

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

(21) **PI 0612628-6 A2**

(22) Data de Depósito: 20/06/2006
(43) Data da Publicação: 03/01/2012
(RPI 2139)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 471/04
C07D 401/14
A61K 31/437
A61P 11/00

(54) **Título:** 1-(2-AMINA-3-(ALQUIL SUBSTITUÍDO)-3H-BENZIMIDAZOLIL)METIL-3-SUBSTITUÍDO-1,3-DIIDRO-BENZOIMIDAZOL-2-ONAS COM ATIVIDADE SOBRE VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO

(30) **Prioridade Unionista:** 20/06/2005 EP 05 076438.0

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

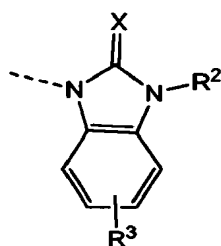
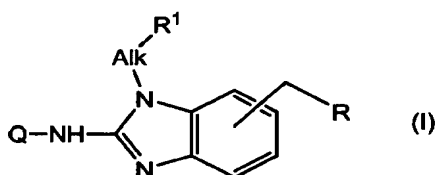
(72) **Inventor(es):** Frédéric Marc Maurice Doublet, Jean-François Bonfanti, Jérôme Michel Claude Fortin, Philippe Muller

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2006063365 de 20/06/2006

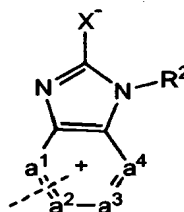
(87) **Publicação Internacional:** WO 2006/136561 de 28/12/2006

(57) **Resumo:** 1-(2-AMINA-3-(ALQUIL SUBSTITUÍDO)-3H-BENZIMIDAZOLIL)METIL-3-DIIDRO-BENZOIMIDAZOL-2-ONAS COM ATIVIDADE SOBRE VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO. A presente invenção refere-se a inibidores de replicação de RSV de fórmula (I) que podem ser representados por fórmula (I) seus sais e formas estereo quimicamente isoméricas, onde R é um radical de fórmula (a) ou (b); Q é hidrogênio ou C₁₋₆ alquila opcionalmente substituído por um heterociclo ou Q é C₁₋₆ alquila substituído por ambos um radical -OR⁴ e um heterociclo; Alk é C₁₋₆ alcanodila; X é O ou S; -a¹=aa²-a³=a⁴ é -N=CH-CH=CH-, -CH=N-CH=CH-, -CH=CH-N=CH- ou -CH=CH-CH=N-; R¹ é Ar ou heterociclo; R² é hidrogênio, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquila substituído, C₃₋₇ cicloalquila; R³ é hidrogênio, C₁₋₆ alquila, ciano, aminacarbonila, polihalo C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila ou C₂₋₆ alquinila; R⁴ é hidrogênio ou C₁₋₆ alquila; Ar é fenila ou fenila substituída; Het é um heterociclo; composições farmacêuticas contendo compostos (I) e processos para preparação de compostos (I).



(a)

or



(b)

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"1-(2-AMINA-3-(ALQUIL SUBSTITUÍDO)-3H-BENZIMIDAZOLIL)METIL]-3-SUBSTITUÍDO-1,3-DIIDRO-BENZOIMIDAZOL-2-ONAS COM ATIVIDADE SOBRE VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO"**.

5 A presente invenção refere-se a 1-(2-amina-3-(alquil substituído)-3H-benzimidazolil metil)-3-substituído-1,3-diidro benzo imidazol-2-onas e análogos estruturais tendo atividade inibidora sobre a replicação do vírus sincicial respiratório (RSV). Ela ainda refere-se a composições compreendendo estes compostos como ingrediente ativo assim como processos para
10 preparação destes compostos e composições.

 RSV humano ou Vírus Sincicial Respiratório em um grande vírus de RNA, membro da família de Paramixoviridae, subfamília pneumovirinae junto com vírus RSV bovino. RSV humano é responsável por um espectro de doenças do trato respiratório em pessoas de todas as idades por todo o
15 mundo. RSV é predominante entre crianças mais novas que dois anos de idade e é a principal causa de doença de trato respiratório inferior durante a pré-infância e a infância. Acima de porção de todas as crianças encontram RSV em seu primeiro ano de vida, e quase todas dentro de seus primeiros dois anos. A infecção em crianças jovens pode causar dano de pulmão que
20 persiste por anos e pode contribuir para doença crônica de pulmão em vida posterior (respiração difícil crônica, asma), particularmente para distúrbio pulmonar obstrutivo crônico (COPD). Crianças mais velhas e adultos frequentemente sofrem de um (mau) resfriado comum com infecção de RSV. Em idade mais velha, susceptibilidade novamente aumenta, e RSV foi impli-
25 cado em um número de deflagrações de pneumonia nos idosos resultando em significativa mortalidade. Adicionalmente, RSV pode causar séria doença em pessoas imunodeficientes ou imunossuprimidas, particularmente pacientes de transplante de medula óssea.

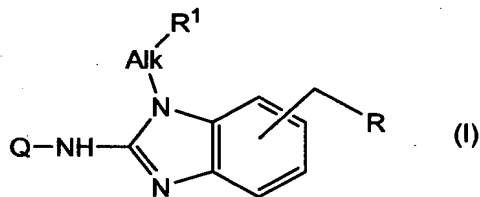
 Infecção com um vírus de um dado subgrupo não protege contra
30 uma subsequente infecção com um RSV isolado do mesmo subgrupo na estação de inverno seguinte. Re-infecção com RSV é assim comum, à despeito de existência de somente dois subtipos, A e B.

Atualmente somente três fármacos foram aprovadas para uso contra infecção com RSV. Uma primeira é ribavirin, um análogo de nucleosídeo, provê um tratamento aerossol para infecção com RSV séria em crianças hospitalizadas. A rota aerossol de administração, a toxidez (risco de teratogenicidade), o custo e a eficácia altamente variável limitam seu uso. Os outros dois fármacos, RespiGam® e palivizumab, imunoestimulantes anticorpo policlonal e monoclonal, são pretendidos serem usados em uma maneira preventiva.

