

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

(21) **PI0612317-1 A2**

(22) Data de Depósito: 20/06/2006  
(43) Data da Publicação: 03/11/2010  
(RPI 2078)



(51) *Int.Cl.:*  
C07D 401/06  
C07D 235/30  
A61K 31/4184  
A61P 11/00

(54) Título: **BENZIMIDAZÓIS 2-SUBSTITUÍDOS**

(30) Prioridade Unionista: 20/06/2005 EP 05 076440.6

(73) Titular(es): TIBOTEC PHARMACEUTICALS LTD.

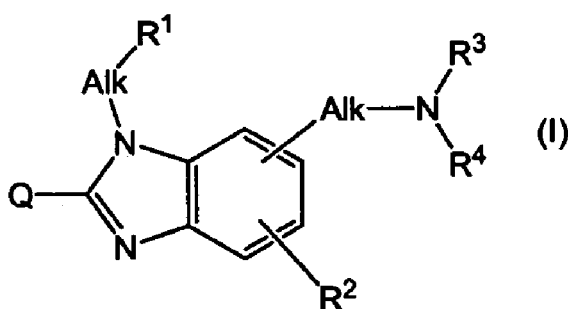
(72) Inventor(es): Frédéric Marc Maurice Doublet, Jean-François Bonfanti, Jérôme Michel Claude Fortin, Philippe Muller

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006063367 de 20/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/136563 de 28/12/2006

(57) **Resumo:** BENZIMIDAZÓIS 2-SUBSTITUÍDOS. A presente invenção refere-se a inibidores de replicação de (RSV) de fórmula (I), aos sais de adição e formas estereoquimicamente isoméricas desses inibidores, em que Q é hidrogênio, C<sub>6</sub>alquila opcionalmente substituída por um heterociclo ou Q é C<sub>1-6</sub>alquila substituída tanto por -OR<sup>4</sup> quanto por um heterociclo ou Q é C<sub>1-6</sub>alquila substituída tanto por -OR<sup>4</sup> quanto por um heterociclo; em que esse heterociclo é oxazolidina, tiazolidina, 1-oxo-tiazolidina, 1,1-dioxotiazolidina, morfolina, tiomorfolina, 1-oxo-tiomorfolina, 1-1-dioxotiomorfolina, hexaidroxazepina, hexaidrotiazepina, 1-oxo-hexaidrotiazepina, 1,1-dioxo-hexaidrotiazepina, pirrolidina, piperidina, homopiperidina, piperazina, heterociclo este que poderá ser substituído por 1-2 substituintes; cada Alq e C<sub>1-6</sub>alcanodila; R<sup>1</sup> é Ar<sup>2</sup> ou piperidinila, piperazinila, morfonila, tiomorfolina, piridila, pirazinila, piridazinila, pirimidinila, furanila, tetraidrofurana, tienila, pirrolila, tiazolila, oxazolila, imidazolila, isotiazolila, pirazolila, isoxazolila, oxadiazolila, quinolinila, quinoxalinila, benzofuranila, benzotienila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzotiazolila, piridopiridila, naftiridinila, 1H-imidazo[4,5-b]piridinila, 3H-imidazo[4,5-b]piridinila, imidazo[1,2-a]piridinila ou 2,3-diidro-1,4-dioxino[2,3-b]piridila; R<sup>3</sup> é hidróxiC<sub>1-6</sub>alquila, Ar<sub>2</sub>, Ar<sup>2</sup>C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonila, Ar<sup>2</sup>carbonila, Ar<sup>2</sup>C<sub>1-6</sub>alquilcarbonila, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonila, aminossulfonila, Ar<sup>1</sup>sulfonila, Ar<sup>1</sup>C<sub>1-6</sub>alquilsulfonila, C<sub>1-6</sub>alquilóxiC<sub>1-6</sub>alquila, aminoC<sub>1-6</sub>alquila, aminocarbonil C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>1-6</sub>alquiloxycarbonilC<sub>1-6</sub>alquila, hidroxycarbonilC<sub>1-6</sub>alquila, aminossulfonilC<sub>1-6</sub>alquila, Het, Het-C<sub>1-6</sub>alquila, Het-carbonila, Het-sulfonila, Het-C<sub>1-6</sub>alquilsulfonila e Het-C<sub>1-6</sub>alquilcarbonila; Het é um heterociclo opcionalmente substituído; composições farmacêuticas que contêm compostos (I) e processos para preparação de compostos (I).





PI0612317-1

## Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "BENZIMIDAZÓIS 2-SUBSTITUÍDOS".

5 A presente invenção refere-se a benzimidazóis 2-substituídos que apresentam atividade inibidora na replicação do vírus respiratório sincicial (RSV). A invenção refere-se adicionalmente a composições que compreendem esses compostos como ingrediente ativo, bem como a processos para preparar esses compostos e composições.

10 Vírus Respiratório Sincicial Humano ou RSV é um vírus grande de RNA, membro da família dos *Paramyxoviridae*, subfamília *pneumovirinae*, juntamente com vírus RSV bovino. RSV humano é responsável por um espectro de doenças do trato respiratório em pessoas de todas as idades em todo o mundo. É a maior causa de enfermidades do trato respiratório inferior durante a fase de bebê e infância. Mais da metade de todos os bebês encontram RSV em seu primeiro ano de vida, e quase todos em seus primeiros  
15 dois anos. A infecção em crianças jovens pode causar dano pulmonar que persiste por anos e poderá contribuir para doença pulmonar crônica na vida posterior (respiração sibilante crônica, asma). Crianças mais velhas e adultos freqüentemente sofrem de um (grave) resfriado comum após infecção por RSV. Na velhice, a suscetibilidade novamente aumenta e RSV tem im-  
20 plicado em várias deflagrações de pneumonia na pessoa idosa resultando em significativa mortalidade.

Infecção com um vírus de um dado subgrupo não protege contra uma infecção subsequente com um RSV isolado do mesmo subgrupo na estação de inverno seguinte. Reinfecção com RSV é assim comum, apesar  
25 da existência de somente dois subtipos, A e B.

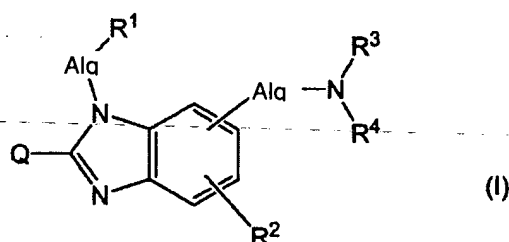
Hoje, apenas três fármacos foram aprovados para uso contra infecção por RSV. Um primeiro fármaco, ribavirina, um análogo de nucleosídeo, proporciona um tratamento com aerossol para infecção grave por RSV em crianças hospitalizadas. A via de administração com aerossol, a toxicidade (risco de teratogenicidade), o custo e a eficácia altamente variável limitam  
30 seu uso. Os outros dois fármacos, RespiGam® e palivizumab, imunoestimulantes de anticorpos policlonais e monoclonais, destinam-se a ser usados de

uma maneira preventiva.

Outras tentativas de desenvolver uma vacina segura e eficaz contra RSV falharam profundamente. Vacinas inativadas falharam em proteger contra doença, e de fato, em alguns casos, acentuaram a doença durante infecção subsequente. Vacinas vivas atenuadas foram tentadas com sucesso limitado. Claramente há uma necessidade de um fármaco eficaz não-tóxico e fácil de ser administrado contra replicação de RSV.

Grupos de benzimidazóis e imidazopiridinas são descritos em WO-01/00611, WO-01/00612 e WO-01/00615 como inibidores de replicação de RSV. Os compostos da presente invenção diferem desses compostos do estado da técnica em termos de estrutura química e perfil de atividade.

A presente invenção refere-se a inibidores de replicação de RSV, que podem ser representados pela fórmula (I)



os sais de adição e formas estereoquimicamente isoméricas desses inibidores, em que

Q é hidróxi, C<sub>1-6</sub>alquilóxi, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilamino, C<sub>1-6</sub>alquiloxicarbonilamino, carboxila,

C<sub>1-6</sub>alquiloxicarbonila, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonila, ciano, aminocarbonila, mono- ou di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminocarbonila, polialoC<sub>1-6</sub>alquila;

cada Alq independentemente representa C<sub>1-6</sub>alcanodíla;

R<sup>1</sup> é Ar<sup>2</sup> ou um heterociclo monocíclico ou bicíclico selecionado de piperidinila,

piperazinila, morfonila, tiomorfolinila, piridila, pirazinila, piridazinila, pirimidinila, furanila, tetraidrofuranila, tienila, pirrolila, tiazolila, oxazolila, imidazolila, isotiazolila, pirazolila, isoxazolila, oxadiazolila, quinolinila, quinoxalinila, benzofuranila, benzotienila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzotiazolila, piridopiridila, naftiridinila, 1H-imidazo[4,5-b]piridinila, 3H-imidazo[4,5-

b]piridinila, imidazo[1,2-a]piridinila e 2,3-diidro-1,4-dioxino[2,3-b]piridila; em que cada um desses heterociclos monocíclicos ou bicíclicos poderá opcionalmente ser substituído por 1, 2 ou 3 substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, ciano, carboxila, C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>1-6</sub>alquilóxi, C<sub>1-6</sub>alquiltio, C<sub>1-6</sub>alquilóxiC<sub>1-6</sub>alquila, hidróxiC<sub>1-6</sub>alquila, mono- ou di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino, mono- ou di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminoC<sub>1-6</sub>alquila, polialoC<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilamino, C<sub>1-6</sub>alquiloxicarbonila, aminocarbonila, mono- e diC<sub>1-6</sub>alquilaminocarbonila;

R<sup>2</sup> é hidrogênio ou C<sub>1-6</sub>alquila;

R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup>, independentemente um do outro, são hidrogênio, C<sub>1-6</sub>alquila, Ar<sup>2</sup>, Ar<sup>2</sup>C<sub>1-6</sub>alquila,

C<sub>1-6</sub>alquilcarbonila, Ar<sup>2</sup>carbonila, Ar<sup>2</sup>C<sub>1-6</sub>alquilcarbonila, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonila, aminossulfonila, Ar<sup>1</sup>sulfonila, Ar<sup>1</sup>C<sub>1-6</sub>alquilsulfonila, C<sub>1-6</sub>alquilóxiC<sub>1-6</sub>alquila, aminoC<sub>1-6</sub>alquila, mono- ou di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminoC<sub>1-6</sub>alquila, hidróxiC<sub>1-6</sub>alquila, aminocarbonilC<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>1-6</sub>alquiloxicarbonilC<sub>1-6</sub>alquila, hidroxicarbonilC<sub>1-6</sub>alquila, aminossulfonilC<sub>1-6</sub>alquila, Het, Het-C<sub>1-6</sub>alquila, Het-carbonila, Het-sulfonila, Het-C<sub>1-6</sub>alquilsulfonila e Het-C<sub>1-6</sub>alquilcarbonila;

Ar<sup>1</sup> é fenila ou fenila substituída por um ou mais, tais como 2, 3 ou 4, substituintes selecionados de halo, hidróxi, C<sub>1-6</sub>alquila, hidróxiC<sub>1-6</sub>alquila, polialoC<sub>1-6</sub>alquila e C<sub>1-6</sub>alquilóxi;

Ar<sup>2</sup> é fenila ou fenila substituída por 1 ou mais, tais como 2, 3, 4 ou 5, substituintes selecionados de halo, ciano, C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>2-6</sub>alquenila, C<sub>2-6</sub>alquinila, cianoC<sub>1-6</sub>alquila, cianoC<sub>2-6</sub>alquenila, cianoC<sub>2-6</sub>alquinila, Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>1</sup>C<sub>1-6</sub>alquila, R<sup>5b</sup>-O-, R<sup>5b</sup>-S-, -N(R<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>), polialoC<sub>1-6</sub>alquila, polialoC<sub>1-6</sub>alquilóxi, R<sup>6</sup>-C(=O)-, R<sup>5b</sup>-O-C(=O)-, N(R<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>-C(=O)-, N(R<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>)-sulfonila, R<sup>5b</sup>-O-C<sub>1-6</sub>alquila, R<sup>5b</sup>-S-C<sub>1-6</sub>alquila, R<sup>6</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>alquila, N(R<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>)-C<sub>1-6</sub>alquila, R<sup>6</sup>-C(=O)-C<sub>1-6</sub>alquila, R<sup>5b</sup>-O-C(=O)-C<sub>1-6</sub>alquila, N(R<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>)-C(=O)-C<sub>1-6</sub>alquila, R<sup>6</sup>-C(=O)-NR<sup>5b</sup>-, R<sup>6</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-amino, R<sup>6</sup>-C(=O)-O-, R<sup>6</sup>-C(=O)-R<sup>5b</sup>-C<sub>1-6</sub>alquila, R<sup>6</sup>-C(=O)-O-C<sub>1-6</sub>alquila;

$R^{5a}$  é hidrogênio,  $C_{1-6}$ alquila,  $Ar^1$ ,  $Ar^1C_{1-6}$ alquila,  $C_{1-6}$ alquilcarbonila,  $Ar^1$ carbonila,  $Ar^1C_{1-6}$

$C_{1-6}$ alquilcarbonila,  $C_{1-6}$ alquilsulfonila,  $Ar^1$ sulfonila,  $Ar^1C_{1-6}$ alquilsulfonila,  $C_{1-6}$ alquilóxi $C_{1-6}$ alquila, amino $C_{1-6}$ alquila, mono- ou di( $C_{1-6}$ alquil)amino $C_{1-6}$ alquila, hidróxi $C_{1-6}$ alquila, Het, Het- $C_{1-6}$ alquila, Het-carbonila, Het-sulfonila, Het- $C_{1-6}$ alquilcarbonila;

$R^{5b}$  é hidrogênio,  $C_{1-6}$ alquila,  $Ar^1$  ou  $Ar^1C_{1-6}$ alquila;

$R^6$  é  $C_{1-6}$ alquila,  $Ar^1$  ou  $Ar^1C_{1-6}$ alquila;

Het é um heterociclo que é selecionado de tetraidrofurana, tetraidrotienila, pirrolidinila, pirrolidinonila, furanila, tienila, pirrolila, tiazolila, oxazolila, imidazolila, isotiazolila, pirazolila, isoxazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, piperidinila, homopiperidinila, piperazinila, mofolinila, piridila, pirazinila, piridazinila, pirimidinila, tetraidroquinolinila, quinolinila, isoquinolinila, benzodioxanila, benzodioxolila, indolinila, indolila; cada um desses heterociclos poderá opcionalmente ser substituído por oxo, amino,  $Ar^1$ ,  $C_{1-6}$ alquila, amino $C_{1-6}$ alquila,  $Ar^1C_{1-6}$ alquila, mono- ou di( $C_{1-6}$ alquil)amino $C_{1-6}$ alquila, mono- ou di( $C_{1-6}$ alquil)amino, hidróxi $C_{1-6}$ alquila,  $C_{1-6}$ alcóxi $C_{1-6}$ alquila, ciano $C_{1-6}$ alquila, aminocarbonil- $C_{1-6}$ alquila, mono- ou di( $C_{1-6}$ alquil)aminocarbonil- $C_{1-6}$ alquila, carboxil- $C_{1-6}$ alquila,  $C_{1-6}$ alcoxicarbonil- $C_{1-6}$ alquila.

A invenção também se refere ao uso de um composto de fórmula (I), ou um sal de adição ou uma forma estereoquimicamente isomérica desse composto, para a produção de um medicamento para inibir replicação de RSV. Ou a invenção refere-se a um método de inibição de replicação de RSV em um animal de sangue quente, compreendendo esse método a administração de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I), ou um sal de adição ou uma forma estereoquimicamente isomérica desse composto.

