

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2002.06.11	(73) Titular(es): JANSSEN PHARMACEUTICA NV TURNHOUTSEBAAN 30 B-2340 BEERSE BE
(30) Prioridade(s): 2001.06.12 EP 01202260	
(43) Data de publicação do pedido: 2004.03.31	(72) Inventor(es): FRANS EDUARD JANSSENS BE JOSEPH ELISABETH LEENAERTS BE KOENRAAD ARTHUR VAN ROSSEM BE MANUEL JESUS ALCAZAR-VACA ES PEDRO MARTINEZ-JIMENEZ ES
(45) Data e BPI da concessão: 2014.03.26 110/2014	(74) Mandatário: NUNO MIGUEL OLIVEIRA LOURENÇO RUA CASTILHO, Nº 50 - 9º 1269-163 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **NOVOS DERIVADOS DE IMIDAZOLE TETRACÍCLICOS SUBSTITUIDOS, PROCESSOS PARA A SUA PREPARAÇÃO, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE AS COMPREENDEM E A SUA UTILIZAÇÃO COMO UM FÁRMACO**

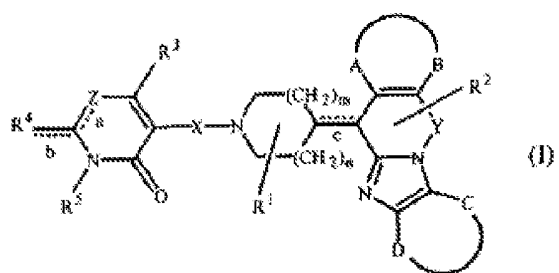
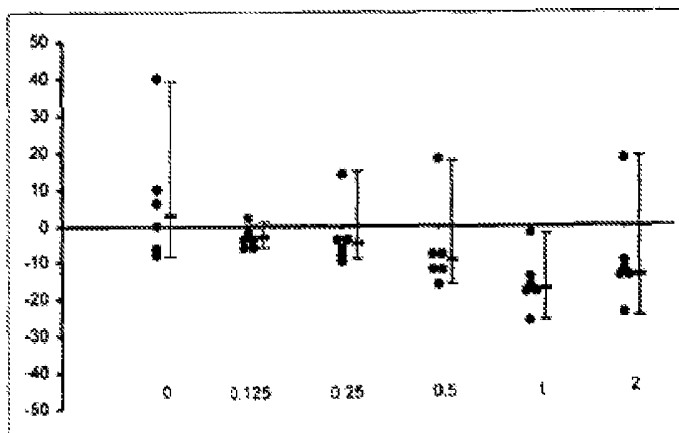
(57) Resumo:

A INVENÇÃO REFERE-SE A NOVOS DERIVADOS DE IMIDAZOLE TETRACÍCLICOS SUBSTITUÍDOS ÚTEIS PARA O TRATAMENTO DE PRESSÃO INTRACRANIANA ELEVADA (ICP) E/OU ISQUÉMIA SECUNDÁRIA, EM PARTICULAR CAUSADA POR LESÃO CRANIOENCEFÁLICA, MAIS EM PARTICULAR CAUSADA POR LESÃO CRANIOENCEFÁLICA TRAUMÁTICA (TBI) E NÃO-TRAUMÁTICA, PROCESSOS PARA A SUA PREPARAÇÃO, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE AS COMPREENDEM E A SUA UTILIZAÇÃO COMO FÁRMACO. OS NOVOS COMPOSTOS COMPREENDEM COMPOSTOS DE ACORDO COM A FÓRMULA GERAL (I), OS SAIS DE ADIÇÃO DE ÁCIDO OU DE BASE DESTES FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS, AS FORMAS ESTEREOQUIMICAMENTE ISOMÉRICAS DESTES E A FORMA N-ÓXIDO DESTES. EM PARTICULAR O COMPOSTO PREFERIDO É 3-[2-[4-(11,12-DIHDRO-6H-BENZIMIDAZO[2,1-B][3]BENZAZEPIN-6-IL)-2-(FENILMETIL)-1-PIPERIDINIL]ETIL]-2,10-DIMETIL PIRIMIDO[1,2-A]BENZIMIDAZOL-4(10H)-ONA, OS SAIS DE ADIÇÃO DE ÁCIDO OU DE BASE DESTE FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS, AS FORMAS ESTEREOQUIMICAMENTE ISOMÉRICAS DESTE E A FORMA N-ÓXIDO DESTE.

RESUMO

"NOVOS DERIVADOS DE IMIDAZOLE TETRACÍCLICOS SUBSTITUÍDOS, PROCESSOS PARA A SUA PREPARAÇÃO, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE AS COMPREENDEM E A SUA UTILIZAÇÃO COMO UM FÁRMACO"

A invenção refere-se a novos derivados de imidazole tetracíclicos substituídos úteis para o tratamento de pressão intracraniana elevada (ICP) e/ou isquemia secundária, em particular causada por lesão cranioencefálica, mais em particular causada por lesão cranioencefálica traumática (TBI) e não-traumática, processos para a sua preparação, composições farmacêuticas que as compreendem e a sua utilização como fármaco. Os novos compostos compreendem compostos de acordo com a fórmula geral (I), os sais de adição de ácido ou de base destes farmacêuticamente aceitáveis, as formas estereoquimicamente isoméricas destes e a forma *N*-óxido destes. Em particular o composto preferido é 3-[2-[4-(11,12-dihidro-6*H*-benzimidazo[2,1-*b*][3]benzazepin-6-il)-2-(fenilmetil)-1-piperidinil]etil]-2,10-dimetil pirimido[1,2-*a*]benzimidazol-4(10*H*)-ona, os sais de adição de ácido ou de base deste farmacêuticamente aceitáveis, as formas estereoquimicamente isoméricas deste e a forma *N*-óxido deste.



DESCRIÇÃO

"NOVOS DERIVADOS DE IMIDAZOLE TETRACÍCLICOS SUBSTITUÍDOS, PROCESSOS PARA A SUA PREPARAÇÃO, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE AS COMPREENDEM E A SUA UTILIZAÇÃO COMO UM FÁRMACO"

Descrição

A invenção refere-se a novos derivados de imidazole tetracíclicos substituídos úteis para o tratamento de pressão intracraniana elevada (ICP) e/ou isquemia secundária, em particular causada por lesão cranioencefálica, mais em particular causada por lesão cranioencefálica traumática (TBI) e não-traumática, processos para a sua preparação, composições farmacêuticas que as compreendem e a sua utilização como fármaco.

TBI é um problema significativo em países desenvolvidos. Nos EUA cada ano cerca de 500.000 lesões cranioencefálicas são suficientemente graves requerendo hospitalização. A mortalidade é elevada e aproximadamente 80.000 destes doentes com TBI enfrentam uma perda de função debilitante para toda a vida, 5.000 desenvolvem epilepsia e 2.000 vivem num estado vegetativo persistente. TBI é a causa principal de morte e incapacidade em jovens adultos hoje em dia com um custo estimado em 1989 de mais de \$25 mil milhões por ano.

A lesão irreversível primária após traumatismo cranioencefálico inclui hemorragia, contusão, necrose neuronal e lesão axonal difusa. Esta lesão, juntamente com possível depressão cardiovascular e respiratória, pode induzir características secundárias agudas incluindo edema (vasogénico e/ou celular), hemorragia secundária,

alterações do volume sanguíneo cerebral (CBV), autorregulação alterada do fluxo sanguíneo cerebral (CBF) e isquémia. Edema, hemorragia e um aumento do CBV irá aumentar o volume cerebral total e conseqüentemente a pressão intracraniana (ICP). Isto por seu lado pode levar à progressão adicional de isquémia, enfarte, e, em casos graves, herniação do tronco cerebral com possível depressão respiratória aguda e morte. O tratamento na TBI deve por isso ser direcionada para a interrupção da cascada patológica e a redução do volume cerebral e ICP. A prevenção de um aumento secundário que implique risco de vida da ICP, que frequentemente ocorre p.ex. na fase pós-aguda após o traumatismo ou após ressuscitação cardíaca, é também um alvo para o tratamento farmacológico.

Atualmente, as ferramentas clínicas para a redução de ICP são limitadas. O tratamento padrão inclui drenagem cirúrgica dos ventrículos, gestão da pressão sanguínea, infusão de manitol, hiperventilação e tratamento com barbitúricos em doses elevadas. Os efeitos secundários dos tratamentos não-cirúrgicos incluem isquémia cerebral, efeitos *rebound* de ICP e um risco aumentado de infeções bacterianas e sépsis. Também, vários compostos com diferentes mecanismos de ação (p.ex. antagonismo da bradiquinina, antagonismo do cálcio, inibição do stress oxidativo, bloqueio do recetor do glutamato e anti-epilepsia) foram testados em ensaios clínicos de fase II e III ou estão ainda em investigação (com foco no resultado, não na ICP). Até à data não foi aprovado nenhum composto para o tratamento agudo de pressão intracraniana (K.K. Jain, Capítulo 4: "Neuroprotection in Acute Trauma, 'Neuroprotection in CNS Disorders: Commercial Opportunities'". Um relatório da Jain PharmaBiotech: 65-73, 2000). Obviamente, existe uma necessidade de fármacos e/ou tratamentos para o tratamento da pressão intracraniana

elevada (ICP) e/ou isquemia secundária, em particular causada por lesão cranioencefálica, mais em particular causada por lesão cranioencefálica traumática (TBI).

O objetivo da presente invenção é pôr à disposição novos derivados de imidazole tetracíclicos substituídos com a capacidade de reduzir de forma aguda uma pressão intracraniana criticamente elevada (ICP) e desta forma prevenir p.ex. isquemia secundária causada por lesão cranioencefálica.

WO 88/05306 ("The General Hospital Corporation") divulga o tratamento de disfunções do volume do fluido craniano tal como edema, hidrocefalia ou glaucoma num indivíduo, com compostos que são interativos com os recetores da atriopeptina, ou outros ativadores da guanilato ciclase contendo azoto, ou compostos que são inibidores da fosfodiesterase.

WO 92/06981 ("Schering Corporation") divulga derivados de imidazo-benzazepina tricíclicos substituídos e da imidazopiridoazepina com atividade antialérgica e/ou anti-inflamatória; os compostos possuem propriedades antagonistas da PAF e são úteis para o tratamento de doenças quando PAF é um fator na doença, tal como p.ex. edema.

WO 92/22551 (Janssen Pharmaceutica) divulga derivados de imidazo-[2,1-b][3]benzazepina tricíclicos substituídos com uma atividade antialérgica/anti-histamínica favorável.

WO 92/22553 (Janssen Pharmaceutica) divulga derivados de imidazo[1,2-a](pirrolo, tieno ou furano)[3,2-d]azepina tricíclicos substituídos com uma atividade antialérgica/anti-histamínica favorável.

WO 94/13671 (Janssen Pharmaceutica) divulga derivados de triazolobenzazepina tricíclicos substituídos com atividade antialérgica/anti-histamínica.

WO 94/13680 (Janssen Pharmaceutica) divulga derivados de imidazo[1,2-a](pirrolo, tieno ou furano)[3,2-d]azepina tricíclicos substituídos com uma atividade antialérgica/anti-histamínica favorável.

WO 94/13681 (Janssen Pharmaceutica) divulga derivados de triazolo(pirrolo, tieno ou furano)azepina tricíclicos substituídos com atividade antialérgica/anti-histamínica favorável.

WO 95/02600 (Janssen Pharmaceutica) divulga imidazoazepinas tricíclicas substituídas com propriedades antialérgicas favoráveis.

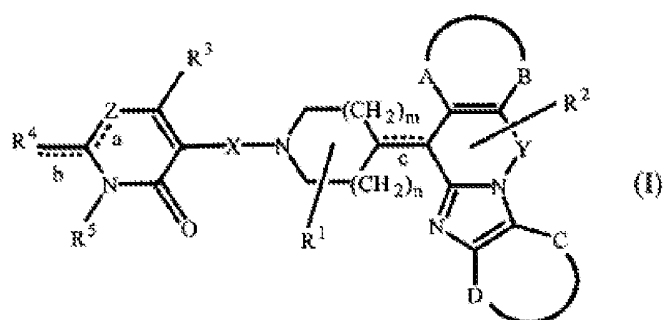
WO97/24356 (Janssen Pharmaceutica) divulga derivados de 1-(1,2-disubstituído piperidinil)-4(imidazole fusionado)-piperidina para utilização como antagonistas da substância-P. WO 97/34897 (Janssen Pharmaceutica) divulga derivados de imidazole fusionado tricíclicos substituídos como moduladores de resistência a múltiplos fármacos.

WO 99/13871 ((Janssen Pharmaceutica) fusionou derivados de imidazole para melhorar a biodisponibilidade oral de agentes farmacêuticos.

Eur. J. Med. Chem., vol. 32, p. 687 (1997) discute novas vias de investigação na isquemia cardíaca e dá uma lista não exaustiva de estruturas sob investigação incluindo alguns inibidores PDE.

Nenhuma das publicações anteriores divulga os compostos de acordo com a presente invenção e a sua utilização para diminuir de forma aguda uma pressão intracraniana criticamente elevada (ICP).

A presente invenção refere-se a novos derivados de imidazole tetracíclicos substituídos de acordo com a Fórmula geral (I)



os sais de adição de ácido ou de base deste farmacologicamente aceitáveis, as formas estereoquimicamente isoméricas deste e a forma *N*-óxido deste, em que:

m é 1 ;

n é 1 ;

a , b , c independentemente são uma ligação simples ou uma dupla;

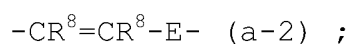
X é um radical C_{1-5} alcanodiil bivalente em que um ou mais grupos $-CH_2-$ podem ser opcionalmente substituídos por $-CO-$, ou $-NR^7-$; em que R^7 é alquilcarbonil

Y é $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ ou $-CH=CH-$;

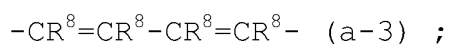
Z é N , em cujo caso a é uma ligação dupla e b é uma ligação simples, ou é NR^7 em cujo caso a é uma ligação simples e R^7 é seleccionado do grupo alquil, piridinilalquil, fenilalquil e pirazinilalquil ;

R^1 , R^2 independentemente são hidrogénio, alquil, benzil, naftilmetil, isoindolil e fenil ;

-A-B- independentemente é um radical bivalente com a fórmula



ou

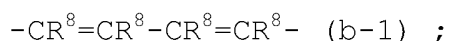


em que

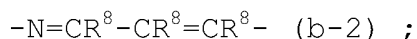
R^8 é hidrogénio;

E é um radical bivalente com a fórmula -S- ou $-NR^7-$ em que R^7 é alquil;

-C-D- independentemente é um radical bivalente com a fórmula



ou

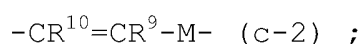
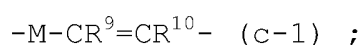


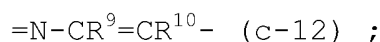
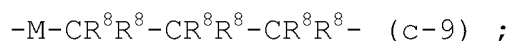
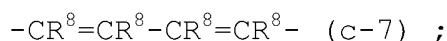
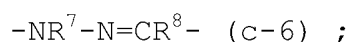
em que R é hidrogénio;

R^3 é alquil ou oxo ;

R^4 é amino, alquilamino, piridinilalquilamino, fenilcarbonilamino, alquilaminocarbonilamino ou alquiloalquilamino ;

R^5 é alquil; ou R^4 e R^5 em conjunto podem formar um radical com a Fórmula





em que

R^7 é alquil, benzil, piridinilalquil, alquiloalquil, alquiloalquil, pirazinilalquil, alquiloalquiloalquil, mono- ou dialquilaminoalquil, alquiloalquiloalquil, alquiloalquiloalquil, hidroxialquil, isoindol-1,3-dionil, aminocarbonilalquil, hidroxialquiloalquil, alquilcarbonilalquil; aminoalquil, alquilcarbonilalquil ou alquiloalquil;

R^8 é hidrogénio, alquil, halo ou haloalquil;

R^9 , R^{10} independentemente são hidrogénio, alquil, halo ou haloalquil;

ou R^9 e R^{10} em conjunto podem formar um radical com a fórmula $-CR^8=CR^8-CR^8=CR^8-$ em que R^8 é hidrogénio; e

M é um radical bivalente com a fórmula $-O-$, $-S-$ ou $-NR^7-$, em que R^7 é alquil.