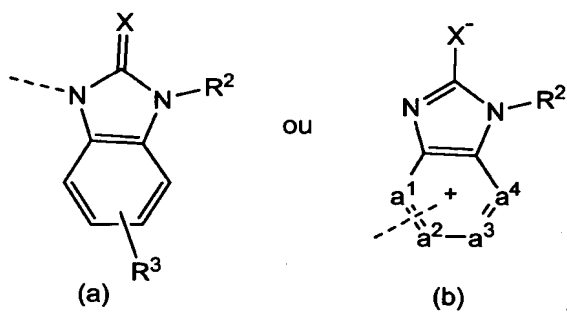
Outras tentativas para desenvolver uma vacina RSV eficaz e segura falharam todas até agora. Vacinas inativadas falharam para proteger contra doença, e de fato em alguns casos aperfeiçoou doença durante subsequente infecção. Vacinas vivas atenuadas foram tentadas com sucesso limitado. Claramente há uma necessidade de um fármaco não-tóxico eficaz e de fácil administração contra replicação de RSV.

Um número de derivados de benzimidazol e imidazopiridina foram descritos em WO-01/00611, WO-01/00612 e WO-01/00615 como inibidores de replicação de RSV. WO-01/95910 descreve imidazo piridinas e imidazopirimidinas úteis no tratamento de infecção de RSV. Os compostos da presente invenção diferem destes compostos da técnica anterior em termos de estrutura química e perfil de atividade.

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



um seu sal ou uma forma estereoquimicamente isomérica, onde R é um radical de fórmula



- Q é hidrogênio ou C₁₋₆ alquila opcionalmente substituído por um heterociclo ou Q é C₁₋₆ alquila substituído por ambos, um radical –OR⁴ e um heterociclo; onde o dito heterociclo é selecionado do grupo consistindo em oxazolidina, tiazolidina, 1-oxo-tiazolidina, 1,1-dioxo-tiazolidina, morfolinila, tiomorfolinila, 1-oxo-tiomorfolinila, 1,1-dioxotiomorfolinila, hexaidrooxazepina, hexaidrotiazepina, 1-oxo-hexaidrotiazepina, 1,1-dioxo-hexaidrotiazepina, pirrolidina, piperidina, homopiperidina, piperazina; onde cada um do dito heterociclo opcionalmente pode estar substituído por um ou dois substituintes selecionados do grupo consistindo em C₁₋₆ alquila, hidróxi C₁₋₆ alquila, aminacarbonil C₁₋₆ alquila, hidróxi, carboxila, C₁₋₆ alquiloxycarbonila, aminacarbonila, mono- ou di-(C₁₋₆ alquil)aminacarbonila, C₁₋₆ alquilcarbonilamina, aminassulfonila e mono- ou di-(C₁₋₆ alquil)aminassulfonila;
- Alk é C₁₋₆ alcanodiila;
- X é O ou S;
- a¹=a²-a³=a⁴ é um radical bivalente de fórmula –N=CH-CH=CH-, -CH=N-CH=CH-, -CH=CH-N=CH- ou –CH=CH-CH=N-; onde um dos átomos de nitrogênio transporta a ligação química ligando radical (b) com o resto da molécula;
- R¹ é Ar ou um heterociclo selecionado de piridila, pirazinila, piridazinila, pirimidinila, furanila, tetraidrofuranila, tienila, pirrolila, tiazolila, oxazolila, imidazolila, isotiazolila, pirazolila, isoxazolila, oxadiazolila, quinolinila, quinoxalinila, benzofuranila, benzotienila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzotiazolila, piridopiridila, naftiridinila, 1H-imidazo[4,5-b]piridinila, 3H-imidazo[4,5-b]piridinila, imidazo[1,2-a]piridinila e 2,3-diidro-1,4-dioxino[2,3-b]piridila; onde cada do dito heterociclo opcionalmente pode estar substituído por 1, 2 ou 3 substituintes cada um selecionado independentemente do grupo consistindo

- em halo, hidróxi, amina, ciano, carboxila, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquilóxi, hidróxi C₁₋₆ alquilóxi, (C₁₋₆ alquilóxi) C₁₋₆ alquilóxi, C₁₋₆ alquiltio, C₁₋₆ alquilóxi C₁₋₆ alquila, hidróxi C₁₋₆ alquila, mono- ou di-(C₁₋₆ alquil)amina, mono- ou di-(C₁₋₆ alquil)amina C₁₋₆ alquila, polihalo C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquilcarbonilamina, C₁₋₆ alquiloxicarbonila, aminacarbonila, mono- e di-C₁₋₆ alquilaminacarbonila;
- 5 R² é hidrogênio, C₁₋₆ alquila, hidróxi C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquilóxi C₁₋₆ alquila, Ar-C₁₋₆ alquilóxi C₁₋₆ alquila, C₃₋₇ cicloalquila, ciano C₁₋₆ alquila, Ar-C₁₋₆ alquila, Het-C₁₋₆ alquila;
- R³ é hidrogênio, C₁₋₆ alquila, ciano, aminacarbonila, polihalo C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila ou C₂₋₆ alquinila;
- 10 R⁴ é hidrogênio ou C₁₋₆ alquila;
- cada Ar é independentemente fenila ou fenila substituído por 1 a 5, tal como, 1, 2, 3 ou 4, substituintes selecionados de halo, hidróxi, amina, mono- ou di-(C₁₋₆ alquil)amina, C₁₋₆ alquilcarbonilamina, C₁₋₆ alquilssulfonilamino, ciano,
- 15 C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, fenila, hidróxi C₁₋₆ alquila, polihalo C₁₋₆ alquila, amina C₁₋₆ alquila, mono- ou di-(C₁₋₆ alquil)amina C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquilóxi, polihalo C₁₋₆ alquilóxi, fenóxi, aminacarbonila, mono- ou di-(C₁₋₆ alquil)aminacarbonila, hidroxicarbonila, C₁₋₆ alcoxicarbonila, C₁₋₆ alquilcarbonila, aminassulfonila, mono- e di-(C₁₋₆ alquil)aminassulfonila;
- 20 Het é um heterociclo selecionado do grupo consistindo em piridila, pirazinila, piridazinila, pirimidinila, furanila, tetraidrofuranila, tienila, pirrolila, tiazolila, oxazolila, imidazolila, isotiazolila, pirazolila, isoxazolila, oxadiazolila, quinolinila, quinoxalinila, benzofuranila, benzotienila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzotiazolila, piridopiridila, naftiridinila, 1H-imidazo[4,5-b]piridinila, 3H-
- 25 imidazo[4,5-b]piridinila, imidazo[1,2-a]piridinila e 2,3-diidro-1,4-dioxino-[2,3-b]piridila; onde cada Het pode estar opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes cada um selecionado independentemente de halo, hidróxi, amina, mono- ou di-(C₁₋₆ alquil)amina, ciano, C₁₋₆ alquila, hidróxi C₁₋₆ alquila, polihalo C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquilóxi.
- 30 A linha pontilhada em radicais (a) e (b) representa a ligação ligando (a) ou (b) ao resto da molécula. No radical (b) esta ligação é para um dos átomos de nitrogênio em a¹=a²-a³=a⁴ que pelo que é carregado positi-

vamente (cátion piridínio).

