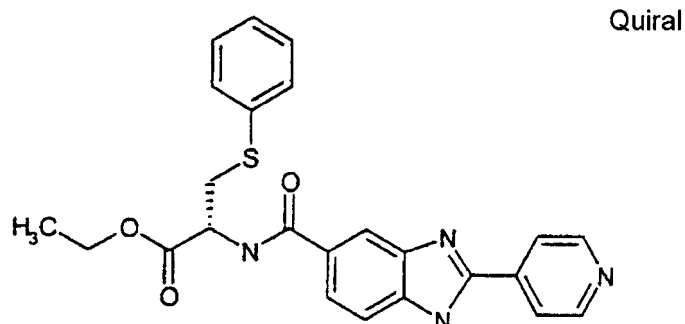
Os exemplos citados na Tabela 3 abaixo foram produzidos de modo análogo:

Tabela 3

Ex.	Estrutura	Fórm. Estrutural	EM (M + H)	Obs.
157	<p>Quiral</p>	$C_{24}H_{23}F_3N_6O_5$	419,2	a)
158	<p>Quiral</p>	$C_{29}H_{33}F_3N_6O_5$	489,3	a)
159	<p>Quiral</p>	$C_{25}H_{25}F_3N_6O_5$	433,0	a)
160	<p>Quiral</p>	$C_{30}H_{28}N_6O_2$	505,2	a)
161	<p>Quiral</p>	$C_{29}H_{26}N_6O_2$	491,2	a)
162		$C_{26}H_{28}N_6O_3$	473,3	a)

Exemplo 163

O composto abaixo foi produzido de acordo com a variante de processo a):



5 a) Produção de etiléster de ácido 2-(S)-amino-3-fenilsulfanil-propiónico

A 1,00 g (5 mmoles) de ácido 2-(S)-amino-3-fenilsulfanil-propiónico, dissolvidos em 10 ml de metanol, foram adicionados por gotejamento, a -10°C, 1,7 ml (23 mmoles) de cloreto de tionila. Subseqüentemente, deixou-se a solução de reação chegar à temperatura ambiente e adicionou-se 10 5 ml de DMF. Depois, aqueceu-se por 23 h para 70°C e, depois da refrigeração para -10°C, adicionou-se novamente 1 ml (13,5 mmoles) de cloreto de tionila. Subseqüentemente, agitou-se ainda por 14 h, a 70°C. Depois da 15 evaporação da fase líquida, o resíduo foi absorvido em água e ajustado de modo básico com solução de amoníaco aquosa, concentrada, e extraído 2 vezes com éster acético (cada vez, 75 ml). Depois da secagem através de sulfato de magnésio e evaporação, o produto apresentou-se como óleo, que sem outra purificação foi usado para acoplamento com o componente de ácido carboxílico.

Rendimento 830 mg (3,7 mmoles), 74%.

20 b) Produção de etiléster de ácido 3-fenilsulfanil-2-(S)-[(2-piridin-4-il-1H-benzoimidazol-5-carbonil)-amino]-propiónico

Nesse caso, o acoplamento de TOTU padrão, com 188 mg (0,83 mmol) de etiléster de ácido 2-(S)-amino-3-fenilsulfanil-propiónico e 200 mg (0,83 mmol) de ácido 2-piridin-4-il-1H-benzoimidazol-5-carboxílico

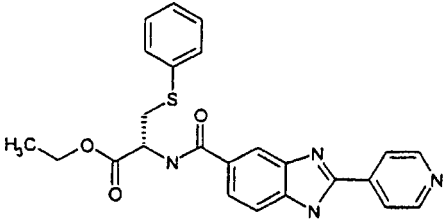
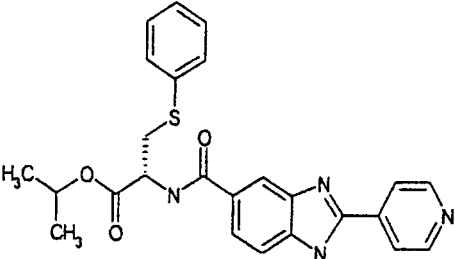
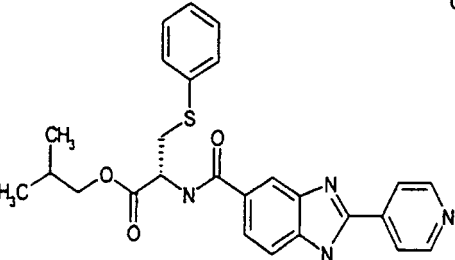
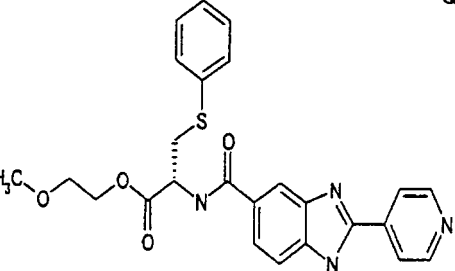
forneceu o produto desejado.

Rendimento 43% (160 mg, 0,36 mmol).

Os exemplos citados na Tabela 4 abaixo foram produzidos de modo análogo:

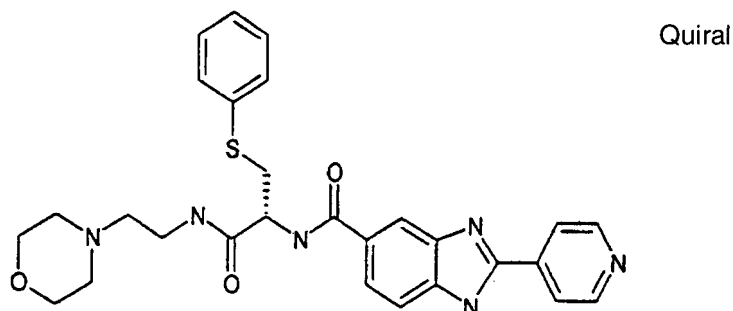
5

Tabela 4

Ex.	Estrutura	Fórm. Estrutural	EM (M + H)	Obs.
164	Quiral 	$C_{24}H_{22}N_4O_3S$	447,1	a)
165	Quiral 	$C_{25}H_{24}N_4O_3S$	461,3	a)
166	Quiral 	$C_{26}H_{26}N_4O_3S$	475,2	a)
167	Quiral 	$C_{25}H_{24}N_4O_4S$	477,3	a)

Exemplo 168

O composto abaixo foi produzido de acordo com a variante de processo a):



- 5 a) Produção de [1-(2-morfolin-4-il-etilcarbamoila)-2-fenilsulfanil-etil]-amida de ácido 2-piridin-4-il-1H-benzoimidazol-5-carboxílico

10 100 mg (0,24 mmol) de ácido 3-fenilsulfanil-2-[(2-piridin-4-il-1H-benzoimidazol-5-carbonil)-amino]propiónico foram dissolvidos em 10 ml de DMF. A isso foram adicionados, a 0°C, 68 µl (0,39 mmol) de diisopropiletilamina e 248 mg (0,48 mmol) de benzotriazol-1-ilóxi-tripirrolidin-fosfoniohexafluorofosfatos. Depois, deixou-se chegar à temperatura ambiente e agitou-se complementarmente por 24 h. O solvente foi removido no alto vácuo, à temperatura ambiente e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de pressão média (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH = 8:2). Rendimento 73 mg (0,1376 mmol), 57%.

- 15 Os exemplos citados na Tabela 5 abaixo foram produzidos de modo análogo:

Tabela 5

Ex.	Estrutura	Fórm. Estrutural	EM (M + H)	Obs.
169	<p style="text-align: right;">Quiral</p>	C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S	531,2	a)

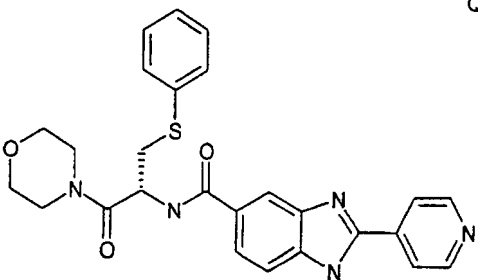
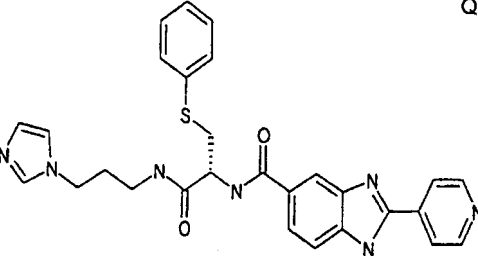
Tabela 5 - continuação

Ex.	Estrutura	Fórm. Estrutural	EM (M + H)	Obs.
170	<p>Quiral</p>	$C_{26}H_{27}N_5O_2S$	474,2	a)
171	<p>Quiral</p>	$C_{29}H_{34}N_6O_2S$	531,2	a)
172	<p>Quiral</p>	$C_{28}H_{31}N_5O_3S$	518,2	a)
173	<p>Quiral</p>	$C_{30}H_{27}N_5O_2S$	522,7	a)

Tabela 5 - continuação

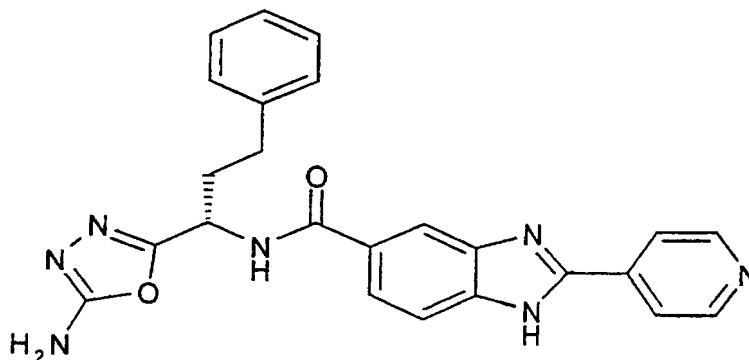
Ex.	Estrutura	Fórm. Estrutural	EM (M + H)	Obs.
174	<p>Quiral</p>	$C_{24}H_{22}FN_5O_2S$	464,1	a)
175	<p>Quiral</p>	$C_{27}H_{27}N_5O_3$	470,2	a)
176	<p>Quiral</p>	$C_{29}H_{29}N_7O_2$	508,2	a)
177	<p>Quiral</p>	$C_{28}H_{32}N_6O_2S$	517,3	a)