No âmbito deste requerimento, alquil é um radical hidrocarboneto saturado linear ou ramificado tendo 1 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto saturado cíclico tendo 3 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto saturado cíclico tendo 3 a 6 átomos de carbono ligados a um radical hidrocarboneto saturado linear ou ramificado tendo 1 a 6 átomos de carbono; em que cada

átomo de carbono pode ser opcionalmente substituído por um ou mais radicais halo, hidroxí, alquiloxi ou oxo. Preferivelmente, alquil é metil, etil, n-propil, n-butil, n-pentil ou ciclohexilmetil.

No âmbito deste requerimento, halo é um substituinte selecionado do grupo flúor, cloro, bromo e iodo e haloalquil é um radical hidrocarboneto saturado linear ou ramificado tendo 1 a 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto saturado cíclico tendo 3 a 6 átomos de carbono, em que um ou mais átomos de carbono são substituídos com um ou mais halo-átomos. Preferivelmente, halo é flúor ou cloro e preferivelmente, haloalquil é trifluorometil.

Mais especificamente, o composto 3-[2-[4-(11,12-dihidro-6*H*-benzimidazo [2,1-*b*][3]benzazepin-6-il)-2-(fenilmetil)-1-piperidinil]etil]-2,10-dimetil pirimido[1,2-*a*]benzimidazol-4(10*H*)-ona, os sais de adição de ácido ou de base farmacologicamente aceitáveis deste, as formas estereoquimicamente isoméricas deste e a forma *N*-óxido deste, são as mais preferidas.

Os sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis são definidos para abranger as formas de sal de adição de ácido não-tóxicas terapeuticamente ativas que os compostos de acordo com a Fórmula (I) são capazes de formar. Os ditos sais de adição de ácido podem ser obtidos por tratamento da forma base dos compostos de acordo com a Fórmula (I) com ácidos apropriados, por exemplo ácidos inorgânicos, por exemplo ácido hidrohálico, em particular ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico e ácido fosfórico; ácidos orgânicos, por exemplo ácido acético, ácido hidroxiacético, ácido propiónico, ácido láctico,

ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malônico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido ciclâmico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico e ácido pamoico.

Os compostos de acordo com a Fórmula (I) contendo protões ácidos podem também ser convertidos nas suas formas de sal de adição de base não-tóxicas terapeuticamente ativas por tratamento com bases orgânicas e inorgânicas apropriadas. Formas de sais de base apropriadas compreendem, por exemplo, os sais de amônio, os sais dos metais alcalinos e alcalino-terrosos, em particular sais de lítio, sódio, potássio, magnésio e cálcio, sais com bases orgânicas, p.ex. os sais benzatina, *N*-metil-Dglucamina, hidramina, e sais com aminoácidos, por exemplo arginina e lisina.

Por outro lado, as ditas formas de sal de adição de ácido ou base podem ser convertidas nas formas livres por tratamento com uma base ou ácido apropriado.

O termo sal de adição como utilizado no âmbito deste requerimento também compreende os solvatos que os compostos de acordo com a Fórmula (I) assim como os sais destes, são capazes de formar. Tais solvatos são, por exemplo, hidratos e alcoolatos.

Entre os sais de adição de ácido, o composto 3-[2-[4-(11,12-dihidro-6*H*-benzimidazo[2,1-*b*][3]benzazepin-6-il)-2-(fenilmetil)-1-piperidinil]etil]-2,10-dimetil pirimido[1,2-*a*]benzimidazol-4(10*H*)-ona (E)-2-butenodioato (2:3) hidrato (1:1), incluindo todas as formas estereoisoméricas deste, é o composto mais preferido.

Compostos particularmente preferidos são o enantiómero (A) [(2 α , 4 β) (A)], o enantiómero (B) [(2 α , 4 β) (A)] e uma mistura destes, dos compostos 3-[2-[4-(11,12-dihidro-6*H*-benzimidazo[2,1-*b*][3]benzazepin-6-il)-2-(fenilmetil)-1-piperidinil]etil]-2,10-dimetil pirimido[1,2-*a*]benzimidazol-4(10*H*)-ona e 3-[2-[4-(11,12-dihidro-6*H*-benzimidazo[2,1-*b*][3]benzazepin-6-il)-2-(fenilmetil)-1-piperidinil]etil]-2,10-dimetil pirimido [1,2-*a*]benzimidazol-4(10*H*)-ona (E)-2-butenodioato (2:3) hidrato (1:1).

As formas N-óxido dos compostos de acordo com a Fórmula (I) pretendem compreender aqueles compostos com a Fórmula (I) em que um ou vários átomos de azoto são oxidados para o assim chamado N-óxido, particularmente aqueles N-óxidos em que um ou mais azotos do radical piperidinil na Fórmula (1) são N-oxidados.

O termo "formas estereoquimicamente isoméricas" como aqui utilizado define todas as formas isoméricas possíveis que os compostos com a Fórmula (I) possam possuir. A não ser que de outra forma mencionado ou indicado, a designação química dos compostos indica a mistura de todas as formas estereoquimicamente isoméricas possíveis, as ditas misturas contendo todos os diastereómeros e enantiómeros da estrutura molecular básica. Mais em particular, centros estereogénicos podem ter a configuração R- ou S-; substituintes nos radicais saturados (parcialmente) cíclicos bivalentes podem ter ou a configuração cis- ou trans-. Compostos abrangendo ligações duplas podem ter uma estereoquímica E ou Z na dita ligação dupla. Formas estereoquimicamente isoméricas dos compostos com a Fórmula (I) são obviamente pretendidas serem incluídas dentro do âmbito desta invenção.

Seguindo as convenções da nomenclatura CAS, quando dois centros estereogénicos de configuração absoluta conhecida estão presentes numa molécula, é atribuído um descritor *R* ou *S* (baseado na regra de sequência Cahn-Ingold-Prelog) ao centro quiral com numeração mais baixa, o centro de referência. A configuração do segundo centro estereogénico é indicada utilizando descritores relativos [*R*^{*},*R*^{*}] ou [*R*^{*},*S*^{*}], em que *R*^{*} é sempre especificado como o centro de referência e [*R*^{*},*R*^{*}] indica centros com a mesma quiralidade e [*R*^{*},*S*^{*}] indica centros de quiralidade diferente. Por exemplo, se o centro quiral com a numeração mais baixa na molécula tem uma configuração *S* e o segundo centro é *R*, o descritor estéreo seria especificado como *S*-[*R*^{*},*S*^{*}]. Se é utilizado "α" e "β": a posição do substituinte com a prioridade mais elevada no átomo de carbono assimétrico no sistema anelar com o número anelar mais baixo, está arbitrariamente sempre na posição "α" do plano médio determinado pelo sistema anelar. A posição do substituinte com a prioridade mais elevada no outro átomo de carbono assimétrico no sistema anelar relativamente à posição do substituinte com a prioridade mais elevada no átomo de referência é denominado "α", se estiver no mesmo lado do plano médio determinado pelo sistema anelar, ou "β", se estiver no outro lado do plano médio determinado pelo sistema anelar.

Quando a ligação no *c* é uma ligação simples, compostos com a Fórmula (I) e alguns dos compostos intermediários têm pelo menos dois centros estereogénicos na sua estrutura. Quando *R*¹ é outro que não o hidrogénio, o N-anel monocíclico na Fórmula (I) tem um centro estereogénico adicional. Isto pode levar a 8 estruturas estereoquimicamente diferentes.

Os compostos com a Fórmula (I) preparados como nos processos descritos abaixo podem ser sintetizados na forma de misturas racémicas de enantiómeros que podem ser separados uns dos outros seguindo procedimentos de resolução conhecidas na técnica. Os compostos racémicos com a Fórmula (I) podem ser convertidos nas formas de sal diastereomérico correspondente através da reação com um ácido quiral apropriado. As ditas formas de sal diastereomérico são subseqüentemente separadas, por exemplo, através de cristalização seletiva ou fracionada e os enantiómeros são libertados daí através de álcali. Uma forma alternativa de separar formas enantioméricas dos compostos com a Fórmula (I) envolve cromatografia líquida utilizando uma fase estacionária quiral. As ditas formas estereoquimicamente isoméricas puras podem também ser derivadas das formas estereoquimicamente isoméricas puras correspondentes das matérias-primas apropriadas, desde que a reação ocorra estereoespecificamente. Preferivelmente se é desejado um estereoisómero específico, o dito composto será sintetizado através de métodos estereoespecíficos de preparação. Estes métodos irão empregar vantajosamente matérias-primas enantiomericamente puras.

Alguns dos compostos com a Fórmula (I) podem também existir na sua forma tautomérica. Tais formas embora não especificamente indicadas na fórmula acima são pretendidas estarem incluídas no âmbito da presente invenção. Por exemplo, compostos com a Fórmula (I) em que R^5 é H podem existir na sua forma tautomérica correspondente. Compostos de acordo com a invenção tendo um grupo amino podem ser derivados com uma cetona ou um aldeído tal como formaldeído para formar uma base de Mannich. Esta base irá hidrolisar com cinéticas de primeira ordem em solução aquosa.

Os compostos de acordo com a invenção foram surpreendentemente mostrados serem apropriados para o tratamento de pressão intracraniana elevada (ICP), em particular ICP criticamente elevada e/ou isquemia secundária, em particular causada por lesão cranioencefálica, mais em particular ou causada por lesão cranioencefálica traumática (TBI) ou lesão cranioencefálica não-traumática, p.ex. através de acidente vascular cerebral ou lesão pelo frio. A presente invenção assim também se refere a compostos com a Fórmula (I) como aqui acima definidos, os sais de adição de ácido ou base farmacologicamente aceitáveis destes, as formas estereoquimicamente isoméricas destes e a forma N-óxido destes, para utilização como um fármaco.

Estudos *in vivo* podem ser utilizados para avaliar a atividade dos presentes compostos. Para este efeito, foi desenvolvido um modelo de rato clinicamente relevante para a lesão cranioencefálica traumática (modelo-Lesão Cranioencefálica Fechada) e utilizado para testar os compostos de acordo com a invenção (K. Engelborghs *et al.*, "Temporal changes in intracranial pressure in a modified experimental model of closed head injury", *J. Neurosurg.* 89: 796-806, 1998 ; K. van Rossem *et al.*, "Brain oxygenation after experimental closed head injury", *Adv. Exp. Med. Biol.* 471: 209-215, 1999 ; K. Engelborghs *et al.*, "Impaired autoregulation of cerebral blood flow in an experimental model of traumatic brain injury", *J. Neurotrauma*, 17(8): 667-677, 2000). Num estudo foi induzido hipertensão intracraniana através de uma lesão pelo frio cortical em coelhos.

A invenção também se refere a uma composição compreendendo um veículo farmacologicamente aceitável e, como princípio

ativo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a invenção. Os compostos de acordo com a invenção podem ser formulados em várias formas farmacêuticas para fins de administração. Como composições apropriadas podem ser citadas todas as composições usualmente empregues para fármacos administrados sistemicamente. Para preparar as composições farmacêuticas desta invenção, uma quantidade eficaz do composto específico, opcionalmente sob a forma de sal de adição, como o princípio ativo é combinada numa mistura profunda com um veículo farmacêuticamente aceitável, cujo veículo pode tomar uma grande variedade de formas dependendo da forma de preparação desejada para administração. Estas composições farmacêuticas são desejáveis sob a forma de dose unitária apropriada, em particular, para administração oral ou através de injeção parentérica. Por exemplo, na preparação das composições sob a forma de dose oral, pode ser empregue qualquer meio farmacêutico usual tal como, por exemplo, água, glicóis, óleos, álcoois e semelhantes no caso de preparações líquidas orais tal como suspensões, xaropes, elixires, emulsões e soluções; ou veículos sólidos tal como amidos, açúcares, caulino, diluentes, lubrificantes, aglutinantes, agentes desintegrantes e semelhantes no caso de pós, pílulas, cápsulas e comprimidos. Devido à sua facilidade de administração, comprimidos e cápsulas representam as formas de unidade de dose orais mais vantajosas, caso em que são obviamente empregues veículos farmacêuticos sólidos. Para composições parentéricas, o veículo irá usualmente compreender água estéril, pelo menos em grande parte, embora possam ser incluídos outros ingredientes, por exemplo, para ajudar a solubilidade. Soluções injetáveis, por exemplo, podem ser preparadas em que o veículo compreende solução salina, solução de glucose ou uma mistura de solução salina e glucose. Suspensões injetáveis podem também ser preparadas

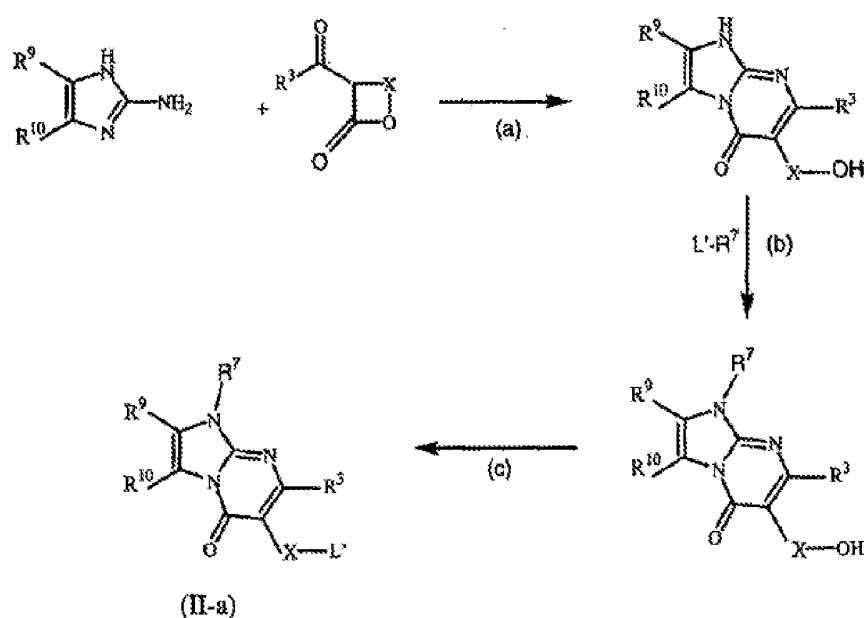
em cujo caso podem ser empregues veículos líquidos apropriados, agentes de suspensão e semelhantes. Também incluído estão preparações em forma sólida que se pretende serem convertidas, pouco antes da utilização, em preparações em forma líquida.

É especialmente vantajoso formular as composições farmacêuticas supracitadas sob a forma de unidade de dose para facilidade de administração e uniformidade da dosagem. Forma de unidade de dose como aqui utilizado refere-se a unidades fisicamente discretas apropriadas como doses unitárias, cada unidade contendo uma quantidade pré-determinada do princípio ativo calculada produzir o efeito terapêutico desejado em associação com o veículo farmacêutico necessário. Exemplos de tais formas de unidade de dose são comprimidos (incluindo comprimidos com ranhura ou revestidos), cápsulas, pílulas, embalagens com pó, pastilhas, supositórios, soluções injetáveis ou suspensões e semelhantes, e múltiplos segregados destes. Mais preferivelmente, - para facilidade de rápida administração - a composição farmacêutica supracitada é formulada como uma solução ou suspensão injetável ou que pode ser perfundida.

Além disso, a presente invenção também se refere à utilização do composto com a Fórmula (I), os sais de adição de ácido ou base farmacêuticamente aceitáveis deste, as formas estereoquimicamente isoméricas deste e a forma N-óxido deste, assim como qualquer uma das composições farmacêuticas supracitadas deste para o fabrico de um fármaco para o tratamento de pressão intracraniana elevada (ICP) e isquémia secundária.