Como usado acima e abaixo, "polialo $C_{1-6}$ alquila" como grupo ou parte de um grupo, por exemplo em polialo $C_{1-6}$ alcóxi, é definido como  $C_{1-6}$ alquila mono- ou polialossustituída, em particular  $C_{1-6}$ alquila substituída por até um, dois, três, quatro, cinco, seis ou mais haloátomos, tal como meti-

la ou etila com um ou mais átomos de flúor, por exemplo, difluormetila, trifluormetila, trifluoretila. Preferida é trifluormetila. Também incluídos são grupos perflúorC<sub>1-6</sub>alquila, que são grupos C<sub>1-6</sub>alquila em que todos os átomos de hidrogênio são substituídos por átomos de flúor, por exemplo pentafluoretila.

- 5 No caso em que mais de um átomo de halogênio liga-se a um grupo alquila com a definição de polialoC<sub>1-6</sub>alquila, os átomos de halogênio poderão ser os mesmos ou diferentes.

- Cada Ar poderá ser fenila não-substituída ou fenila substituída por 1 a 5 substituintes, tais como 5 ou 4 substituintes, ou, o que é preferido, até 3 substituintes, ou até dois substituintes, ou por um substituinte.

Um grupo hidróxiC<sub>1-6</sub>alquila quando substituído em um átomo de oxigênio ou um átomo de nitrogênio, preferencialmente é um grupo hidróxiC<sub>1-6</sub>alquila em que o grupo hidróxi e o oxigênio ou nitrogênio são separados por pelo menos dois átomos de carbono.

- 15 Como usado neste relatório, "C<sub>1-4</sub>alquila", como grupo ou parte de um grupo, define radicais hidrocarboneto saturado de cadeia normal ou ramificada que apresentam de 1 a 4 átomos de carbono tais como, por exemplo, metila, etila, 1-propila, 2-propila, 1-butila, 2-butila, 2-metil-1-propila; "C<sub>1-6</sub>alquila" abrange radicais C<sub>1-4</sub>alquila e seus homólogos superiores que apresentam 5 ou 6 átomos de carbono tais como, por exemplo, 1-pentila, 2-pentila, 3-pentila, 1-hexila, 2-hexila, 2-metil-1-butila, 2-metil-1-pentila, 2-etil-1-butila, 3-metila-2-pentila e similares. De interesse entre os C<sub>1-6</sub>alquila é C<sub>1-4</sub>alquila.

- O termo "C<sub>2-6</sub>alquenila", como grupo ou parte de um grupo, define radicais hidrocarboneto de cadeia normal e de cadeia ramificada que apresentam ligações carbono-carbono saturadas e pelo menos uma ligação dupla, e que apresentam de 2 a 6 átomos de carbono, tais como, por exemplo, etenila (ou vinila), 1-propenila, 2-propenila (ou alila), 1-butenila, 2-butenila, 2-metil-2-propenila, 2-pentenila, 3-pentenila, 2-hexenila, 3-hexenila, 4-hexenila, 2-metil-2-butenila, 2-metil-2-pentenila e similares. De interesse entre os C<sub>2-6</sub>alquenila é C<sub>2-4</sub>alquenila.

O termo "C<sub>2-6</sub>alquinila", como grupo ou parte de um grupo, define

radicais hidrocarboneto de cadeia normal e de cadeia ramificada que apresentam ligações carbono-carbono saturadas e pelo menos uma ligação tripla, e que apresentam de 2 a 6 átomos de carbono, tais como, por exemplo, etinila, 1-propinila, 2-propinila, 1-butinila, 2-butinila, 3-butinila, 2-pentinila, 3-pentinila, 2-hexinila, 3-hexinila e similares. De interesse entre os  $C_{2-6}$ alquinila é  $C_{2-4}$ alquinila.

$C_{3-7}$ cicloalquila é genérico para ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila e cicloeptila.

$C_{1-6}$ alcanodiíla define radicais hidrocarboneto de cadeia normal e de cadeia ramificada bivalentes saturados que apresentam de 1 a 6 átomos de carbono, tais como, por exemplo, metileno, etileno, 1,3-propanodiíla, 1,4-butanodiíla, 1,2-propanodiíla, 2,3-butanodiíla, 1,5-pentanodiíla, 1,6-hexanodiíla e similares. De interesse entre os  $C_{1-6}$ alcanodiíla é  $C_{1-4}$ alcanodiíla.

Como usado antes neste relatório, o termo (=O) forma uma porção carbonila quando ligada a um átomo de carbono, uma porção sulfóxido quando ligada a um átomo de enxofre e uma porção sulfonila quando dois desses termos ligam-se a um átomo de enxofre.

O termo halo é genérico para flúor, cloro, bromo e iodo.

Deve-se observar que as posições dos radicais em qualquer porção molecular usada nas definições poderão ser em qualquer lugar nessa porção, contanto que seja quimicamente estável.

Radicais usados nas definições das variáveis incluem todos os isômeros possíveis, a menos que indicado de outra maneira. Por exemplo, piridila inclui 2-piridila, 3-piridila e 4-piridila; pentila inclui 1-pentila, 2-pentila e 3-pentila.

Quando qualquer variável ocorre mais de uma vez em qualquer constituinte, cada definição é independente.

Sempre que usado abaixo, o termo "compostos de fórmula (I)", ou "os presentes compostos" ou termo similar, significa incluir os compostos de fórmula (I), seus sais de adição e formas estereoquimicamente isoméricas.

Alguns dos compostos de fórmula (I) poderão conter um ou mais centros de quiralidade e existir como formas estereoquimicamente isoméricas. O termo "formas estereoquimicamente isoméricas", como usado aqui, define todos os compostos possíveis constituídos dos mesmos átomos ligados pela mesma seqüência de ligações, mas apresentando diferentes estruturas tridimensionais que não sejam intercambiáveis, que os compostos de fórmula (I) possam possuir.

A menos que mencionado ou indicado de outra maneira, a designação química de um composto abrange a mistura de todas as formas estereoquimicamente isoméricas possíveis que esse composto possa possuir. Essa mistura poderá conter todos os diastereoisômeros e/ou enantiômeros da estrutura molecular básica desse composto. Pretende-se que todas as formas estereoquimicamente isoméricas dos compostos da presente invenção tanto puras quanto misturadas sejam abrangidas no escopo da presente invenção.

Formas estereoisoméricas puras dos compostos e intermediários conforme mencionado neste relatório são definidos como isômeros substancialmente livres de outras formas enantioméricas ou diastereoisoméricas da mesma estrutura molecular básica desses compostos ou intermediários. Em particular, o termo "estereoisomericamente puro" refere-se a compostos ou intermediários que apresentam um excesso estereoisomérico de pelo menos 80% (isto é, mínimo de 90% de um isômero e máximo de 10% dos outros isômeros possíveis) até um excesso estereoisomérico de 100% (isto é, 100% de um isômero e nenhum do outro), mais em particular, compostos ou intermediários que apresentam um excesso estereoisomérico de 90% a 100%, ainda mais em particular, que apresentam um excesso estereoisomérico de 94% a 100%, e ainda muito mais em particular, que apresentam um excesso estereoisomérico de 97% a 100%. Os termos 'enantiomericamente puro' e 'diastereoisomericamente puro' deve ser entendido de maneira similar, mas então levando em consideração o excesso enantiomérico, respectivamente o excesso diastereoisomérico da mistura em questão.

Formas estereoisoméricas puras dos compostos e intermediários

rios desta invenção poderão ser obtidos pela aplicação de procedimentos conhecidos no estado da técnica. Por exemplo, enantiômeros poderão ser separados um dos outros pela cristalização seletiva de seus sais diastereoisoméricos com ácidos ou bases opticamente ativos. Exemplos destes últimos são ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoiltartárico e ácido canfossulfônico. Alternativamente, enantiômeros poderão ser separados por meio de técnicas cromatográficas usando fases quirais estacionárias. Essas formas estereoquimicamente isoméricas puras poderão também ser derivadas das formas estereoquimicamente isoméricas puras correspondentes dos materiais de partida apropriados, contanto que a reação ocorra estereoespecificamente. Preferencialmente, se se deseja um estereoisômero específico, o composto será sintetizado por métodos de preparação estereoespecíficos. Esses métodos empregarão de modo vantajoso materiais de partida enantiomericamente puros.

Os racematos diastereoisoméricos de fórmula (I) podem ser obtidos separadamente por métodos convencionais. Métodos de separação física apropriados que poderão vantajosamente ser empregados são, por exemplo, cristalização seletiva e cromatografia, por exemplo cromatografia de coluna.

Para alguns dos compostos de fórmula (I), ou seus sais, e os intermediários usados na preparação desses compostos, a configuração estereoquímica absoluta não foi experimentalmente determinada. Aquele versado no estado da técnica é capaz de determinar a configuração absoluta desses compostos usando métodos conhecidos no estado da técnica tais como, por exemplo, difração de raios X.

A presente invenção pretende também incluir todos os isótopos de átomos que ocorrem nos presentes compostos. Isótopos incluem aqueles átomos que apresentam o mesmo número atômico, mas números de massa diferentes. À guisa de exemplo geral e sem limitação, isótopos de hidrogênio incluem trítio e deutério. Isótopos de carbono incluem C-13 e C-14.

Quando qualquer variável (por exemplo, halogênio ou C<sub>1-4</sub>alquila) ocorre mais de uma vez em qualquer constituinte, cada definição é

independente.

O termo "compostos de fórmula (I)", ou quaisquer termos similares, tais como "compostos da invenção" e similares, significa também compreender quaisquer pró-fármacos que os compostos de fórmula (I) possam formar. O termo "pró-fármaco", como usado aqui, significa compreender quaisquer derivados farmacologicamente aceitáveis tais como ésteres, amidas e fosfatos, tal que o produto de biotransformação *in vivo* resultante do derivado seja o fármaco ativo como definido nos compostos de fórmula (I). A referência de Goodman e Gilman (*The Pharmacological Basis of Therapeutics* (Base Farmacológica da Terapêutica), 8ª ed., McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, *Biotransformation of Drugs* (Biotransformação de Fármacos), pp. 13-15) que descreve pró-fármacos de modo geral é aqui incorporada. Pró-fármacos preferencialmente apresentam excelente solubilidade aquosa, elevada biodisponibilidade e são imediatamente metabolizados nos inibidores ativos *in vivo*. Pró-fármacos de um composto da presente invenção poderão ser preparados mediante modificação de grupos funcionais presentes no composto de tal maneira que as modificações sejam clivadas, seja por manipulação de rotina ou *in vivo*, no composto original.

Preferidos são pró-fármacos de ésteres farmaceuticamente aceitáveis que sejam hidrolisáveis *in vivo* e sejam derivados daqueles compostos de fórmula (I) que apresentam um grupo hidróxi ou um grupo carboxila. Um éster hidrolisável *in vivo* é um éster que é hidrolisado no corpo humano ou animal para produzir o ácido ou álcool original. Ésteres farmaceuticamente aceitáveis adequados para carbóxi incluem ésteres C<sub>1-6</sub>alcoximetílicos, por exemplo éster metoximetílico, ésteres C<sub>1-6</sub>alcanoiloximetílicos, por exemplo ésteres pivaloiloximetílico e ftalidílico, ésteres C<sub>3-8</sub>cicloalcoxicarbonilóxiálquílicos, por exemplo éster 1-cicloexilcarboniloxietílico; ésteres 1,3-dioxolen-2-onilmetílicos, por exemplo éster 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetílico; e ésteres C<sub>1-6</sub>alcoxicarboniloxietílicos, por exemplo éster 1-metoxicarboniloxietílico, que poderão ser formados em qualquer grupo carbóxi nos compostos desta invenção.

Um éster hidrolisável *in vivo* de um composto de fórmula (I) que contém um grupo hidróxi inclui ésteres inorgânicos tais como ésteres de fosfato e éteres  $\alpha$ -aciloxialquílicos e compostos afins que como resultado da hidrólise *in vivo* do éster decompõem-se para fornecer o grupo hidróxi original. Exemplos de éteres  $\alpha$ -aciloxialquílicos incluem acetoximetóxi e 2,2-dimetilpropionilóxi-metóxi. Uma seleção de grupos que formam ésteres hidrolisáveis *in vivo* para hidróxi incluem alcanoíla, benzoíla, fenilacetila e benzoíla e fenilacetila substituídas, alcóxicarbonila (para fornecer ésteres de alquil carbonato), dialquilcarbamoíla e N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoíla (para fornecer carbamatos), dialquilaminoacetila e carboxi-  
10 acetila. Exemplos de substituintes em benzoíla incluem morfolino e piperazino ligados de um átomo de nitrogênio via um grupo metileno na posição 3 ou 4 do anel benzoíla. Ésteres alcanoílicos, por exemplo, são quaisquer ésteres  $C_{1-30}$ alcanoílicos, em particular ésteres  $C_{8-30}$ alcanoílicos, mais em particular  
15 ésteres  $C_{10-24}$ alcanoílicos, adicionalmente em particular ésteres  $C_{16-20}$  alcnoílicos, em que a parte alquila poderá apresentar uma ou mais ligações duplas. Exemplos de ésteres alcanoílicos são decanoato, palmitato e estearato.

O termo "compostos de fórmula (I)", ou quaisquer termos tal como "compostos da invenção" e similares, significa também compreender  
20 quaisquer metabólitos que são formados *in vivo* após administração do fármaco. Alguns exemplos de metabólitos de acordo com a invenção incluem, mas sem se limitar aos mesmos, (a) onde o composto de fórmula (I) contém um grupo metila, um derivado hidroximetila do mesmo; (b) onde o composto  
25 de fórmula (I) contém um grupo alcóxi, um derivado hidróxi do mesmo; (c) onde o composto de fórmula (I) contém um grupo amino terciário, um derivado amino secundário do mesmo; (d) onde o composto de fórmula (I) contém um grupo amino secundário, um derivado primário do mesmo; (e) onde o composto de fórmula (I) contém uma porção fenila, um derivado fenol do  
30 mesmo; e (f) onde o composto de fórmula (I) contém um grupo amida, um derivado ácido carboxílico do mesmo.

O termo "compostos de fórmula (I)", ou quaisquer termos simila-

res tal como "compostos da invenção" e similares, significa também compreender quaisquer formas de *N*-óxido dos compostos de fórmula (I), que são compostos de fórmula (I) em que um ou diversos átomos de nitrogênio são oxidados na forma *N*-óxido.

5 O termo "compostos de fórmula (I)", ou quaisquer termos similares tal como "compostos da invenção" e similares, significa também compreender os complexos de metais ou quelatos dos compostos de fórmula (I), em particular com íons metálicos fisiologicamente aceitáveis, por exemplo íons Mg, Ca, Fe e Zn.

10 Para uso terapêutico, sais dos compostos de fórmula (I) são aqueles em que o contra-íon é farmacologicamente aceitável. Entretanto, sais de ácidos e bases que são não farmacologicamente aceitáveis poderão também encontrar uso, por exemplo, na preparação ou purificação de um composto farmacologicamente aceitável. Todos os sais, quer farmacologicamente  
15 aceitáveis ou não, são incluídos no âmbito da presente invenção.

Os sais de adição de ácidos e bases farmacologicamente aceitáveis conforme mencionado acima significam compreender as formas não-tóxicas de sais de adição de ácidos e bases terapêuticamente ativas que os compostos de fórmula (I) são capazes de formar. Os sais de adição de ácidos  
20 farmacologicamente aceitáveis podem convenientemente ser obtidos mediante tratamento da forma base com tal ácido apropriado. Ácidos apropriados compreendem, por exemplo, ácidos inorgânicos tais como ácidos halídricos, por exemplo, ácido clorídrico ou bromídrico, ácidos sulfúrico, nítrico, fosfórico e similares; ou ácidos orgânicos tais como, por exemplo, ácidos  
25 acético, propanóico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (isto é, etanodióico), malônico, succínico (isto é, ácido butanodióico), maléico, fumárico, málico (isto é, ácido hidroxibutanodióico), tartárico, cítrico, metanossulfônico, etanossulfônico, benzenossulfônico, *p*-toluenossulfônico, ciclâmico, salicílico, *p*-aminossalicílico, pamóico e similares.