Tabela 5 - continuação

Ex.	Estrutura	Fórm. Estrutural	EM (M + H)	Obs.
178	<p>Quiral</p> 	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	488,2	a)
179	<p>Quiral</p> 	C <sub>28</sub> H <sub>27</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub> S	526,2	a)

Exemplo 180:

O composto abaixo foi produzido de acordo com a variante de processo a):



## a) Produção de Z-homofenilalaninhidrazida:

- 5            5 g (16 mmoles) de Z-homofenilalanina foram dissolvidos à temperatura ambiente em 100 ml de metil-terc-butil-éter, misturados com 3,3 g (16 mmoles) de N,N'-diclohexilcarbodiimida e 50 mg de dimetilaminopiridina e agitados por 2 h, à temperatura ambiente. Subseqüentemente, a mistura de reação foi filtrada através de um filtro em pregas, e o produto de filtração foi lavado com 1M de solução de hidrossulfato de potássio, solução de
- 10 hidrocarbonato de sódio e água. A fase orgânica foi seca através de sulfato

de magnésio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 20 ml de etanol seco, misturado com 0,78 ml (16 mmoles) de hidrato de hidrazina e agitado por 2 h à temperatura ambiente. O curso da reação foi acompanhado por meio de cromatografia de camada fina (DC) e,  
5 depois de concluída a reação, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado de etiléster de ácido acético/n-heptano 1:1 e foi obtido Z-homofenilalaninhidrazida, que, desse modo, foi reagida adicionalmente.

b) Produção de benziléster de ácido carbamínico de [1-(5-amino-  
10 no-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-3-fenil-propil]

0,66 g de Z-homofenilalaninhidrazida foram suspensos à temperatura ambiente em 10 ml de água, misturados com 200 mg de hidrocobonato de potássio e, depois, foram adicionados por gotejamento 0,4 ml de uma solução de bromociano (5 M em acetonitrila). A mistura foi agitada por  
15 3 h à temperatura ambiente de, pois, extraída várias vezes com etiléster de ácido acético. As fases orgânica unificadas foram lavadas com solução de cloreto de sódio saturada, secas através de sulfato de magnésio, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi misturado com metil-terc-butil-éter, aspirado e seco sob pressão reduzida. O benziléster de ácido  
20 carbamínico de [1-(5-amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-3-fenil-propil] foi usado na etapa subsequente, sem outra purificação.

c) Produção de 5-(1-amino-3-fenil-propil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamina:

0,33 g de benziléster de ácido carbamínico de [1-(5-amino-  
25 [1,3,4]oxadiazol-2-il)-3-fenil-propil] foram dissolvidos à temperatura ambiente em 50 ml de metanol seco e misturados sob argônio com catalisador de hidrogenação (10% de paládio sobre carvão) e hidrogenados por 3 h à temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada através de celite, o produto de filtração foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi seco  
30 no alto vácuo. Obteve-se 5-(1-amino-3-fenil-propil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino, que foi usado na etapa subsequente sem outra purificação.

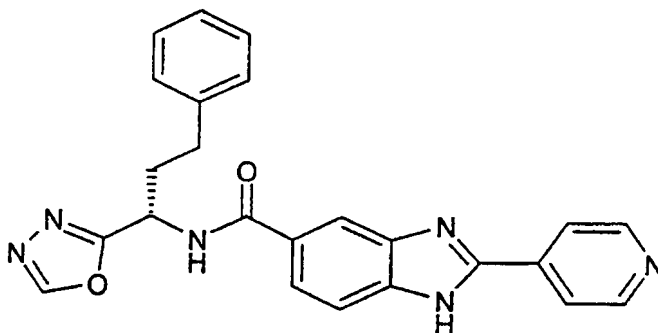
d) Produção de ácido carboxílico de 2-piridin-4-il-1H-benzimida-

zol-5 [1-(5-amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-3-fenil-propil]-amida:

0,18 g de 5-(1-amino-3-fenil-propil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamina foram dissolvidos à temperatura ambiente em 10 ml de dimetilformamida seca, misturados com 200 mg de ácido carboxílico de 2-piridin-4-il-1H-benzimidazol-5, 270 mg de TOTU e 0,12 ml de diisopropilamina e agitados por 4 h, à temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada, o resíduo foi absorvido em etiléster de ácido acético e lavado, sucessivamente, com água, solução de hidrogenocarbonato de sódio saturada, água e solução de cloreto de sódio saturada. A fase orgânica foi seca através de sulfato de magnésio, filtrada e concentrada. O resíduo foi misturado com metil-terc-butil-éter, separado por filtração e seco no alto vácuo. Obteve-se 2-piridin-4-il-1H-benzimidazol-5 [1-(5-amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-3-fenilpropil]amida, que a 160°C se funde, sob decomposição.

Exemplo 181:

O composto abaixo foi produzido de acordo com a variante de processo a):



a) Z-homofenilalaninhidrazida foi produzida tal como no Exemplo 180.

b) Produção benzoiléster de ácido carbâmico de (1-[1,3,4]oxadiazol-2-il-3-fenil-propila)

1 g de Z-homofenilalaninhidrazida foi suspensa à temperatura ambiente em 8 ml de etiléster de ácido ortofórmico e aquecido por 4 h sob refluxo. A mistura de reação refrigerada foi misturada com metil-terc-butil-éter, a precipitação foi separada por filtração e o produto de filtração foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado através de sílica

gel com etiléster de ácido acético/n-heptano 1/1 e forneceu de ácido carbâmico de (1-[1,3,4]oxadiazol-2-il-3-fenil-propila), que foi usado no estágio subsequente.

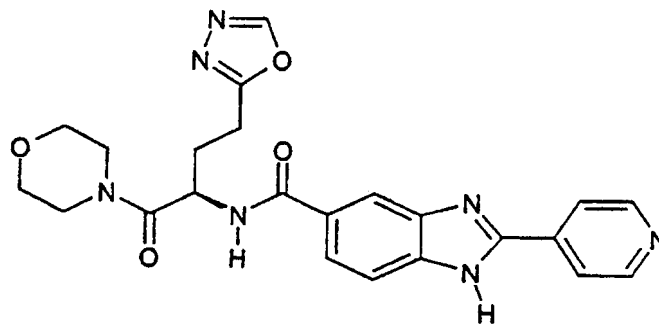
5 c) Produção de 1-[1,3,4]oxadiazol-2-il-3-fenil-propilamina deu-se de modo análogo à produção de 5-(1-amino-3-fenil-propil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamina, tal como descrito no Exemplo 180.

d) Produção de ácido 2-piridin-4-il-1H-benzimidazol-5-carbônico(1-[1,3,4]oxadiazol-2-il-3-fenil-propil)-amida:

220 mg de 1-[1,3,4]oxadiazol-2-il-3-fenil-propilamina foram dis-  
 10 solvidos à temperatura ambiente em 10 ml de dimetilformamida seca, mistu-  
 rados com 260 mg de ácido 2-piridin-4-il-1H-benzimidazol-5-carboxílico, 350  
 mg de TOTU e 0,15 ml de diisopropilamina e agitados por 4 h, à temperatu-  
 ra ambiente. A mistura de reação foi concentrada, o resíduo foi absorvido  
 em etiléster de ácido acético e lavado, sucessivamente, com água, solução  
 15 de hidrogenocarbonato de sódio saturada, água e solução de cloreto de sódio  
 saturada. A fase orgânica foi seca através de sulfato de magnésio, filtrada e  
 concentrada. O resíduo foi cromatografado através de sílica gel com diclo-  
 rometano/metanol 8/1 e forneceu 2-piridin-4-il-1H-benzimidazol-5-carbônico-  
 (1-[1,3,4]oxadiazol-2-il-3-fenil-propil)-amida, que se funde a 103°C, sob de-  
 20 comosição.

#### Exemplo 182

O composto abaixo foi produzido de acordo com a variante de processo a):



25 a) Produção de ácido butânico de L-N-benziloxicarbonil-4-  
 ([1,3,4]oxadiazol-2-il)-2-amino

1 g de  $\gamma$ -hidrazida de ácido glutâmico foi suspenso com 30 mg de ácido para-toluenossulfônico em 20 ml de trimetiléster de ácido ortofórmico e agitado à temperatura ambiente. A suspensão clarificou-se no espaço de 30 minutos, a solução formada desse modo foi filtrada e diluída com 100 ml de água. após a adição de 20 ml de 2N de ácido clorídrico, extraiu-se 5 vezes com etilacetato e, subseqüentemente, as fases orgânicas unificadas foram secas através de sulfato de sódio. Após a filtração, a solução foi concentrada sob pressão reduzida e foi obtida uma massa opaca viscosa.

10                    b) Produção de morfolida de ácido butânico de L-N-benziloxicarbonil-4-([1,3,4]oxadiazol-2-il)-2-amino

300 mg de ácido butânico de L-N-benziloxicarbonil-4-([1,3,4]oxadiazol-2-il)-2-amino e 200 mg de hidrocloreto de EDC foram dissolvidos em 20 ml de diclorometano e depois misturados com 2 ml de morfolino. Depois de agitada por dois dias à temperatura ambiente, a solução foi purificada 3 vezes com solução de ácido cítrico aquoso e uma vez com solução de hidrocarbonato de sódio saturada. A fase orgânica foi seca através de sulfato de sódio e, após a filtração, foi concentrada sob pressão reduzida. Obteve-se um resíduo opaco amarelado.