As matérias-primas e os compostos intermédios com as Fórmulas (II) e (III) são compostos que estão ou comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com procedimentos de reação convencionais em geral do conhecimento da técnica. Por exemplo, compostos intermediários com a Fórmula (II-a) podem ser preparados de acordo com o seguinte esquema de reação (2):

Esquema (2)



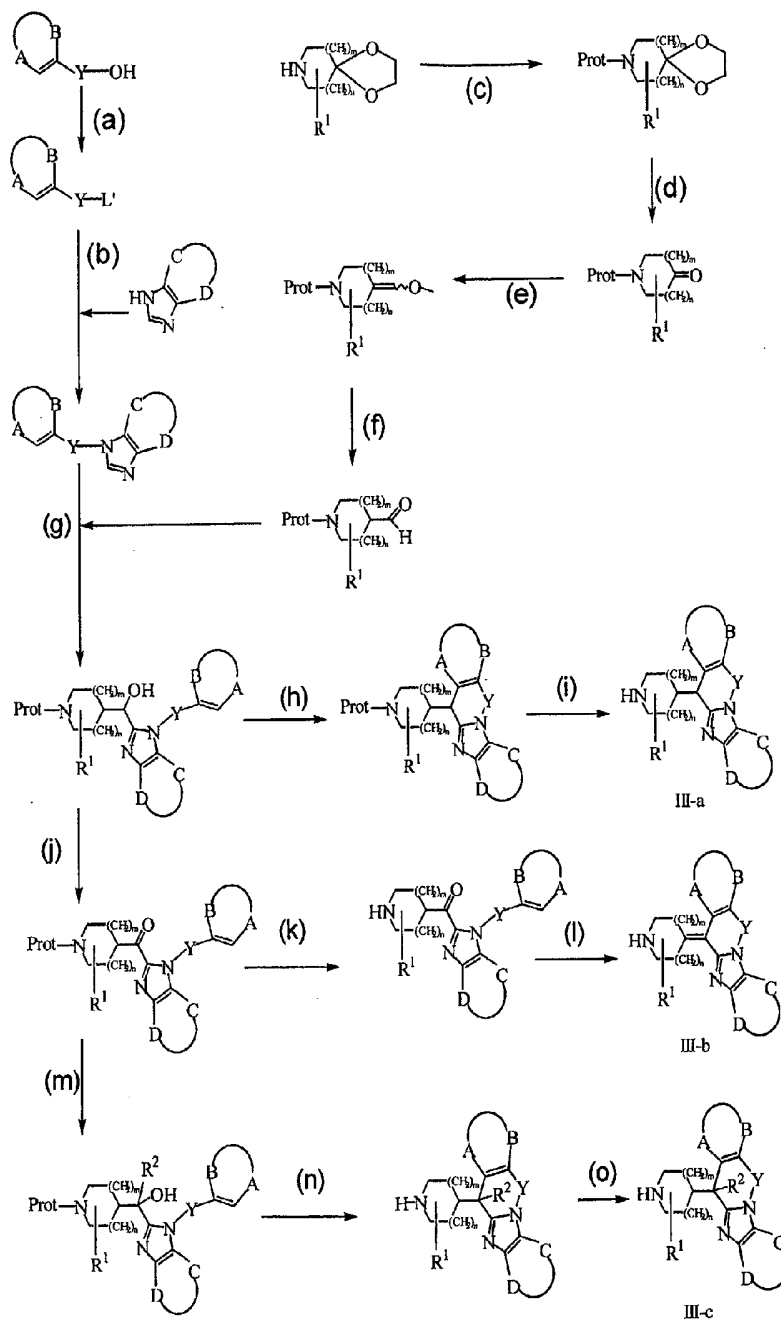
em que todas as variáveis são definidas como definido na Fórmula (I) e L' representa qualquer grupo abandonante reativo apropriado, em particular um halogéneo, tal como cloro, bromo ou iodo ou um sulfoniloxi, tal como metanosulfoniloxi ou 4-metilbenzenosulfoniloxi. O esquema de reação (2) compreende o passo (a) no qual um 2-aminoimidazole apropriadamente R^9 - e R^{10} -substituído é condensado com uma α -acillactona na presença de um catalisador tal como ácido 4-metilbenzenosulfónico num solvente reação-inerte tal como 1,2 dimetoxietano ou xileno. A reação pode

convenientemente ser realizada a uma temperatura que varia entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo.

Num passo seguinte (b) o derivado imidazo-pirimidone obtido no passo (a) reage com um agente alquilante na presença de uma base apropriada tal como hidreto de sódio, carbonato de sódio, bicarbonato de sódio ou semelhante, num solvente reação-inerte tal como DMF, DMA ou THF. A reação pode convenientemente ser realizada a uma temperatura que varia entre temperatura ambiente e temperatura de refluxo.

Num passo adicional (c) o grupo hidroxil é convertido, por exemplo a temperatura ambiente, num grupo abandonante L' apropriado, por exemplo num halo utilizando um reagente halogenante tal como cloreto de fosforoxi ou cloreto de tionilo ou num sulfoniloxi-grupo tal como um grupo metanosulfoniloxi ou um grupo 4-metilbenzenosulfoniloxi.

Compostos intermediários com as Fórmulas (III-a), (III-b) e (III-c) podem ser preparados de acordo com o seguinte esquema de reação (3) em que todas as variáveis são definidas como na Fórmula (I) e Prot é definido como um grupo N-protetor, por exemplo um grupo terc-butiloxicarbonil ou um grupo benzil.

Esquema (3)

O esquema de reação compreende o passo (a) no qual um álcool apropriado é convertido num grupo abandonante L' apropriado, por exemplo num halo utilizando um reagente halogenante tal como cloreto de fosforoxi ou cloreto de tionilo ou num grupo sulfoniloxi tal como um grupo

metanosulfoniloxi ou um grupo 4-metilbenzeno-sulfoniloxi. A reação pode ser convenientemente realizada a uma temperatura abaixo da temperatura ambiente, preferivelmente com meios de arrefecimento adicionais, tal como um banho de gelo.

Num passo seguinte (b) o mesilato obtido no passo (a) reage com um derivado de imidazole apropriado. A reação pode ser realizada num solvente reação-inerte tal como, por exemplo, etanol, MIBK ou DMF, e na presença de uma base apropriada tal como, por exemplo, hidreto de sódio, carbonato de sódio, hidrogenocarbonato de sódio ou trietilamina. A agitação pode aumentar a taxa da reação. A reação pode convenientemente ser realizada a uma temperatura que varia entre temperatura ambiente e temperatura de refluxo.

Para a segunda parte do composto intermediário, num passo (c) o azoto alifático contendo o sistema anelar (p.ex. uma piperidina ou pirrolidina) é protegido com um grupo *N*-protetor apropriado tal como um grupo terc-butiloxicarbonil ou um grupo benzil. A reação pode ser realizada num solvente reação-inerte, em particular um hidrocarboneto clorado, por exemplo diclorometano, um álcool, por exemplo etanol, ou uma cetona, por exemplo MIBK, e na presença de uma base apropriada, em particular carbonato de sódio, hidrogenocarbonato de sódio ou trietilamina. A agitação pode aumentar a taxa da reação assim como a adição de um catalisador tal como iodeto de potássio. A reação pode convenientemente ser realizada a uma temperatura que varia entre temperatura ambiente e temperatura de refluxo.

Num passo adicional (d) a conversão do cetal cíclico obtido no passo (c) para a cetona correspondente pode ser realizada através de métodos do conhecimento da técnica tal como a utilização de um ácido diluído como um solvente em

particular ácido clorídrico, ácido sulfúrico e semelhante. A reação pode convenientemente ser realizada a uma temperatura que varia entre temperatura ambiente e temperatura de refluxo.

Num passo adicional (e) a homologação da cetona obtida no passo (d) é realizada com um reagente de Wittig apropriado tal como cloreto de (metoximetil)trifenilfosfônio ou brometo de (metoximetil)trifenil-fosfônio na presença de uma base apropriada tal como diisopropilamida de lítio, terc-butóxido de potássio, ou n-butillítio, num solvente reação-inerte tal como THF. A reação pode convenientemente ser realizada a uma temperatura abaixo da temperatura ambiente, preferivelmente a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Seguidamente, no passo (f) o éter vinílico obtido no passo (e) é convertido no aldeído correspondente de uma forma similar ao passo (d).

Num passo adicional (g) o aldeído obtido no passo (f) reage com o derivado de imidazole originado do passo (b) na presença de uma base forte tal como diisopropilamina de lítio ou n-butillítio num solvente reação-inerte tal como THF. A reação pode convenientemente ser realizada a uma temperatura abaixo da temperatura ambiente, preferivelmente a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Seguidamente, no passo (h) uma reação de ciclização é convenientemente realizada através do tratamento do derivado de álcool obtido no passo (g) com um ácido (Lewis) apropriado tal como, por exemplo, tricloreto de alumínio, ácido metanossulfónico ou ácido trifluorometanosulfónico. A reação pode convenientemente ser realizada a uma temperatura que varia entre temperatura ambiente e cerca de $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, acima da qual pode ocorrer decomposição. É de

salientar que apenas aqueles compostos intermediários em que o grupo protetor é estável sob as condições de reação dadas, podem ser preparados de acordo com o procedimento de reação acima mencionado; p.ex. um grupo *terc-butiloxicarbonil* não deve ser utilizado em combinação com ácido trifluorometanosulfónico.

Finalmente, no passo (i) o grupo protetor é removido do anel de azoto, p.ex. através de hidrogenação catalítica no caso de um grupo protetor *benzil*. A dita reação de hidrogenação catalítica pode ser realizada seguindo procedimentos do conhecimento da técnica, p.ex. agitando num solvente reação-inerte, p.ex. metanol, na presença de um catalisador apropriado, p.ex. paládio sobre carbono e na presença de hidrogénio; opcionalmente a temperatura pode ser elevada num intervalo entre temperatura ambiente e a temperatura de refluxo da mistura reacional e, caso desejado, a pressão do gás de hidrogénio pode ser aumentada.

Podem ser obtidos compostos intermediários com a Fórmula (III-b), compreendendo uma ligação dupla na posição 6 do sistema anelar tetracíclico, utilizando um procedimento no qual o derivado do álcool obtido no passo (g) é convertido numa cetona através de oxidação com um reagente apropriado tal como p.ex. óxido de manganês (IV) num solvente reação-inerte tal como triclorometano ou ácido acético (passo j). A reação pode convenientemente ser realizada a uma temperatura que varia entre temperatura ambiente e temperatura de refluxo. A remoção do grupo *N*-protetor (passo (k)) e subsequentemente ciclização (passo (l)) é realizado como previamente descrito para respetivamente o passo (i) e o passo (h).

Podem ser obtidos compostos intermediários com a Fórmula (III-c) utilizando um procedimento no qual um reagente de Grignard R^2-X tal como cloreto de metilmagnésio ou um composto organometálico tal como metil-lítio reage com a cetona obtida no passo (j) num solvente apropriado tal como THF para se obter o álcool correspondente (passo (m)). A reação pode convenientemente ser realizada a uma temperatura abaixo da temperatura ambiente, preferivelmente a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. A subsequente reação de ciclização (passo n) é convenientemente realizada através de metodologias do conhecimento da técnica como descrito para o passo (h). O grupo protetor é subsequentemente removido do anel de azoto (passo o) utilizando um procedimento similar ao passo (i).

É evidente que nas reações anteriores e nas seguintes, os produtos da reação podem ser isolados do meio reacional e, caso necessário, adicionalmente purificados de acordo com metodologias geralmente do conhecimento da técnica, tal como extração, cristalização e cromatografia. É além disso evidente que os produtos da reação que existem em mais do que uma forma enantiomérica, podem ser isolados da sua mistura através de técnicas conhecidas, em particular cromatografia preparativa, tal como HPLC preparativa. Tipicamente, compostos intermediários com a Fórmula (III-a), (III-b) e (III-c) e compostos finais de acordo com a Fórmula (I) podem ser separados nas suas formas enantioméricas.

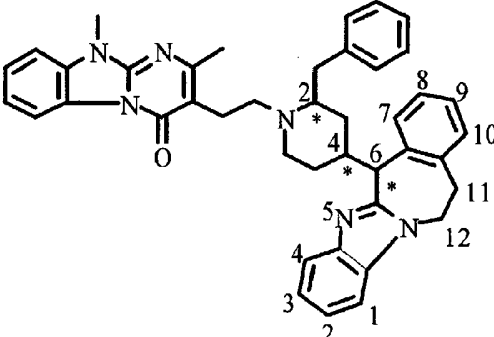
Os seguintes exemplos ilustram a presente invenção sem esta ser limitada aos mesmos.

Parte experimental

A configuração estereoquímica absoluta do(s) átomo(s) de carbono estereogénico(s) de alguns compostos não foi

experimentalmente determinada. Nesses casos a forma estereoquimicamente isomérica que foi primeiro isolada é designada como "A" e a segunda como "B", sem referência adicional à configuração estereoquímica real. No entanto, as ditas formas isoméricas "A" e "B" podem ser caracterizadas inequivocamente por um perito na especialidade, utilizando métodos do conhecimento da técnica tal como, por exemplo, difração de raios X. O método de isolamento é descrito em detalhe em baixo.

Por exemplo, para o composto pirimido[1,2-a]benzimidazol-4(10*H*)-ona, 3-[2-[4-(11,12-dihidro-6*H*-benzimidazo[2,1-b][3]benzazepin-6-il)-2-(fenilmetil)-1-piperidinil]etil]-2,10-dimetil, as 8 formas estereoquimicamente isoméricas possíveis são definidas como de seguinte:

		
Formas CIS	(2 α , 4 α) (A)	(A) [(2 α , 4 α) (A)]
		(B) [(2 α , 4 α) (A)]
	(2 α , 4 α) (B)	(A) [(2 α , 4 α) (B)]
		(B) [(2 α , 4 α) (B)]
Formas TRANS	(2 α , 4 β) (A)	(A) [(2 α , 4 β) (A)]
		(B) [(2 α , 4 β) (A)]
	(2 α , 4 β) (B)	(A) [(2 α , 4 β) (B)]
		(B) [(2 α , 4 β) (B)]

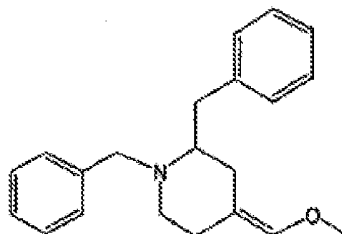
Anteriormente e posteriormente, "DMF" é definido como *N,N*-dimetilformamida, "DIPE" é definido como éter diisopropílico, "THF" é definido como tetrahydrofurano,

"MIBK" é definido como metil isobutil cetona, "DIPA" é definido como diisopropilamina.

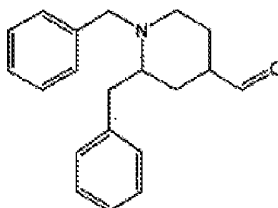
A. Preparação dos compostos intermediários

Exemplo A1

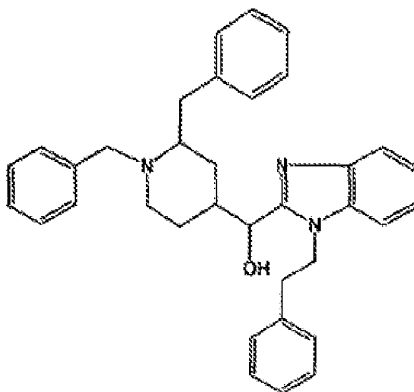
a) Preparação do intermediário 1



Utilizar material de vidro seco. Uma mistura de cloreto de (metoximetil)trifenilfosfônio (0,35 mol) em THF p.a. (crivos mol.) (21) foi agitada a -50°C sob fluxo N_2 . BuLi, 2,5M/hexano (0,35 mol) foi adicionado gota a gota e a mistura foi agitada a -25°C durante 30 min. Uma solução de 1,2-bis(fenilmetil)-4-piperidinona (0,35 mol) em THF foi adicionada gota a gota a -25°C . Foi permitido a mistura aquecer até temperatura ambiente, depois agitado a temperatura ambiente durante a noite e decomposto com água. O solvente orgânico tinha evaporado. O concentrado aquoso foi extraído com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97,5/2,5). As frações puras foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 121 g de mistura enantiomérica de 4-(metoximetileno)-1,2-bis(fenilmetil)piperidina (intermediário 1) (100%).