A invenção também refere-se ao uso de um composto de fórmula (I), ou um sal de adição, ou sua forma estereoquimicamente isomérica, para a fabricação de um medicamento para inibição de replicação de RSV.

- 5 Ou a invenção refere-se a um processo de inibição de replicação de RSV em um animal de sangue quente o dito processo compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I), um sal de adição, ou sua forma estereoquimicamente isomérica.

- 10 Como usado anteriormente e a seguir, "polihalo C₁₋₆ alquila" como um grupo ou parte de um grupo, por exemplo, em polihalo C₁₋₆ alquilóxi, é definido como C₁₋₆ alquila substituído por mono- ou polihalo, em particular C₁₋₆ alquila substituído por até um, dois, três, quatro, cinco, seis, ou mais átomos halo, tal como metila ou etila com um ou mais átomos de flúor, por exemplo, difluormetila, trifluormetila, trifluoetila. É preferido trifluormetila.
- 15 Também são incluídos grupos perflúor C₁₋₆ alquila, que são grupos C₁₋₆ alquila onde todos os átomos de hidrogênio são substituídos por átomos de flúor, por exemplo, pentafluoetila. Em caso de mais de um átomo de halogênio ser ligado a um grupo alquila dentro de definição de polihalo C₁₋₄ alquila, os átomos de halogênio podem ser idênticos ou diferentes.

- 20 Cada Ar pode ser fenila não-substituído ou fenila substituído por 1 a 5 substituintes, tal como 5 ou 4 substituintes ou, o que é preferido, até 3 substituintes, ou até dois substituintes, ou com um substituinte.

- 25 Um grupo hidróxi C₁₋₆ alquila quando substituído sobre um átomo de oxigênio ou um átomo de nitrogênio preferivelmente é um grupo hidróxi C₂₋₆ alquila onde o grupo hidróxi e o oxigênio ou nitrogênio são separados por pelo menos dois átomos de carbono.

- 30 Como aqui usado "C₁₋₄ alquila" como um grupo ou parte de um grupo define radicais hidrocarbonetos saturados de cadeia reta ou ramificada tendo de 1 a 4 átomos de carbono tais como, por exemplo metila, etila, 1-propila, 2-propila, 1-butila, 2-butila, 2-metil-1-propila; "C₁₋₆ alquila" abrange radicais C₁₋₄ alquila e seus homólogos superiores tendo 5 ou 6 átomos de carbono tais como, por exemplo, 1-pentila, 2-pentila, 3-pentila, 1-hexila, 2-

hexila, 2-metil-1-butila, 2-metil-1-pentila, 2-etil-1-butila, 3-metil-2-pentila, e similares. De interesse entre C_{1-6} alquila é C_{1-4} alquila.

O termo " C_{2-6} alquenila" como um grupo ou parte de um grupo define radicais hidrocarbonetos de cadeia reta ou ramificada tendo ligações carbono – carbono saturadas e pelo menos uma ligação dupla, e tendo de 2 a 6 átomos de carbono, tais como, por exemplo, etenila (ou vinila), 1-propenila, 2-propenila (ou alila), 1-butenila, 2-butenila, 3-butenila, 2-metil-2-propenila, 2-pentenila, 3-pentenila, 2-hexenila, 3-hexenila, 4-hexenila, 2-metil-2-butenila, 2-metil-2-pentenila e similares. De interesse entre C_{2-6} alquenila é C_{2-4} alquenila.

O termo " C_{2-6} alquinila" como um grupo ou parte de um grupo define radicais hidrocarbonetos de cadeia reta ou ramificada tendo ligações carbono – carbono saturadas e pelo menos uma ligação tripla, e tendo de 2 a 6 átomos de carbono, tais como, por exemplo, etinila, 1-propinila, 2-propinila, 1-butinila, 2-butinila, 3-butinila, 2-pentinila, 3-pentinila, 2-hexinila, 3-hexinila e similares. De interesse entre C_{2-6} alquinila é C_{2-4} alquinila.

C_{3-7} cicloalquila é geral para ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila e cicloheptila.

C_{1-6} alcanodiila define radicais hidrocarbonetos saturados de cadeia reta ou ramificada tendo de 1 a 6 átomos de carbono tais como, por exemplo, metileno, etileno, 1,3-propanodiila, 1,4-butanodiila, 1,2-propanodiila, 2,3-butanodiila, 1,5-pentanodiila, 1,6-hexanodiila e similares. De interesse entre C_{1-6} alcanodiila é C_{1-4} alcanodiila.

Como aqui usado anteriormente, o termo (=O) forma uma porção carbonila quando ligado a um átomo de carbono, uma porção sulfóxido quando ligado a um átomo de enxofre e uma porção sulfonila quando dois dos ditos termos são ligados a um átomo de enxofre.

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

Deve ser notado que as posições de radicais sobre qualquer porção molecular usada nas definições pode ser em qualquer lugar sobre tais porções tanto quanto ela seja quimicamente estável.

Radicais usados nas definições das variáveis incluem todos os

isômeros possíveis a menos que de outro modo indicado. Por exemplo, piridila inclui 2-piridila, 3-piridila e 4-piridila; pentila inclui 1-pentila, 2-pentila e 3-pentila.

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

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

A menos que de outro modo mencionado ou indicado, a designação química de um composto abrange a mistura de todas as formas isoméricas estereoquimicamente possíveis, que o dito composto pode possuir.
15 A dita mistura pode conter todos os diastereômeros e/ou enantiômeros da estrutura molecular básica do dito composto. Todas as formas estereoquimicamente isoméricas dos compostos da presente invenção em forma pura ou mista umas com as outras são pretendidas serem abrangidas no escopo da
20 presente invenção.