20                    c) Produção de morfolida de ácido butânico L-4-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-2-amino

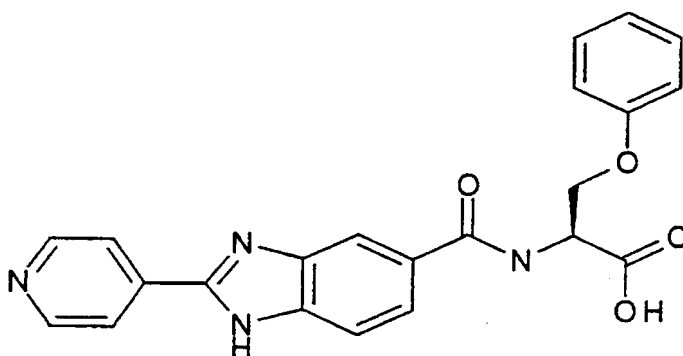
70 mg de morfolida de ácido butânico de L-N-benziloxicarbonil-4-([1,3,4]oxadiazol-2-il)-2-amino foram dissolvidos em 20 ml de metanol e misturados com uma ponta de espátula de paládio sobre carvão ativo (5%) e a suspensão foi agitada sob atmosfera de hidrogênio. Após três horas, o catalisador foi removido por filtração através de celite e o produto de filtração, depois da filtração por um filtro de 0,45  $\mu$ m, foi concentrado sob pressão reduzida.

30                    d) Produção de ácido 2-piridin-2-il-1H-benzimidazol-5 carboxílico[[1-(morfolino-4-carbonil)-3-[1,3,4]oxadiazol-2-il-propil]-amida

43 mg de ácido 2-piridin-4-il-1H-benzimidazol-5-carboxílico, 75 mg de HATU e 51 mg de diisopropiletilamina foram dissolvidos em 1 ml

de N,N-dimetilformamida e, após agitação por 10 minutos, misturados com 40 mg de morfolidina de ácido butânico de L-4-([1,3,4]oxadiazol-2-il)-2-amino em 0,4 ml de N,N-dimetilformamida. Após 7 horas de agitação à temperatura ambiente, foram adicionados 200 mg de aminometilpoliestireno (1,37 mmol/g) e 20 ml de N,N-dimetilformamida. Após 1 h, a N,N-dimetilformamida foi filtrada e destilada sob pressão reduzida. O resíduo foi digerido com acetonitrila fria. O resíduo insolúvel foi descartado e a solução de acetonitrila foi submetida a uma filtração de gradiente, através de sílica gel RP 18, com misturas de água/acetonitrila. Foi isolado um sólido amarelado, vítreo.

10 Exemplo 183 Hidrogenacetato de ácido propiônico de 3-fenóxi-2-[2-piridin-4-il-1H-benzoimidazol-5-carbonil)-amino]



a) ácido carboxílico de 2-piridin-4-il-1H-benzoimidazol-5 (dora-vante denominado composto I)

15 15,2 g (0,1 mol) de ácido 3,4-diaminobenzóico foram suspensos em 1 l de nitrobenzol e misturados com 11,2 g (0,104 mol) de piridin-4-aldeído. A mistura foi aquecida sob agitação intensa por 8 h, para 145°C a 155°C. Depois da refrigeração da solução, o produto precipitado foi aspira-  
do e lavado em profundidade com etilacetato e diclorometano. Para purifica-  
ção, o produto bruto foi aquecido em uma mistura de 300 ml de metanol,  
20 100 ml de diclorometano e 10 ml de DMF, até a ebulição. Depois de refrige-  
rado, o produto não dissolvido foi removido por filtração, e lavado com diclo-  
rometano. O material obtido foi absorvido em aproximadamente 200 ml de  
DMSO, depois, a mistura foi aquecida até ser formada uma solução homo-  
gênea - refrigerada para aproximadamente 50°C e misturada com 200 ml de

metanol - o produto cristalizou-se após aproximadamente 30 minutos à TA. Filtrou-se a precipitação e lavou-se em profundidade com metanol. Rendimento: 19,4 g.

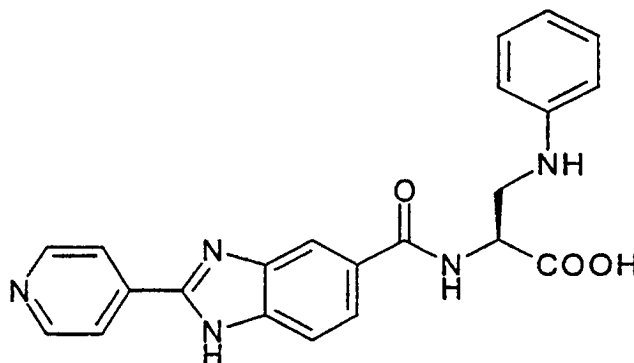
b) Cloridrato de ácido (S)-2-amino-3-fenoxipropiônico (M.W. 217,6)

5                    2,8 g de Trt-Ser-OMe (Bachem), 0,75 g de fenol e 2,25 g de tri-  
fenilfosfina foram dissolvidos em conjunto em 60 ml de THF absoluto, e  
misturados a 0°C, no espaço de 30 minutos, por gotejamento, com 1,49 g de  
dietiléster de ácido azodicarboxílico. A mistura de reação foi agitada com-  
plementarmente por 30 minutos, a 0°C, aquecida para TA (aproximada-  
10 mente 1 h). Para acabamento, o solvente foi removido sob pressão reduzida  
e o produto bruto purificado por cromatografia em sílica gel (heptano:  
EE = 1,5:1). O metiléster de ácido propiônico de (S)-2-trietilamino-3-fenóxi  
obtido desse modo cristalizou-se lentamente em longas agulhas, e para se-  
paração dos grupos de proteção, foi aquecido, sob refluxo, por 1 h em 5 M  
15 de HCl. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida por múlti-  
pla coevaporação com tolueno até a secagem e o resíduo de pouco terc-  
butanol foi recristalizado.

Etapa de processo c)

20                    239 mg de ácido carboxílico de 2-piridin-4-il-1H-benzoimidazol-5  
de a) foram suspensos em 10 ml de DMF e misturados, sucessivamente,  
com 328 mg de TOTU e 0,17 ml de etildiisopropilamina. Agitou-se por  
45 minutos, à TA, e à solução transparente formada foram adicionados  
217,6 mg de hidrocloreto de ácido propiônico de (S)2-amino-3-fenóxi, pro-  
duzido tal como sob b), bem como 0,34 ml de etildiisopropilamina. Após 4 h  
25 de agitação, concentrou-se sob pressão reduzida e isolou-se o composto de  
título por cromatografia flash em sílica gel (DCM:MeOH:AcOH:água =  
70:10:1:1). O composto de título obtido mostrou um M.W. = 402,41; uma  
massa molar 402; fórmula de soma C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>.

Exemplo 184 Hidrogenacetato de ácido propiônico de 3-fenilamino-2-[2-piridin-4-il-1H-benzoimidazol-5-carbonil)-amino]



a) Ácido propiônico de L-2-amino-3-fenilamino

2,74 g de trifenilfosfina foram dissolvidos sob aquecimento em  
 5 30 ml de acetonitrila e refrigerados, sob exclusão de umidade, para -35 a  
 -45°C (nesse caso, a fosfina formou-se de modo finamente distribuído) e,  
 depois, a essa temperatura, foram adicionados, por gotejamento, no espaço  
 de 40 minutos, 1,82 ml de dietiléster de ácido azodicarboxílico. Agitou-se  
 complementarmente por 15 minutos, a -35°C. A essa temperatura, adicio-  
 10 nou-se, por gotejamento, uma solução de 2,5 g de N-benziloxicarbonil-L-  
 serina em 5 ml de acetonitrila e 2 ml de THF, nesse caso, não se deixou a  
 temperatura subir acima de -35°C. Subseqüentemente, deixou-se reagir  
 complementarmente por 1 h, a -35°C, e aqueceu-se para TA. A solução de  
 reação foi liberada sob pressão reduzida do solvente e o produto bruto foi  
 15 imediatamente purificado com cromatografia de pressão média em sílica gel  
 (DCMA/AcCN: 20/1). Depois da remoção do solvente, foram obtidos 1,4 g de  
 N-benzilóxi-carbonil-L-serin-β-lactona (veja também Org. Synth. 1991 (70)  
 1 ss.) puro em agulhas finas. 1,2 g da lactona foram dissolvidos em 10 ml de  
 acetonitrila e aquecidos com 0,51 g de anilina por 2 h, sob refluxo. Após a  
 20 remoção do solvente, isolou-se o produto por cromatografia em sílica gel  
 (DCM/Me/OH/AcOH = 100/5/1). Desse modo, foram obtidos 1,1 g (68%) de  
 ácido propiônico de L-2-benziloxicarbonilamino-3-fenilamino.

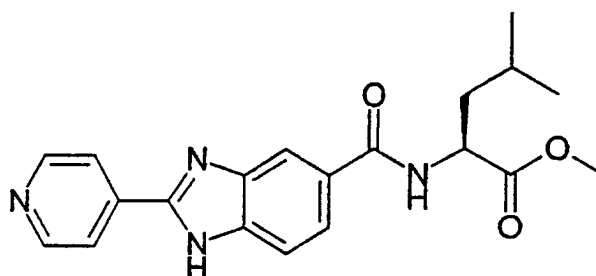
Para separação do grupo de proteção, dissolveu-se o derivado protegido por Z em metanol, adicionou-se sob gás inerte 80 mg de catalisa-

dor (10% de Pd-C), e introduz-se hidrogênio, até a separação completa do grupo de proteção Z. Depois da remoção por filtração do catalisador e concentração do produto de filtração, foram obtidos 0,58 g de ácido propiônico de L-2-amino-3-fenilamino (92%) como agulhas amareladas macias.