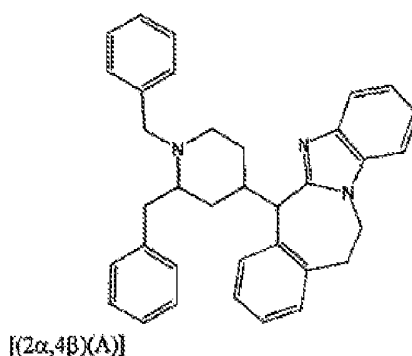
b) Preparação do intermediário 2

Uma mistura do intermediário 1 (0,35 mol) em THF (500 mL) foi agitada até à completa dissolução. Foi adicionado H₂O (900 mL) e depois HCl p.a. 38% (100 mL). A mistura foi agitada e refluxada durante 3 horas. O solvente orgânico foi evaporado. O concentrado aquoso foi alcalinizado com K₂CO₃ e extraído com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH 97/3). As frações puras foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 81 g de mistura enantiomérica de 1,2-bis(fenilmetil)-4-piperidincarboxaldeído (intermediário 2) (79%).

c) Preparação do intermediário 3

Uma mistura de DIPA (0,33 mol) em THF p.a. (previamente seca em crivos mol.) (21) foi agitada a -78°C sob fluxo N_2 . BuLi, 2,5M/hexano (0,276 mol) foi adicionado gota a gota. A mistura foi agitada a -78°C durante 15 min. Uma solução de 1-(2-feniletíl)-1*H*-benzimidazole (0,276 mol) em THF foi adicionada gota a gota. A mistura foi agitada a -78°C durante 1 hora. Uma solução do intermediário 2 (0,276 mol) em THF foi adicionada gota a gota. A mistura foi agitada a -78°C durante 1 hora, depois permitido aquecer até temperatura ambiente, agitado a temperatura ambiente durante a noite e depois decomposto com água. O solvente orgânico foi evaporado. O concentrado aquoso foi extraído com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5 to 90/10). As frações puras foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 113 g de α -[1,2-bis(fenilmetil)-4-piperidinil]-1-(2-feniletíl)-1*H*-benzimidazole-2-metanol (intermediário 3) (79%).

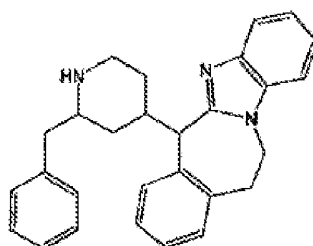
d) Preparação do intermediário 4



Uma mistura do intermediário 3 (0,22 mol) em ácido trifluorometanossulfônico (750 mL) foi agitada a 110°C durante 7 horas. A mistura foi arrefecida, vertida sobre

gelo, alcalinizada com NaOH 50% e extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi cristalizado de CH₃CN. A mistura foi filtrada. O precipitado e o filtrado foram purificados separadamente através de cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH 98,5/1,5 a 95/5). Foram recolhidas quatro frações puras e os seus solventes foram evaporados. Os resíduos foram cristalizados de CH₃CN. Os precipitados foram removidos por filtração e secos. Rendimento: 16 g de fração 1 [(2a, 4β) (A)]-6-[1,2-bis(fenilmetil)-4-piperidinil]-11,12-dihidro-6H-benzimidazo[2,1-b][3]benzazepina (intermediário 4) (14,6%), 19,5 g da fração 2 [(2a, 4β) (B)]-6-[1,2-bis(fenilmetil)-4-piperidinil]-11,12-dihidro-6H-benzimidazo[2,1-b][3]benzazepina (17,8%), 8,66 g fração 3 [(2α, 4α) (A)]-6-[1,2-bis(fenilmetil)-4-piperidinil]-11,12-dihidro-6H-benzimidazo[2,1-b][3]benzazepina (7,9%) e 7,74 g da fração 4 [(2a, 4α) (B)]-6-[1,2-bis(fenilmetil)-4-piperidinil]-11,12-dihidro-6H-benzimidazo[2,1-b][3]benzazepina (8,9%).

e) Preparação do intermediário 5

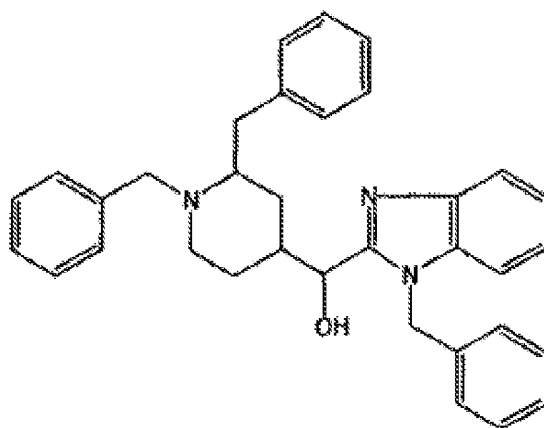


Uma mistura do intermediário 4 (0,0305 mol) em metanol (150 mL) foi hidrogenada a 50°C durante a noite com Pd/C 10% (1 g) como um catalisador. Após consumo de H₂ (1 equiv), o catalisador foi removido por filtração e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi cristalizado de CH₃CN. O

precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 11,66 g de [(2a, 4β) (A)]-11,12-dihidro-6-[2-(fenilmetil)-4-piperidinil]-6*H*-benzimidazo[2,1-*b*][3]benzazepina (intermediário 5) (94%).

Exemplo A2

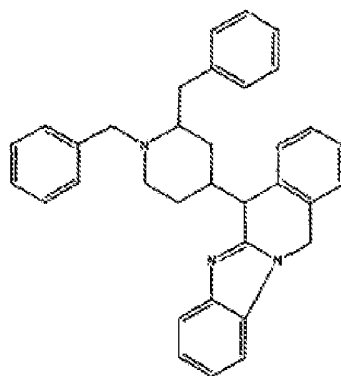
a) Preparação do intermediário 6



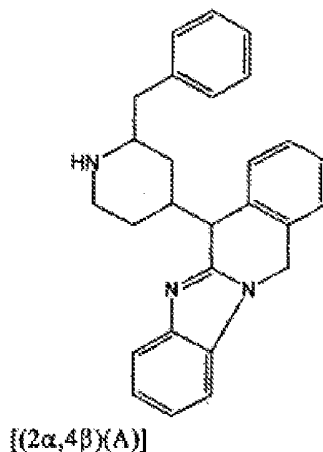
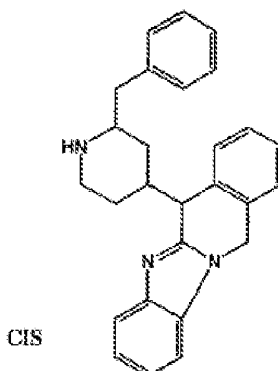
Utilizar material de vidro seco. Uma mistura de DIPA (0,22 mol) em THF p.a. (previamente seco em crivos mol.) (1400 mL) foi agitada a -70°C sob fluxo N_2 . BuLi 2,5M (0,185 mol) foi adicionado gota a gota e a mistura foi agitada a -70°C durante 15 min. 1-(fenilmetil)-1*H*-benzimidazole (0,185 mol) dissolvido em THF foi adicionado gota a gota a -70°C e a mistura foi agitada a -70°C durante 1 hora. Intermediário 2 (0,185 mol) dissolvido em THF foi adicionado gota a gota a -70°C . A mistura foi agitada a -70°C durante 1 hora, depois levado lentamente a temperatura ambiente, agitado a temperatura ambiente durante a noite e decomposto com H_2O . O solvente orgânico foi evaporado. O concentrado aquoso foi extraído com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna sobre gel de

sílica (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5). As frações puras foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 91 g do intermediário 6 (98%).

b) Preparação do intermediário 7



Uma mistura do intermediário 6 (0,18 mol) em ácido trifluorometanossulfônico (700 mL) foi agitada a 120°C sob fluxo N_2 durante 18 horas. A mistura foi arrefecida, vertida sobre gelo, alcalinizada com NaOH 50% e extraído com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 99/1). As frações puras foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 40 g do intermediário 7 (46%).

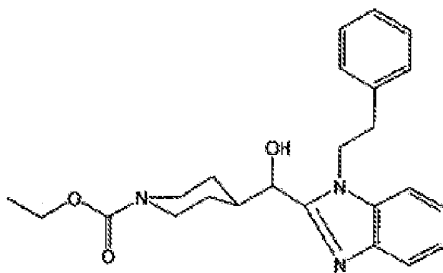
c) Preparação do intermediário 8e preparação do intermediário 9

Uma mistura do intermediário 7 (0,081 mol) em metanol (200 mL) foi hidrogenada a 50°C com Pd/C 10% (2g) como um catalisador. Após consumo de H₂ (1 equiv), o catalisador foi removido por filtração e o filtrado foi evaporado. Esta fração foi purificada através de cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃) 97/3). Foram recolhidas duas frações puras e os seus solventes foram evaporados. Rendimento: Fração 1 e 12,5 g do intermediário 9 (isómeros cis) (36%). Fração 1 foi cristalizada de CH₃CN. O precipitado foi removido por

filtração e seco. Rendimento: 4,44 g do intermediário 8 (14%) ($[(2\alpha,4\beta)(A)]$ -racemato).

Exemplo A3

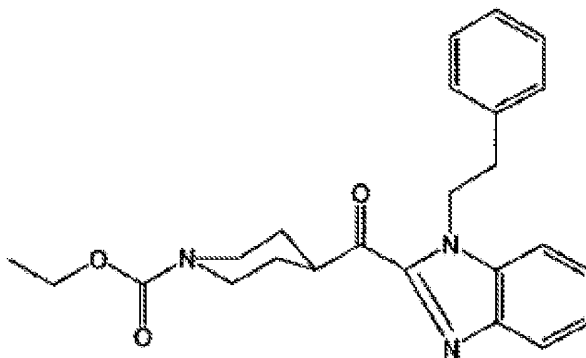
a) Preparação do intermediário 10



Uma mistura de DIPA (0,1 mol) em THF (100 mL) foi agitada sob fluxo N_2 . A mistura foi arrefecida até $-70^\circ C$ e foi adicionado BuLi, 2,5M/hexano (40 mL) em porções. Foi permitido a temperatura chegar aos $-30^\circ C$, enquanto agitando durante 10 min. A mistura foi arrefecida até $-70^\circ C$. Uma solução de 1-(feniletile)-1H-benzimidazole (0,1 mol) em THF (50 mL) foi adicionada gota a gota a esta temperatura e a mistura foi agitada durante 2h a $-70^\circ C$. Etil 4-formil-1-piperidinacarboxilato (0,1 mol) foi adicionado gota a gota e a mistura foi agitada durante 30 min a $-70^\circ C$. Foi permitido a mistura atingir temperatura ambiente e foi continuada a agitação durante 30 min. A mistura foi decomposta com água, depois evaporada. O resíduo foi agitado em água, e esta mistura foi extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi separada, seca, filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: CH_2Cl_2/CH_3OH 98/2). As frações puras foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 38 g de etil 4-

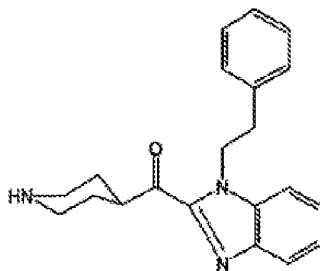
[hidroxi[1-(2-feniletil)-1*H*-benzimidazol-2-il]metil]-1-piperidinacarboxilato (intermediário 10).

b) Preparação do intermediário 11



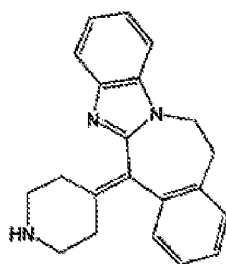
Uma mistura do intermediário 10 (0,011 mol) e MnO_2 (15 g) em CH_2Cl_2 (150 mL) foi agitada durante a noite a temperatura ambiente. MnO_2 foi removido por filtração sobre dicálcio. A reação foi realizada uma segunda vez com quantidades idênticas. A mistura foi agitada durante a noite. MnO_2 foi removido por filtração sobre dicálcio. O filtrado foi evaporado. Rendimento: 4,5 g etil4-[[1-(2-feniletil)-1*H*-benzimidazol-2-il]carbonil]-1-piperidinacarboxilato (intermediário 11).

c) Preparação do intermediário 12



Uma mistura do intermediário 11 (0,011 mol) e HBr, 48%aq. (25 mL) foi agitada durante 10h a 80°C. O solvente foi evaporado. O resíduo foi agitado em 2-propanol em ebulição, arrefecido e o precipitado resultante foi removido por filtração e seco. Uma amostra (1 g) foi recristalizada de etanol. Os cristais foram removidos por filtração e secos. Rendimento: 0,5 g de dibromidrato de [1-(2-feniletil)-1*H*-benzimidazol-2-il] (4-piperidinil)metanona (intermediário 12) (pf. 261,9°C).

d) Preparação do intermediário 13

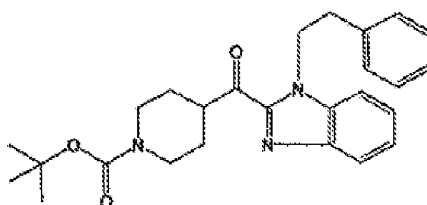


Foi agitado ácido trifluorometanossulfônico (150 mL) sob fluxo N₂. Foi adicionado em porções o intermediário 12 (0,1 mol) e a mistura reacional resultante foi agitada durante 20h a 100°C (fluxo N₂). A mistura reacional foi arrefecida, vertida sobre gelo (1 kg) e a mistura resultante foi neutralizada com NaOH 50%, enquanto agitando e secando. Esta mistura foi extraída com CH₂Cl₂. Resultou precipitação. A camada orgânica foi separada. O precipitado foi removido por filtração e recristalizado de CH₃CN. Os cristais foram removidos por filtração e recristalizados outra vez de CH₃CN. Os cristais foram removidos por filtração e secos. Rendimento: 3,0 g de 11,12-dihidro-6-(4-piperidinilidene)-6*H*-benzimidazo[2,1-b][3]benzazepina.trifluorometanessulfonato (2:3). O licor orgânico separado foi combinado com as camadas mãe, seco,

filtrado e o solvente foi evaporado. O resíduo (37 g) foi dissolvido em água/etanol, alcalinizado com 50% NaOH e extraído com CH₂Cl₂. A camada orgânica separada foi seca (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi agitado em 2-propanona/DIPE, depois removido por filtração e seco. Rendimento: 16,2 g de 11,12-dihidro-6-(4-piperidinilidene)-6*H*-benzimidazo[2,1-b][3]benzazepina (intermediário 13) (pf. 180,3°C).