Formas estereoisoméricas puras dos compostos e intermediários como aqui mencionadas são definidas como isômeros substancialmente livres de outras formas enantioméricas ou diastereoméricas da mesma estrutura molecular básica dos ditos compostos ou intermediários. Em particular,
25 o termo 'estereoisomericamente puro' refere-se a compostos ou intermediários tendo um excesso estereoisomérico de pelo menos 80% (isto é, mínimo de 90% de um isômero e máximo de 10% dos outros possíveis isômeros) até um excesso estereoisomérico de 100% (isto é, 100% de um isômero e nada do outro), mais em particular, compostos ou intermediários tendo um
30 excesso estereoisomérico de 90% até 100%, mesmo mais em particular tendo um excesso estereoisomérico de 94% até 100% e mais em particular tendo um excesso estereoisomérico de 97% até 100%. Os termos 'enantio-

mericamente puro' e 'diastereomericamente puro' devem ser entendidos em uma maneira similar, mas então com relação ao excesso enantiomérico, respectivamente o excesso diastereomérico da mistura em questão.

Formas estereoisoméricas puras dos compostos e intermediários desta invenção podem ser obtidas através de aplicação de procedimentos conhecidos na técnica. Por exemplo, enantiômeros podem ser separados uns dos outros através de cristalização seletiva de seus sais diastereoméricos com ácidos ou bases oticamente ativos. Seus exemplos são ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido ditoluoil tartárico e ácido canfossulfônico.

Alternativamente, enantiômeros podem ser separados por técnicas cromatográficas usando fases estacionárias quirais. As ditas formas estereoquimicamente isoméricas puras também podem ser derivadas das correspondentes formas estereoquimicamente isoméricas puras dos apropriados materiais de partida, contanto que a reação ocorra estéreo-especificamente. Preferivelmente, se um específico estereoisômero é desejado, o dito composto será sintetizado através de processos de preparação estereoespecíficos. Estes processos vantajosamente empregarão materiais de partida enantiomericamente puros.

Os racematos diastereoméricos de fórmula (I) podem ser obtidos separadamente através de processos convencionais. Apropriados processos de separação física que podem ser vantajosamente empregados são, por exemplo, cristalização seletiva e cromatografia, por exemplo, cromatografia de coluna.

Para alguns dos compostos de fórmula (I) e os intermediários usados em sua preparação, a configuração estereoquímica absoluta não foi experimentalmente determinada. Aqueles versados na técnica são capazes de determinar a configuração absoluta de tais compostos usando processos conhecidos na técnica como, por exemplo, difração de raio-X.

A presente invenção também é pretendida incluir todos os isótopos de átomos ocorrendo sobre os presentes compostos. Isótopos incluem aqueles átomos tendo o mesmo número atômico mas diferentes números de massa. A título de exemplo geral e sem limitação, isótopos de hidrogênio

incluem trítio e deutério. Isótopos de carbono incluem C-13 e C-14.

O termo "compostos de fórmula (I)", ou quaisquer termos similares como "compostos da invenção" e similares, é pretendido também compreender quaisquer pró-fármacos que os compostos de fórmula (I) podem
5 formar. O termo "pró-fármaco" como aqui usado é pretendido compreender quaisquer derivados farmacologicamente aceitáveis tais como ésteres, amidas e fosfatos, de modo que o resultante produto de biotransformação *in vivo* do derivado seja o fármaco ativo como definido nos compostos de fórmula (I). A referência a Goodman and Gilman (The Pharmacological Basis of
10 Therapeutics, 8th ed., McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs", p 13-15) descrevendo pró-fármacos é pelo que incorporada. Pró-fármacos preferivelmente têm excelente solubilidade aquosa, aumentada biodisponibilidade e são facilmente metabolizadas nos inibidores ativos *in vivo*. Pró-fármacos de um composto da presente invenção podem ser preparadas através de modificação de grupos funcionais presentes no composto
15 de modo que as modificações sejam clivadas, tanto através de manipulação de rotina como *in vivo*, ao composto parente.

São preferidas pró-fármacos éster farmaceuticamente aceitáveis que são hidrolisáveis *in vivo* e são derivadas daqueles compostos de fórmula
20 (I) tendo um grupo hidróxi ou carboxila. Um éster hidrolisável *in vivo* é um éster, que é hidrolisado no corpo humano ou animal para produzir o ácido ou álcool parente. Ésteres farmaceuticamente aceitáveis apropriados para carbóxi incluem C₁₋₆ alcóximetil ésteres, por exemplo, metoximetila, C₁₋₆ alcanoilóximetil ésteres, por exemplo, pivaloiloximetil, ftalidil ésteres, C₃₋₇ cicloalcoxycarbonilóxi C₁₋₆ alquil ésteres, por exemplo, 1-ciclohexilcarbonilóxi etila;
25 1,3-dioxolen-2-onilmetila ésteres, por exemplo, 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetila; e C₁₋₆ alcóxicarbonilóxi etil ésteres, por exemplo, 1-metóxi carbonilóxi etil que podem ser formados em qualquer grupo carbóxi nos compostos desta invenção.

30 Um éster hidrolisável *in vivo* de um composto da fórmula (I) contendo um grupo hidróxi inclui ésteres inorgânicos como fosfato ésteres e alfa aciloxialquil éteres e compostos relacionados que como um resultado da hi-

drólise *in vivo* do éster se rompem para renderem o grupo hidróxi parente. Exemplos de alfa aciloxialquil éteres incluem acetoximetóxi e 2,2-dimetilpropioniloximetóxi. Uma seleção dos grupos formando éster hidrolisáveis *in vivo* para hidróxi inclui alcanoíla, benzoíla, fenilacetila e benzoíla substituído e fenilacetila, alcoxicarbonila (para render carbonato ésteres de alquila), dialquilcarbamoíla e N-(dialquilaminaetil)-N-alquilcarbamoíla (para render carbamatos), dialquilaminaacetila e carboxiacetila. Exemplos de substituintes sobre benzoíla incluem morfolino e piperazino ligados a partir de um átomo de nitrogênio de anel via um grupo metileno para a posição 3 ou 4 do anel benzoíla. Alcanoil ésteres, por exemplo, são quaisquer C₁₋₃₀ alcanoíla em particular, C₈₋₃₀ alcanoíla ésteres, mais em particular, C₁₀₋₂₄ alcanoíla ésteres, ainda em particular C₁₆₋₂₀ alcanoíla ésteres, onde a parte alquila pode ter uma ou mais ligações duplas. Exemplos de alcanoíla ésteres são decanoato, palmitato e estearato.