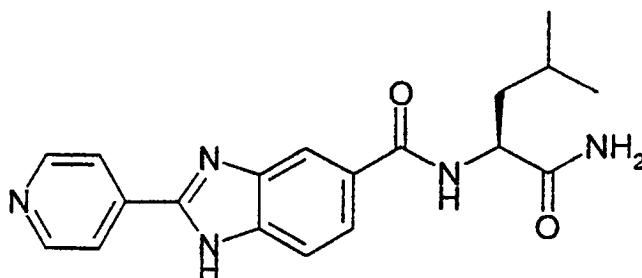
5 Etapa de processo b)

239 mg de ácido carboxílico de 2-piridin-4-il-1H-benzoimidazol-5, produzido tal como no Exemplo 183, foram suspensos em 10 ml de DMF e misturados, sucessivamente, com 328 mg de TOTU e 0,17 ml de etildiisopropilamina. Agitou-se por 45 minutos, à TA, e adicionou-se à solução transparente formada 180,2 mg de ácido propiônico de (S)-2-amino-3-fenilamino, produzido de acordo com a), bem como 0,34 ml de etildiisopropilamina. Após 4 h de agitação, concentrou-se sob pressão reduzida e isolou-se o composto de título por cromatografia flash em sílica gel (DCM: MeOH:AcOH:água = 70:10:1:1). O composto de título obtido apresentou M.W. = 401,43; fórmula de soma  $C_{22}H_{19}N_5O_3$ .

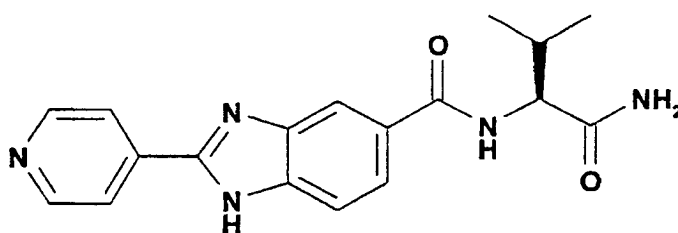
15 Exemplo 185



239,2 mg (1 mmol) do composto I, produzido tal como no Exemplo 183, foram misturados, sucessivamente, em aproximadamente 8 ml de DMF com 182,7 mg (1 mmol) de H-Leu-OMe HCl, 328 mg (1 mmol) de TOTU e 0,34 ml (2 mmoles) de etildiisopropilamina. Após 6 h à TA, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, o resíduo absorvido em EE e lavado, respectivamente 3 vezes, com água e solução de NaCl saturada. A fase orgânica foi seca e concentrada até a secagem sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (DCM/MeOH: 15/1). Rendimento: aproximadamente 200 mg.

Exemplo 186

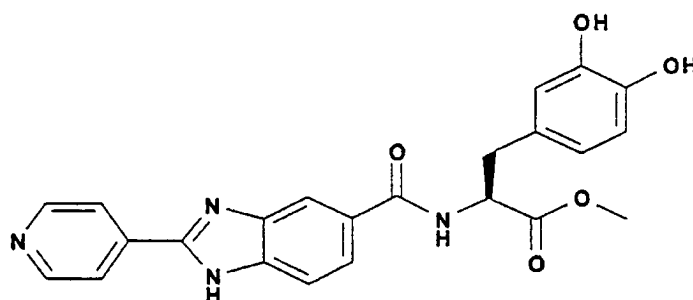
239,2 mg (1 mmol) do composto I, produzido tal como no Exemplo 183, foram misturados, sucessivamente, em aproximadamente 8 ml de DMF com 166,6 mg (1 mmol) de H-Leu-NH<sub>2</sub> HCl, 328 mg (1 mmol) de TOTU e 0,34 ml (2 mmoles) de etildiisopropilamina. Após 6 h à TA, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, o resíduo absorvido em EE e lavado 1 vez com água. A fase aquosa foi então saturada com NaCl e extraída duas vezes com EE/THF=1/1. As fases orgânicas unificadas foram lavadas 1 vez com solução de NaCl saturada, secas e concentradas até a secagem sob pressão reduzida. O resíduo foi precipitado com diclorometano e separado por filtração. Para purificação, o produto bruto foi fervido com DCM/EE = 1/1, filtrado e lavado em profundidade com DCM/éter. Rendimento: aproximadamente 200 mg.

Exemplo 187

239,2 mg (1 mmol) do composto I, produzido tal como no Exemplo 183, foram misturados, sucessivamente, em aproximadamente 8 ml de DMF com 152,6 mg (1 mmol) de H-Val-NH<sub>2</sub> HCl, 328 mg (1 mmol) de TOTU e 0,34 ml (2 mmoles) de etildiisopropilamina. Após 6 h à TA, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, o resíduo absorvido em EE e lavado 1 vez com água. A fase aquosa foi então saturada com NaCl e extraída duas vezes com EE/THF=1/1. As fases orgânicas unificadas foram

lavadas 1 vez com solução de NaCl saturada, secas e concentradas até a secagem sob pressão reduzida. O resíduo foi precipitado com diclorometano e separado por filtração. Para purificação, o produto bruto foi fervido com DCM/EE = 1/1, filtrado e lavado em profundidade com DCM/éter. Rendimen-  
5 to: aproximadamente 200 mg.

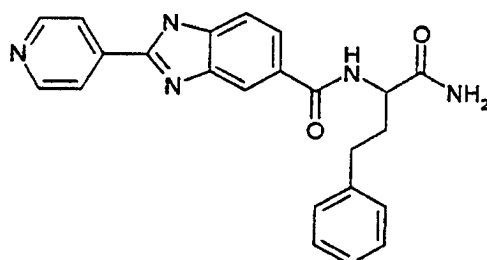
#### Exemplo 188



239,2 mg (1 mmol) do composto I, produzido tal como no Exem-  
plo 183, foram misturados, sucessivamente, em aproximadamente 8 ml de  
DMF com 247,7 mg (1 mmol) de H-Dopa-OMe HCl, 328 mg (1 mmol) de TO-  
10 TU e 0,34 ml (2 mmoles) de etildiisopropilamina. Após 6 h à TA, o solvente  
foi removido por destilação sob pressão reduzida, o resíduo absorvido em  
EE e lavado, respectivamente 3 vezes, com água e solução de NaCl satura-  
da. A fase orgânica foi seca e concentrada até a secagem, sob pressão re-  
duzida. O resíduo foi precipitado com diclorometano e removido por filtra-  
15 ção. Para purificação, o produto bruto foi fervido com DCM/EE=1/1, filtrado  
e lavado em profundidade com DCM/éter. Rendimento: aproximadamente  
200 mg.

#### Exemplo 189

O composto abaixo foi produzido de acordo com a variante de  
20 processo c):



2,0 g de poliestireno-AM RAM, 160-200 microns (0,64 mmol/g, polímeros Rapp) de resina foram carregados em uma seringa de plástico, deixados inchar por 20 minutos em DMF e, depois tratados por 20 minutos com uma solução de DMF/piperidina (1:1). Depois de lavagem com DMF, DCM, e novamente DMF, a resina foi usada desse modo na etapa de síntese subsequente.

#### Etapa de processo a)

A uma solução de Fmoc-homoPheOH (0,71 g, 3,84 mmoles) e HOBt-hidrato (0,59 g, 3,84 mmoles) em DMF foi adicionado DIC (0,59 mL, 3,84 mmoles). A solução formada foi aspirada na seringa citada acima e a mistura foi agitada por 16 horas (h), à TA. A resina foi lavada com DMF (10x15mL), DCM (4x15mL) e DMF (2x15mL) e depois guardada a 4°C. Para controle da reação foi realizado um teste de KAISER em algumas bolinhas de resina.

#### 15 Etapa de processo b)

A resina foi desprotegida e lavada tal como descrito acima. A uma solução de ácido 4-flúor-3-nitro-benzóico (0,71 g, 3,84 mmoles) e HOBt-hidrato (0,59 g, 3,84 mmoles) em DMF (aproximadamente 15 mL) foi adicionado DIC (0,59 mL, 3,84 mmoles). Essa solução foi aspirada na seringa com a resina preparada e a mistura foi agitada por 16 h à TA. A resina foi lavada com DMF (10x15mL) e guardada a 4°C. Para controle da reação foi realizado um teste de KAISER em algumas bolinhas de resina.

#### Etapa de processo c)

Uma solução de 4-(aminometil)piridina (1,4 ml, 12,8 mmoles) em DMF (10mL) foi adicionada à resina preparada e a mistura foi agitada por 2 dias, à TA. A resina foi lavada com DMF (8x15mL), DCM (4x15mL) e DMF (2x15mL). Observação: foi verificado posteriormente que o simples aquecimento da mistura de resina em DMA (dimetilacetamida, em vez de DMF) por 16 h, produziu o hidroxibenzimidazol desejado; desse modo, a síntese pôde ser acelerada.

#### Etapa de processo d)

Uma solução da resina em DMA foi enchida em um reator de vi-

dro fechável e a mistura de reação foi aquecida por 16 h, sob leve movimentação, para 125°C. A ciclização efetivada pôde ser constatada por GC/MS (depois da separação de uma alíquota da substância da resina). Depois da lavagem com DMA (5x15mL), a resina foi usada desse modo na etapa de síntese e).

#### Etapa de processo e)

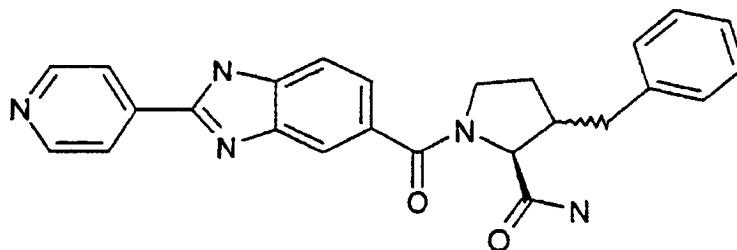
A uma solução da resina (0,5 g) na etapa de processo d) em DMA (5,0 mL), foi adicionado tributilfosfino (0,6 mL) e a mistura foi agitada ligeiramente por 6 h, a 150°C. A resina foi então lavada com DMF (20x10 mL), MeOH (10x10mL) e DCM (10x10mL).