Exemplo A4

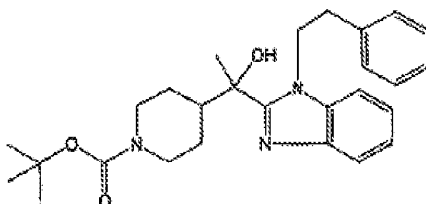
a) Preparação do intermediário 14



Utilizar material de vidro seco. Uma mistura de DIPA (1,1 mol) em THF p.a. (previamente seco em crivos mol.) (3000 mL) foi agitada a -78°C sob fluxo N₂. BuLi 1,5M em hexano (1,05 mol) foi adicionado gota a gota a -70°C e a mistura foi agitada a -70°C durante 20 min. 1-(feniletíl)-1*H*-benzimidazole (1 mol) dissolvido em THF foi adicionado gota a gota a -78°C e a mistura foi agitada a -78°C durante 1 hora. 4-etil 1-(1,1-dimetil)1,4-piperidinadixilato (1,1 mol) dissolvido em THF foi adicionado gota a gota a -70°C. A mistura foi agitada a -78°C durante 1 hora, depois levado a temperatura ambiente, agitado a temperatura ambiente durante a noite e decomposto com H₂O. O solvente orgânico foi evaporado. O concentrado aquoso foi extraído com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi

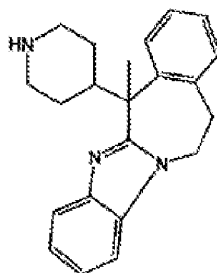
cristalizado de CH_3CN . O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 350 g do intermediário 14 (81%).

b) Preparação do intermediário 15



Reação sob atmosfera N_2 . Cloreto de metilmagnésio (0,0165 mol; 8,2 mL, 2,0 M/THF) foi adicionado gota a gota a uma solução do intermediário 14 (0,0150 mol) em THF (90 mL), agitado a temperatura ambiente. A mistura reacional resultante foi agitada durante 2 horas. Foi adicionado água. O solvente orgânico foi evaporado e o concentrado aquoso foi extraído com CH_2Cl_2 . A camada orgânica separada foi seca, filtrada e o solvente evaporado. O resíduo (6 g) foi cristalizado de CH_3CN . O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 4,3 g do intermediário 15 (64%).

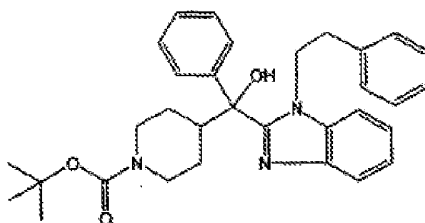
c) Preparação do intermediário 16



Uma mistura do intermediário 15 (0,0076 mol) em ácido trifluorometanossulfônico (29 mL) foi agitada durante 48 horas a temperatura ambiente. A mistura reacional foi vertida em água. Esta mistura foi alcalinizada com K_2CO_3 . A camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica separada foi seca, filtrada e o solvente evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna aberta curta sobre gel de sílica (eluente: $CH_2Cl_2/(CH_3OH/NH_3)$ 90/10). As frações puras foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 2 g do intermediário 16 (79%).

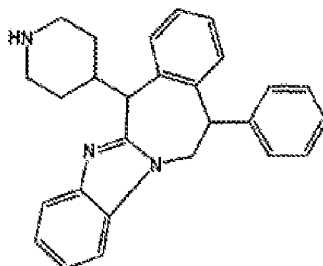
Exemplo A5

a) Preparação do intermediário 17



Reação sob atmosfera N_2 . Cloreto de fenilmagnésio (0,0440 mol) foi adicionado a uma solução do intermediário 14 (0,0400 mol) em THF (200 mL), agitado a temperatura ambiente. A mistura reacional resultante foi agitada durante uma hora. Foi adicionado água. O solvente orgânico foi evaporado e o concentrado aquoso foi extraído com CH_2Cl_2 . A camada orgânica separada foi seca, filtrada e o solvente evaporado. Este resíduo foi combinado com material obtido analogamente e o todo (20 g) foi cristalizado de CH_3CN . O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 20 g do intermediário 17 (98%).

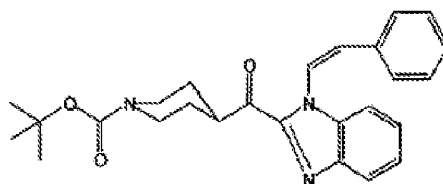
b) Preparação do intermediário 18



Uma mistura do intermediário 17 (0,0360 mol) em ácido trifluorometanossulfônico (120 mL) foi agitada durante 24 horas, indo de 0 °C até temperatura ambiente. A mistura reacional foi vertida em água. Esta mistura foi alcalinizada com NaOH 50%, depois extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica separada foi seca, filtrada e o solvente evaporado. O resíduo foi cristalizado de CH₃CN, removido por filtração, depois purificado através de cromatografia em coluna aberta curta sobre gel de sílica (eluente: CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃) 90/10). As frações puras foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 11 g do intermediário 18 (78%). (pf. 270,7°C)

Exemplo A6

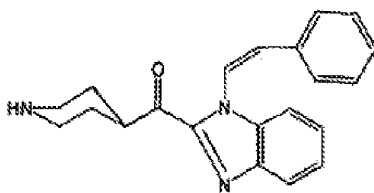
a) Preparação do intermediário 19



Uma mistura de 1-(2-feniletênil)-1*H*-benzimidazole (0,04 mol) em THF (100 mL) foi agitada sob fluxo N₂ e arrefecida

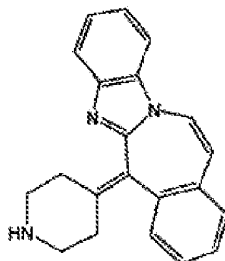
até -70°C . BuLi, 2,5 M/hexano (0,04 mol) foi adicionado gota a gota a -70°C e a agitação foi continuada durante 30 min a -70°C . Uma solução de 4-etil 1-(1,1-dimetiletil)-1,4-piperidinadicarboxilato (0,04 mol) em THF foi adicionada gota a gota e a mistura foi agitada durante 1h a -70°C . Foi permitido a temperatura atingir temperatura ambiente e a mistura foi decomposta com água, depois extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica separada foi seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ 97/3 atualizado para 94/6). Foram recolhidas duas frações e o solvente foi evaporado. O resíduo da segunda fração foi cristalizado de DIPE/ CH_3CN . Os cristais foram removidos por filtração e secos. Rendimento: 7,0 g de (1,1-dimetiletil) (Z)-4-[[1-(2-feniletênil)-1H-benzimidazol-2-il]carbonil]-1-piperidinacarboxilato (41%) (intermediário 19). (pf. $155,8^{\circ}\text{C}$)

b) Preparação do intermediário 20



Uma mistura do intermediário 19 (0,043 mol) em ácido trifluoroacético (130 mL) foi agitada durante 1/2 hora a temperatura ambiente. A mistura reacional foi vertida em éter dietílico. O precipitado foi removido por filtração, lavado com éter dietílico e seco. Rendimento: 18 g de (Z)-[[1-(2-feniletênil)-1H-benzimidazol-2-il]-(4-piperidinil)metanona .trifluoroacetato (1:1) (intermediário 20) (94,0%). (pf. $202,2^{\circ}\text{C}$)

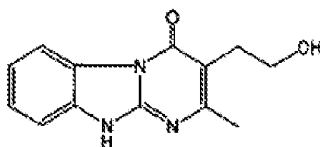
c) Preparação do intermediário 21



Uma mistura do intermediário 20 (0,0276 mol), AlCl_3 (0,187 mol) e NaCl (0,187 mol) foi agitada durante uma 1 hora a 150°C (fusão). A mistura reacional foi decomposta numa mistura de gelo, água e NaOH 50%. A mistura foi extraída com diclorometano e a camada orgânica foi separada, seca, filtrada e evaporada. O resíduo (4,3 g) foi purificado num filtro de vidro sobre gel de sílica (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 90/10). As frações puras foram recolhidas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi convertido no sal do ácido (E)-2-butenodióico (2:3) em etanol. O sal foi removido por filtração e seco. Rendimento: 1,8 g de 6-(4-piperidinilidene)-6*H*-benzimidazo[2,1-b][3]benzazepina .(E)-2-butenodioato (2:3) (13,4%) (intermediário 21). (pf. 229.4°C)

Exemplo A7

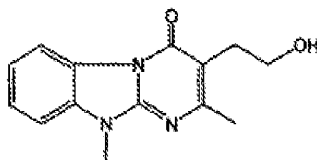
a) Preparação do intermediário 22



Uma mistura de 2-amina-1*H*-benzimidazole (0,04 mol), 3-acetildihidro-2(3*H*)-furanona (0,53 mol) e ácido 4-

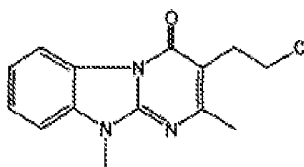
metilbenzenossulfônico (4 g) em xileno (930 mL) foi agitada e refluxada durante a noite e depois arrefecida. O precipitado foi removido por filtração e agitado em H₂O (200 mL), Na₂CO₃ (5 g) e CH₂Cl₂ (500 mL). O precipitado foi removido por filtração, fervido em CH₃OH, removido por filtração e seco. Rendimento: 47,4 g de 3-(2-hidroxi-etil)-2-metil-pirimido[1,2-a]benzimidazol-4(10H)-ona (intermediário 22).

b) Preparação do intermediário 23



Uma mistura do intermediário 22 (0,025 mol) e K₂CO₃ p.a. (0,03 mol) em DMF (70 mL) foi agitada a 50°C. Foi adicionado gota a gota iodeto de metilo (0,03 mol). A mistura foi agitada a 50°C durante 4 horas e arrefecida. O solvente foi evaporado. O resíduo foi fervido em CH₃OH. O precipitado foi removido por filtração e seco. O resíduo foi purificado através de HPLC sobre gel de sílica (eluente: CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃) 97/3). Foram recolhidas duas frações puras e os seus solventes foram evaporados. Rendimento: 2,08 g de 3-(2-hidroxi-etil)-2,10-dimetil-pirimido[1,2-a]benzimidazol-4(10H)-ona (intermediário 23).

c) Preparação do intermediário 24

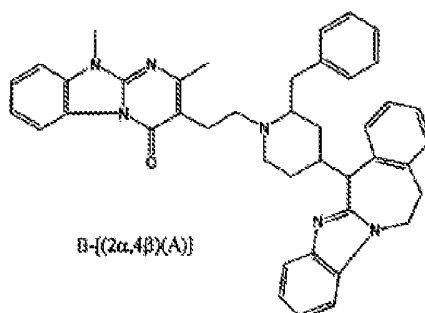


Uma mistura do intermediário 23 (0,02 mol) e SOCl_2 (0,06 mol) em CHCl_3 (50 mL) foi agitada e refluxada durante 4 horas e depois arrefecida. Foi adicionado H_2O . A mistura foi alcalinizada com K_2CO_3 e separada nas suas camadas. A camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica combinada foi seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi cristalizado de CH_3CN . O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 3,44 g do intermediário 24.

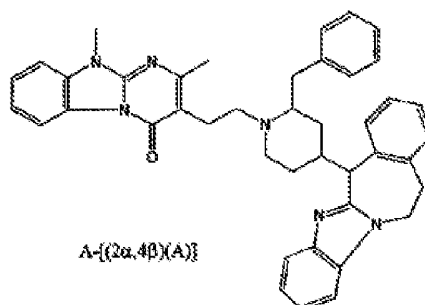
B. Preparação dos compostos finais

Exemplo B1

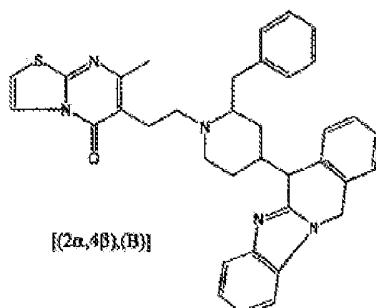
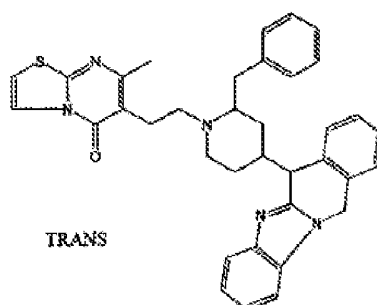
Preparação do composto 1



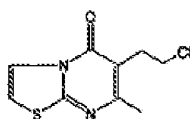
e preparação do composto 2



Uma mistura do intermediário 24 (0,021 mol), intermediário 5 (0,015 mol), Na₂CO₃ (0,021 mol) e KI (1 g) em MIBK (500 mL) foi agitada e refluxada durante 72 horas. O solvente foi evaporado. O resíduo foi dividido entre água e CH₂Cl₂. As camadas foram separadas. A camada aquosa foi re-extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica separada foi seca (MgSO₄), filtrada e o solvente evaporado. O resíduo foi purificado sobre gel de sílica num filtro de vidro (eluente: CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃) 97/3 a 94/6). As frações desejadas foram recolhidas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi cristalizado de CH₃CN, removido por filtração e seco. Esta fração (6,95 g) foi separada nos seus enantiômeros sobre Chiralcel OD (eluente: hexano/(C₂H₅OH + 0.04% Et₃N) 58/42). As frações puras foram recolhidas e o solvente foi evaporado. A fração 1 foi dissolvida em 2-propanol/etanol (95/5) e convertida no sal do ácido (E)-2-butenodióico (2:3). O precipitado foi removido por filtração e seco. Esta fração foi seca. Rendimento: 2,2 g de (A) [(2 α ,4 β) (A)] 3-[2-(4-(11,12-dihidro-6*H*-benzimidazo [2,1-*b*][3]benzazepin-6-il)-2-(fenilmetil)-1-piperidinil]etil]-2,10-dimetil-pirimido[1,2-*a*]benzimidazol-4(10*H*)-ona (composto 2) (45%). A fração 2 foi dissolvida em 2-propanol/etanol (95/5) e convertida no sal do ácido (E)-2-butenodióico (2:3). O precipitado foi removido por filtração e seco. Esta fração foi seca. Rendimento: 2,1 g do (B) [(2 α ,4 β) (A)] 3-[2-(4-(11,12-dihidro-6*H*-benzimidazo [2,1-*b*][3]benzazepin-6-il)-2-(fenilmetil)-1-piperidinil]etil]-2,10-dimetil-pirimido[1,2-*a*]benzimidazol-4(10*H*)-ona .(E)-2-butenodioato (2:3) hidrato .(1:1) (composto 1) (43%).

Exemplo B2Preparação do composto 3e preparação do composto 4

Reação sob fluxo N₂. Uma mistura de

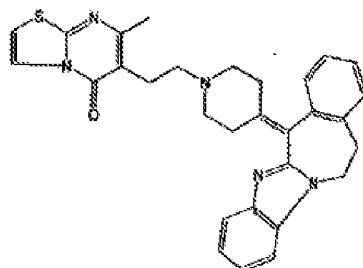


(0,0185 mol), intermediário 8 (0,0092 mol), NaHCO₃ (0,0185 mol) e KI (1 g) em MIK (200 mL) foi agitada e refluxada durante várias horas. O solvente foi evaporado. O resíduo foi absorvido em H₂O e CH₂Cl₂ e a mistura foi separada nas suas camadas. A camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica combinada foi seca (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado sobre gel

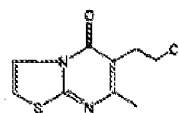
de sílica num filtro de vidro (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 97/3). As frações puras foram recolhidas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado outra vez através de HPLC sobre RP 18 (eluente: $[\text{NH}_4\text{OAc}$ (0,5% em $\text{H}_2\text{O})/\text{CH}_3\text{CN}$ 90/10]/ CH_3CN 60/40). Foram recolhidas duas frações puras e os seus solventes orgânicos foram evaporados. Os concentrados aquosos foram extraídos com CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas foram separadas, secas (MgSO_4), filtradas e o solvente foi evaporado. Rendimento: Fração 1 e 0,98 g do composto 4 (transisómero) (Fração 2, 18%). A Fração 1 foi cristalizada de CH_3CN . O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 0,8 g do composto 3 ($[(2\alpha,4\beta)(\text{B})]$ -enantiómero) (15%).