30 Contrariamente, essas formas de sais podem ser convertidas por tratamento com uma base apropriada na forma de base livre.

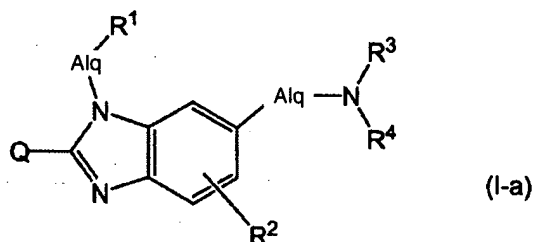
Os compostos de fórmula (I) que contêm um próton ácido pode-

rão também ser convertidos em suas formas não-tóxicas de sais de adição de metais ou aminas mediante tratamento com bases orgânicas e inorgânicas apropriadas. Formas de sais de bases apropriadas compreendem, por exemplo, os sais de amônio, os sais de metais alcalinos e de metais alcalino-terrosos, por exemplo os sais de lítio, sódio, potássio, magnésio, cálcio e similares, sais como bases orgânicas, por exemplo os sais de benzetina, *N*-metil-D-glucamina e hidrabamina, e sais com aminoácidos tais como, por exemplo, arginina, lisina e similares.

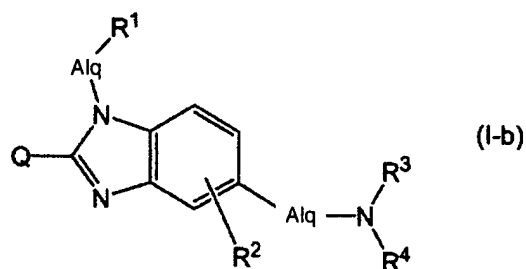
O termo sal de adição, como usado acima, também compreende os solvatos que os compostos de fórmula (I), bem como os sais destes, são capazes de formar. Tais solvatos são, por exemplo, hidratos, alcoolatos e similares.

Alguns dos compostos de fórmula (I) poderão também existir em sua forma tautomérica. Pretende-se que tais formas, embora não explicitamente indicadas na fórmula acima, estejam incluídas no escopo da presente invenção.

Uma modalidade da presente invenção refere-se compostos de fórmula (I-a):



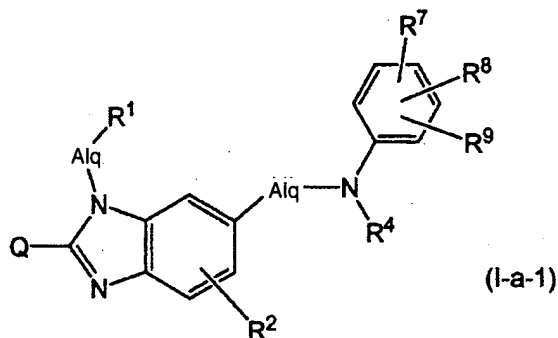
Uma outra modalidade da presente invenção refere-se compostos de fórmula (I-b):



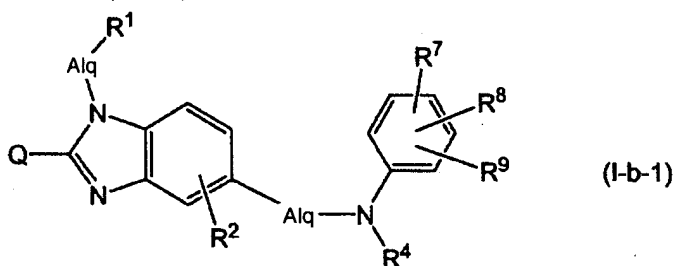
Em (I-a) e (I-b) Q, Alq, R¹, R², R³, R⁴ são como especificado nas definições dos compostos de fórmula (I) ou de qualquer dos subgrupos de

compostos de fórmula (I) especificados neste relatório.

Uma modalidade da presente invenção refere-se compostos de fórmula (I-a-1):



5 Uma outra modalidade particular da presente invenção refere-se compostos de fórmula (I-b-1):



Em (I-a-1) e (I-a-2) Q, Alq, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>4</sup> são como especificado nas definições dos compostos de fórmula (I) ou de qualquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I) especificados neste relatório;

10 R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, independentemente um do outro, têm os mesmos significados que os substituintes em Ar<sup>2</sup> como especificado nas definições dos compostos de fórmula (I) ou de qualquer dos subgrupos desses compostos.

15 Deve-se entender que os subgrupos definidos acima de compostos de fórmulas (I-a), (I-b), (I-a-1), (I-b-1), bem como qualquer outro subgrupo definido aqui, significam também compreender quaisquer sais de adição e formas estereoquimicamente isoméricas de tais compostos.

Em (I-a-1) e (I-b-1), os radicais

20 (a) R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, preferencial e independentemente um do outro, são C<sub>1-6</sub>alquila ou R<sup>5b</sup>-O-C<sub>1-6</sub>alquila; e R<sup>8</sup> e/ou R<sup>9</sup> poderão também ser hidrogênio; ou

(b) R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, mais preferencial e independentemente um do outro,

são  $C_{1-6}$ alquila ou  $R^{5b}$ -O- $C_{1-6}$ alquila; e  $R^9$  é hidrogênio; ou

(c)  $R^7$ ,  $R^8$ , ainda mais preferencialmente, são  $C_{1-6}$ alquila e  $R^9$  é hidrogênio; ou

(d)  $R^7$  é  $C_{1-6}$ alquila,  $R^8$  é  $R^{5b}$ -O- $C_{1-6}$ alquila e  $R^9$  é hidrogênio.

5 Em (a) – (d),  $R^{5b}$  é como especificado nas definições dos compostos de fórmula (I) ou de qualquer dos subgrupos desses compostos.

Subgrupos I dos compostos de fórmula (I) são aqueles compostos de fórmula (I), ou qualquer subgrupo de compostos de fórmula (I) especificados aqui, em que um ou ambos os radicais Alq são etileno ou metileno,  
10 mais em particular em que um ou ambos os radicais Alq são metileno.

Subgrupos II dos compostos de fórmula (I) são aqueles compostos de fórmula (I), ou qualquer subgrupo de compostos de fórmula (I) especificados aqui, tais como os subgrupos I mencionados acima, em que

(a)  $R^1$  é  $Ar^2$  ou um heterociclo selecionado de piridila, pirazinila,  
15 piridazinila, pirimidinila, furanila, tienila, pirrolila, tiazolila, oxazolila, imidazolila, isotiazolila, pirazolila, isoxazolila, quinolinila, benzofuranila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzotiazolila, em que cada um desses heterociclos poderá opcionalmente ser substituído por 1, 2 ou 3 substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, ciano,  
20 no, carboxila,  $C_{1-6}$ alquila,  $C_{1-6}$ alquilóxi,  $C_{1-6}$ alquilóxi $C_{1-6}$ alquila, hidróxi $C_{1-6}$ alquila, mono- ou di( $C_{1-6}$ alquil)amino, mono- ou di( $C_{1-6}$ alquil)amino $C_{1-6}$ alquila, polialo $C_{1-6}$ alquila,  $C_{1-6}$ alquiloxicarbonila, aminocarbonila, mono- e di $C_{1-6}$ alquilaminocarbonila;

(b)  $R^1$  é  $Ar^2$  ou um heterociclo selecionado de quinolinila, benzimidazolila, pirazinila ou piridila, em que cada um desses heterociclos poderá  
25 opcionalmente ser substituído por 1, 2 ou 3 substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, ciano, carboxila,  $C_{1-6}$ alquila,  $C_{1-6}$ alquilóxi,  $C_{1-6}$ alquilóxi $C_{1-6}$ alquila, hidróxi $C_{1-6}$ alquila, mono- ou di( $C_{1-6}$ alquil)amino, mono- ou di( $C_{1-6}$ alquil)amino $C_{1-6}$ alquila, polialo $C_{1-6}$ alquila,  $C_{1-6}$ alquiloxicarbonila, aminocarbonila, mono- e  
30 di $C_{1-6}$ alquilaminocarbonila;

(c)  $R^1$  é  $Ar^2$ , quinolinila, benzimidazolila, pirazinila ou piridila, em

que cada um desses radicais poderá opcionalmente ser substituído por um, dois ou três substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi, C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>1-6</sub>alquilóxi;

(d) R<sup>1</sup> é fenila opcionalmente substituída por um, dois ou três radicais selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi, C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>1-6</sub>alquilóxi; quinolinila; benzimidazolila opcionalmente substituída C<sub>1-6</sub>alquila; piridila opcionalmente substituída por um ou dois radicais selecionados de hidróxi, halo, C<sub>1-6</sub>alquila, benzilóxi e C<sub>1-6</sub>alquilóxi, pirazinila opcionalmente substituída por até três radicais selecionados de C<sub>1-6</sub>alquila; ou piridila substituída ou opcionalmente substituída como especificado acima em (a) – (i); ou em que

(e) R<sup>1</sup> é fenila opcionalmente substituída por um ou dois radicais selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi, C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>1-6</sub>alquilóxi;

(f) R<sup>1</sup> é pirazinila opcionalmente substituída por até três radicais selecionados de C<sub>1-6</sub>alquila;

(g) R<sup>1</sup> é piridila substituída por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em hidróxi, C<sub>1-6</sub>alquila, halo, C<sub>1-6</sub>alquilóxi, Ar<sup>1</sup>C<sub>1-6</sub>alquilóxi e (C<sub>1-6</sub>alquilóxi)C<sub>1-6</sub>alquilóxi;

(h) R<sup>1</sup> é piridila substituída por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em hidróxi, C<sub>1-6</sub>alquila, halo e C<sub>1-6</sub>alquilóxi;

(i) R<sup>1</sup> é piridila substituída por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em hidróxi e C<sub>1-6</sub>alquila;

(j) R<sup>1</sup> é piridila substituída por hidróxi e C<sub>1-6</sub>alquila.

O grupo Ar<sup>2</sup> nas definições de R<sup>1</sup> poderá também ser fenila ou fenila substituída por 1 a 5, tal como 1, 2, 3 ou 4, substituintes selecionados de halo, hidróxi, amino, mono- ou di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilamino, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonilamino, ciano, C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>2-6</sub>alquenila, C<sub>2-6</sub>alquinila, fenila, hidróxiC<sub>1-6</sub>alquila, polialoC<sub>1-6</sub>alquila, aminoC<sub>1-6</sub>alquila, mono- ou di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminoC<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>1-6</sub>alquilóxi, polialoC<sub>1-6</sub>alquilóxi, fenóxi, aminocarbonila, mono- ou di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminocarbonila, hidroxicarboni-

la, C<sub>1-6</sub>alcoxicarbonila, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonila, aminossulfonila, mono- e di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminossulfonila.

O grupo Ar<sup>2</sup> nas definições de R<sup>1</sup> poderá também ser Ar<sup>1</sup>, isto é, fenila ou fenila substituída por 1 ou mais, tal como 2, 3 ou 4, substituintes  
5 selecionados de halo, hidróxi, C<sub>1-6</sub>alquila, hidróxiC<sub>1-6</sub>alquila, polialoC<sub>1-6</sub>alquila e C<sub>1-6</sub>alquilóxi.

Modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou qualquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que Alq é metileno e R<sup>1</sup> é como especificado acima em (a) – (j).

10 Subgrupos III dos compostos de fórmula (I) são aqueles compostos de fórmula (I), ou qualquer subgrupo de compostos de fórmula (I) especificados aqui, tais como os subgrupos I e II mencionados acima, em que R<sup>2</sup> é hidrogênio.

Subgrupos IV dos compostos de fórmula (I) são aqueles compostos de fórmula (I), ou qualquer subgrupo de compostos de fórmula (I) especificados aqui, tais como os subgrupos I, II e III mencionados acima, em que  
15

(a) R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são, cada um independentemente, selecionados de hidrogênio, C<sub>1-6</sub>alquila, Ar<sup>2</sup>, Ar<sup>2</sup>C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonila, Ar<sup>2</sup>carbonila, Ar<sup>2</sup>C<sub>1-6</sub>alquilcarbonila, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonila, Ar<sup>1</sup>C<sub>1-6</sub>alquilsulfonila, C<sub>1-6</sub>alquilóxiC<sub>1-6</sub>alquila, aminoC<sub>1-6</sub>alquila, mono- ou di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminoC<sub>1-6</sub>alquila, hidróxiC<sub>1-6</sub>alquila, aminocarbonilC<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>1-6</sub>alquiloxicarbonilC<sub>1-6</sub>alquila, hidroxicarbonilC<sub>1-6</sub>alquila, aminossulfonilC<sub>1-6</sub>alquila, Het, Het-C<sub>1-6</sub>alquila; ou  
20

(b) R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são, cada um independentemente, selecionados de hidrogênio, C<sub>1-6</sub>alquila, Ar<sup>2</sup>, Ar<sup>2</sup>C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonila, Ar<sup>2</sup>carbonila, Ar<sup>2</sup>C<sub>1-6</sub>alquilcarbonila, C<sub>1-6</sub>alquilóxiC<sub>1-6</sub>alquila, aminoC<sub>1-6</sub>alquila, mono- ou di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminoC<sub>1-6</sub>alquila, hidróxiC<sub>1-6</sub>alquila, aminocarbonilC<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>1-6</sub>alquiloxicarbonilC<sub>1-6</sub>alquila, hidroxicarbonilC<sub>1-6</sub>alquila, aminossulfonilC<sub>1-6</sub>alquila, Het, Het-C<sub>1-6</sub>alquila;  
25  
30

(c) R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são, cada um independentemente, selecionados de hidrogênio, morfolinil-C<sub>1-6</sub>alquila, hidróxiC<sub>1-6</sub>alquila, (C<sub>1-6</sub>alquilóxi)C<sub>1-6</sub>alquila,

aminoC<sub>1-6</sub>alquila, mono- e di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminoC<sub>1-6</sub>alquila, carboxilC<sub>1-6</sub>alquila, aminocarbonilC<sub>1-6</sub>alquila, mono- e di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminocarbonilC<sub>1-6</sub>alquila, aminossulfonil-C<sub>1-6</sub>alquila, mono- e di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminossulfonil-C<sub>1-6</sub>alquila e Ar<sup>2</sup>; ou em que

5 (d) R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são, cada um independentemente, selecionados de hidrogênio, hidróxiC<sub>1-6</sub>alquila, (C<sub>1-6</sub>alquilóxi)C<sub>1-6</sub>alquila, aminoC<sub>1-6</sub>alquila, mono- e di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminoC<sub>1-6</sub>alquila, carboxilC<sub>1-6</sub>alquila, aminocarbonilC<sub>1-6</sub>alquila, mono- e di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminocarbonil-C<sub>1-6</sub>alquila, Ar<sup>2</sup>; ou em que

(e) R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são, cada um independentemente, selecionados de  
10 hidrogênio, hidróxiC<sub>1-6</sub>alquila, aminocarbonilC<sub>1-6</sub>alquila, mono- e di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminocarbonil-C<sub>1-6</sub>alquila, Ar<sup>2</sup>; ou em que

(f) R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são, cada um independentemente, selecionados de hidrogênio, hidróxiC<sub>1-6</sub>alquila e aminocarbonilC<sub>1-6</sub>alquila, Ar<sup>2</sup>.