#### Etapa de processo f) Separação e Purificação

A resina obtida na etapa de processo e) foi tratada com TFA/H<sub>2</sub>O (95/5) por 3 h, à TA. TFA/H<sub>2</sub>O foram removidos sob pressão reduzida e um sólido marrom, vítreo, foi obtido como produto bruto. O produto bruto foi cromatografado em sílica gel (cromatografia de flash; agente de extração: 95/5 DCM/2,0M NH<sub>3</sub> em MeOH, depois, 92/8 DCM/2.0M NH<sub>3</sub> em MeOH. As frações desejadas foram reunidas e os solventes removidos sob pressão reduzida. O produto foi obtido como sólido branco. MS(ES; M+H = 400) 1H-RMN correspondeu à fórmula estrutural mencionada acima.

#### Exemplo 190

O composto abaixo foi produzido de acordo com a variante de processo c):



#### A) Síntese de ácido propiônico de 3(R/S)-vinil-2(S)-azido-3-fenila

a) A uma solução de etiléster de ácido 3-vinil-4-fenil-butárico (0,129 mol) em THF aquoso (120 mL/20mL H<sub>2</sub>O) foi adicionado hidróxido de lítio (monoidrato, 21 g; 645 mmoles). A mistura de reação foi agitada du-

rante a noite e, subseqüentemente, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi distribuído entre AcOEt e HCl aquoso (1M), as fases foram separadas e a fase aquosa foi lavada 2 vezes com AcOEt. As fases orgânicas unificadas foram lavadas com solução de cloreto de sódio, secas através de  
5 MgSO<sub>4</sub>, filtradas e evaporadas sob pressão reduzida. Obteve-se 15,6 g de ácido (rendimento de 62%), que foi usado desse modo na reação subseqüente.

b) A uma solução refrigerada (-78°C) do ácido citado acima (1,74 g, 9,16 mmoles) em THF isento de água (10 mL) foram adicionados  
10 trietilamina (1,27 mL) e, 15 minutos depois, coreto de pivaloíla (1,18 mL). A mistura foi agitada por 1 h a 0°C e refrigerada para -78°C. Em uma retorta separada foi adicionado lentamente a uma solução refrigerada (-78°C) de S-fenil-oxazolidinona (1,64 g) em THF (36 mL) n-butil-lítio (5,7 mL, 1,6 M em hexano). A solução foi agitada por 1 h a -78°C, aquecida para 0°C e adicio-  
15 nada por gotejamento, via cânula, à solução acima. Após o término da adição, a solução foi agitada durante a noite, à temperatura ambiente. Adicionou-se a solução de NH<sub>4</sub>Cl saturada (20 mL) e, sob pressão reduzida, a solução foi reduzida para 1/3 do volume. A solução aquosa foi extraída 3  
20 vezes com diclorometano, as fases orgânicas combinadas foram lavadas com lixívia de sódio aquosa, secas através de MgSO<sub>4</sub>, filtradas e evaporadas. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia flash (sílica gel, 5-20% AcOEt/hexano). Obteve-se 2,06 g (rendimento de 67%) de imida como mistura dos dois diastereômeros.

c) A uma solução refrigerada (-78°C) da imida (1,88 g, 5,61  
25 mmoles) em THF isento de água (15 mL) foi adicionado, por gotejamento, sal de potássio de 1,1,1,3,3,3-hexametilendissilazano (14,6 mL, solução molar de 0,5 em tolueno). Após 40 minutos, foi adicionada uma solução refrigerada (-78°C) de azida de trimetilsilila (2,51 g) em THF. Após outros 35 minutos, foi adicionado ácido acético (1,47 mL) e a solução foi agitada du-  
30 rante a noite, à temperatura ambiente. A mistura de reação foi distribuída entre diclorometano e solução de cloreto de sódio saturada, a fase orgânica foi seca através de MgSO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado

através de cromatografia flash com sílica gel (agentes de extração: a) DCM/MeOH/amoníaco aquoso = 95/5/1; b) DCM; relação inicial a: b = 1: 10, até DCM puro). Obteve-se 2,5 g (rendimento de 95%) de produto de azido.

5 d) A uma solução refrigerada (0°C) do composto de azido acima (2,5 g) em THF (20 mL), H<sub>2</sub>O (4 mL) e monidrato de hidróxido de lítio (558 mg), foram adicionados 3 mL de peróxido de hidrogênio (30%). A mistura foi agitada por 2 h, à temperatura ambiente e depois foram adicionados 19 mL de uma solução a 10% de sulfato de sódio. a solução foi reduzida sob pressão reduzida para 1/10 do volume original, o resíduo obtido foi extraído 3  
10 vezes com etilacetato, as fases orgânicas unificadas foram secas através de MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas até a secagem, sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de sílica gel (cromatografia de flash, agentes de extração: 1,5% de MeOH em solução de amoníaco aquosa a 1%/99% de DCM). Obteve-se 912 mg do ácido desejado (rendimento de 74%).

15 B) Síntese de 2-piridin-4-il-1H-benzoimidazol-5-carbonil-3-R,S-benzil-S-prolinamida

0,4 g de resina de resina de poliestireno de Knorr (0,61 mmol/g) foram colocados em uma seringa de plástico, deixados inchar por 20 minutos em DMF e, depois, tratados com uma solução de DMF/piperidina (1:1)  
20 por 20 min. Depois de lavada com DMF, DCM e, novamente, DMF, a resina foi usada desse modo na etapa de síntese subsequente.

Etapa de processo a)

À resina acima foi adicionada uma solução do ácido propiônico de 3(R/S)-vinil-2(S)-azido-3-fenila (veja também passos a) - d)); 0,28 mmol),  
25 PyBOP (0,28 mmol) e DIPEA (0,32 mmol). A mistura formada foi agitada por 16 h, à TA. A resina foi lavada com MeOH (3 vezes, 15 mL) e DCM (4 vezes, 15 mL) e seca sob pressão reduzida. Para controle da reação foi realizado um teste de KAISER em algumas bolinhas de resina.

Etapa de processo b)

30 Ciclohexeno (23 mmoles) foi adicionado a uma solução de 2 M de complexo de diciclohexilborano/dimetilsulfeto em dietiléter isento de água, sob uma atmosfera de gás inerte. Após uma hora, estava formado um

sólido branco. Os solventes foram removidos sob pressão reduzida e a resina acima e 10 mL de DCM foram adicionados. A mistura heterogênea foi levemente agitada por 2,5 h, até que a formação de gases estivesse concluída. A resina foi lavada com MeOH e seca sob pressão reduzida. Subseqüentemente, ela foi agitada por 1 h com uma mistura de 50/50 (vol/vol) de etanolamina e DMF e, depois, lavada com MeOH e DCM (cada qual 3 vezes), subseqüentemente seca.

Etapa de processo c)

A uma solução de ácido 4-flúor-3-nitro-benzóico (0,69 mmol) e HOAt (0,69 mmol) em DMF (aproximadamente 5 mL), foi adicionado DIC (0,69 mmol). Essa solução foi aspirada na seringa com a resina preparada e a mistura foi agitada por 16 h, à temperatura ambiente (TA). A resina foi lavada com DMF (10x15mL) e seca sob vácuo. Para controle da reação foi realizado um teste de KAISER em algumas bolinhas de resina.

Etapa de processo d)

Uma solução de 4-(aminometil)piridina (4,6 mmoles) em DMF (4 mL) foi adicionada à resina preparada e a mistura foi agitada por 32 dias, à TA. A resina foi lavada com MeOH e DCM (respectivamente, 3x15mL) e seca.

Etapa de processo e)

Uma solução da resina em DMA foi enchida em um reator de vidro fechável e a mistura de reação foi aquecida por 16 h, sob leve movimentação, para 125°C. A ciclização efetivada pôde ser constatada por GC/MS (depois da separação de uma alíquota da substância da resina). A resina foi lavada com MeOH e DCM (respectivamente, 3x15mL) e seca.

Etapa de processo f)

A uma solução da resina (0,0.21 mmol) do etapa de processo e) em DMA (3,0 mL), foi adicionado tributílfosfina (0,5 mL) e a mistura foi agitada ligeiramente por 5 h, a 125°C. A resina foi então lavada com DMF (2 vezes 10mL), MeOH (2 vezes 10mL) e DCM (3 vezes 10mL) e seca sob pressão reduzida.

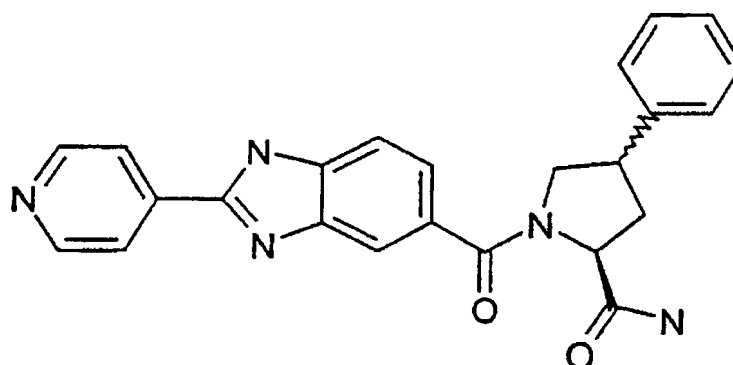
### Etapa de processo g) Separação e Purificação

A resina obtida no etapa de processo f) foi tratada com TFA/H<sub>2</sub>O (97/3) por 1 h, à TA. TFA/H<sub>2</sub>O foram removidos sob pressão reduzida e um sólido marrom, vítreo, foi obtido como produto bruto. O produto bruto foi cromatografado em sílica gel (cromatografia de flash; agente de extração: 95/5 DCM/2,0M NH<sub>3</sub> em MeOH, depois, 92/8 DCM/2.0M NH<sub>3</sub> em MeOH. As frações desejadas foram reunidas e os solventes removidos sob pressão reduzida. O produto foi obtido como sólido branco.