Exemplo B3

Preparação do composto 5



Uma mistura de

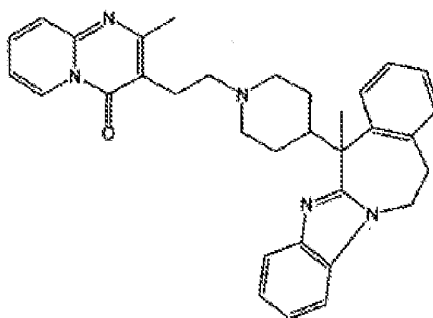


(0,01 mol), intermediário 13 (0,01 mol), Na_2CO_3 (0,025 mol) e KI (uma quantidade catalítica) em MIBK (200 mL) foi agitada durante 24 horas a 120°C . A mistura reacional foi

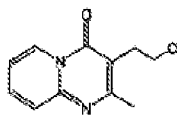
arrefecida e filtrada sobre dicalite. O filtrado foi evaporado. O resíduo foi purificado num filtro de vidro sobre gel de sílica (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 96/4). As frações puras foram recolhidas e o solvente foi evaporado. O resíduo (3,9 g) foi recristalizado de CH_3CN . O produto foi removido por filtração e seco. Rendimento: 2,3 g de 6-[2-[4-(11,12-dihidro-6*H*-benzimidazo [2,1-*b*][3]benzazepin-6-ilidene)-1-piperidinil]etil]-7-metil-5*H*-tiazolo [3,2-*a*]pirimidin-5-ona (composto 5) (45,3%) (pf. 224.9°C).

Exemplo B4

Preparação do composto 6



Uma mistura do intermediário 16 (0,0023 mol),

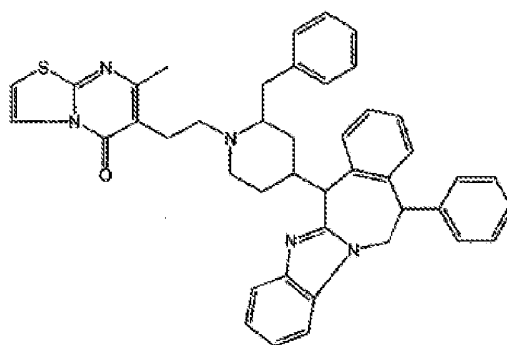


(0,0046 mol), Na_2CO_3 (0,0046 mol) e KI (0,0046 mol) em MIBK foi agitada durante 24 horas. A mistura reacional foi hidrolisada com água e extraída com CH_2Cl_2 . O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna aberta curta sobre gel de sílica (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 95/5), depois através de cromatografia líquida de alta eficiência

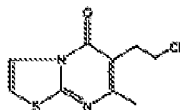
sobre gel de sílica (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 97/3). As frações puras foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,250 g do composto 6 (23%) (pf.: $133,9^\circ\text{C}$).

Exemplo B5

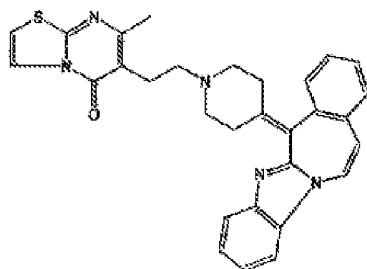
Preparação do composto 7



Uma mistura do intermediário 18 (0,0063 mol),



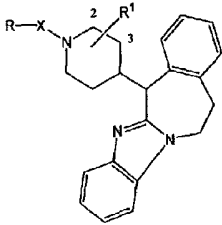
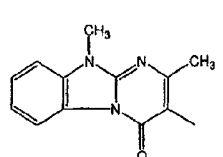
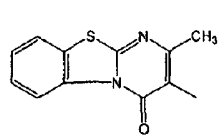
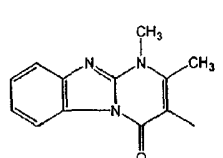
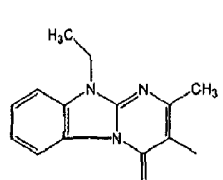
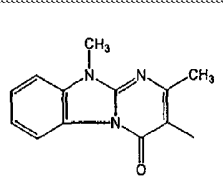
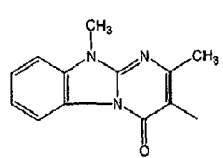
(0,0127 mol), Na_2CO_3 (0,0127 mol) e KI (0,0127 mol) em MIBK (200 mL) foi agitada e refluxada durante a noite. Foi adicionado H_2O e a mistura foi extraída com CH_2Cl_2 . O resíduo foi purificado através de cromatografia líquida de alta eficiência sobre gel de sílica (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 95/5). As frações puras foram recolhidas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi lavado com CH_3CN e seco. Rendimento: 1 g do composto 7 (28%) (pf.: $213,2^\circ\text{C}$).

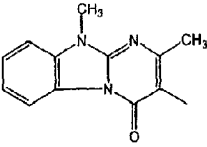
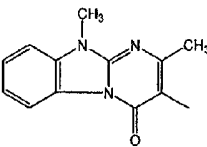
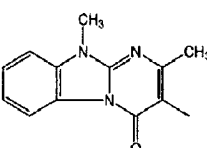
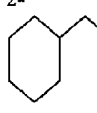
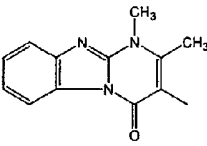
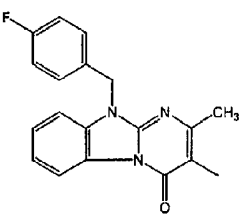
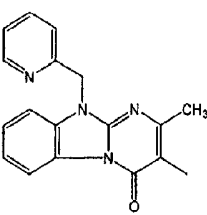
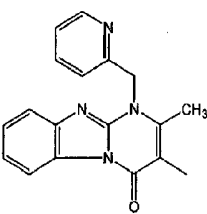
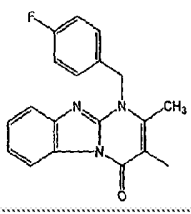

Exemplo B6Preparação do composto 8

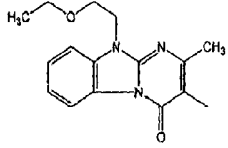
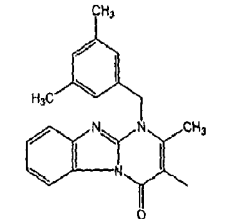
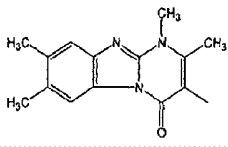
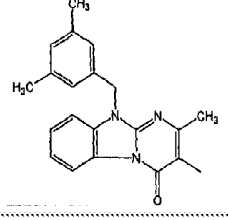
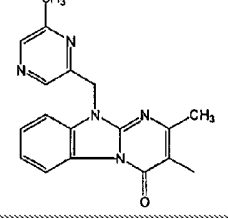
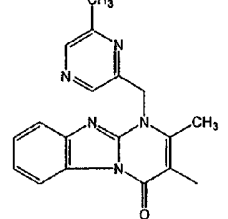
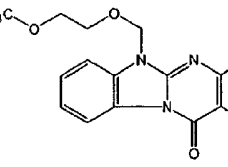
Uma mistura de 6-(2-cloroetil)-7-metil-5*H*-tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona (0,012 mol), intermediário 13 (0,01 mol), Na₂CO₃ (0,01 mol) e KI (0,01 g) em MIBK (200 mL) foi agitada e refluxada durante a noite. A mistura reacional foi vertida em água. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi re-extraída com 4-metil-2-pentanona. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO₄), filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado num filtro de vidro sobre gel de sílica (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/(CH₃OH/NH₃) 90/10/1). As frações puras foram recolhidas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi cristalizado de acetonitrilo. O produto foi removido por filtração e seco. Rendimento: 2,2 g de 6-[2-[4-(6*H*-benzimidazo[2,1-*b*][3]benzazepin-6-ilidene)-1-piperidinil]etil]-7-metil-5*H*-tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona (composto 8) (43,5%) (pf.: 178,8°C).

Os compostos exemplificados nas seguintes tabelas foram preparados de uma forma análoga a um dos exemplos precedentes B1 a B6.

Tabela 1

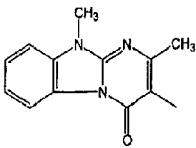
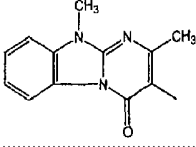
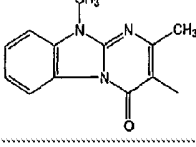
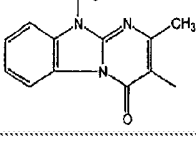
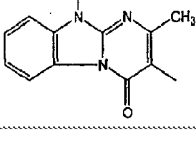
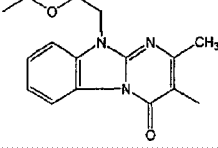
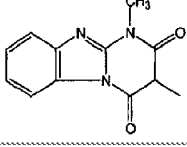
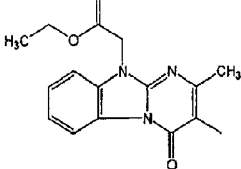
					
Comp. n°.	Ex. n°.	R ¹	R	X	Dados físicos e estereoquímica
9	B1	2-benzil		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2α, 4α) (B)]
10	B1	2-benzil		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2α, 4α) (B)]
11	B1	2-benzil		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2α, 4α) (B)] ; .H ₂ O (1:2)
12	B1	2-benzil		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2α, 4α) (B)]
13	B1	2-benzil		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2α, 4β) (B)]
14	B1	H		-CH ₂ -CH ₂ -	
15	B1	2-benzil		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2α, 4β) (A)] ; E)-2-butenodioato (2:3)

					
16	B1	2-benzil		-CH ₂ -CH ₂ -	[A (2 α , 4 β) (B)]
17	B1	2-benzil		-CH ₂ -CH ₂ -	[B (2 α , 4 α) (B)]
18	B1	2- 		-CH ₂ -CH ₂ -	
19	B1	2-benzil		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α , 4 α) (B)]
20	B1	2-benzil		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α , 4 α) (B)]
21	B1	2-benzil		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α , 4 α) (B)]
22	B1	2-benzil		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α , 4 α) (B)]
23	B1	2-benzil		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α , 4 α) (B)]

					
24	B1	2-benzil		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α , 4 α) (B)]
25	B1	2-benzil		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α , 4 α) (B)]
26	B1	2-benzil		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α , 4 α) (B)] ; .H ₂ O (1:1)
27	B1	2-benzil		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α , 4 α) (B)]
28	B1	2-benzil		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α , 4 α) (B)]
29	B1	2-benzil		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α , 4 α) (B)]
30	B1	2-benzil		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α , 4 α) (A)]

31	B1	2-benzil		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α , 4 α) (B)]
32	B1	2-benzil		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α , 4 α) (B)]
33	B1	2-benzil		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α , 4 α) (B)]
34	B1	2-benzil		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α , 4 α) (B)] ; .H ₂ O (1:1)
35	B1	2-benzil		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α , 4 α) (B)] ; .H ₂ O (1:1)
36	B1	2-benzil		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α , 4 α) (B)] ; .H ₂ O (1:1)
37	B1	2-benzil		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α , 4 α) (B)]

38	B1	2-benzil		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α , 4 α) (B)] ; .H ₂ O (1:1)
39	B1	2-benzil		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α , 4 α) (B)] ; .H ₂ O (1:1)
40	B1	2-benzil		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α , 4 α) (B)]
41	B1	2-benzil		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α , 4 α) (B)]
42	B1	2-benzil		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α , 4 α) (B)]
43	B1	2-benzil		CH ₂) ₂ - C(=O)-	[(2 α , 4 α) (A)]
44	B1	2-benzil		-CH ₂ -CH ₂ -	[A (2 α , 4 β) (A)]
45	B1	2-benzil		-CH ₂ -CH ₂ -	[B (2 α , 4 β) (A)]

46	B1	2-benzil		-CH ₂ -CH ₂ -	[A(2 α , 4 β) (B)]; Tri-fluoroacetato (1:1)
47	B1	2-benzil		-CH ₂ -CH ₂ -	[B(2 α , 4 β) (B)]; Tri-fluoroacetato (1:1)
48	B1	2-benzil		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α , 4 β) (A)]
49	B1	2-benzil		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α , 4 β) (A)]; (-)-[S(R*, R*)]-2,3-dihidroxi butanodioato (1:2)
50	B1	2-benzil		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α , 4 β) (A)]; .HCl (1:3) .H ₂ O (1:2)
51	B1	2-benzil		-CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ -	[(2 α , 4 β) (A)]; .H ₂ O (1:2)
52	B1	2-benzil		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α , 4 β) (A)]
53	B1	2-benzil		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α , 4 β) (A)]
54	B1	2-benzil		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α , 4 β) (A)]; (E)-2-butenodioato (1:1)

55	B1	2-benzil		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α , 4 β) (A)] ; (E) -2-butenodioato (1:1) .H ₂ O(1:2)
2	B1	2-benzil		-CH ₂ -CH ₂ -	[A (2 α , 4 β) (A)] ; (E) -2-butenodioato (2:3) .H ₂ O(1:1)
1	B1	2-benzil		-CH ₂ -CH ₂ -	[B (2 α , 4 β) (A)] ; (E) -2-butenodioato (2:3) .H ₂ O(1:1)
56	B1	2-benzil		-CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ -	[(2 α , 4 α) (B)]
57	B1	2-benzil		-CH ₂ -CH ₂ -	[A (2 α , 4 α) (A)]
58	B1	2-benzil		-CH ₂ -CH ₂ -	[B (2 α , 4 α) (A)]
59	B1	2-benzil			[(2 α , 4 α) (A)]
60	B1	2-benzil		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α , 4 α) (B)]
109	B1	2-benzil		-CH ₂ -	[(2 α , 4 α) (B)]

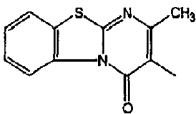
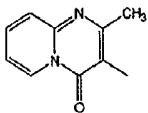
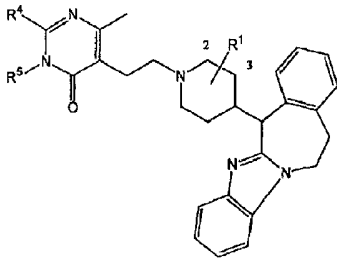
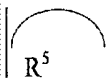
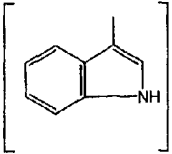
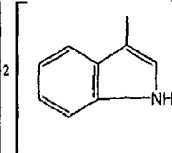
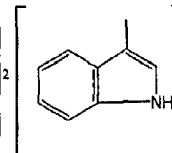
152	B1	H		-CH ₂ -CH ₂ -	
153	B1	H		-CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ -	E)-2-Butenodioato (2:5)

Tabela 2

Comp. n°.	Ex. n°.	R ¹		Dados físicos e estereoquímica
61	B2	H		
62	B2	H	-CH=CH-S-	
63	B2	H	-CH ₂ -CH ₂ -S-	
64	B2	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -S-	
65	B2	H	-CH=CH-CH=CH-	
66	B2	H	-CH ₂ -C(CH ₃)=N-N(CH ₃)-	
67	B2	H	-C(CH ₃)=N-N(CH ₃)-	
68	B2	H	-CH=CH-N(CH ₃)-	
69	B2	H	-O-C(CH ₃)=CH-	
70	B2	H	-CH=C(CH ₃)- CH=CH-	
71	B2	H	-C(CH ₃)=CH-S-	
72	B2	H	-CH=CH- CH=C(CH ₃)-	
73	B2	2-benzil	-CH=CH-S-	[(2α, 4β) (B)]
74	B2	2-benzil	-CH=CH-S-	[(2α, 4α) (A)]
75	B2	2-benzil	-CH=CH-S-	[(2α, 4α) (B)]
76	B2	2-benzil	-CH=CH-S-	[(2α, 4β) (A); . (E)-2-butenodioato (1:2).etanolato (1:1)