Modalidades adicionais da invenção são compostos de fórmula

15 (I) ou qualquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que R<sup>3</sup> é como especificado nas definições dos compostos de fórmula (I) ou como em (a) – (f) no parágrafo anterior e R<sup>4</sup> é Ar<sup>2</sup>.

Modalidades adicionais da invenção são compostos de fórmula

(I) ou qualquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que R<sup>3</sup> é hidrogênio e R<sup>4</sup> é Ar<sup>2</sup>.  
20

O grupo Ar<sup>2</sup> nas definições de R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> poderá também ser fenila ou fenila substituída por 1 a 5, tal como 1, 2, 3 ou 4, substituintes selecionados de halo, hidróxi, amino, mono- ou di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilamino, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonilamino, ciano, C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>2-6</sub>alquenila, C<sub>2-6</sub>alquinila, fenila, hidróxiC<sub>1-6</sub>alquila, polialoC<sub>1-6</sub>alquila, aminoC<sub>1-6</sub>alquila, mono- ou di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminoC<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>1-6</sub>alquilóxi, polialoC<sub>1-6</sub>alquilóxi, fenóxi, aminocarbonila, mono- ou di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminocarbonila, hidroxicarbonila, C<sub>1-6</sub>alcoxicarbonila, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonila, aminossulfonila, mono- e di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminossulfonila.  
25

30 O grupo Ar<sup>2</sup> nas definições de R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> poderá também ser Ar<sup>1</sup>, isto é, fenila ou fenila substituída por 1 ou mais, tal como 2, 3 ou 4, substituintes selecionados de halo, hidróxi, C<sub>1-6</sub>alquila, hidróxiC<sub>1-6</sub>alquila, polialoC<sub>1-</sub>

<sub>6</sub>alquila e C<sub>1-6</sub>alquilóxi.

O grupo Ar<sup>2</sup> nos radicais Ar<sup>2</sup>C<sub>1-6</sub>alquila, Ar<sup>2</sup>carbonila, Ar<sup>2</sup>C<sub>1-6</sub>alquilcarbonila nas definições de R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> poderão também ser Ar<sup>1</sup>.

Subgrupos V dos compostos de fórmula (I) são aqueles compostos de fórmula (I), ou qualquer subgrupo de compostos de fórmula (I) especificados aqui, tais como os subgrupos I, II, III e IV mencionados acima, em que

(a) R<sup>5a</sup> é hidrogênio, C<sub>1-6</sub>alquila, Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>1</sup>C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonila, Ar<sup>1</sup>carbonila, Ar<sup>1</sup>C<sub>1-6</sub>alquilcarbonila, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonila, Ar<sup>1</sup>sulfonila, Ar<sup>1</sup>C<sub>1-6</sub>alquilsulfonila, C<sub>1-6</sub>alquilóxiC<sub>1-6</sub>alquila, aminoC<sub>1-6</sub>alquila, mono- ou di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminoC<sub>1-6</sub>alquila, hidróxiC<sub>1-6</sub>alquila, Het, Het-C<sub>1-6</sub>alquila;

(b) R<sup>5a</sup> é hidrogênio, C<sub>1-6</sub>alquila, Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>1</sup>C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonila, Ar<sup>1</sup>carbonila, Ar<sup>1</sup>C<sub>1-6</sub>alquilcarbonila, C<sub>1-6</sub>alquilóxiC<sub>1-6</sub>alquila, aminoC<sub>1-6</sub>alquila, mono- ou di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminoC<sub>1-6</sub>alquila, hidróxiC<sub>1-6</sub>alquila;

(c) R<sup>5a</sup> é hidrogênio, C<sub>1-6</sub>alquila, Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>1</sup>C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonila, Ar<sup>1</sup>carbonila, aminoC<sub>1-6</sub>alquila, hidróxiC<sub>1-6</sub>alquila;

(d) R<sup>5a</sup> é hidrogênio, C<sub>1-6</sub>alquila, Ar<sup>1</sup>C<sub>1-6</sub>alquila;

(e) R<sup>5a</sup> é hidrogênio, C<sub>1-6</sub>alquila; ou

(f) R<sup>5a</sup> é hidrogênio, C<sub>1-6</sub>alquila.

Subgrupos VI dos compostos de fórmula (I) são aqueles compostos de fórmula (I), ou qualquer subgrupo de compostos de fórmula (I) especificados aqui, tais como os subgrupos I, II, III, IV e V mencionados acima, em que

(a) R<sup>5b</sup> é hidrogênio, C<sub>1-6</sub>alquila ou Ar<sup>1</sup>C<sub>1-6</sub>alquila; ou

(b) R<sup>5b</sup> é hidrogênio.

Subgrupos VII dos compostos de fórmula (I) são aqueles compostos de fórmula (I), ou qualquer subgrupo de compostos de fórmula (I) especificados aqui, tais como os subgrupos I, II, III, IV, V e VI mencionados acima, em que R<sup>6</sup> é C<sub>1-6</sub>alquila.

Subgrupos VIII dos compostos de fórmula (I) são aqueles compostos de fórmula (I), ou qualquer subgrupo de compostos de fórmula (I) es-

pecificados aqui, tais como os subgrupos I, II, III, IV, V, VI e VII mencionados acima, em que

(a) Q é hidróxi, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilamino, carboxila, C<sub>1-6</sub>alquiloxicarbonila, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonila, ciano, aminocarbonila, mono- ou di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminocarbonila, polialoC<sub>1-6</sub>alquila;

(b) Q é hidróxi, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilamino, carboxila, C<sub>1-6</sub>alquiloxicarbonila, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonila, ciano, aminocarbonila, mono- ou di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminocarbonila, polialoC<sub>1-6</sub>alquila; ou

(c) Q é hidróxi, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilamino, carboxila.

Modalidades da invenção são aqueles compostos de fórmula (I) ou compostos que pertencem a qualquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I) especificados neste relatório, em que um ou mais de um Ar<sup>1</sup> ou Ar<sup>2</sup> são fenila ou fenila substituída por 1, 2, 3 substituintes ou por 1, 2 substituintes selecionados daqueles mencionados na definição dos compostos de fórmula (I) ou de qualquer subgrupo desses compostos.

Subgrupos IX dos compostos de fórmula (I) são aqueles compostos de fórmula (I), ou qualquer subgrupo de compostos de fórmula (I) especificados aqui, tais como os subgrupos I, II, III, IV, V, VI, VII e VIII mencionados acima, em que

(a) um ou mais de um Ar<sup>2</sup> são fenila ou fenila substituída por até 3 substituintes, ou por até 2 substituintes, ou por um substituinte, selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, ciano, C<sub>1-6</sub>alquila, hidróxiC<sub>1-6</sub>alquila, polialoC<sub>1-6</sub>alquila, aminoC<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>1-6</sub>alquilóxi, aminossulfonila, aminocarbonila, hidroxicarbonila, C<sub>1-6</sub>alcoxicarbonila, mono- ou di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino e C<sub>1-6</sub>alcoxicarbonila; ou

(b) um ou mais de um Ar<sup>2</sup> são fenila ou fenila substituída por até 3 substituintes, ou por até 2 substituintes, ou por um substituinte, selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, ciano, C<sub>1-6</sub>alquila, trifluormetila, C<sub>1-6</sub>alquilóxi, mono- e di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino; ou

(c) um ou mais de um Ar<sup>2</sup> são fenila ou fenila substituída por até 3 substituintes, ou por até 2 substituintes, ou por um substituinte, selecionados de halo, hidróxi, C<sub>1-6</sub>alquila, hidróxiC<sub>1-6</sub>alquila, trifluormetila e C<sub>1-</sub>

alquilóxi; ou

(d) um ou mais de um  $Ar^2$  são fenila ou fenila substituída por até 3 substituintes, ou por até 2 substituintes, ou por um substituinte, selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi,  $C_{1-6}$ alquila, trifluormetila e  $C_{1-6}$ alquilóxi; ou

5 alquilóxi; ou

(e) um ou mais de um  $Ar^2$  são fenila ou fenila substituída por até 3 substituintes, ou por até 2 substituintes, ou por um substituinte, selecionados de halo, hidróxi,  $C_{1-6}$ alquila e  $C_{1-6}$ alquilóxi; ou

(f) um ou mais de um  $Ar^2$  são fenila ou fenila substituída por até 10 3 substituintes, ou por até 2 substituintes, ou por um substituinte, selecionados de halo e  $C_{1-6}$ alquila.

Modalidades adicionais da invenção são compostos de fórmula (I) ou quaisquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que um ou mais de um  $Ar^2$  são como especificado para  $Ar^1$ . Ainda modalidades adicionais da invenção são compostos de fórmula (I) ou quaisquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que um ou mais de um  $Ar^1$  são fenila.

Certas modalidades desta invenção são grupos de compostos de fórmula (I) ou subgrupos de compostos de fórmula (I) como especificado neste relatório em que radicais que contêm  $Ar^2$  em  $R^3$  e/ou  $R^4$  são como especificado em (a) – (f) em um parágrafo anterior. Certas modalidades desta invenção são grupos de compostos de fórmula (I) ou subgrupos de compostos de fórmula (I) como especificado neste relatório em que  $Ar^2$  em  $R^1$  é como especificado em (a) – (f) em um parágrafo anterior.

Subgrupos X dos compostos de fórmula (I) são aqueles compostos de fórmula (I), ou qualquer subgrupo de compostos de fórmula (I) especificado aqui, tais como os subgrupos I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII e IX mencionados acima, em que

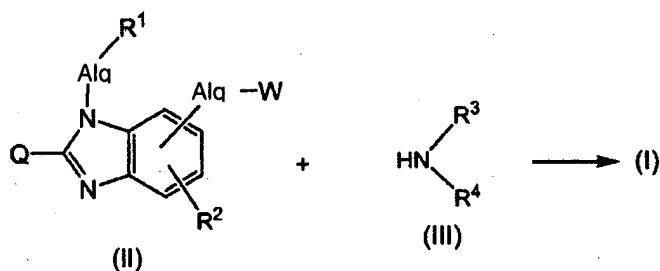
(a) Het é piridila, pirazinila, pirimidinila, furanila, tienila, pirrolila, tiazolila, oxazolila, imidazolila, isotiazolila, pirazolila, isoxazolila, oxadiazolila, quinolinila, quinoxalinila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzotiazolila;

(b) Het é piridila, pirazinila, pirimidinila, furanila, tienila, tiazolila, oxazolila;

(c) Het é piridila.

Os compostos de fórmula (I) ou qualquer dos subgrupos desses compostos podem ser preparados reagindo um derivado de benzimidazol de fórmula (II) com uma amina de fórmula (III) como no esquema de reação seguinte.

5



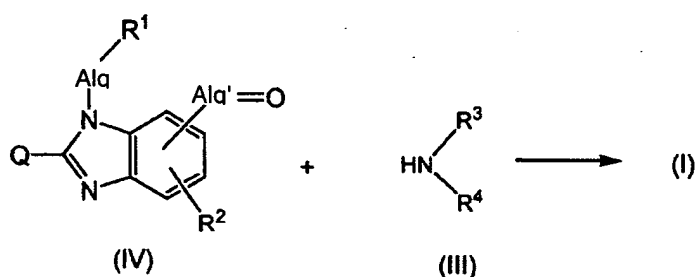
Nesse esquema, Q, Alq, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> têm os mesmos significados definidos acima para os compostos de fórmula (I) ou de qualquer dos subgrupos desses compostos. W é um grupo de saída apropriado, tal como tosilato, mesilato ou halo, preferencialmente é cloro ou bromo. As reações desses esquemas poderão ser conduzidas em um solvente adequado na presença de uma base tal como carbonato ou hidróxido de metal alcalino, por exemplo carbonato de sódio, potássio ou cézio; ou uma base orgânica tal como uma trialkilamina, por exemplo trietilamina. Solventes adequados para essa reação são, por exemplo, éteres, por exemplo THF, dioxano; hidrocarbonetos halogenados, por exemplo diclorometano, CHCl<sub>3</sub>, tolueno, solventes polares apróticos tais como DMF, DMSO, DMA e similares.

15

Os compostos de fórmula (I) podem também ser preparados via um processo de aminação redutora partindo de um aldeído ou cetona de fórmula (IV) em que Alq' tem o mesmo significado do radical Alq, mas carece de um átomo de hidrogênio. O intermediário (IV) é reagido com a amina (III) na presença de um agente redutor tal como hidrogênio na presença de um catalisador de metal nobre ou um hidreto tal como um boridreto, por exemplo cianoboridreto de sódio. A reação de aminação redutora preferencialmente é conduzida em um solvente adequado tal como um álcool, por exemplo metanol ou etanol, ou um éter, por exemplo THF ou dioxano.

20

25



Compostos de fórmula (I) poderão ser convertidos uns nos outros empregando reações de transformação de grupos funcionais conhecidas no estado da técnica, compreendendo aquelas descritas a seguir neste relatório.

- 5 Grupos ciano poderão ser reduzidos a grupos aminometileno, que poderão ser alquilados. Grupos hidroxycarbonila poderão ser esterificados a grupos C<sub>1-4</sub>alquiloxicarbonila ou vice-versa; estes últimos poderão ser hidrolisados para obter os primeiros.

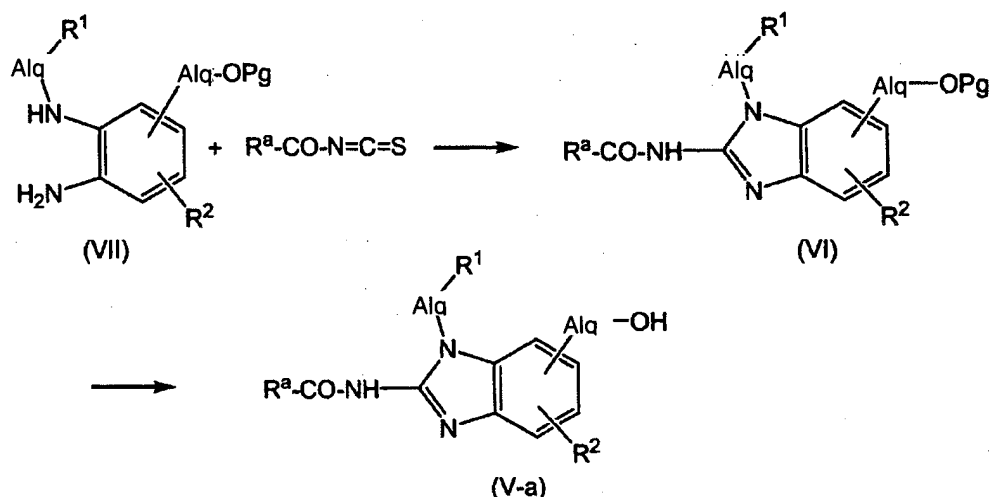
- 10 Vários intermediários usados para preparar os compostos de fórmula (I) são compostos conhecidos ou são análogos de compostos conhecidos, que podem ser preparados seguindo modificações de metodologias conhecidas no estado da técnica, imediatamente acessíveis àquele versado no estado da técnica. Várias preparações de intermediários são dados a seguir com um pouco mais de detalhes.

- 15 Os intermediários de fórmula (II) podem ser preparados a partir dos benzimidazóis de fórmula (V) correspondentes substituídos com hidroxi-alquila, mediante reação destes com um grupo de saída adequado que introduz agente tal como um agente de halogenação, por exemplo SOCl<sub>2</sub>, por meio do qual o grupo hidroxi-alquila é convertido no grupo haloalquila correspondente.
- 20



Os intermediários (V) nos quais Q é C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilamino, esses intermediários sendo representados pela fórmula (V-a), podem ser obti-

dos condensando tiocianato de C<sub>1-6</sub>alquilcarbonila com um derivado de diaminobenzeno (VII) em que Pg é um grupo protetor de hidroxila, por exemplo benzila ou um grupo trialquilsilila tal como dimetil t.butilsilila. O grupo protetor no derivado de benzimidazol (VI) assim obtido é removido após a reação de condensação ou poderá ser removido em uma etapa adicional dos procedimentos de síntese.