EM (ES; M+H = 426) 1H-RMN correspondeu à fórmula estrutural mencionada acima.

### Exemplo 191

O composto abaixo foi produzido de acordo com a variante de processo c):



1,5 de resina de poliestireno de Knorr (0,64 mmol/g) foram colocados em uma seringa de plástico, deixados inchar por 20 min. em DMF e, depois, tratados por 20 min. com uma solução de DMF/piperidina (1:1). Depois da lavagem com DMF. DCM e, novamente, DMF, a resina foi usada desse modo na etapa de síntese subsequente.

### Etapa de processo a)

Uma solução de Fmoc-3R, S-fenil-S-prolina (1,5 mmol), PyBOP (1,5 mmol e DIPEA (2,1 mmoles) em DCM foi adicionada à resina. A mistura obtida foi agitada por 16 horas (h) à TA. A resina foi lavada com DCM (4 vezes 15 mL), MeOH (2 vezes 15 mL) e DCM e seca sob pressão reduzida.

Para controle da reação, foi realizado um teste de KAISER em algumas bo-  
linhas de resina.

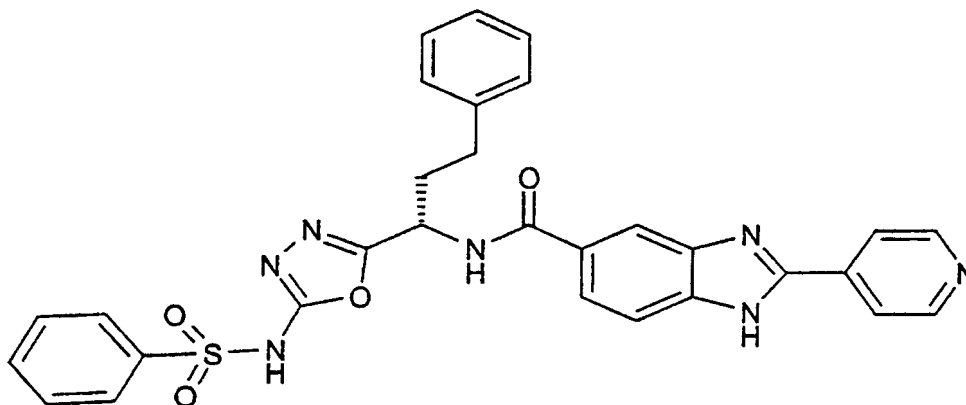
Etapa de processo b)

5 Tal como descrito sob processo B no exemplo 190, a resina foi reagida adicionalmente para o composto desejado.

EM (ES; M+H = 412) 1H-RMN correspondeu à fórmula estrutural mencionada acima.

Exemplo 192

10 O composto abaixo foi produzido de acordo com a variante de processo a):



a) Produção de hidrazida de Z-homofenilalamina:

A hidrazida de Z-homofenilalamina foi produzida tal como descrito no Exemplo 180a.

15 b) Produção de benziléster de ácido carbâmico de [1-(5-amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-3-fenil-propila]:

O benziléster de ácido carbâmico de [1-(5-amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-3-fenil-propila] foi produzido tal como descrito no exemplo 180b.

c) Produção de benziléster de ácido carbâmico de [1-(5-benzenossulfonilamino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-3-fenil-propila]:

20 0,35 do composto de acordo com o Exemplo 192b foram dissolvidos à temperatura ambiente em 5 ml de piridina, misturados com 0,13 ml de cloreto de benzenossulfonila e agitados por 4 h, a 80°C. Adicionou-se

novamente 0,13 ml de cloreto de benzenossulfonila e agitou-se por outras 2 h, a 80°C. A mistura de reação foi concentrada no vácuo, e o resíduo foi absorvido em etiléster de ácido acético, lavado duas vezes com água e uma vez com solução de cloreto de sódio saturada, seco através de sulfato de magnésio, filtrado e concentrado no vácuo. Obteve-se ácido carbâmico de [1-(5-benzenossulfonilamino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-3-fenil-propila], que foi reagido subseqüentemente, sem purificação adicional.

d) Produção de N-[5-(1-amino-3-fenil-propil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benzenossulfonamida:

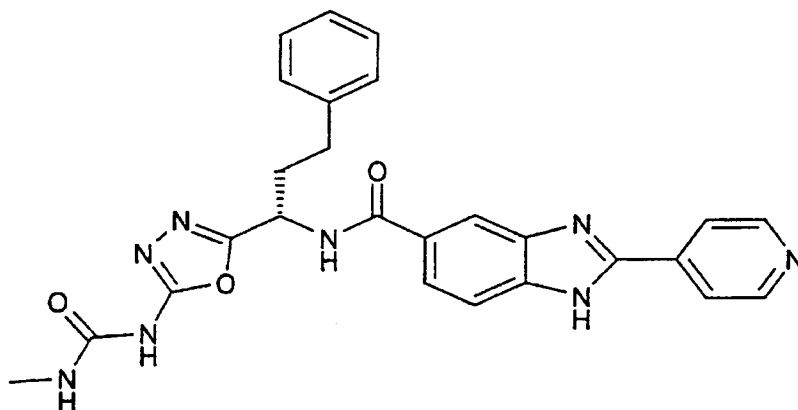
0,18 g do composto 192c foram dissolvidos à temperatura ambiente em 30 ml de metanol seco, misturados, sob argônio, com catalisador de Pd/C, e hidrogenados por 4 h, à temperatura ambiente. Após a filtração, lavagem do resíduo com metanol e concentração do produto de filtração, foi obtido N-[5-(1-amino-3-fenil-propil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benzenossulfonamida, que foi usada na etapa subseqüente.

e) Produção de ácido carboxílico de 2-piridin-4-il-1H-benzimidazol-5 [1-(5-benzenossulfonilamino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-3-fenil-propil]-amida:

70 mg do composto de acordo com o exemplo 192d foram dissolvidos em 5 ml de DMF seco, misturados com 30 µl de diisopropilamina, 48 mg de ácido carboxílico de 2-piridin-4-il-1H-benzimidazol-5 e 66 mg de TOTU. Após 4 h de agitação à temperatura ambiente, a reação estava concluída e a mistura de reação foi concentrada. O resíduo foi tratado com etiléster de ácido ético e água. Os solventes foram decantados, o resíduo oleoso foi tratado com acetona quente, refrigerado e o produto cristalino foi coletado sobre um filtro, lavado com acetona e seco. Foi obtido ácido carboxílico de 2-piridin-4-il-1H-benzimidazol-5 [1-(5-benzenossulfonilamino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-3-fenil-propil]-amida, que, a partir de 220°C, se fundiu, sob decomposição.

Exemplo 193:

O composto abaixo foi produzido de acordo com a variante de processo a):



a) Produção de hidrazida de Z-homofenilalamina:

5 A hidrazida de Z-homofenilalamina foi produzida tal como descrito no Exemplo 180a.

b) Produção de benziléster de ácido carbâmico de [1-(5-amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-3-fenil-propila]:

10 O benziléster de ácido carbâmico de [1-(5-amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-3-fenil-propila] foi produzido tal como descrito no exemplo 180b.

c) Produção de benziléster de ácido carbâmico de {1-[5-3-metil-ureido)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-fenil-propila}:

15 350 mg de benziléster de ácido carbâmico de [1-(5-amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-3-fenil-propila] foram dissolvidos em 5 ml de dimetilsulfóxido seco, misturados com 140 mg de carbonato de potássio e 140 mg de metilisocianato e agitados por 16 h, a 80°C. A mistura de reação foi refrigerada, misturada com etiléster de ácido acético, lavada duas vezes com água e uma vez com solução de cloreto de sódio saturada, seca através de sulfato de magnésio, filtrada e concentrada no vácuo. Obteve-se  
20 benziléster de ácido carbâmico de {1-[5-3-metil-ureido)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-fenil-propila}, que foi usado sem purificação adicional no estágio seguinte (hidrogenólise).

d) Produção de 1-[5-(1-amino-3-fenil-propil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-metil-uréia

120 mg do composto precedente foram dissolvidos em 20 ml de metanol seco, misturados, sob argônio, com catalisador de Pd/C e hidrogenados por 4 h à temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada, o resíduo lavado com metanol e o produto de filtração foi concentrado no vácuo.

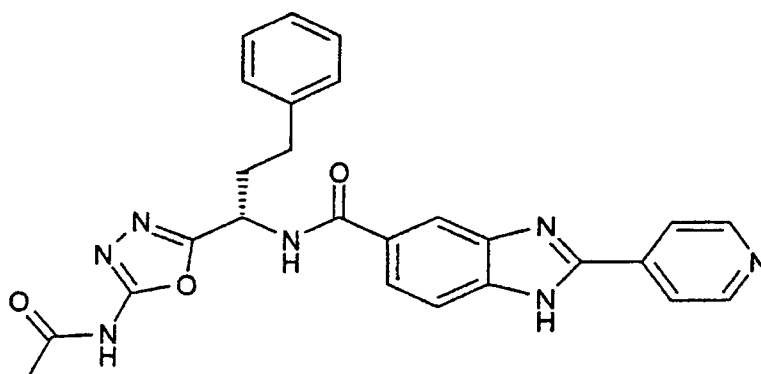
- 5 A 1-[5-(1-amino-3-fenil-propil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-metil-uréia foi usada sem purificação adicional na etapa subsequente.

e) Produção de ácido carboxílico de 2-piridin-4-il-1H-benzimidazol-5 {1-[5-(3-metil-ureido)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-fenil-propil}-amida:

- 40 mg do composto precedente foram dissolvidos à TA em 3 ml de DMF seco e misturados, sucessivamente, com 33 mg de ácido carboxílico de 2-piridin-4-il-1H-benzimidazol-5, 20 µl de diisopropilamina e 40 mg de TOTU e agitados por 4 h, à temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada no vácuo; o resíduo foi absorvido em etiléster de ácido acético/tetrahidrofurano 1/1, lavado com água, solução de hidrocarbonato de sódio saturada e solução de cloreto de sódio saturada, seco através de sulfato de magnésio, filtrado e concentrado no vácuo. Foi obtido 2-piridin-4-il-1H-benzimidazol-5 {1-[5-(3-metil-ureido)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-fenil-propil}-amida, que no espectro de massa apresentou  $m/z = 497,3 (= MH^+)$ .