O termo "compostos de fórmula (I)", ou quaisquer termos similares como "compostos da invenção" e similares, é pretendido também compreender quaisquer metabólitos que sejam formados *in vivo* com administração do fármaco. Alguns exemplos de metabólitos de acordo com a invenção incluem, mas não são limitados a, (a) onde o composto de fórmula (I) contém um grupo metila, um seu derivado hidroximetila; (b) onde o composto de fórmula (I) contém um grupo alcóxi, um seu derivado hidróxi; (c) onde o composto de fórmula (I) contém um grupo amina terciário, um seu derivado amina secundário; (d) onde o composto de fórmula (I) contém um grupo amina secundário, um seu derivado primário; (e) onde o composto de fórmula (I) contém uma porção fenila, um seu derivado fenol; e (f) onde o composto de fórmula (I) contém um grupo amida, um seu derivado ácido carboxílico.

O termo "compostos de fórmula (I)", ou quaisquer termos similares como "compostos da invenção" e similares, é pretendido também compreender quaisquer formas N-óxido dos compostos de fórmula (I), que são compostos de fórmula (I) onde um ou vários átomos de nitrogênio são oxidados à forma N-óxido.

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

res como "compostos da invenção" e similares, é pretendido também compreender aminas quaternárias que são os sais de amônio quaternários que os compostos de fórmula (I) são capazes de formar através de reação entre um nitrogênio básico de um composto de fórmula (I) e um apropriado agente quaternizante, tal como, por exemplo, um haleto de alquila opcionalmente substituído, haleto de arila, ou haleto de arilalquila, por exemplo, iodeto de metila ou iodeto de benzila. Outros reagentes com bons grupos de saída também podem ser usados, tais como trifluormetanossulfonatos de alquila, metanossulfonatos de alquila, e p-toluenossulfonatos de alquila. Uma amina quaternária tem um nitrogênio carregado positivo. Contra-íons farmacêuticamente aceitáveis incluem cloro, bromo, iodo, trifluoracetato e acetato. O contra-íon de escolha pode ser introduzido usando resinas de troca de íons.

O termo "compostos de fórmula (I)", ou quaisquer termos similares como "compostos da invenção" e similares, é pretendido também compreender os complexos de metais ou seus quelatos de metais onde o complexo ou quelato é derivado de íons de metais fisiologicamente aceitáveis como íons Ca, Zn, Mg ou Fe. Tais derivados quelatos ou complexos de metais dos compostos de fórmula (I) podem ser obtidos através de reação de um composto de fórmula (I) com um sal de metal.

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

Os sais de adição de base ou ácido farmacêuticamente aceitáveis como mencionados acima são pretendidos compreenderem as formas de sal de adição de base e ácido não-tóxicas terapeuticamente ativas que os compostos de fórmula (I) são capazes de formar. Os sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis podem ser convenientemente obtidos através de tratamento de forma base com tal ácido apropriado. Ácidos apropriados compreendem, por exemplo, ácidos inorgânicos como ácidos hidrôhalicos,

por exemplo, ácido clorídrico ou bromídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico e ácidos semelhantes; ou ácidos orgânicos como, por exemplo, ácidos acético, propanóico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (isto é, etanodióico), malônico, succínico (isto é, ácido butanodióico), maléico, fumárico, málico (isto é, ácido hidroxibutanodióico), tartárico, cítrico, metanossulfônico, etanossulfônico, benzenossulfônico, p-toluenossulfônico, ciclâmico, salicílico, p-aminassalicílico, pamóico e similares.

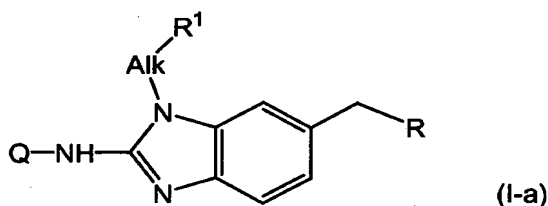
Ao contrário as ditas formas sal podem ser convertidas através de tratamento com uma base apropriada na forma de base livre.

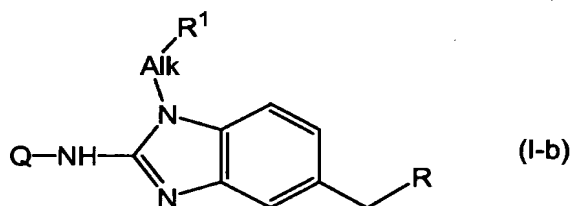
Os compostos de fórmula (I) contendo um próton ácido também podem ser convertidos em suas formas de sal de adição de amina ou metal não-tóxicas através de tratamento com apropriadas bases orgânicas e inorgânicas. Formas de sal ou base apropriadas compreendem, por exemplo, os sais de amônio, os sais de metais alcalino-terrosos e alcalinos, por exemplo, os sais de lítio, sódio, potássio, magnésio, cálcio e similares, sais com bases orgânicas, por exemplo, os sais benzatina, N-metil-D-glucamina, sais de hidrabamina, e sais com aminoácidos tais como, por exemplo, arginina, lisina e similares.

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

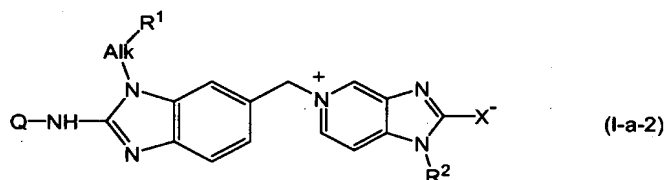
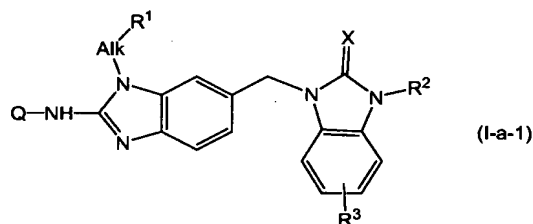
Alguns dos compostos de fórmula (I) também podem existir em sua forma tautomérica. Tais formas embora não explicitamente indicadas na fórmula acima são pretendidas serem incluídas no escopo da presente invenção.