Os intermediários (V) nos quais Q é hidróxi podem ser obtidos condensando um reagente W-CO-W em que W é um grupo de saída tais como os grupos de saída definidos acima, ou imidazol ou anel similar que podem funcionar como um grupo de saída, com um derivado de diaminobenzeno (VII). O grupo protetor no grupo hidróxi é removido após a reação de condensação ou poderá ser removido em uma etapa adicional dos procedimentos de síntese. Os derivados 2-hidroxibenzimidazol assim obtidos podem ser eterificados nos derivados 2-C<sub>1-6</sub>alquioxibenzimidazol correspondentes com um haleto ou sulfato de C<sub>1-6</sub>alquila. O grupo 2-hidróxi pode também ser convertido nos análogos correspondentes de benzimidazol 2-W-substituídos nos quais W novamente é um grupo de saída tal como halo, por exemplo cloro ou bromo, e o produto assim obtido pode ser convertido nos análogos 2-ciano-benzimidazol por meio de uma reação de substituição com um cianeto, por exemplo com cianeto de sódio ou de potássio.

Os intermediários (V) nos quais Q é carboxila podem ser obtidos condensando um derivado de ácido oxálico W-COCO-W com um derivado de diaminobenzeno (VII), em que W é um grupo de saída tais como os gru-

pos de saída definidos acima, ou um W poderá também ser um grupo C<sub>1-6</sub>alcóxi. Também aqui o grupo protetor no grupo hidróxi é removido após a reação de condensação ou poderá ser removido em uma etapa adicional dos procedimentos de síntese. Os derivados 2-carboxilbenzimidazol assim

5 obtidos podem ser esterificados nos derivados 2-C<sub>1-6</sub>alquiloxycarbonilbenzimidazol correspondentes, por exemplo mediante reação com um álcool na presença de um agente de desidratação tal como cloreto de sulfonila. O grupo 2-C<sub>1-6</sub>alquiloxycarbonila pode ser convertido nos grupos 2-aminocarbonila, 2-C<sub>1-6</sub>alquilaminocarbonila ou 2-diC<sub>1-6</sub>

10 alquilaminocarbonila por meio de reação do éster com amônia ou uma mono- ou di diC<sub>1-6</sub>alquilamina. Os intermediários (V) em que Q é trifluormetila podem ser obtidos de maneira similar condensando (VII) com cloreto ou brometo de ácido trifluoracético.

Os intermediários de fórmula (IV) podem ser obtidos a partir dos

15 álcoois de fórmula (VIII) mediante uma reação de oxidação com um oxidante moderado, por exemplo com MnO<sub>2</sub>.



Os compostos de fórmula (I) poderão ser convertidos nas formas de *N*-óxido correspondentes seguindo procedimentos conhecidos no estado da técnica para converter um nitrogênio trivalente em sua forma de *N*-óxido.

20 Essa reação de *N*-oxidação poderá geralmente ser realizada reagindo o material de partida de fórmula (I) com um peróxido orgânico ou inorgânico apropriado. Peróxidos inorgânicos apropriados compreendem, por exemplo, peróxido de hidrogênio, peróxidos de metais alcalinos ou de metais alcalino-

25 orgânicos apropriados poderão compreender peroxiácidos tais como, por exemplo, ácido benzenocarboperoxóico ou ácido benzenocarboperoxóico halossustituído, por exemplo ácido 3-clorobenzenocarboperoxóico, ácidos

peroxoalcanóicos, por exemplo ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquila, por exemplo hidroperóxido de t.butila. Solventes adequados são, por exemplo, água, álcoois inferiores, por exemplo etanol e similares, hidrocarbonetos, por exemplo tolueno, cetonas, por exemplo 2-butanona, hidrocarbonetos halogenados, por exemplo diclorometano, e misturas desses solventes.

Formas estereoquimicamente isoméricas puras dos compostos de fórmula (I) poderão ser obtidas pela aplicação de procedimentos conhecidos no estado da técnica. Diastereoisômeros poderão ser separados por métodos físicos tais como cristalização seletiva e técnicas cromatográficas, por exemplo distribuição contracorrente, cromatografia líquida e similares.

Os compostos de fórmula (I) como preparados nos processos descritos acima são geralmente misturas racêmicas de enantiômeros que podem ser separados uns dos outros seguindo procedimentos de separação conhecidos no estado da técnica. Os compostos racêmicos de fórmula (I), que são suficientemente básicos ou ácidos, poderão ser convertidos nas formas diastereoisoméricas de sais correspondentes mediante reação com um ácido quiral adequado, respectivamente base quiral. Essas formas diastereoisoméricas de sais são subsequenteiramente separadas, por exemplo, por cristalização seletiva ou fracionada e os enantiômeros são liberados por meio de álcali ou ácido. Uma maneira alternativa de separar as formas enantioméricas dos compostos de fórmula (I) envolve cromatografia líquida, em particular cromatografia líquida utilizando uma fase estacionária quiral. Essas formas estereoquimicamente isoméricas puras poderão também ser derivadas das formas estereoquimicamente isoméricas puras correspondentes dos materiais de partida apropriados, contanto que a reação ocorra estereoespecificamente. Preferencialmente, se um estereoisômero específico é desejado, esse composto será sintetizado por métodos de preparação estereoespecíficos. Esses métodos empregarão de maneira vantajosa materiais de partida enantiomericamente puros.

Em um aspecto adicional, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) como especificado neste relatório,

ou um composto de qualquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I) como especificado neste relatório, e um veículo farmaceuticamente aceitável. Uma quantidade terapeuticamente eficaz neste contexto é uma quantidade suficiente para atuar profilaticamente contra, estabilizar ou reduzir infecção viral, e em particular infecção viral por RSV, em indivíduos infectados ou indivíduos que estão sob risco de serem infectados. Em ainda um aspecto adicional, esta invenção refere-se a um processo de preparação de uma composição farmacêutica, como especificado neste relatório, o qual compreende misturar intimamente um veículo farmaceuticamente aceitável com uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I), como especificado neste relatório, ou de um composto de qualquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I) como especificado neste relatório.

Portanto, os compostos da presente invenção ou qualquer subgrupo desses compostos poderão ser formulados em várias formas farmacêuticas para fins de administração. Como composições apropriadas poderão ser citadas todas as composições usualmente empregadas para administração sistêmica de fármacos. Para preparar as composições farmacêuticas desta invenção, uma quantidade eficaz do composto particular, opcionalmente em forma de sal de adição ou complexo metálico, como ingrediente ativo, é combinada em mistura íntima com um veículo farmaceuticamente aceitável, veículo este que poderá tomar uma ampla variedade de formas, dependendo da forma de preparação desejada para administração. Essas composições farmacêuticas são desejáveis em forma de dosagem unitária adequada, particularmente, para administração oral, retal, subcutânea ou por injeção parenteral. Por exemplo, na preparação das composições em forma de dosagem oral, qualquer dos meios farmacêuticos usuais poderá ser empregado, tais como, por exemplo, água, glicóis, óleos, alcoóis e similares no caso de preparações líquidas orais tais como suspensões, xaropes, elixires, emulsões e soluções; ou veículos sólidos tais como amidos, açúcares, caulim, lubrificantes, ligantes, agentes de desintegração e similares no caso de pós, pílulas, cápsulas e comprimidos. Devido à sua facilidade de administração, comprimidos e cápsulas representam as formas de dosagem unitária

- oral mais vantajosas, em cujo caso veículos farmacêuticos sólidos são obviamente empregados. Para composições parenterais, o veículo compreenderá usualmente água estéril, pelo menos em grande parte, embora outros ingredientes, por exemplo para ajudar a solubilidade, poderão ser incluídos.
- 5 Poderão ser preparadas soluções injetáveis, por exemplo, em que o veículo compreende solução salina, solução de glicose ou uma mistura de solução salina e solução de glicose. Suspensões injetáveis poderão também ser preparadas, em cujo caso veículos líquidos apropriados, agentes de suspensão e similares poderão ser empregados. Também incluídas são preparações
- 10 em forma sólida que se destinam a serem convertidas, imediatamente antes do uso, em preparações em forma líquida. Nas composições adequadas para administração subcutânea, o veículo opcionalmente compreende um agente de acentuação de penetração e/ou um agente de umectação adequado, opcionalmente combinado com aditivos adequados de qualquer natureza
- 15 em proporções menores, aditivos estes que não introduzem um efeito deletério significativo na pele.

Os compostos da presente invenção poderão também ser administrados via inalação oral ou insuflação por meio de métodos e formulações empregadas no estado da técnica para administração via esses modos. Assim,

20 em geral os compostos da presente invenção poderão ser administrados aos pulmões na forma de uma solução, uma suspensão ou um pó seco, uma solução sendo preferida. Qualquer sistema desenvolvido para a transferência de soluções, suspensões ou pós secos via inalação oral ou insuflação são adequados para a administração dos presentes compostos.

25 Assim, a presente invenção também proporciona uma composição farmacêutica adaptada para administração por inalação ou insuflação através da boca, compreendendo um composto de fórmula (I) e um veículo farmaceuticamente aceitável. Preferencialmente, os compostos da presente invenção são administrados via inalação de uma solução em doses nebulizadas ou aerossolizadas.

30

É especialmente vantajoso formular as composições farmacêuticas acima mencionadas em forma de dosagens unitárias para facilidade de

administração e uniformidade de dosagem. Forma de dosagens unitárias, como usado aqui, refere-se a unidades fisicamente separadas adequadas como dosagens unitárias, cada unidade contendo uma quantidade predeterminada de ingrediente ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado em associação com o veículo farmacêutico exigido. Exemplos de tais formas de dosagens unitárias são comprimidos (incluindo comprimidos estriados ou revestidos), cápsulas, pílulas, supositórios, envelopes para pós, *wafers*, soluções ou suspensões injetáveis e similares, e múltiplos segregados dos mesmos.

Os compostos de fórmula (I) mostram propriedades antivirais. Infecções virais tratáveis usando os compostos e métodos da presente invenção incluem aquelas infecções causadas por orto e paramixovírus e em particular por vírus respiratório sincicial humano e bovino (RSV). Vários compostos desta invenção, ademais, são ativos contra cepas mutadas de RSV. Adicionalmente, muitos dos compostos desta invenção mostram um perfil farmacocinético favorável e apresentam propriedades atraentes em termos de biodisponibilidade, incluindo uma meia-vida aceitável, valores de AUC e de pico e ausência de fenômenos desfavoráveis tais como início de ação rápida insuficiente e retenção tecidual.

A atividade antiviral *in vitro* contra RSV dos presentes compostos foi testada em um ensaio conforme descrito na parte experimental da descrição, e poderá também ser demonstrada em um ensaio de redução de produção de vírus. A atividade antiviral *in vivo* contra RSV dos presentes compostos poderá ser demonstrada em um modelo de teste que usa ratos do algodão como descrito em Wyde e outros (*Antiviral Research* (1998), 38, 31-42).

Devido às suas propriedades antivirais, particularmente suas propriedades anti-RSV, os compostos de fórmula (I) ou qualquer subgrupo desses compostos, seus sais de adição e formas estereoquimicamente isoméricas, são úteis no tratamento de indivíduos que experimentam uma infecção viral, particularmente uma infecção por RSV, e para a profilaxia dessas infecções. Em geral, os compostos da presente invenção poderão ser

úteis no tratamento de animais de sangue quente infectados com vírus, em particular o vírus respiratório sincicial.

Os compostos da presente invenção ou qualquer subgrupo desses compostos poderão, portanto, ser usados como medicamentos. Esse  
5 uso como medicamento ou método de tratamento compreende a administração sistêmica a indivíduos infectados por vírus ou a indivíduos suscetíveis a infecções virais de uma quantidade eficaz para combater as condições associadas à infecção viral, em particular a infecção por RSV.

A presente invenção também se refere ao uso dos presentes  
10 compostos ou qualquer subgrupo desses compostos na produção de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de infecções virais, particularmente infecção por RSV.

A presente invenção refere-se adicionalmente a um método de tratamento de um animal de sangue quente infectado por um vírus, ou que  
15 está sob risco de infecção por um vírus, em particular por RSV, compreendendo esse método a administração de uma quantidade anti-viralmente eficaz de um composto de fórmula (I), como especificado neste relatório, ou um composto de qualquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I), como especificado neste relatório.

Em geral, considera-se que uma quantidade antiviral diária eficaz seria de 0,01 mg/kg a 500 mg/kg de peso corporal, mais preferencialmente de 0,1 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal. Poderá ser apropriado administrar a dose exigida como duas, três, quatro ou mais subdoses a intervalos apropriados durante o dia. Essas subdoses poderão ser formuladas  
25 como formas de dosagens unitárias, por exemplo contendo 1 a 1.000 mg, e em particular 5 a 200 mg de ingrediente ativo por forma de dosagens unitárias.

A dosagem exata e frequência de administração depende do composto de fórmula (I) particular usado, da condição particular que é trata-  
30 da, da gravidade da condição que é tratada, da idade, do peso, do sexo, do grau de distúrbio e da condição física geral do paciente particular, bem como de outra medicação que o indivíduo poderá estar tomando, como é bem sa-

bido daqueles versados no estado da técnica. Adicionalmente, é evidente que a quantidade diária eficaz poderá ser baixada ou aumentada dependendo da resposta do indivíduo tratado e/ou dependendo da avaliação do médico que prescreve os compostos da presente invenção. As faixas de quantidades diárias eficazes mencionadas acima são portanto apenas orientações.

Também, a combinação de um outro agente antiviral e um composto de fórmula (I) pode ser usada como medicamento. Desse modo, a presente invenção também se refere a um produto que contém (a) um composto de fórmula (I) e (b) um outro composto antiviral, como preparação combinada para uso simultâneo, separado ou seqüencial em tratamento antiviral. Os diferentes fármacos poderão ser combinados em uma única preparação juntamente com veículos farmaceuticamente aceitáveis. Por exemplo, os compostos da presente invenção poderão ser combinados com interferon-beta ou fator alfa de necrose de tumor a fim de tratar ou prevenir infecções por RSV.

#### Exemplos

Os exemplos seguintes destinam-se a ilustrar a presente invenção e não a limitá-la. Os termos 'composto a-11', 'composto b-7', etc. usados nestes exemplos referem-se ao mesmos compostos nas tabelas.