77	B2		-CH=CH-S-	[(2 α , 4 α) (A)]
78	B2		-CH=CH-S-	[(2 α , 4 β) (B)]
79	B2		-CH=CH-S-	[(2 α , 4 α) (B)]
80	B2	2-benzil	-CH=CH-CH=CH-	[(2 α , 4 α) (B)]
81	B2	2-benzil	-CH=CH-CH=CH-	[(2 α , 4 β) (A)]
82	B2	2-benzil	-CH=CH-CH=CH-	[(2 α , 4 β) (B)]
83	B2	2-naftilmetil	-CH=CH-S-	[(2 α , 4 β) (A)]
84	B2	2-naftilmetil	-CH=CH-S-	[(2 α , 4 β) (B)]
85	B2	2-naftilmetil	-CH=CH-S-	[(2 α , 4 α) (B)]
86	B2	2-naftilmetil	-CH=CH-S-	[(2 α , 4 α) (A)]; .H ₂ O(1:1) .etanolato(1:1)
87	B2	3-metil	-CH=CH-S-	A-trans
88	B2	3-metil	-CH=CH-S-	B-trans
89	B2	3-metil	-CH=CH-CH=CH-	[(3 α , 4 β) (B)]
90	B2	3-(4-fluorobenzil)	-CH=CH-S-	[(2 α , 4 β) (A)]
91	B2	3-(4-fluorobenzil)	-CH=CH-S-	[(2 α , 4 β) (B)]
92	B2	3-(4-fluorobenzil)	-CH=CH-S-	[(2 α , 4 α) (A)]
93	B2	3-(4-fluorobenzil)	-CH=CH-S-	[(2 α , 4 α) (B)]
94	B2	3-metil	-CH=CH-CH=CH-	[(3 α , 4 β) (A)]
95	B2	2-benzil	-CH=C(CH ₃)- N(CH ₃)-	[(2 α , 4 α) (B)]
96	B2	2-benzil	-CH=CH-N(CH ₃)-	[(2 α , 4 α) (B)]
97	B2	2-benzil	-CH=CH- CH=C(CH ₃)-	[(2 α , 4 α) (B)]
98	B2	2-benzil	-CH ₂ -CH ₂ -S-	[(2 α , 4 α) (B)]
99	B2	2-benzil	-CH ₂ -C(CH ₃)=N- N(CH ₃)-	[(2 α , 4 α) (B)]
100	B2	2-benzil	-CH=C(CH ₃)-	[(2 α , 4 α) (B)]

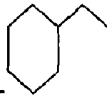

			CH=CH-	
101	B2	2-benzil	-C(CH ₃)=CH- C(CH ₃)=CH-	[(2 α , 4 α) (B)]
102	B2	2-benzil	-CH=C(Cl)- CH=C(Cl)-	[(2 α , 4 α) (B)]
103	B2	2-benzil	-CH=C(CF ₃)- CH=C(Cl)-	[(2 α , 4 α) (B)]
104	B2	4-metil	-CH=CH-S-	
105	B2		-CH=CH-CH=CH-	
106	B2	2-benzil	-CH=CH-S-	[A(2 α , 4 α) (B)]
107	B2	2-benzil	-CH=CH-S-	[B(2 α , 4 α) (B)]
108	B2		-CH=CH-S-	

Tabela 3

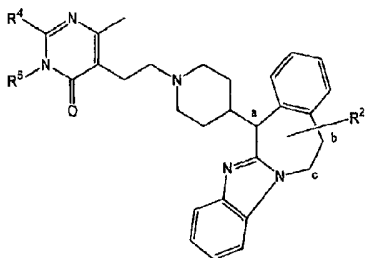

				
Comp. n°.	Ex. n°.	R ²		Dados físicos e estereoquímica
6	B4	a-metil	-CH=CH- CH=CH-	hidrato (1:1)
110	B4	a-metil	-CH=CH-S-	
111	B4	a-benzil	-CH=CH- CH=CH-	
112	B5	b-benzil	-CH=CH- CH=CH-	
7	B5	b-benzil	-CH=CH-S-	
113	B4	a-fenil	-CH=CH-S-	

Tabela 4

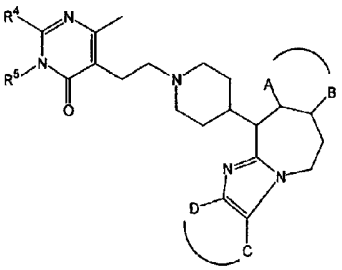



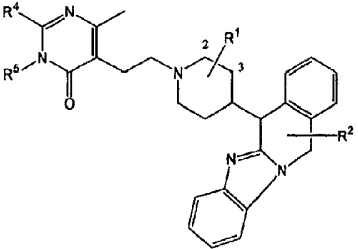

					
Comp. n°.	Ex. n°.				Dados físicos e estereoquímica
114	B1	-CH=CH- CH=CH-	-CH=CH-S-	-CH=CH- CH=CH-	H ₂ O(1:1) (E)-2-butenodioato(1:1)
115	B1	-CH=CH-S-	-CH=CH-S-	-CH=CH- CH=CH-	H ₂ O(2:1) (E)-2-butenodioato(2:3)
116	B1	-CH=CH- CH=CH-	-CH=CH-CH=CH-	-N=CH- CH=CH-	
117	B1	-CH=CH-S-	-CH=CH-CH=CH- N=CH-CH=CH-	-N=CH- CH=CH-	
118	B1	-CH=CH-S-	-CH=CH- N(CH ₃)-	-N=CH- CH=CH-	

Tabela 5

					
Comp. n°.	Ex. n°.	R ¹	R ²		Dados físicos e estereoquímica
119	B2	2-benzil	H	-CH=CH-S-	cis
3	B2	2-benzil	H	-CH=CH-S-	[(2α, 4β) (B)]
4	B2	2-benzil	H	-CH=CH-S-	trans
120	B2	2-benzil	H	-CH=CH-CH=CH-	[(2α, 4β) (B)]
121	B2	2-benzil	H	-CH=CH-CH=CH-	[(2α, 4β) (A)]
122	B2	H	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ -	
123	B2	H	H	-CH ₂ -CH ₂ CH ₂ -S-	

124	B2	H	H	-CH=CH-CH=CH-	
125	B2	H	H	-CH ₂ -CH ₂ -S-	
126	B2	H	H	-C(CH ₃)=CH-S-	
127	B2	H	H	-CH=C(CH ₃)- CH=CH-	
128	B2	H	H	-CH=CH- CH=C(CH ₃)-	
129	B2	H	H	-CH ₂ C(CH ₃)=N- N(CH ₃)-	
130	B2	H	H	-CH=CH-N(CH ₃)-	
131	B2	H	H	-CH=C(CH ₃)- N(CH ₃)-	
132	B2	H	H	-O-C(CH ₃)=CH-	(E)-2-butenodioato (1:2)
133	B2	H	H	-C(CH ₃)=N- N(CH ₃)-	.H ₂ O(1:1)
134	B2	2-benzil	H	-CH=CH-CH=CH-	[(2α, 4α) (B)]
135	B2	2-benzil	H	-CH=CH-CH=CH-	[(2α, 4α) (A)]
136	B2	H	H	-CH=CH-S-	.etanedioato(2:5) .H ₂ O (2:1)

Tabela 6

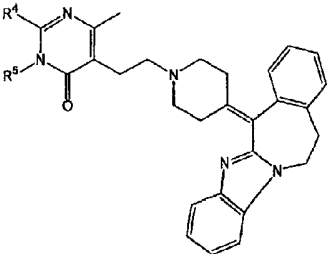
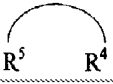
			
Comp. n°.	Ex. n°.		Dados físicos e estereoquímica
			
5	B3	-CH-CH-S-	
137	B3	-CH ₂ -CH ₂ -S-	
138	B3	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -S-	
139	B3	-CH=CH-CH=CH-	

Tabela 7

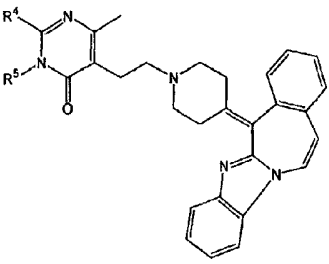
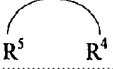
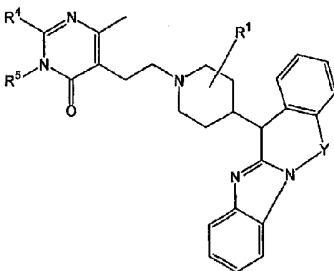
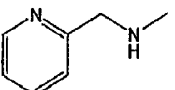
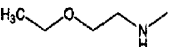


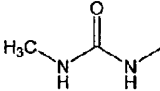
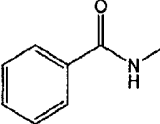
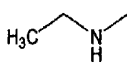
			
Comp. n°.	Ex. n°.		Dados físicos e estereoquímica
140	B6	-CH=CH-CH=CH-	
141	B6	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -S-	
8	B6	-CH=CH-S-	
142	B6	-CH ₂ -CH ₂ -S	

Tabela 8

						
Comp. n°.	Ex. n°.	Y	R ¹	R ⁴	R ⁵	Dados físicos e estereoquímica
143	B2	-CH ₂ - CH ₂ -	H		-CH ₃	
144	B1	-CH ₂ - CH ₂ -	H		-CH ₃	
145	B1	-CH ₂ - CH ₂ -	H		-CH ₃	.H ₂ O (1:1)
146	B1	-CH ₂ - CH ₂ -	H		-CH ₃	
150	B1	-CH ₂ - CH ₂ -	2- benzil	-NH ₂	-CH ₃	[(2α, 4α) (B)]

147	B2	-CH ₂ -	H	-NH ₂	-CH ₃	(Z)-2-Butenodioato (1:3) .H ₂ O(1:1)
148	B2	-CH ₂ -	H		-CH ₃	
149	B2	-CH ₂ -	H		-CH ₃	
151	B2	-CH ₂ -	H		-CH ₃	.HCl(1:3) .H ₂ O(1:2) .2- propanolato (2:1)

C. Exemplos farmacológicos

C.1. Farmacologia *in vivo*

Modelo de Lesão Cranioencefálica Fechada (CHI)

Foi utilizado um modelo de rato para lesão cranioencefálica traumática clinicamente relevante para testar os compostos de acordo com a invenção. Este modelo mimica várias características clínicas da lesão cranioencefálica traumática, tal como ICP aumentada, pressão da perfusão cerebral diminuída, alterações morfológicas incluindo lesão axonal difusa, necrose neuronal e contusão, deficiência da autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral e redução da oxigenação cerebral e foi aplicado para rastrear fármacos com efeitos de redução da ICP. Foi induzido traumatismo em ratos Sprague-Dawley (380-400 g) intubados, anestesiados com isoflurano (1,5 % isoflurano numa mistura de 30 % O₂ e 70 % N₂O) posicionados estereotaxicamente numa mesa montada sobre 4 molas. Um cilindro de aço de 400 g, protegido com um disco de silicone de 9 mm de diâmetro, foi deixado cair no crânio não protegido de uma altura de ou 70 cm ou 50 cm (respetivamente lesão cranioencefálica 'severa' e 'moderada'). A área de impacto foi centrada entre bregma e

lambda. Foi registrada a ICP utilizando uma sonda microssensor Codman inserida no córtex parietal. Em ambas as lesões cranioencefálicas severas e moderadas a ICP aumentou imediatamente após o traumatismo e permaneceu elevada durante vários dias. O modo de lesão cranioencefálica severa foi utilizado para a avaliação de efeitos farmacológicos imediatamente após o traumatismo (procedimento de rastreio). Quando era visada a sobrevivência e recuperação da anestesia, era aplicado o modo de lesão cranioencefálica moderada. Em estudos farmacológicos, foram incluídos animais com uma ICP patológica entre 12,5 e 35 mm Hg. As alterações da ICP, pressão sanguínea arterial média (MABP) e pressão de perfusão cerebral CPP (=MABP-CPP) eram expressas como a porcentagem do valor inicial no início do tratamento.

Procedimento de rastreio: Numa base semanal, 4 grupos tratados de 3 ratos foram comparados com 3 animais tratados com salina. Uma vez que métodos estatísticos convencionais requerem uma maior quantidade de animais, foi utilizado um procedimento sequencial. Métodos sequenciais operam em diferentes etapas. Em cada etapa, foi selecionado um grupo de animais tão homogêneos quanto possível. Os animais foram alocados aleatoriamente a ou fármacos ou salina. O procedimento permitiu tomar a decisão de rejeitar o fármaco, aceitar o fármaco como ativo ou continuar com um novo grupo de animais numa etapa seguinte. Dado o nível de atividade biologicamente relevante que tem de ser detetado, a fração esperada de resultados falsos positivos e negativos era conhecida e fixada. Foi utilizado um teste de hierarquias agrupado com duas amostras sequencial. Um desenho sequencial de três etapas com um relativamente pequeno número de animais em cada etapa mostrou ser ideal. Apesar da variabilidade nos dados individuais, o procedimento consistentemente aceitou tratamentos de referência tal como manitol como ativo, enquanto os

controles eram rejeitados. Doses i.v. de manitol clinicamente relevantes (3 g ao longo de 45 min) consistentemente reduziu a ICP (redução média cerca de 20 %).

Tabela 1: Resultados do procedimento de rastreio

Tratamento ⁽¹⁾	Delta % ⁽²⁾	Decisão ⁽³⁾
Composto 9	-12,4	ativo
Composto 15	-23,3	ativo
Composto 17	-8,9	ativo
Composto 30	-9,3	ativo
Composto 32	-13,9	ativo
Composto 44	-14,8	ativo
Composto 45	-13,1	ativo
Composto 47	-12,0	ativo
CD10%	5,1	não ativo
CD10%+3H2T	10,0	não ativo
CD20%	19,1	não ativo
CD20%+HCl	2,4	não ativo
Manitol ¹	-21,7	ativo
Manitol ²	-22,1	ativo
Manitol ³	-13,0	ativo
Manitol ⁴	-19,3	ativo
Manitol ⁵	-19,9	ativo
<p>(1) Compostos experimentais administrados como um bólus de 1mg/kg administrado em 1 min, seguido por uma infusão de 0,5 mg/kg/min durante 44 min; solventes administrados como um bólus de 0,4 ml em 1 min seguido por uma infusão de 0,2 ml/min durante 44 min; manitol administrado como uma infusão de 67 mg/kg/min durante 45 min.</p> <p>(2) Delta%: alteração média da ICP relativa desde a entrada no estudo ao longo do período de tratamento. (3) Decisão: baseado na avaliação estatística sequencial. CD = solvente hidroxipropil-β-ciclodextrina H2T = solvente ácido tartárico</p> <p>Manitol¹⁻⁵: Manitol foi avaliado 5 vezes em testes separados (controles positivos).</p>		

É mencionado o resultado de cada teste.

Estudos adicionais

A Tabela 2 mostra as alterações em algumas variáveis fisiológicas relevantes registadas durante o tratamento após CHI severo em ratos. O tratamento foi iniciado aos 20 min após a lesão cranioencefálica severa e envolveu a administração de uma dose de 0,5 mg/kg/min durante 10 minutos, seguido por 0,1 mg/kg/min durante 50 min.

Tabela 2: Alterações em variáveis fisiológicas relevantes durante o tratamento após CHI severo em ratos.

	Solvente (n = 10)	Composto 2 (n = 10)	Composto 1 (n = 10)	Racemato (comp. 1 e comp.2) (n = 10)
ICP (%)	1,6 (-9,4; 11,1)	-15,3 (-20,0; 9,5)*	-15,4 (-22,6; 11,5)*	-19,1 (-24,9; 10,8)*
MABP (%)	-1,2 (-2,7; 3,7)	18,8 (-2,0; 31,0)*	-3,6 (-11,9; 1,5)	0,6 (-5,1; 8,5)
CPP (%)	-1,3 (-8,0; 5,8)	24,2 (0,9; 43,6)*	-1,9 (-8,9; 0,4)	7,5 (-2,4; 15,5)
ETCO ₂ (%)	8,0 (-1,2; 12,9)	-4,4 (-8,9; 2,3)*	2,2 (-0,8; 8,4)	2,4 (-7,8; 3,8)
Frequência cardíaca (%)	-2,7 (-5,4; 3,9)	-9,6 (-21,8; 0,7)	-4,1 (-11,4; 1,9)	5,6 (-11,7; 0,4)
Frequência respiratória (%)	3,6 (-4,3; 11,8)	6,6 (-1,3; 14,6)	5,3 (-3,3; 13,6)	9,6 (3,0; 14,8)

Alteração média ao longo de todo o período de tratamento, expresso como % alteração do valor inicial. Valores são medianas (95% C.I.).