Modalidades da presente invenção referem-se a compostos de fórmula (I-a) ou (I-b):





Ainda modalidades referem-se a compostos de fórmula (I-a-1) ou (I-a-2):



Em (I-a), (I-b), (I-a-1) e (I-a-2), Q, R, Alk, X, R¹, R², R³ são como especificado nas definições dos compostos de fórmula (I) ou de qualquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I) aqui especificados.

É para ser entendido que os subgrupos definidos acima de compostos de fórmulas (I-a), (I-b), (I-a-1), ou (I-a-2), assim como qualquer outro subgrupo aqui definido, são pretendidos também compreenderem quaisquer sais de adição e formas estereoquimicamente isoméricas de tais compostos.

Um número de subgrupos de compostos de fórmula (I) são especificados a seguir através de restritas definições dos vários radicais nos compostos de fórmula (I). Estes subgrupos entretanto também são pretendidos compreenderem aqueles com qualquer permutação das restritas definições mencionadas a seguir.

Subgrupos I dos compostos de fórmula (I) são aqueles compostos de fórmula (I), ou qualquer subgrupo de compostos de fórmula (I) aqui especificado, onde Alk é etileno ou metileno, mais em particular onde Alk é metileno.

Subgrupos II dos compostos de fórmula (I) são aqueles compos-

tos de fórmula (I), ou qualquer subgrupo de compostos de fórmula (I) aqui especificado, tais como os subgrupos I mencionados acima, onde

- 5 (a) R^1 é Ar ou um heterociclo selecionado de piridila, pirazinila, piridazinila, pirimidinila, furanila, tienila, pirrolila, tiazolila, oxazolila, imidazolila, isotiazolila, pirazolila, isoxazolila, quinolinila, benzofuranila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzotiazolila; onde cada um dos ditos heterociclos
- 10 opcionalmente pode estar substituído por 1, 2, ou 3 substituintes cada um selecionado independentemente do grupo consistindo em halo, hidróxi, amina, ciano, carboxila, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi, C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquila, hidróxi C_{1-6} alquila, mono- ou di- $(C_{1-6}$ alquil)amina, mono- ou di- $(C_{1-6}$ alquil)amina C_{1-6} alquila, polihalo C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquiloxi-carbonila, aminacarbonila, mono- e di- C_{1-6} alquilaminacarbonila;
- 15 (b) R^1 é Ar, ou um heterociclo selecionado de quinolinila, benzimidazolila, pirazinila ou piridila; onde cada um dos ditos heterociclos pode ser opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes cada um selecionado independentemente do grupo consistindo em halo, hidróxi, amina, ciano, carboxila, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi, C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquila, hidróxi C_{1-6} alquila, mono- ou di- $(C_{1-6}$ alquil)amina, mono- ou di- $(C_{1-6}$ alquil)amina C_{1-6} alquila, polihalo C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquiloxicarbonila, aminacarbonila, mono- e di- C_{1-6} alquilaminacarbonila;
- 20 (c) R^1 é Ar, quinolinila, benzimidazolila, pirazinila, ou piridila, onde cada um destes radicais opcionalmente pode estar substituído com um, dois ou três radicais selecionados do grupo consistindo em halo, hidróxi, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi;
- 25 (d) R^1 é fenila opcionalmente substituído por um, dois ou três radicais selecionados do grupo consistindo em halo, hidróxi, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi; quinolinila; benzimidazolila opcionalmente substituído por C_{1-6} alquila; piridila opcionalmente substituído por um ou dois radicais selecionados de hidróxi, halo, C_{1-6} alquila, benzilóxi e C_{1-6} alquilóxi, pirazinila opcionalmente substituído por até três radicais selecionados de C_{1-6} alquila; ou piridila substituído ou opcionalmente substituído poro especificado acima em (a) – (i);
- 30

- (e) R^1 é fenila opcionalmente substituído por um ou dois radicais selecionados do grupo consistindo em halo, hidróxi, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi;
- (f) R^1 é pirazinila opcionalmente substituído por até três radicais selecionados de C_{1-6} alquila;
- 5 (g) R^1 é piridila substituído por 1 ou 2 substituintes selecionados independentemente do grupo consistindo em hidróxi, C_{1-6} alquila, halo, C_{1-6} alquilóxi e (C_{1-6} alquilóxi) C_{1-6} alquilóxi;
- (h) R^1 é piridila substituído por 1 ou 2 substituintes selecionados independentemente do grupo consistindo em hidróxi, C_{1-6} alquila, halo e C_{1-6} alquilóxi;
- 10 (i) R^1 é piridila substituído por 1 ou 2 substituintes selecionados independentemente do grupo consistindo em hidróxi e C_{1-6} alquila;
- (j) R^1 é piridila substituído por hidróxi e C_{1-6} alquila.

Modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou qualquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I) onde Alk é metileno e R^1 é como especificado acima em (a) – (j).

Subgrupos III dos compostos de Fórmula (I) são aqueles compostos de fórmula (I), ou qualquer subgrupo de compostos de fórmula (I) aqui especificado, tais como os subgrupos I e II mencionados acima, onde

- 20 (a) R^2 é hidrogênio, C_{1-6} alquila, hidróxi C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquila, Ar- C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquila, C_{3-7} cicloalquila, ciano C_{1-6} alquila, Ar- C_{1-6} alquila
- (b) R^2 é C_{1-6} alquila, hidróxi C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquila, Ar- C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquila, C_{3-7} cicloalquila, ciano C_{1-6} alquila, Ar- C_{1-6} alquila;
- 25 (c) R^2 é hidróxi C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquila, Ar- C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquila, C_{3-7} cicloalquila;
- (d) R^2 é C_{3-7} cicloalquila;
- (e) R^2 é ciclopropila.