Os compostos foram identificados por LC/MS usando os seguintes equipamentos:

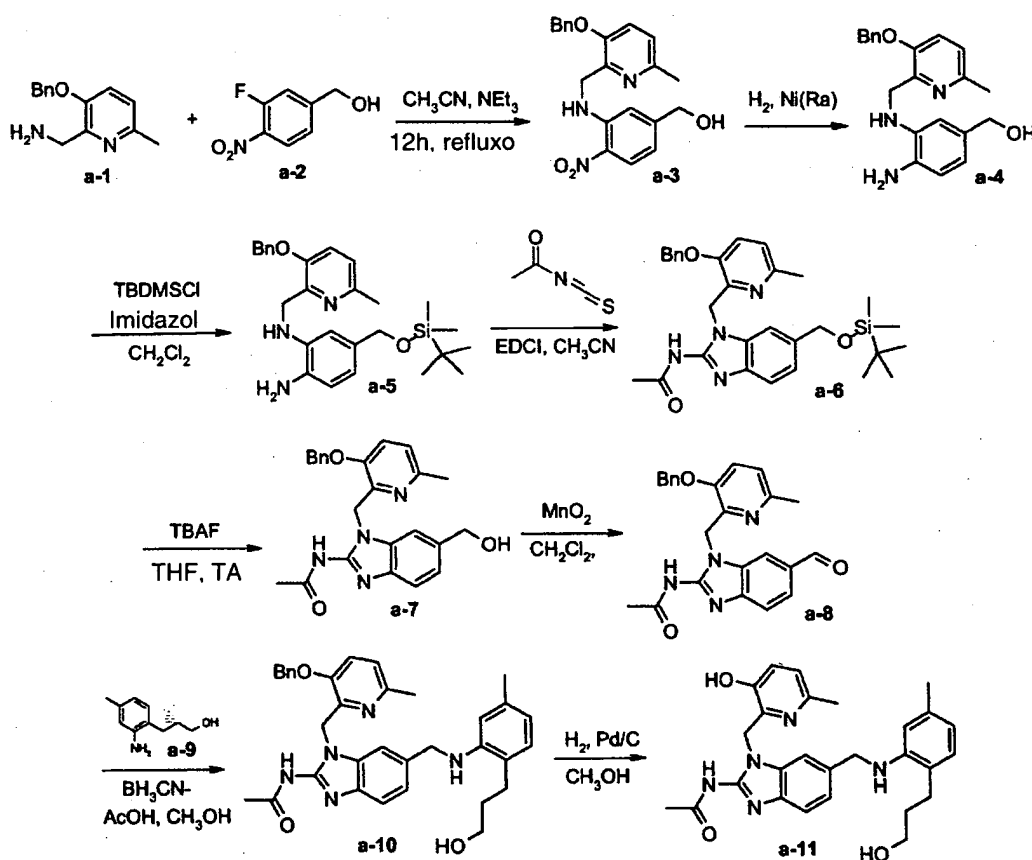
LCT: ionização por eletropulverização em modo positivo, modo varredura de 100 a 900 amu; Xterra MS C18 (*Waters, Milford, MA*) 5 µm, 3,9 x 150 mm); vazão de 1 ml/min. Duas fases móveis (fase móvel A: 85% de acetato de amônio 6,5 mM + 15% de acetonitrila; fase móvel B: 20% de acetato de amônio 6,5 mM + 80% de acetonitrila) foram empregadas para operar um gradiente de 100% de A por 3 min a 100% de B em 5 min, 100% de B por 6 min a 100% de A em 3 min, e equilibrar novamente com 100% de A por 3 min).

ZQ: ionização por eletropulverização tanto em modo positivo quanto em modo negativo (pulsado), varredura de 100 a 1.000 amu; Xterra RP C18 (*Waters, Milford, MA*) 5 µm, 3,9 x 150 mm); vazão de 1 ml/min. Duas fases mó-

veis (fase móvel A: 85% de acetato de amônio 6,5 mM + 15% de acetonitrila; fase móvel B: 20% de acetato de amônio 6,5 mM + 80% de acetonitrila) foram empregadas para operar um gradiente de 100% de A por 3 min a 100% de B em 5 min, 100% de B por 6 min a 100% de A em 3 min, e equilibrar novamente com 100% de A por 3 min).

### Exemplo 1

#### Esquema A



Uma mistura de **a-2** (0,0292 mol), **a-1** (0,0438 mol) e  $\text{NEt}_3$  (0,0584 mol) em  $\text{CH}_3\text{CN}$  (150 ml) foi agitada e submetida a refluxo por 12 h, em seguida resfriada a temperatura ambiente e o solvente evaporado. A mistura foi derramada em água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, secada (sobre  $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e o solvente evaporado. O resíduo (12,5 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Acetato de etileno (96/4); 20-45  $\mu\text{m}$ ). As frações puras foram coletadas e o solvente evaporado. Rendimento: 5 g de intermediário **a-3** (45%).

Uma mistura de **a-3** (0,0081 mol) e níquel de Raney (3 g) em CH<sub>3</sub>OH (100 ml) foi hidrogenada a temperatura ambiente por 2 horas, em seguida filtrada sobre celite. A celite foi lavada com CH<sub>3</sub>OH. O filtrado foi evaporado. Rendimento: 2,9 g de intermediário **a-4** (100%).

- 5                    Cloreto de t.butildimetilsilila (TBDMSCl) (0,0062 mol) foi adicionado pouco a pouco a uma solução de **a-4** (0,0057 mol) e NEt<sub>3</sub> (0,0085 mol) em CH<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) a 0°C. A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 12 horas e em seguida derramada em H<sub>2</sub>O. A camada orgânica foi lavada com H<sub>2</sub>O, secada (sobre MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente evaporado. O resíduo
- 10 foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH (97/3/0,1)). As frações puras foram coletadas e o solvente evaporado. Rendimento: 1,1 g de intermediário **a-5** (41%).

- Uma mistura de **a-5** (0,0015 mol) e isotiocianato de acetila (0,0017 mol) em CH<sub>3</sub>OH (15 ml) foi agitada a temperatura ambiente por 12
- 15 horas. EDCI (0,0017 mol) foi adicionado. A mistura foi agitada e submetida a refluxo por 4 horas, derramada em H<sub>2</sub>O e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, secada (sobre MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente evaporado. O resíduo (0,9) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH (97/3/0,1)). As frações puras fo-
- 20 ram coletadas e o solvente evaporado. O resíduo (0,4 g) foi cristalizado a partir de 2-propanona. O precipitado foi filtrado e secado. Rendimento: 0,28 g de intermediário **a-6** (42%, ponto de fusão: 206°C).

- TBAF (0,0019 mol) foi adicionado gota a gota sob temperatura ambiente a uma solução de **a-6** (0,0006 mol) em THF (5 ml). A mistura foi
- 25 agitada a temperatura ambiente por 4 horas, em seguida derramada em H<sub>2</sub>O e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com H<sub>2</sub>O, secada (sobre MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente evaporado. Rendimento: 0,3 g de intermediário **a-7** (100%).

- MnO<sub>2</sub> (2,7 g) foi adicionado pouco a pouco sob temperatura am-
- 30 biente a uma solução de **a-7** (0,0006 mol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 1 hora e em seguida filtrada sobre celite. A celite foi lavada ligeiramente com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. O filtrado foi evaporado. Rendi-

mento: 0,19 g de intermediário **a-8** (70%, ponto de fusão: 225°C).

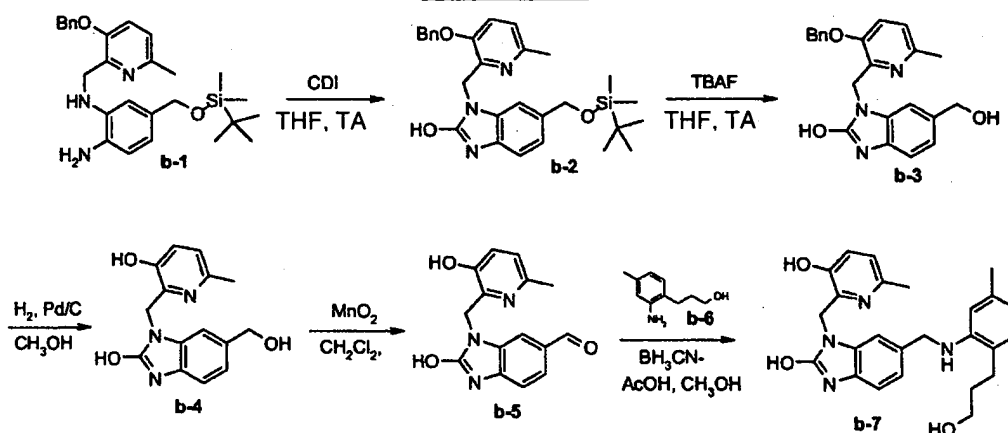
$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$  (5 gotas), em seguida  $\text{BH}_3\text{CN}^-$  sobre suporte sólido (0,0009 mol), foram adicionados sob temperatura ambiente a uma solução de **a-8** (0,0004 mol) e **a-9** (0,0006 mol) em  $\text{CH}_3\text{OH}$  (5 ml). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 24 horas, em seguida filtrada e lavada ligeiramente com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ . A camada orgânica foi lavada com  $\text{NaHCO}_3$  a 10% em água, secada (sobre  $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e o solvente evaporado. Rendimento: 0,4 g de intermediário **a-10** (100%). Esse produto foi usado diretamente na etapa de reação seguinte.

Uma mistura de **a-10** (0,0005 mol) e Pd/C (0,1 g) em  $\text{CH}_3\text{OH}$  (20 ml) foi hidrogenada a temperatura ambiente por 1 hora sob uma pressão de 0,3 MPa (3 bars), em seguida filtrada sobre celite. A celite foi lavada ligeiramente com  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . O filtrado foi evaporado. O resíduo (0,23 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  (90/10/0,5); 5  $\mu\text{m}$ ). As frações puras foram coletadas e o solvente evaporado. O resíduo (0,055 g) foi cristalizado a partir de 2-propanona. O precipitado foi filtrado e secado. Rendimento: 0,028 g de composto final **a-11** (23%, ponto de fusão: 204°C).

Compostos **a-12**, **a-13**, **a-14**, **a-15**, **a-16**, **a-17** e **a-18**, listados na tabela a seguir, foram preparados seguindo procedimentos análogos.

### Exemplo 2

#### Esquema B



$\text{N,N'$ -carbonil-diimidazol (0,0023 mol) foi adicionado sob temperatura ambiente a uma solução de **b-1** (0,0021 mol) em THF (10 ml). A mistura

foi agitada a temperatura ambiente por 2 horas e em seguida derramada em  $\text{H}_2\text{O}$ .  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foi adicionado. A camada orgânica foi lavada com uma solução saturada de NaCl em água, secada (sobre  $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e o solvente evaporado. Rendimento: 1,1 g de intermediário **b-2** (100%).

5                   TBAF (0,0064 mol) foi adicionado gota a gota sob temperatura ambiente a uma solução de **b-2** (0,0021 mol) em THF (20 ml). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 4 horas, derramada em  $\text{H}_2\text{O}$  e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com  $\text{H}_2\text{O}$ , secada (sobre  $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e o solvente evaporado. O resíduo (1 g) foi cristalizado a  
10                  partir de 2-propanona. O precipitado foi filtrado e secado. Rendimento: 0,53 g de intermediário **b-3** (65%, ponto de fusão:  $185^\circ\text{C}$ ).

                    Uma mistura de **b-3** (0,001 mol) e Pd/C (0,2 g) em  $\text{CH}_3\text{OH}$  (50 ml) foi hidrogenada a temperatura ambiente por 1 hora sob uma pressão de 0,3 MPa (3 bars), em seguida filtrada sobre celite. A celite foi lavada ligeira-  
15                  mente com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ . O filtrado foi evaporado. Rendimento: 0,31 g de intermediário **b-4** (95%).

$\text{MnO}_2$  (3,2 g) foi adicionado sob temperatura ambiente a uma mistura de **b-4** (0,0011 mol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml) e  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$  (6 ml). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 3 horas e em seguida filtrada sobre  
20                  celite. A celite foi lavada ligeiramente com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ . O filtrado foi evaporado. Rendimento: 0,6 g de intermediário **b-5** (sal de ácido acético, 100%).

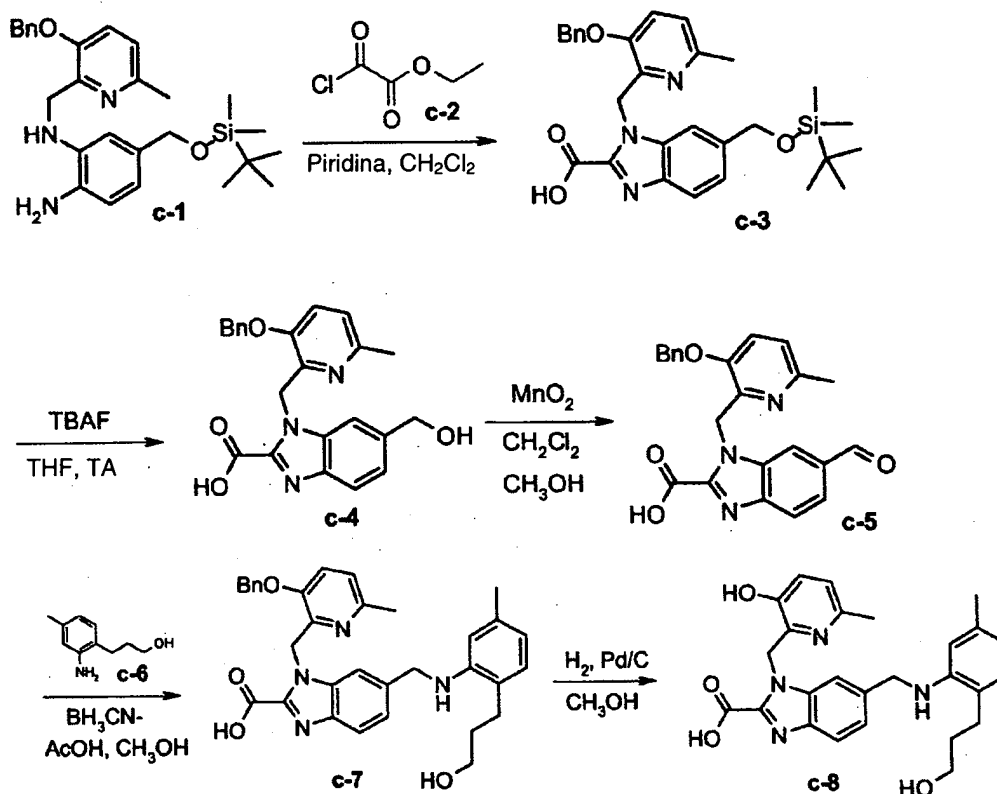
$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$  (10 gotas), em seguida  $\text{BH}_3\text{CN}^-$  sobre suporte sólido (0,0026 mol), foram adicionados sob temperatura ambiente a uma mistura de **b-5** (0,0013 mol) e **b-6** (0,0019 mol) em  $\text{CH}_3\text{OH}$  (7 ml). A mistura foi agi-  
25                  tada a temperatura ambiente por 48 horas e em seguida filtrada sobre celite. A celite foi lavada ligeiramente com  $\text{CH}_3\text{OH}$ . O filtrado foi evaporado. O resíduo (1 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  (96/4/0,5);  $10\ \mu\text{m}$ ). As frações puras foram coletadas e o solvente evaporado. O resíduo (0,1 g) foi cristalizado a partir de 2-  
30                  propanona. O precipitado foi filtrado e secado. Rendimento: 0,069 g de composto final **b-7** (12%, ponto de fusão:  $191^\circ\text{C}$ ).

                    Compostos **b-8**, **b-9**, **b-10**, **b-11**, **b-12**, **b-13**, **b-14** e **b-15**, lista-

dos na tabela a seguir, foram preparados seguindo procedimentos análogos.

### Exemplo 3

#### Esquema C



**c-2** (0,0049 mol) foi adicionado gota a gota a uma solução de **c-1** (0,0045 mol) e piridina (0,0067 mol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) a  $0^\circ\text{C}$ . A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 12 horas e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  (95/5/0,5)). As frações puras foram coletadas e o solvente evaporado. Rendimento: 0,44 g de intermediário **c-3** (19%).

TBAF (0,0014 mol) foi adicionado gota a gota sob temperatura ambiente a uma solução de **c-3** (0,0004 mol) em THF (10 ml). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 3 horas, derramada em  $\text{H}_2\text{O}$  e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, secada (sobre  $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e o solvente evaporado. Rendimento: 0,3 g de intermediário **c-4** (100%).