#### Exemplo 194

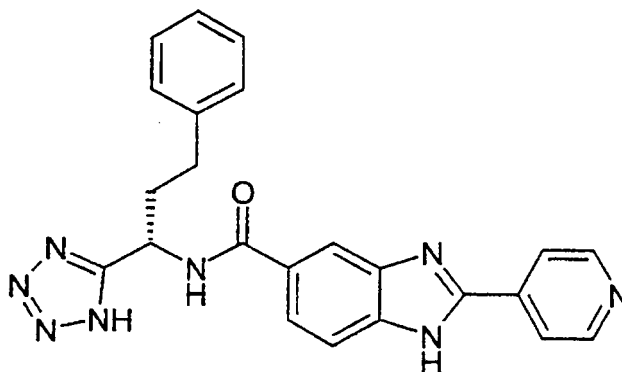
- 20 O composto abaixo foi produzido de acordo com a variante de processo a):



- Ácido carboxílico de 2-piridin-4-il-1H-benzimidazol-5 [1-(5-acetilamino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-3-fenil-propil]-amida foi produzido, em princípio, de modo análogo, mas com a diferença de que a reação foi realizada com cloreto de acetila, em vez de metilisocianato. O composto apresenta um ponto de fusão de 183-186°C, sob decomposição.

Exemplo 195:

O composto abaixo foi produzido de acordo com a variante de processo a):



a) Produção de benziléster de ácido carbâmico de (1-ciano-3-fenil-propila):

2,78 g de benziléster de ácido carbâmico de (1-carbamóila-3-fenil-propila), produzido de cloridrato de L-homofenilalaninamida e succinimida de N-Cbz, foram dissolvidos em 30 ml de piridina seca e misturados com 6 ml de hidreto de acetano. A mistura de reação foi agitada por 24 h, a 75°C. A solução refrigerada por concentrada no vácuo, misturada com 100 ml de etiléster de ácido acético e, subseqüentemente, lavada, respectivamente, três vezes com 50 ml de solução de ácido cítrico a 5% e solução de cloreto de sódio saturada. O extrato orgânico foi seco através de sulfato de magnésio, filtrado, concentrado no vácuo e cromatografado através de sílica gel com n-heptano/etiléster de ácido acético 1/1. Foi obtido benziléster de ácido carbâmico de (1-ciano-3-fenil-propila), que foi usado sem purificação adicional no estágio subseqüente.

b) Produção de benziléster de ácido carbâmico de [3-fenil-1-(1H-tetrazol-5-il)-propila]:

0,15 g do composto do Exemplo 195a foram suspensos com 0,115 g de azida estânica de trimetila em 5 ml de tolueno seco e agitados por 6 h, sob refluxo. A mistura de reação refrigerada foi acidificada com ácido clorídrico etérico e deixada em repouso durante a noite no refrigerador. No dia seguinte, a mistura foi concentrada no vácuo e cromatografada através de sílica gel com diclorometano/metanol 9/1. O benziléster de ácido carbâmico de [3-fenil-1-(1H-tetrazol-5-il)-propila] foi usado sem purificação adicional no estágio subseqüente.

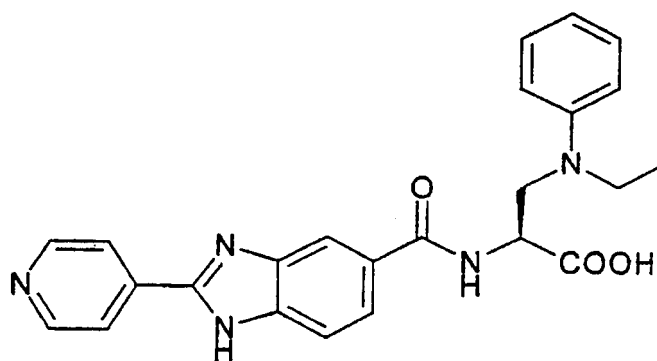
c) Produção de 3-fenil-1-(1H-tetrazol-5-il)-propilamina:

337 mg do composto do Exemplo 195b foram dissolvidos em 2 ml de acetonitrila, misturados com 0,477 ml de trietilsilano, uma gota de trietilamina e uma ponta de espátula de cloreto de paládio-II e agitados por 3 h, sob refluxo. A solução refrigerada foi filtrada, concentrada no vácuo e o resíduo foi seco no alto vácuo. A 3-fenil-1-(1H-tetrazol-5-il)-propilamina obtida desse modo foi reagida adicionalmente.

d) Produção de ácido carboxílico de 2-piridin-4-il-1H-benzimidazol-5 [3-fenil-1-(1H-tetrazol-5-il)-propil]-amida:

0,9 mmol do composto do Exemplo 195c foram dissolvidos em 5 ml de DMF seco e misturados com 0,9 mmol de ácido carboxílico de 2-piridin-4-il-1H-benzimidazol-5, 0,365 ml de diisopropilamina e 415 mg de TOTU, agitados por 20 h à temperatura ambiente e outras 4 h, a 50°C. A mistura de reação foi concentrada no vácuo; o resíduo foi absorvido em etiléter de ácido acético, lavado com água, solução de hidrogenocarbonato de sódio saturada e solução de cloreto de sódio saturada, seco através de sulfato de magnésio, filtrado e concentrado no vácuo. O produto bruto obtido desse modo foi cromatografado através de sílica gel com diclorometano/metanol/água/ácido acético glacial 60/10/1/1. Foi obtido ácido carboxílico de 2-piridin-4-il-1H-benzimidazol-5 [3-fenil-1-(1H-tetrazol-5-il)-propil]-amida, que se decompôs a partir de 87°C e apresentou um pico molar em  $m/z = 425,2$  ( $MH^+$ ).

Exemplo 196 Trifluoracetato de ácido propiônico de 3-fenilaminoetil-2-[(2-piridin-4-il-1H-benzimidazol-5-carbonil)-amino]



54,8 g (0,209 mol) de trifenilfosfina foram suspensos em 600 ml de acetonitrila e refrigerados, sob exclusão de umidade, para -35 a -45°C. Subseqüentemente, a essa temperatura, foram adicionados, por gotejamento, no espaço de 50 minutos, 36,4 g (0,209 mol) de dietiléster de ácido azodicarboxílico. Agitou-se complementarmente por 15 minutos, a -35°C. A essa mistura adicionou-se, por gotejamento, uma solução de 50 g (0,209 mol) de N-benziloxicarbonil-L-serina em 500 ml de acetonitrila, nesse caso, não se deixou a temperatura subir acima de -35°C. Subseqüentemente, deixou-se reagir complementarmente por 12 h, a 5°C, e aqueceu-se para TA. A solução de reação foi liberada sob pressão reduzida do solvente e o produto bruto foi imediatamente purificado com cromatografia de pressão média em sílica gel (DCMA/AcCN: 25/1). Depois da remoção do solvente, foram obtidos 20,8 g (rendimento de 45%) de N-benzilóxi-carbonil-L-serin-β-lactona (veja também Org. Synth. 1991 (70) 1 ss.) puro em agulhas finas. Fórmula de soma:  $C_{11}H_{11}NO_4$ ; M.W. = 221,2; MS (M+H) 222,1.

A 7,3 ml (57,36 mmoles) de N-etilanilina em 250 ml de acetonitrila foram adicionados, sob atmosfera de proteção de argônio, 15,5 ml (63,51 mmoles) de N,O-bis-(trimetilsilil)acetamida e agitados por 3 h a 50°C. Subseqüentemente, foi adicionada a 20°C uma solução da lactona acima (10,7 g, 48,37 mmoles) dissolvida em 250 ml de acetonitrila e aquecida por 17 h, sob refluxo. Após a remoção do solvente, o resíduo foi misturado com uma solução de carbonato de sódio saturada, sendo que o valor de pH da solução não ultrapassou 9. A suspensão aquosa foi lavada com pouco dietiléter e, subseqüentemente, ajustada com ácido clorídrico concentrado para um valor de pH de 6 a 7 e ajustada com tamponador de  $NaHPO_4$  para um valor de pH de 5. A solução aquosa foi extraída várias vezes com éster acético. Após a evaporação dos solventes, foi obtido o produto desejado, com um rendimento de 45% (7,4 g). Fórmula de soma:  $C_{19}H_{22}N_2O_4$ ; M.W. = 342,4; MS (M+H) 343,2.

A 75 ml de metanol foram adicionados, por gotejamento, a -10°C, 6,5 ml (89,1 mmoles) de cloreto de tionila e agitados por 30 min. Depois, foi adicionado ácido propiônico de L-2-aminoetil-3-fenilamino 8,6 g

(25,12 mmoles), e agitado por 30 minutos a  $-10^{\circ}\text{C}$  e outras 3 h, à TA. Após a evaporação do solvente, o resíduo foi absorvido em éster acético e lavado com solução de carbonato de sódio. após a evaporação do solvente e purificação por meio de cromatografia flash (n-heptano/éster acético 7:3), foram obtidos 4,43 g (rendimento de 50%) de metiléster de ácido propiônico de L-2-aminoetil-3-fenilamino. Fórmula de soma:  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ ; M.W. = 356,4; MS (M+H) 357,3.