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

- (a) Het é piridila, pirazinila, piridazinila, pirimidinila, furanila, tetraidrofurani-

- la, tienila, pirrolila, tiazolila, oxazolila, imidazolila, isotiazolila, pirazolila, isoxazolila, oxadiazolila, quinolinila, quinoxalinila, benzofuranila, benzo-
 tienila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzotiazolila; onde cada Het
 5 pode estar opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes cada
 um selecionado independentemente de halo, hidróxi, amina, mono- ou
 di-(C₁₋₄ alquil)amina, ciano, C₁₋₆ alquila, hidróxi C₁₋₆ alquila, polihalo C₁₋₆
 alquila, C₁₋₆ alquilóxi;
- (b) Het é piridila, pirazinila, piridazinila, pirimidinila, furanila, tetraidrofurani-
 la, tienila, pirrolila, tiazolila, oxazolila, imidazolila, isotiazolila, pirazolila,
 10 isoxazolila, oxadiazolila, quinolinila, quinoxalinila; onde cada Het pode
 estar opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes cada um se-
 lecionado independentemente de halo, hidróxi, amina, mono- ou di-(C₁₋₄
 alquil)amina, ciano, C₁₋₆ alquila, hidróxi C₁₋₆ alquila, polihalo C₁₋₆ alqui-
 la, C₁₋₆ alquilóxi;
- (c) Het é piridila, pirazinila, pirimidinila, furanila, tienila, tiazolila, oxazolila,
 imidazolila; onde cada Het pode estar opcionalmente substituído por 1,
 2 ou 3 substituintes cada um selecionado independentemente de halo,
 hidróxi, amina, mono- ou di-(C₁₋₄ alquil)amina, ciano, C₁₋₆ alquila, hidró-
 xi C₁₋₆ alquila, polihalo C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquilóxi;
- (d) Het é piridila, pirazinila, pirimidinila, furanila, tienila, tiazolila, oxazolila,
 imidazolila; onde cada Het pode estar opcionalmente substituído por 1,
 2 ou 3 substituintes cada um selecionado independentemente de halo,
 hidróxi, amina, mono- ou di-(C₁₋₄ alquil)amina, ciano, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆
 alquilóxi; ou
- (e) Het é um heterociclo selecionado do grupo consistindo em piridila, pira-
 zinila, pirimidinila, furanila, tienila, tiazolila, oxazolila, imidazolila.

Subgrupos V dos compostos de fórmula (I) são aqueles compos-
 tos de fórmula (I), ou qualquer subgrupo de compostos de fórmula (I) aqui
 especificado, tais como os subgrupos I, II, III e IV mencionados acima, onde

- 30 (a) R³ é hidrogênio, C₁₋₆ alquila, ciano, aminacarbonila; ou
 (b) R³ é hidrogênio.

Subgrupos VI dos compostos de fórmula (I) são aqueles com-

postos de fórmula (I), ou qualquer subgrupo de compostos de fórmula (I) aqui especificado, tais como os subgrupos I, II, III, IV e V mencionados acima, onde R^4 é hidrogênio.

5 Subgrupos VII dos compostos de fórmula (I) são aqueles compostos de fórmula (I), ou qualquer subgrupo de compostos de fórmula (I) aqui especificado, tais como os subgrupos I, II, III, IV, V, e VI mencionados acima, onde $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ é um radical bivalente de fórmula $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$; ou onde $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ é um radical bivalente de fórmula $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$.

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

15 (a) Q é hidrogênio ou C_{1-6} alquila opcionalmente substituído por um heterociclo ou Q é C_{1-6} alquila substituído por ambos, um radical $-\text{OR}^4$ e um heterociclo; onde o dito heterociclo é selecionado do grupo consistindo em oxazolidina, tiazolidina, 1-oxo-tiazolidina, 1,1-dioxotiazolidina, morfolinila, tiomorfolinila, 1-oxo tiomorfolinila, 1,1-dioxotiomorfolinila, hexaidrooxazepina, hexaidrotiazepina, 1-oxo-hexaidrotiazepina, 1,1-dioxo-hexaidrotiazepina; onde cada um dos ditos heterociclos pode estar opcionalmente substituído por um ou dois substituintes selecionados do grupo consistindo em C_{1-6} alquila, hidróxi C_{1-6} alquila, hidróxi, carboxila, C_{1-6} alquilocarbonila, aminacarbonila; ou

20 (b) Q é hidrogênio ou C_{1-6} alquila opcionalmente substituído por um heterociclo ou Q é C_{1-6} alquila substituído por ambos, um radical $-\text{OR}^4$ e um heterociclo; onde o dito heterociclo é selecionado do grupo consistindo em oxazolidina, tiazolidina, 1-oxo-tiazolidina, 1,1-dioxo-tiazolidina, morfolinila, tiomorfolinila, 1-oxo-tiomorfolinila, 1,1-dioxotiomorfolinila; onde cada um dos ditos heterociclos pode estar opcionalmente substituído por um ou dois substituintes selecionados do grupo consistindo em C_{1-6} alquila, hidróxi C_{1-6} alquila, hidróxi; ou

25

30

(c) Q é hidrogênio ou C_{1-6} alquila opcionalmente substituído por um hete-

rociclo ou Q é C₁₋₆ alquila substituído por ambos, um radical -OR⁴ e um heterociclo; onde o dito heterociclo é selecionado do grupo consistindo em oxazolidina, tiazolidina, morfolinila, tiomorfolinila; onde cada um dos ditos heterociclos pode estar opcionalmente substituído por um ou dois radicais C₁₋₆ alquila; ou

5

(d) Q é C₁₋₆ alquila substituído por morfolinila ou tiomorfolinila.

Preferivelmente em (a)-(d) no parágrafo anterior os heterociclos tais como oxazolidina, tiazolidina, 1-oxo-tiazolidina, 1,1-dioxotiazolidina, morfolinila, tiomorfolinila, etc., são ligados por seu átomo de nitrogênio ao C₁₋₆ alquila sobre o qual eles são substituídos.

10

Subgrupos IX dos compostos de fórmula (I) são aqueles compostos de fórmula (I), ou qualquer subgrupo de compostos de fórmula (I) aqui especificado, tais como os subgrupos I, II, III, IV, V, VI, VII e VIII mencionados acima, onde um ou mais de Ar é fenila ou fenila substituído por 1, 2, 3 substituintes ou com 1,2 substituintes selecionados daqueles mencionados na definição dos compostos de fórmula (I) ou de qualquer seu subgrupo.