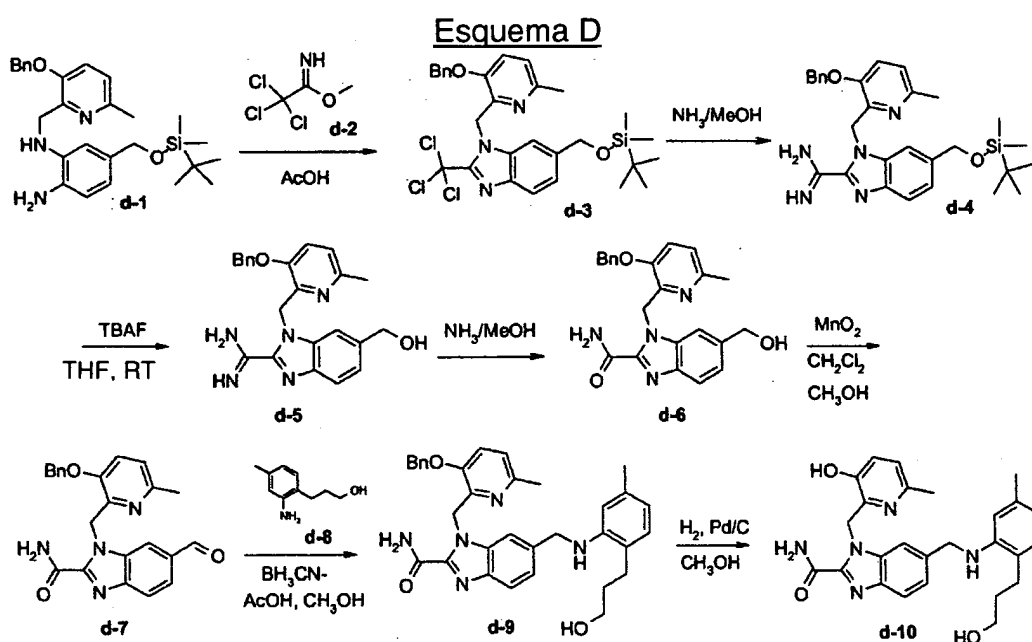
$\text{MnO}_2$  (2 g) foi adicionado pouco a pouco sob temperatura ambiente a uma solução de **c-4** (0,0004 mol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml) e  $\text{CH}_3\text{OH}$  (1 ml).

A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 2 horas e em seguida filtrada sobre celite. A celite foi lavada ligeiramente com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ . O filtrado foi evaporado. Rendimento: 0,19 g de intermediário **c-5** (100%). Essa fração foi usada diretamente na etapa de reação seguinte.

- 5  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$  (5 gotas), em seguida  $\text{BH}_3\text{CN}^-$  sobre suporte sólido (0,0009 mol), foram adicionados a uma mistura de **c-5** (0,0004 mol) e **c-6** (0,0007 mol) em  $\text{CH}_3\text{OH}$  (5 ml). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 48 horas, em seguida filtrada e lavada ligeiramente com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ . O filtrado foi evaporado. O resíduo (0,6 g) foi purificado por cromatografia de
- 10 coluna sobre sílica-gel (eluente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  (93/7/0,5); 10  $\mu\text{m}$ ). As frações puras foram coletadas e o solvente evaporado. Rendimento: 0,11 g de intermediário **c-7** (42%).

- Uma mistura de **c-7** (0,0001 mol) e Pd/C (0,02 g) em  $\text{CH}_3\text{OH}$  (15 ml) e THF (3 ml) foi hidrogenada a temperatura ambiente por 6 horas sob
- 15 pressão atmosférica e em seguida filtrada sobre celite. A celite foi lavada ligeiramente com  $\text{CH}_3\text{OH}$ . O filtrado foi evaporado. O resíduo (0,07 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  (85/14/1); 5  $\mu\text{m}$ ). As frações puras foram coletadas e o solvente evaporado. Rendimento: 0,01 g de composto final **c-8** (14%).

## 20 Exemplo 4



**d-2** (0,0071 mol) foi adicionado pouco a pouco a uma solução de **d-1** (0,0064 mol) em ácido acético (30 ml). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 4 horas, em seguida derramada em gelo, basificada com  $K_2CO_3$  e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, se-  
5 cada (sobre  $MgSO_4$ ), filtrada e o solvente evaporado. Rendimento: 4,6 g de intermediário **d-3** (100%).

Uma mistura de **d-3** (0,0025 mol) em uma solução de  $NH_3/CH_3OH$  7 N (20 ml) foi agitada a  $120^\circ C$  por 12 horas, em seguida resfriada a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida; rendimento de 1,5 g de intermediário **d-4** (100%).  
10

TBAF (0,0087 mol) foi adicionado gota a gota sob temperatura ambiente a uma solução de **d-4** (0,0029 mol) em THF (30 ml). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 1,5 hora, em seguida derramada em água e extraída com acetato de etila. A camada aquosa foi saturada com  
15  $K_2CO_3$  e em seguida extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, secada (sobre  $MgSO_4$ ), filtrada e o solvente evaporado; rendimento de 1,5 g de intermediário **d-5** (100%).

Uma mistura de **d-5** (0,0037 mol) em  $NH_3/CH_3OH$  7 N (20 ml) foi agitada a  $120^\circ C$  por 36 horas, em seguida resfriada a temperatura ambiente.  
20 O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo (1,9 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente:  $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$  95/5/0,2; 15-40  $\mu m$ ). As frações puras foram coletadas e o solvente evaporado; rendimento de 0,14 g de intermediário **d-6** (27%).

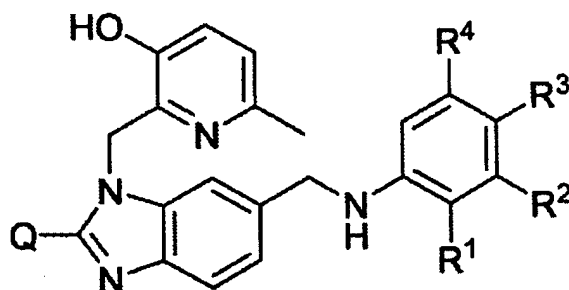
25  $MnO_2$  (4,7 g) foi adicionado pouco a pouco a uma mistura de **d-6** (0,0011 mol) em  $CH_2Cl_2$  (20 ml) e  $CH_3OH$  (2 ml). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 4 horas e em seguida filtrada sobre uma almofada de celite. A celite foi lavada com  $CH_2Cl_2/CH_3OH$ . O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida; rendimento: 0,42 g de intermediário **d-7** (90%).

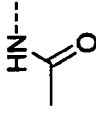
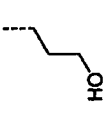
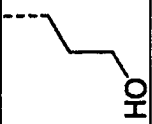
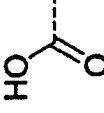
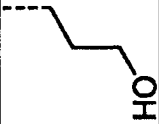
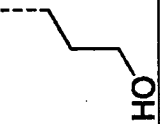
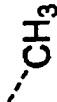
30 Ácido acético (7 gotas) e  $BH_3CN^-$  sobre suporte sólido (0,0021 mol) foram adicionados a uma mistura de **d-7** (0,001 mol) e **d-8** (0,0015 mol) em  $CH_3OH$  (10 ml). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 24 ho-

ras, em seguida filtrada e lavada com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo (0,75 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  98/2/0,2; 5  $\mu\text{m}$ ). As frações puras foram coletadas e o solvente evaporado; rendimento: 0,26 g de intermediário **d-9** (46%).

Uma mistura de **d-9** (0,0002 mol) e Pd/C 10% (0,02 g) em  $\text{CH}_3\text{OH}$  (10 ml) foi hidrogenada por 1 hora sob pressão atmosférica e em seguida filtrada sobre uma almofada de celite. A celite foi lavada com  $\text{CH}_3\text{OH}$ . O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo (0,14 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  (84/16/1,6); 5  $\mu\text{m}$ ). As frações puras foram coletadas e o solvente evaporado. O resíduo (0,084 g) foi cristalizado a partir de 2-propanol/éter dietílico. O precipitado foi filtrado e secado; rendimento de 0,061 g de composto final **d-10** (62%, ponto de fusão: 216°C).

A tabela seguinte lista compostos que foram preparados de acordo com qualquer um dos exemplos acima.



| Nº do Com-posto | Q                                                                                     | R <sup>1</sup>                                                                        | R <sup>2</sup>                                                                        | R <sup>3</sup>                                                                        | R <sup>4</sup>                                                                      | pEC <sub>50</sub> | PF (°C) | LCMS (MH <sup>+</sup> ) |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------|-------------------------|
| a-11            |    |    |    |    |    | 8,4               | 204     | 474                     |
| b-7             |    |    |    |    |    | 7,75              | 191     | 433                     |
| c-8             |    |    |    |    |    | 6,3               |         | 461                     |
| b-8             |    |    |    |    |    | 6,1               |         | 419                     |
| b-9             |   |   |   |   |   | 4                 |         | 429-433                 |
| b-10            |  |  |  |  |  | 4                 |         | 375                     |
| b-11            |  |  |  |  |  |                   |         | 385                     |

Continuação...

| Nº do Com-posto | Q     | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | pEC <sub>50</sub> | PF (°C) | LCMS (MH <sup>+</sup> ) |
|-----------------|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|-------------------|---------|-------------------------|
| b-12            | HO--- |                |                |                |                | 5,65              |         | 440                     |
| b-13            | HO--- |                |                |                |                | 5,45              |         | 389                     |
| b-14            | HO--- |                |                |                |                | 4                 |         | 474                     |
| b-15            | HO--- |                |                |                |                | 4                 |         | 432                     |
| a-12            |       |                |                |                |                | 7,9               |         | 460                     |
| a-13            |       |                |                |                |                | 6,7               |         | 470-474                 |
| a-14            |       |                |                |                |                | 5,8               |         | 416                     |

Continuação...

|      |  |  |  |  |      |     |     |
|------|--|--|--|--|------|-----|-----|
| a-15 |  |  |  |  | 6,4  |     | 426 |
| a-16 |  |  |  |  | 7,2  |     | 430 |
| a-17 |  |  |  |  | 6,05 |     | 515 |
| a-18 |  |  |  |  | 6,25 |     | 473 |
| d-10 |  |  |  |  | 6,2  | 216 | 460 |

A linha tracejada nos radicais listados na tabela acima representa a ligação pela qual o radical liga-se ao restante da molécula.

Exemplo 4: Seleção *in vitro* em relação a atividade contra Vírus Respiratório Sincicial.

- 5 A proteção percentual contra citopatologia causada por vírus (atividade antiviral ou  $EC_{50}$ ) atingida por compostos testados e sua citotoxicidade ( $CC_{50}$ ) são ambas calculadas a partir de curvas de resposta a doses. A seletividade do efeito antiviral é representada pelo índice de seletividade (SI), calculado dividindo  $CC_{50}$  (dose citotóxica para 50% das células) por
- 10  $EC_{50}$  (atividade antiviral para 50% das células).

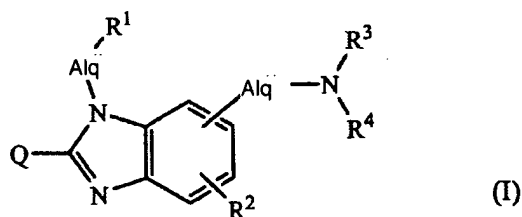
- Ensaio colorimétrico automatizado baseado em tetrazólio foram usados para determinação de  $EC_{50}$  e  $CC_{50}$  de compostos de teste. Placas plásticas de microtitulação de fundo chato e 96 poços foram enchidos com 180  $\mu$ l de Meio Basal de Eagle, suplementado com 5% de FCS (0% para FLU) e 20 mM de tampão Herpes. Subseqüentemente, soluções de estoque (7,8 x concentração final de teste) de compostos foram adicionadas em
- 15 volumes de 45  $\mu$ l a uma série de poços em triplicata de modo a permitir avaliação simultânea de seus efeitos em células infectadas com vírus e células simuladamente infectadas. Cinco diluições cinco vezes foram efetuadas diretamente nas placas de microtitulação utilizando um sistema robótico. Controles de vírus não-tratados e controles de células HeLa foram incluídos em cada teste. Aproximadamente 100 TCID<sub>50</sub> de Vírus Respiratório Sincicial foram adicionados a duas das três filas em um volume de 50  $\mu$ l. O mesmo volume de meio foi adicionado à terceira fila para medir a citotoxicidade dos
- 20 compostos nas mesmas concentrações que aquelas usadas para medir a atividade antiviral. Após duas horas de incubação, uma suspensão ( $4 \times 10^5$  células/ml) de células HeLa foi adicionada em todos os poços em um volume de 50  $\mu$ l. As culturas foram incubadas a 37°C em uma atmosfera de 5% de CO<sub>2</sub>. Sete dias após infecção, a citotoxicidade e atividade antiviral foram e-
- 25 xaminadas espectrofotometricamente. Em cada poço da placa de microtitulação, 25  $\mu$ l de uma solução de MTT (brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio) foram adicionados. As placas foram adicionalmente in-
- 30

cubadas a 37°C por 2 horas, após o que o meio foi removido de cada poço. Solubilização dos cristais de formazan foi obtida mediante adição de 100 µl de 2-propanol. Dissolução completa dos cristais de formazan foi obtida após as placas terem sido colocadas sobre um agitador de placa por 10 min. Finalmente, as absorbâncias foram lidas em um fotômetro de oito canais controlado por computador (*Multiskan MCC, Flow Laboratories*) em dois comprimentos de onda (540 e 690 nm). A absorbância medida a 690 nm foi automaticamente subtraída da absorbância a 540 nm, de modo a eliminar os efeitos de absorção não-específica.

Os resultados desse teste são listados na tabela acima.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto que apresenta a fórmula



um sal de adição ou forma estereoquimicamente isomérica desse composto, em que

5 Q é hidróxi, C<sub>1-6</sub>alquilóxi, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilamino, C<sub>1-6</sub>alquiloxicarbonilamino, carboxila,

C<sub>1-6</sub>alquiloxicarbonila, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonila, ciano, aminocarbonila, mono- ou di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminocarbonila, polialoC<sub>1-6</sub>alquila;

cada Alq independentemente representa C<sub>1-6</sub>alcanodiíla;

10 R<sup>1</sup> é Ar<sup>2</sup> ou um heterociclo monocíclico ou bicíclico selecionado de piperidinila,

piperazinila, morfonila, tiomorfolinila, piridila, pirazinila, piridazinila, pirimidinila, furanila, tetraidrofurana, tienila, pirrolila, tiazolila, oxazolila, imidazolila, isotiazolila, pirazolila, isoxazolila, oxadiazolila, quinolinila, quinoxalinila, ben-

15 zofuranila, benzotienila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzotiazolila, piridopiridila, naftiridinila, 1H-imidazo[4,5-b]piridinila, 3H-imidazo[4,5-b]piridinila, imidazo[1,2-a]piridinila e 2,3-diidro-1,4-dioxino[2,3-b]piridila; em que cada um desses heterociclos monocíclicos ou bicíclicos poderá opcionalmente ser substituído por 1, 2 ou 3 substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, ciano, carboxila, C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>1-6</sub>alquilóxi, C<sub>1-6</sub>alquiltio, C<sub>1-6</sub>alquilóxiC<sub>1-6</sub>alquila, hidróxiC<sub>1-6</sub>alquila, mono- ou di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino, mono- ou di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminoC<sub>1-6</sub>alquila, polialoC<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilamino, C<sub>1-6</sub>alquiloxicarbonila, aminocarbonila, mono- e diC<sub>1-6</sub>alquilaminocarbonila;

25 R<sup>2</sup> é hidrogênio ou C<sub>1-6</sub>alquila;

R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup>, independentemente um do outro, são hidrogênio, C<sub>1-6</sub>alquila, Ar<sup>2</sup>, Ar<sup>2</sup>C<sub>1-6</sub>alquila,

C<sub>1-6</sub>alquilcarbonila, Ar<sup>2</sup>carbonila, Ar<sup>2</sup>C<sub>1-6</sub>alquilcarbonila,