* = Significativamente diferente do grupo solvente (p < 0,05, teste de Dunnett)

Solvente: 10% hidroxipropil-beta-cyclodextrina, ácido

Solvente (n = 10)	Composto 2 (n = 10)	Composto 1 (n = 10)	Racemato (comp. 1 e comp.2) (n = 10)
tartárico, NaOH e manitol em água livre de pirogênio; pH = 4; osmolaridade 312- 314 mOsm/ kg; concentração do composto 2 mg/ml			
Composto: pirimido[1,2-a]benzimidazol-4(10H)-ona, 3-[2-[4-(11,12-dihidro-6H-benzimidazo[2,1-b][3]benzazepin-6-il)-2-(fenilmetil)-1-piperidinil]etil]-2,10-dimetil (E)-2-butenodioato (2:3) hidrato (1:1)			
Composto 2: (A) [(2 α , 4 β) (A)]			
Composto 1: (B) [(2 α , 4 β) (A)]			
Racemato (comp. 1 e comp. 2): (2 α , 4 β) (A), i.e. a mistura racémica dos Compostos I e II			
ICP : Pressão intracraniana			
MABP : Pressão sanguínea arterial média			
CPP : Pressão de perfusão cerebral			
ETCO ₂ : CO ₂ corrente final			

O efeito significativo do composto 2 na MABP é muito menos pronunciado quando o composto é dado numa infusão contínua de 0,1 mg/kg.min. Neste caso um pico da pressão sanguínea não está presente e não são observados aumentos da MABP maiores que 20 % (aumento da MABP mediana no final da infusão é 9 %, n=6). A redução máxima da ICP com esta dose é comparável àquela observada quando a infusão é precedida pela 'dose de carga' de 5 mg/kg ao longo de 10 min, mas o tempo necessário para obter este efeito é maior (mediana: 30 min).

Resposta à dose para o composto 1

Resultados de um estudo cego, completamente aleatorizado sobre o efeito de uma infusão de 10 min do Composto 1 em diferentes doses (0,125, 0,25, 0,5, 1 e 2 mg/kg/min) no modelo CHI do rato indicam que durante o tratamento o Composto 1 provoca uma diminuição dependente da dose prolongada da ICP (Figura 1). Começando com 1 mg/kg/min o Composto 1 produz uma maior redução estatisticamente significativa da ICP que o grupo tratado com solvente. No

período de 10 min a seguir à infusão, permanece presente um efeito dependente da dose altamente significativo na ICP (Figura 2).

Efeitos do Composto 2, Composto 1 e Racemato (Comp. 1 e Comp. 2) na concentração da hemoglobina no cérebro e oxigenação.

Espetroscopia de infravermelho próximo (NIRS) do cérebro do rato '*in vivo*' permite quantificar não invasivamente a saturação da hemoglobina com oxigênio no cérebro (HbSat) e a concentração de hemoglobina total no cérebro ([HbTot]). Esta última é uma medida do volume de sangue cerebral (CBV). Alterações do estado redox da enzima citocromo oxidase mitocondrial (CytOx), um indicador da oxigenação tecidual, podem também ser monitorizadas.

Todos os compostos 2, 1 e o racemato (Comp. 1 e Comp. 2) não têm um efeito significativo na [HbTot] quando dados 24 h após lesão cranioencefálica moderada com uma dose i.v. de 0,5 mg/kg.min durante 10 min, seguido de 0,1 mg/kg.min durante 45 min. Apenas o composto 2 induz uma pequena, mas estatisticamente significativa, redução da HbSat. HbSat não é afetada pelo composto 1 e o racemato (Comp. 1 e Comp. 2). Nas doses administradas todos os compostos não têm efeito no estado redox de CytOx. Estes resultados indicam que nas condições experimentais aplicadas, um efeito vasoconstritor nos vasos sanguíneos cerebrais, caso presente, é limitado e a oxigenação tecidual não é posta em risco.

Influência da anestesia nos efeitos do Composto 2

Os efeitos do tratamento com o Composto 2 (infusão i.v. numa dose de 0,1 mg/kg.min durante 30 min) às 24 h após traumatismo moderado foram estudados utilizando diferentes

anestésicos (isoflurano, hidrato de cloral, pentobarbital). Quando hidrato de cloral (400 mg/kg i.p) é utilizado como anestésico, a ICP diminui para 75% do valor inicial e a MABP aumenta gradualmente para 110% do valor inicial (medianas, n=6). Estes efeitos são comparáveis com aqueles observados sob anestesia com isoflurano. Quando é utilizado pentobarbital (60 mg/kg i.p.), o Composto 2 induz um aumento gradual significativo da MABP até 141 % do valor inicial no final da infusão, enquanto a ICP diminui até 64% do valor inicial (medianas, n=6). Estes resultados indicam que o mesmo padrão de efeitos na ICP e MABP são observados sob vários tipos de anestesia. O fato de que o composto reduz a ICP significativamente sob anestesia com pentobarbital é importante, uma vez que os barbitúricos são frequentemente administrados em doentes com lesão cranioencefálica traumática. Os barbitúricos também reduzem a ICP e um importante efeito adicional pode ser obtido com o composto.

O efeito de administração repetida do Composto 1 e de manitol na ICP elevada em ratos traumatizados.

O Composto 1 foi administrado 2 vezes com períodos intermitentes de 20 min com uma dose i.v. de 1 mg/kg/min durante 10 min, iniciando uma primeira vez 20 min após indução de lesão cranioencefálica severa.

Foi administrado manitol i.v. na mesma janela temporal que o Composto 1 com uma dose de 0,125 g/kg/min. Os animais controlo receberam apenas o solvente (contendo 10 % HP- β -CD, pH 4).

A infusão com o Composto 1 resulta em rápida redução da ICP (Figura 3). Este efeito é amplificado após o final de cada período de infusão. A pressão sanguínea diminui durante o

tratamento com o Composto 1 mas é restaurada outra vez após este período. Isto contrasta com o manitol, que induz uma redução da ICP e um aumento da pressão sanguínea durante cada infusão seguido por uma diminuição da pressão sanguínea após o final de cada tratamento.

Apenas nos animais tratados com o Composto 1 pode ser observada uma clara dissociação entre as alterações da pressão sanguínea e ICP. Em contraste, os animais tratados com manitol exibem alterações mais ou menos paralelas da pressão sanguínea e pressão intracraniana. Isto indica que o efeito farmacológico do Composto 1 é diferente daquele do manitol.

Efeito do Composto 1 no aumento da ICP induzido por lesão pelo frio em coelhos

Foram induzidas crio-lesões em coelhos adultos para se obter uma ICP patológica que é causada por edema tecidual. Uma vareta de aço inoxidável de 8 mm foi colocada em coordenadas pré-determinadas no crânio exposto de coelhos profundamente anestesiados e arrefecido durante 10 min com azoto líquido. Um dia depois os animais foram re-anestesiados e a ICP e pressão sanguínea foram continuamente registadas como descrito para o rato. Após um período de estabilização de 15 min, o Composto 1 foi infundido durante 10 min com uma dose de 2 mg/kg/min. Foi administrado solvente (formulação pré-clínica contendo 10% HP- β -CD, pH 4) durante 10 min a uma taxa de 2 ml/min.

Durante a infusão do Composto 1, a pressão sanguínea diminui e embora não haja uma diminuição imediata da ICP, o aumento da ICP que é observado nos animais tratados com o solvente tende a ser antagonizado (Figura 4). Quando a infusão do fármaco termina, a pressão sanguínea volta para

o valor inicial e é vista uma redução significativa da ICP que persiste durante todo o período de registo.

Estes resultados indicam que o composto reduz a ICP também em espécies não roedoras e em condições patológicas diferentes da lesão cranioencefálica fechada.

O efeito do Composto 1 e na ICP em animais não traumatizados.

Ratos

O efeito do Composto 2, Composto 1 e Racemato (comp. 1 e comp. 2) na ICP, MABP e CPP foi testado em ratos não traumatizados anestesiados. Os compostos foram administrados i.v. e a mesma dose foi administrada que em ratos traumatizados (0,5 mg/kg/min durante 10 minutos, seguido por 0,1 mg/kg/min durante 50 min). Os resultados foram comparáveis com aqueles obtidos nos animais traumatizados.

Primates

O efeito do Composto 1 na ICP foi testado num número limitado de macacos Rhesus não traumatizados anestesiados, com uma infusão i.v. de uma dose de 2,5 e 5 mg/kg ao longo de 2,5 e 5 min respetivamente (n=2/condição). O padrão de alterações da ICP e pressão sanguínea durante e após a infusão do composto assemelha-se ao padrão de alterações observadas em coelhos crio-lesionados.

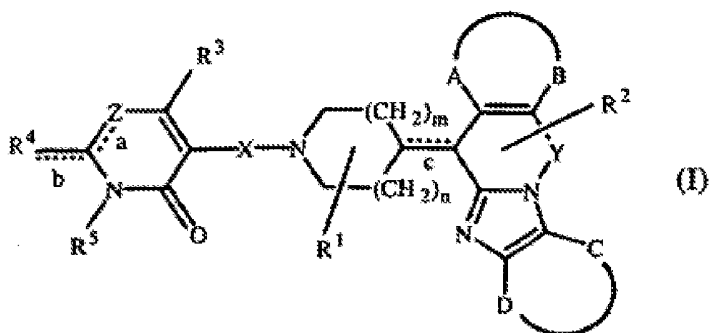
Os resultados obtidos em animais traumatizados, animais com lesão pelo frio, e animais não traumatizados indicam que os compostos são ativos em várias condições, mesmo em condições normais. O seu campo de aplicação provavelmente

inclui várias condições patológicas nas quais está presente hipertensão intracraniana. Compostos de acordo com a invenção podem por isso também ser utilizados para reduzir uma (normal) ICP, e mesmo profilaticamente para prevenir um aumento da ICP, p.ex. após lesão cranioencefálica adquirida.

Lisboa, 26 de Maio de 2014

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto de acordo com a Fórmula geral (I).



os sais de adição de ácido ou de base deste farmacologicamente aceitáveis, as formas estereoquimicamente isoméricas deste e a forma *N*-óxido deste, em que:

m é 1 ;

n é 1 ;

a , b , c independentemente são uma ligação simples ou uma dupla;

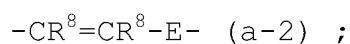
X é um radical C_{1-5} alcanodiil bivalente em que um ou mais grupos $-CH_2-$ podem ser opcionalmente substituídos por $-CO-$, ou $-NR^7-$ em que R^7 é alquilcarbonil

Y é $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ ou $-CH=CH-$;

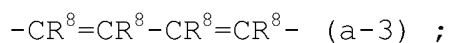
Z é N , em cujo caso a é uma ligação dupla e b é uma ligação simples, ou é NR^7 em cujo caso a é uma ligação simples e R^7 é selecionado do grupo alquil, piridinilalquil, fenilalquil e pirazinilalquil ;

R^1 , R^2 independentemente são hidrogénio, alquil, benzil, naftilmetil, isoindolil e fenil ;

$-A-B-$ independentemente é um radical bivalente com a fórmula



ou

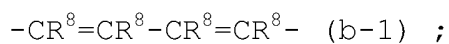


em que

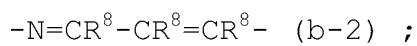
R^8 é hidrogénio;

E é um radical bivalente com a fórmula $-\text{S}-$ ou $-\text{NR}^7-$ em que R^7 é alquil;

$-\text{C}-\text{D}-$ independentemente é um radical bivalente com a fórmula



ou



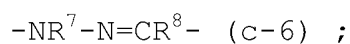
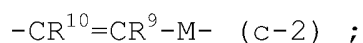
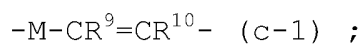
em que R^8 é hidrogénio;

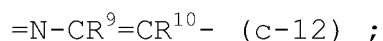
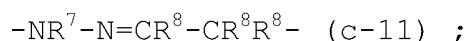
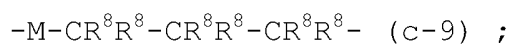
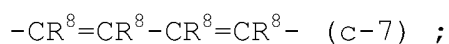
R^3 é alquil ou oxo ;

R^4 é amino, alquilamino, piridinilalquilamino, fenilcarbonilamino, alquilaminocarbonilamino ou alquiloalquilamino ;

R^5 é alquil;

ou R^4 e R^5 em conjunto podem formar um radical com a Fórmula





em que

R^7 é alquil, benzil, piridinilalquil, alquiloalquil, pirazinilalquil, alquiloalquiloalquil, mono- ou dialquilaminoalquil, alquiloalquilalquil, hidroxialquil, isoindol-1,3-dionil, aminocarbonilalquil, hidroxialquiloalquil, alquilcarbonilalquilalquil; aminoalquil, alquilcarbonilaminoalquil ou alquiloalquil;

R^8 é hidrogénio, alquil, halo ou haloalquil;

R^9 , R^{10} independentemente são hidrogénio, alquil, halo ou haloalquil;

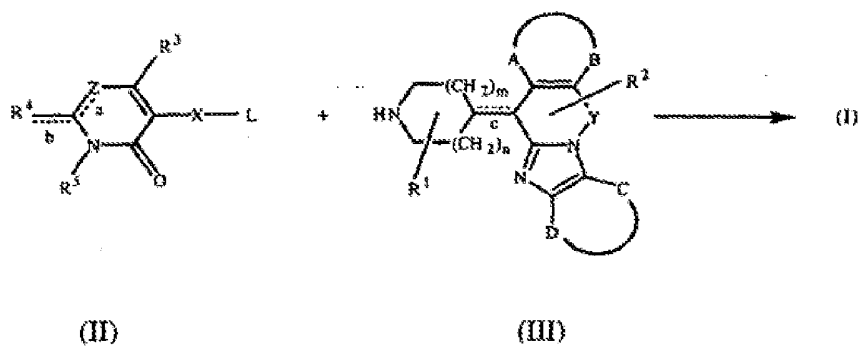
ou R^9 e R^{10} em conjunto podem formar um radical com a fórmula $-\text{CR}^8=\text{CR}^8-\text{CR}^8=\text{CR}^8-$ em que R^8 é hidrogénio; e

M é um radical bivalente com a fórmula $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ ou $-\text{NR}^7-$, em que R^7 é alquil.

2. Um composto de acordo com a reivindicação 1, **caraterizado por** o composto ser 3-[2-[4-(11,12-dihidro-6H-benzimidazo[2,1-b][3]benzazepin-6-il)-2-(fenilmetil)-1-piperidinil]etil]-2,10-dimetil pirimido[1,2-a]benzimidazol-4(10H)-ona, os sais de adição de ácido ou de base deste farmacologicamente aceitáveis, as formas estereoquimicamente isoméricas deste e a forma N-óxido deste.

3. Um sal de adição de ácido de acordo com a reivindicação 2, **caraterizado por** o composto ser 3-[2-[4-(11,12-dihidro-6*H*-benzimidazo[2,1-*b*][3]benzazepin-6-il)-2-(fenilmetil)-1-piperidinil]etil]-2,10-dimetil pirimido[1,2-*a*]benzimidazol-4(10*H*)-ona (E)-2-butenodioato (2:3) hidrato (1:1) e formas estereoisoméricas deste.
4. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 e 3, **caraterizado por** o composto ser o enantiómero (A)[(2 α , 4 β)(A)], o enantiómero (B)[(2 α , 4 β)(A)] ou uma mistura destes.
5. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4 para utilização como um fármaco.
6. Uma composição compreendendo um veículo farmacologicamente aceitável e, como princípio ativo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4.
7. Uma composição de acordo com a reivindicação 6, formulada como uma solução ou suspensão injetável ou que pode ser perfundida.
8. A utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4 ou uma composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 7 para a produção de um fármaco para o tratamento de pressão intracraniana elevada (ICP) e/ou isquemia secundária.
9. Um processo para produzir um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caraterizado por** um composto com a Fórmula (II) reagir com um

composto com a Fórmula (III) de acordo com a seguinte reação:



em que todas as variáveis são definidas como na Fórmula (I) e L representa qualquer grupo abandonante reativo apropriado, em particular halo e sulfoniloxi.

Lisboa, 26 de Maio de 2014