Para separação do grupo de proteção, foram dissolvidos 4,4 g (12,35 mmoles) do derivado protegido por Z em 500 ml de metanol, adicionou-se sob gás inerte 100 mg de catalisador (10% de  $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$ ), e introduziu-se hidrogênio, até a separação completa do grupo de proteção Z. Depois da remoção por filtração do catalisador e concentração do produto de filtração, foram obtidos 2,8 g de ácido propiônico de L-2-aminoetil-3-fenilamino (quant.). Fórmula de soma:  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ ; M.W. = 222,3; MS (M+H) 223,1.

#### Etapa de processo b)

2,4 g (10,03 mmoles) de ácido carboxílico de 2-piridin-4-il-1H-benzoimidazol-5, produzido tal como no Exemplo 183, foram suspensos em 350 ml de DMF e misturados, sucessivamente, com 4,2 g (12,80 mmoles) de TOTU e 2,3 ml (13,52 mmoles) de etildiisopropilamina. Agitou-se por 10 minutos, à TA, e adicionou-se à solução transparente formada 2,8 g (12,60 mmoles) de ácido propiônico de metiléster de ácido propiônico de (S)2-amino-3-fenilaminoetila, produzido de acordo com a). Após 2 h de agitação, concentrou-se sob pressão reduzida e isolou-se o composto de título por cromatografia flash em sílica gel (DCM:MeOH = 9:1).Rendimento: 4,36 g (98%), fórmula de soma  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3$ ; M.W. = 443,5; MS (M+H) 444,3.

4,3 g (9,7 mmoles) do metiléster obtido desse modo foram hidrolisados por 2 h em 400 ml de metanol pela adição de 200 ml de 1M de lixívia de sódio, à TA. Após a evaporação do metano, a suspensão obtida foi ajustada para o pH = 5 com solução de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ . Nesse caso, o produto se precipita da solução. Purificação por meio de cromatografia flash em sílica gel (DCM:MeOH = 4:1) e HPLC preparativo (acetonitrila/0,1% de TFA) for-

neceu 2,92 g (rendimento 70%) de trifluoracetato de ácido propiônico de 3-fenilaminoetil-2-[(2-piridin-4-il-1H-benzoimidazol-5-carbonil)-amino]. Fórmula de soma:  $C_{24}H_{23}N_5O_3$ ; M.W. = 429,5; MS (M+H) 430,3; ponto de fusão: aproximadamente 258°C (sob decomposição).

## 5 Exemplos farmacológicos

Teste de filtro de quinase de I $\kappa$ B:

A atividade da quinase de I $\kappa$ B foi determinada com o "SignaTECT® Protein Kinase Assay System"(catálogo da Promega 1998, p. 330; análogo à instrução de SignaTECT® DNA-Dependent Protein Kinase). A quinase foi purificada de acordo com Z.J. Chen (Cell 1996, Vol. 84, p 853-862) de extratos de células de HeLa e incubada com o peptídeo de substrato (Biotin-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-DRHDSGLDSMKD-CONH<sub>2</sub>) (20 μM). O tamponador de reação continha 50 mM de HEPES, pH 7,5, 10 mM de MgCl<sub>2</sub>, 5 mM de ditioneitol (DTT), 10 mM de β-glicerofosfato, 10 mM de 4-nitrofenilfosfato, 1 μM de microcistina-LR e 50 μM de ATP (contendo 1 μCi γ-<sup>33</sup>P-ATP).

Método PKA, PKC, CK II

A quinase de proteína dependente de cAMP (PKA), a quinase de proteína C (PKC) e a quinase de caseína II (CK II) foram determinadas com os kits de teste correspondentes de Upstate Biotechnology, de acordo com as instruções do fabricante, a uma concentração de ATP de 50 μM. De modo divergente, não foram usados filtros de fosfocelulose, mas placas Multi-Screen (Millipore; fosfocelulose MS-PH, cat. MAPHNOB10) com o sistema de aspiração correspondente. As placas ou membranas (quinase de I $\kappa$ B) foram medidas subseqüentemente em um contador de cintilações Wallac MicroBeta. Foram usados, respectivamente, 100 μM da substância de teste.

Cada substância foi testada em determinação dupla. Dos valores médios (enzima com e sem substâncias) é subtraído do valor médio do ensaio em branco (sem enzima) e calculada a inibição percentual. Cálculos de IC<sub>50</sub> foram realizados com o pacote de software GraFit 3.0. A Tabela 6 abaixo mostra os resultados.

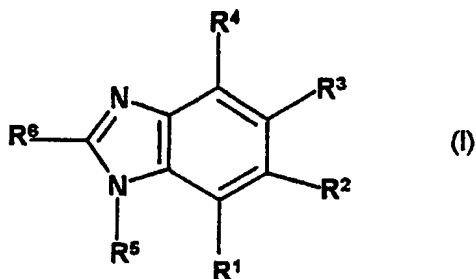
**Tabela 6:** Inibição de quinase em uma concentração de substância de 100  $\mu\text{M}$  ou  $\text{IC}_{50}$  em  $\mu\text{M}$

Exemplo Numérico	Quinase de I $\kappa$ B $\text{IC}_{50}$	% - Inibição PKA	% - Inibição PKC	% - Inibição CK II
5	25	0	16	19
6	72	0	46	14
7	22	0	15	10
8	4	0	9	7
11	7	0	16	0
12	42	0	16	0
14	7	0	0	0
16	9	0	11	4
20	1	36	63	70
21	34	26	31	60
35	16	n.d.	n.d.	n.d.
37	36	n.d.	n.d.	n.d.
108	1	0	13	92
113	25	24%	7%	14%
180	0,43	n.d.	n.d.	n.d.
181	0,62	n.d.	n.d.	n.d.
192	0,12	n.d.	n.d.	n.d.
193	0,36	n.d.	n.d.	n.d.
196	0,07	31	40	50

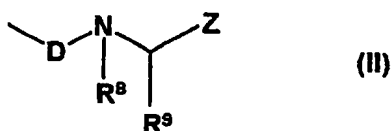
n.d. significa não determinado.

## REIVINDICAÇÃO

1. Composto, caracterizado pelo fato de ter a fórmula I



e/ou ser uma forma estereoisômera do composto da fórmula I e/ou ser um sal fisiologicamente tolerável do composto da fórmula I, em que R<sup>3</sup> representa um radical da fórmula II,



onde D representa -C(O)-,

R<sup>8</sup> representa hidrogênio ou (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquila,

R<sup>9</sup> representa

1. um radical característico de um  $\alpha$ -aminoácido, de ocorrência natural, do grupo que consiste de valina, leucina, metionina e histidina,

2. (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquila, em que alquila é linear e está monossubstituída por

2.1 arila, em que arila é um radical de carbono aromático tendo 6 a 14 átomos de carbono no anel, do grupo que consiste de fenila, 1-naftila, 2-naftila,

arila estando insubstituída ou substituída por um, dois ou três radicais, iguais ou diferentes, do grupo que consiste de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alcóxi, halogênio, nitro, amino, trifluorometila, hidroxila, ciano, hidroxicarbonila, aminocarbonila, fenila, fenóxi,

2.2 heteroarila tendo 5 to 14 membros de anel, em que heteroarila é um radical do grupo que consiste de pirrol, tiofeno, imidazol, benzotiofeno, benzimidazol, tetrazol, 1,3,4-oxadiazol, piridina, pirimidina, indol, quinolina,

heteroarila estando insubstituída ou substituída por um radical halogênio,

2.3  $-O-R^{11}$ ,

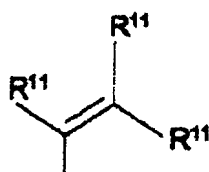
2.4  $-CN$ ,

5 2.5  $-S(O)_x-R^{11}$ , em que x é o número inteiro zero, 1 ou 2,

2.6  $-N(R^{11})_2$ ,

2.7  $(C_3-C_6)$ -cicloalquila,

2.8 um radical of the fórmula



em que

10  $R^{11}$  é

a) um átomo de hidrogênio,

b)  $(C_1-C_6)$ -alquila, em que alquila está insubstituída ou monosubstituída por

1. arila, em que arila é como definida acima e está insubstituída,

15 2.  $-N-(C_1-C_6)_n$ -alquila, em que n é o número inteiro 1 ou 2 e alquila está insubstituída ou monossubstituída por halogênio,

3.  $-O-(C_1-C_6)$ -alquila ou

c) arila, em que arila é como definida acima e está insubstituída ou substituída como acima,

20 d) heteroarila em que heteroarila é morfolina ou imidazol,

Z é

1. 1,3,4-oxadiazol, em que 1,3,4-oxadiazol está insubstituído ou monossubstituído por  $-NH-C(O)-(C_1-C_4)$ -alquila,  $-NH-C(O)-NH-(C_1-C_4)$ -alquila,

25 2.  $(C_1-C_6)$ -alquila, em que alquila é linear e está insubstituída ou monossubstituída por  $-OH$ , ou

3.  $-C(O)-R^{10}$ , em que

$R^{10}$  é

1.  $-O-R^{11}$ ,

2.  $-N(R^{11})_2$ , e

os outros substituintes  $R^1$ ,  $R^2$  e  $R^4$  são, em cada caso, um átomo de hidrogênio,

$R^5$  é um átomo de hidrogênio,

5  $R^6$  é piridinila que está insubstituída ou substituída por  $-NH-(C_1-C_6)$ -alquila,  $-NH$ -fenila ou  $-NH-(C_3-C_6)$ -cicloalquila.

## RESUMO

Patente de Invenção: "**BENZIMIDAZÓIS SUBSTITUÍDOS**".

Compostos da fórmula (I) são apropriados para produção de medicamentos, para profilaxia e terapia de doenças, de cuja evolução participa uma atividade intensificada de NF $\kappa$ B.