C<sub>1-6</sub>alquilsulfonila, aminossulfonila, Ar<sup>1</sup>sulfonila, Ar<sup>1</sup>C<sub>1-6</sub>alquilsulfonila, C<sub>1-6</sub>alquilóxiC<sub>1-6</sub>alquila, aminoC<sub>1-6</sub>alquila, mono- ou di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminoC<sub>1-6</sub>alquila, hidróxiC<sub>1-6</sub>alquila, aminocarbonilC<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>1-6</sub>alquiloxicarbonilC<sub>1-6</sub>alquila, hidroxycarbonilC<sub>1-6</sub>alquila, aminossulfonilC<sub>1-6</sub>alquila, Het, Het-C<sub>1-6</sub>alquila, Het-carbonila, Het-sulfonila, Het-C<sub>1-6</sub>alquilsulfonila e Het-C<sub>1-6</sub>alquilcarbonila;

Ar<sup>1</sup> é fenila ou fenila substituída por um ou mais, tais como 2, 3 ou 4, substituintes

selecionados de halo, hidróxi, C<sub>1-6</sub>alquila, hidróxiC<sub>1-6</sub>alquila, polialoC<sub>1-6</sub>alquila e C<sub>1-6</sub>alquilóxi;

Ar<sup>2</sup> é fenila ou fenila substituída por 1 ou mais, tais como 2, 3, 4 ou 5, substituintes

selecionados de halo, ciano, C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>2-6</sub>alquenila, C<sub>2-6</sub>alquinila, cianoC<sub>1-6</sub>alquila, cianoC<sub>2-6</sub>alquenila, cianoC<sub>2-6</sub>alquinila, Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>1</sup>C<sub>1-6</sub>alquila, R<sup>5b</sup>-O-, R<sup>5b</sup>-S-, -N(R<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>), polialoC<sub>1-6</sub>alquila, polialoC<sub>1-6</sub>alquilóxi, R<sup>6</sup>-C(=O)-, R<sup>5b</sup>-O-C(=O)-, N(R<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>-C(=O)-, N(R<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>)-sulfonila, R<sup>5b</sup>-O-C<sub>1-6</sub>alquila, R<sup>5b</sup>-S-C<sub>1-6</sub>alquila, R<sup>6</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>alquila, N(R<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>)-C<sub>1-6</sub>alquila, R<sup>6</sup>-C(=O)-C<sub>1-6</sub>alquila, R<sup>5b</sup>-O-C(=O)-C<sub>1-6</sub>alquila, N(R<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>)-C(=O)-C<sub>1-6</sub>alquila, R<sup>6</sup>-C(=O)-NR<sup>5b</sup>-, R<sup>6</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-amino, R<sup>6</sup>-C(=O)-O-, R<sup>6</sup>-C(=O)-R<sup>5b</sup>-C<sub>1-6</sub>alquila, R<sup>6</sup>-C(=O)-O-C<sub>1-6</sub>alquila;

R<sup>5a</sup> é hidrogênio, C<sub>1-6</sub>alquila, Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>1</sup>C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonila, Ar<sup>1</sup>carbonila, Ar<sup>1</sup>C<sub>1-6</sub>alquilcarbonila, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonila, Ar<sup>1</sup>sulfonila, Ar<sup>1</sup>C<sub>1-6</sub>alquilsulfonila, C<sub>1-6</sub>alquilóxiC<sub>1-6</sub>alquila, aminoC<sub>1-6</sub>alquila, mono- ou di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminoC<sub>1-6</sub>alquila, hidróxiC<sub>1-6</sub>alquila, Het, Het-C<sub>1-6</sub>alquila, Het-carbonila, Het-sulfonila, Het-C<sub>1-6</sub>alquilcarbonila;

R<sup>5b</sup> é hidrogênio, C<sub>1-6</sub>alquila, Ar<sup>1</sup> ou Ar<sup>1</sup>C<sub>1-6</sub>alquila;

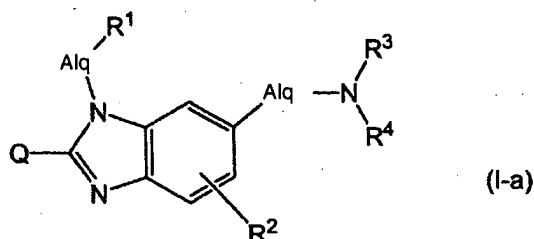
R<sup>6</sup> é C<sub>1-6</sub>alquila, Ar<sup>1</sup> ou Ar<sup>1</sup>C<sub>1-6</sub>alquila;

Het é um heterociclo que é selecionado de tetraidrofurânila, tetraidrotienila, pirrolidinila,

pirrolidinonila, furânila, tienila, pirrolila, tiazolila, oxazolila, imidazolila, isotiazolila, pirazolila, isoxazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, piperidinila, homopipe-

ridinila, piperazinila, mofolinila, pirídila, pirazinila, piridazinila, pirimidinila, tetráidroquinolinila, quinolinila, isoquinolinila, benzodioxanila, benzodioxolila, indolinila, indolila; cada um desses heterociclos poderá opcionalmente ser substituído por oxo, amino,  $Ar^1$ ,  $C_{1-6}$ alquila, amino $C_{1-6}$ alquila,  $Ar^1C_{1-6}$ alquila, mono- ou di( $C_{1-6}$ alquil)amino $C_{1-6}$ alquila, mono- ou di( $C_{1-6}$ alquil)amino, hidróxi $C_{1-6}$ alquila,  $C_{1-6}$ alcóxi $C_{1-6}$ alquila, ciano $C_{1-6}$ alquila, aminocarbonil- $C_{1-6}$ alquila, mono- ou di( $C_{1-6}$ alquil)aminocarbonil- $C_{1-6}$ alquila, carboxil- $C_{1-6}$ alquila,  $C_{1-6}$ alcoxicarbonil- $C_{1-6}$ alquila.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, no qual o composto apresenta a fórmula (I-a):



em que Q,  $R^1$ , Alq e  $R^2$ ,  $R^3$  e  $R^4$  são como definidos na reivindicação 1.

3. Composto, de acordo com as reivindicações 1-2, no qual  $R^1$  é piridila substituída por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em hidróxi,  $C_{1-6}$ alquila, halo,  $C_{1-6}$ alquilóxi,  $Ar^1C_{1-6}$ alquilóxi e ( $C_{1-6}$ alquilóxi) $C_{1-6}$ alquilóxi.

4. Composto, de acordo com qualquer das reivindicações 1-3, no qual cada Alq é metileno.

5. Composto, de acordo com qualquer das reivindicações 1-4, no qual  $R^2$  é hidrogênio.

6. Composto, de acordo com qualquer das reivindicações 1-5, no qual  $R^3$  é hidrogênio, hidróxi $C_{1-6}$ alquila, aminocarbonil $C_{1-6}$ alquila, mono- e di( $C_{1-6}$ alquil)aminocarbonil- $C_{1-6}$ alquila.

7. Composto, de acordo com qualquer das reivindicações 1-6, no qual  $R^4$  é  $Ar^2$ .

8. Composto, de acordo com qualquer das reivindicações 1-7, no qual Q é hidróxi,  $C_{1-6}$ alquilóxi,  $C_{1-6}$ alquilcarbonilamino, carboxila, aminocarbonila, mono- ou di( $C_{1-6}$ alquil)aminocarbonila.

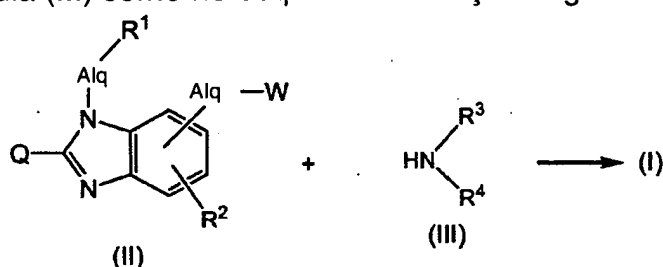
9. Composição farmacêutica que compreende um veículo farma-

ceuticamente aceitável e, como ingrediente ativo, uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer das reivindicações 1 a 8.

10. Composto, de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 8, para uso como medicamento.

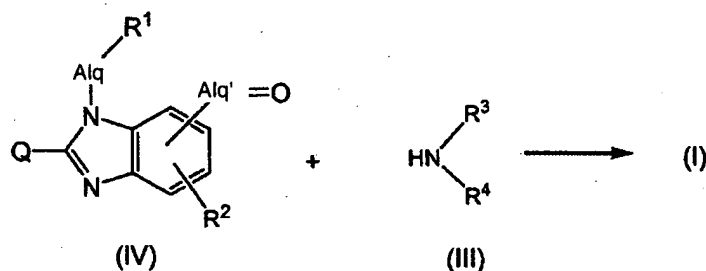
11. Processo para preparação de um composto como definido em qualquer das reivindicações 1 a 8, processo este que compreende:

(a) reagir um derivado de benzimidazol de fórmula (II) com uma amina de fórmula (III) como no esquema de reação seguinte:



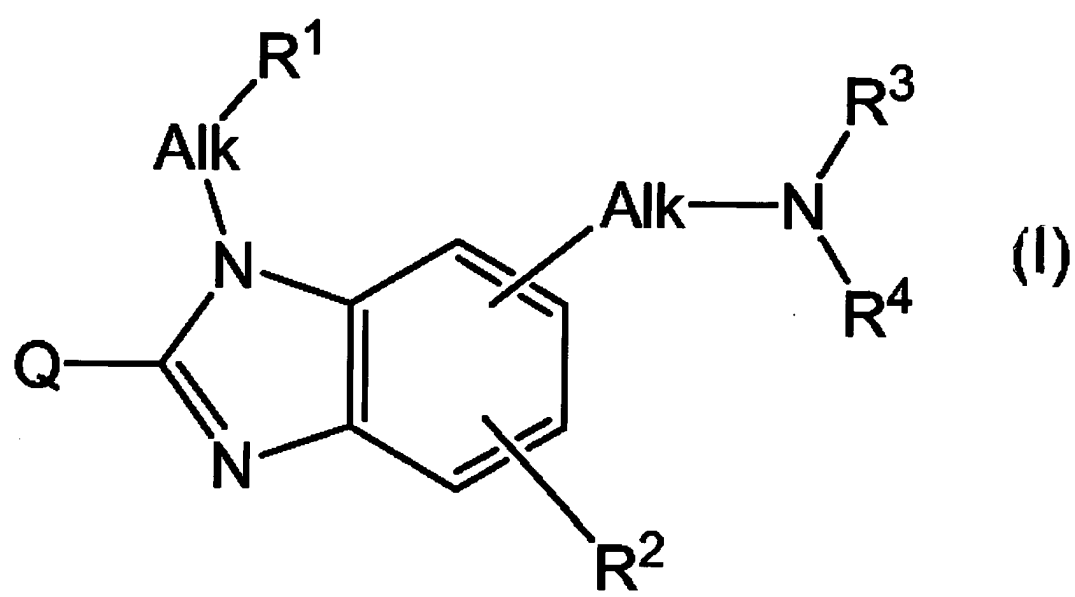
10 em que W é um grupo de saída apropriado;

(b) conduzir um processo de aminação redutora partindo de um aldeído ou cetona de fórmula (IV) em que Alq' tem o mesmo significado do radical Alq, mas carece de um átomo de hidrogênio, intermediário (IV) este que é reagido com a amina (III) na presença de um agente redutor tal:



15 em que nos esquemas acima Q, Alq, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> têm os mesmos significados definidos em qualquer das reivindicações 1 a 8 acima;

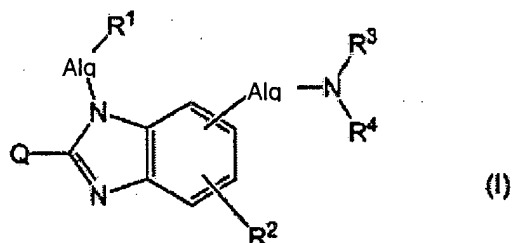
(c) converter um composto de fórmula (I) em sua forma de sal mediante tratamento com uma base ou ácido, ou, contrariamente, converter uma forma de sal de um composto de fórmula (I) em sua forma livre por meio de tratamento com um ácido ou base.



## RESUMO

Patente de Invenção: "BENZIMIDAZÓIS 2-SUBSTITUÍDOS"

A presente invenção refere-se a inibidores de replicação de (RSV) de fórmula (I),



- 5 aos sais de adição e formas estereoquimicamente isoméricas desses inibidores, em que Q é hidrogênio, C<sub>1-6</sub>alquila opcionalmente substituída por um heterociclo ou Q é C<sub>1-6</sub>alquila substituída tanto por -OR<sup>4</sup> quanto por um heterociclo; em que esse heterociclo é oxazolidina, tiazolidina, 1-oxo-tiazolidina, 1,1-dioxotiazolidina, morfolina, tiomorfolinila, 1-oxo-tiomorfolinila, 1,1-dioxotiomorfolinila, hexaidroxazepina, hexaidro-tiazepina, 1-oxo-hexaidrotiazepina, 1,1-dioxo-hexaidrotiazepina, pirrolidina, piperidina, homopiperidina, piperazina; heterociclo este que poderá ser substituído por 1-2
- 10 substituintes; cada Alq é C<sub>1-6</sub>alcanodila; R<sup>1</sup> é Ar<sup>2</sup> ou piperidinila, piperazinila, morfonila, tiomorfolinila, piridila, pirazinila, piridazinila, pirimidinila, furanila, tetraidrofurana, tienila, pirrolila, tiazolila, oxazolila, imidazolila, isotiazolila, pirazolila, isoxazolila, oxadiazolila, quinolinila, quinoxalinila, benzofuranila, benzotienila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzotiazolila, piridopiridila, naftiridinila, 1H-imidazo[4,5-b]piridinila, 3H-imidazo[4,5-b]piridinila, imidazo[1,2-a]piridinila ou 2,3-diidro-1,4-dioxino[2,3-b]piridila; R<sup>3</sup> é hidróxiC<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>1-</sub>
- 20 <sub>6</sub>alcóxiC<sub>1-6</sub>alquila, cianoC<sub>1-6</sub>alquila, aminocarbonil-C<sub>1-6</sub>alquila, mono- ou di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminocarbonil-C<sub>1-6</sub>alquila, carboxil-C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>1-6</sub>alcoxycarbonil-C<sub>1-6</sub>alquila; R<sup>2</sup> é hidrogênio ou C<sub>1-6</sub>alquila; R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são hidrogênio, C<sub>1-6</sub>alquila, Ar<sup>2</sup>, Ar<sup>2</sup>C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonila, Ar<sup>2</sup>carbonila, Ar<sup>2</sup>C<sub>1-6</sub>alquilcarbonila, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonila, aminossulfonila, Ar<sup>1</sup>sulfonila, Ar<sup>1</sup>C<sub>1-6</sub>alquilsulfonila, C<sub>1-</sub>
- 25 <sub>6</sub>alquilóxiC<sub>1-6</sub>alquila, aminoC<sub>1-6</sub>alquila, mono- ou di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminoC<sub>1-6</sub>alquila, hidróxiC<sub>1-6</sub>alquila, aminocarbonilC<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>1-6</sub>alquiloxycarbonilC<sub>1-6</sub>alquila, hidroxycarbonilC<sub>1-6</sub>alquila, aminossulfonilC<sub>1-6</sub>alquila, Het,

Het-C<sub>1-6</sub>alquila, Het-carbonila, Het-sulfonila, Het-C<sub>1-6</sub>alquilsulfonila e Het-C<sub>1-6</sub>alquilcarbonila; Het é um heterociclo opcionalmente substituído; composições farmacêuticas que contêm compostos (I) e processos para preparação de compostos (I).