15

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

20

(a) um ou mais de Ar é fenila ou fenila substituído por até 3 substituintes, ou com até 2 substituintes, ou com um substituinte, selecionado do grupo consistindo em halo, hidróxi, amina, ciano, C₁₋₆ alquila, hidróxi C₁₋₆ alquila, polihalo C₁₋₆ alquila, amina C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquilóxi, aminassulfonila, aminacarbonila, hidroxicarbonila, C₁₋₄ alquilcarbonila, mono- ou di-(C₁₋₆ alquil)amina e C₁₋₆ alcóxicarbonila; ou

25

(b) um ou mais de Ar é fenila ou fenila substituída por até 3 substituintes, ou com até 2 substituintes, ou com um substituinte, selecionado do grupo consistindo em halo, hidróxi, amina, ciano, C₁₋₆ alquila, trifluormetila, C₁₋₆ alquilóxi, mono- e di-(C₁₋₆ alquil)amina; ou

30

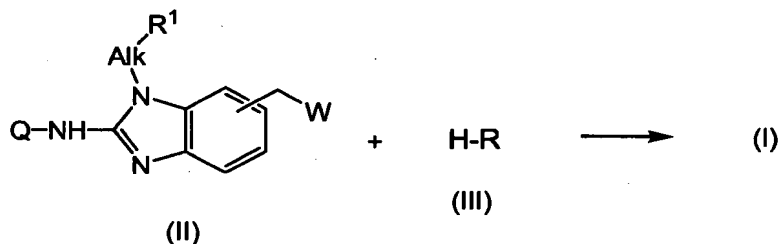
(c) um ou mais de Ar é fenila ou fenila substituída por até 3 substituintes, ou com até 2 substituintes, ou com um substituinte, selecionado de ha-

lo, hidróxi, C₁₋₆ alquila, hidróxi C₁₋₆ alquila, trifluormetila, e C₁₋₆ alquilóxi;
ou

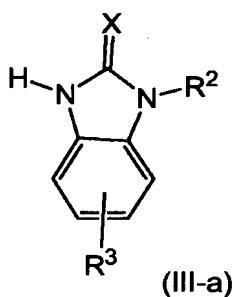
- (d) um ou mais de Ar são fenila ou fenila substituída por até 3 substituintes, ou com até 2 substituintes, ou com um substituinte, selecionado do grupo consistindo em halo, hidróxi, C₁₋₆ alquila, trifluormetila e C₁₋₆ alquilóxi; ou
- (e) um ou mais de Ar é fenila ou fenila substituída por até 3 substituintes, ou com até 2 substituintes, ou com um substituinte, selecionado de halo, hidróxi, C₁₋₆ alquila e C₁₋₆ alquilóxi; ou
- (f) um ou mais de Ar são fenila ou fenila substituída por até 3 substituintes, ou com até 2 substituintes, ou com um substituinte, selecionado de halo e C₁₋₆ alquila.

Certas modalidades desta invenção são grupos de compostos de fórmula (I) ou subgrupos de compostos de fórmula (I) como aqui especificados onde radicais contendo Ar em R² são como especificados em (a)-(f) no parágrafo anterior. Certas modalidades desta invenção são grupos de compostos de fórmula (I) ou subgrupos de compostos de fórmula (I) como aqui especificados onde Ar em R¹ é como especificado em (a)-(f) no parágrafo anterior.

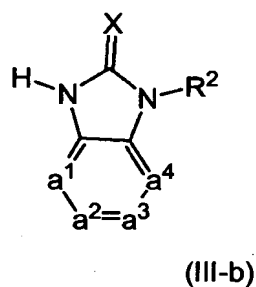
Os compostos de fórmula (I) ou quaisquer dos seus subgrupos podem ser preparados como no seguinte esquema de reação.



No esquema acima o intermediário H-R (III) é tanto



ou



Neste esquema, Q, Alk, R¹, R², R³ têm os significados definidos acima para os compostos de fórmula (I) ou de qualquer um dos seus subgrupos. W é um apropriado grupo de saída, tal como tosilato, mesilato ou halo, preferivelmente é cloro ou bromo. Em (III-b) o nitrogênio aromático com a¹=a²-a³=a⁴ reage com a porção -CH₂W assim formando um grupo piridínio. A reação ilustrada neste esquema pode ser conduzida em um solvente apropriado na presença de uma base tal como um carbonato, hidróxido ou hidreto de metal alcalino, por exemplo, carbonato de sódio, potássio ou cé-

5 sio, hidróxido ou hidreto de potássio sódio; ou uma base orgânica tal como triálquilamina, por exemplo, trietilamina. Solventes apropriados para esta

10 reação são, por exemplo, éteres, por exemplo, THF, dioxano; hidrocarbonetos halogenados, por exemplo, diclorometano, CHCl₃; tolueno; solventes apróticos polares tais como DMF, DMSO, DMA e similares.

Compostos de fórmula (I) podem ser convertidos uns nos outros

15 seguindo reações de transformação de grupo funcional conhecidas na técnica, compreendendo aquelas descritas a seguir.

Grupos ciano podem ser reduzidos a grupos aminometileno, que podem ser alquilados. Grupos hidroxicarbonila podem ser esterificados a grupos C₁₋₄ alquiloxicarbonila ou vice versa os últimos podem ser hidrolisados para obtenção dos anteriores.

20

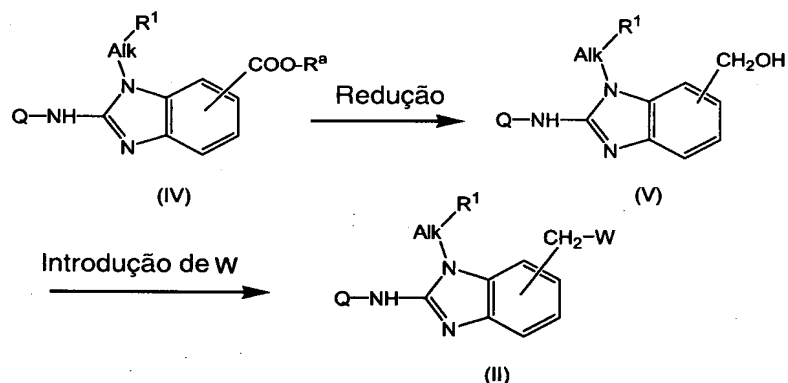
Alguns dos grupos funcionais nos intermediários no esquema acima ou nos esquemas de reação descrevendo a síntese dos intermediários podem ser protegidos. Um grupo hidroxila pode ser protegido com um grupo benzila que é a seguir removido através de hidrogenação catalítica.

Um número dos intermediários usados para preparação de compostos de fórmula (I) são compostos conhecidos ou são análogos de com-

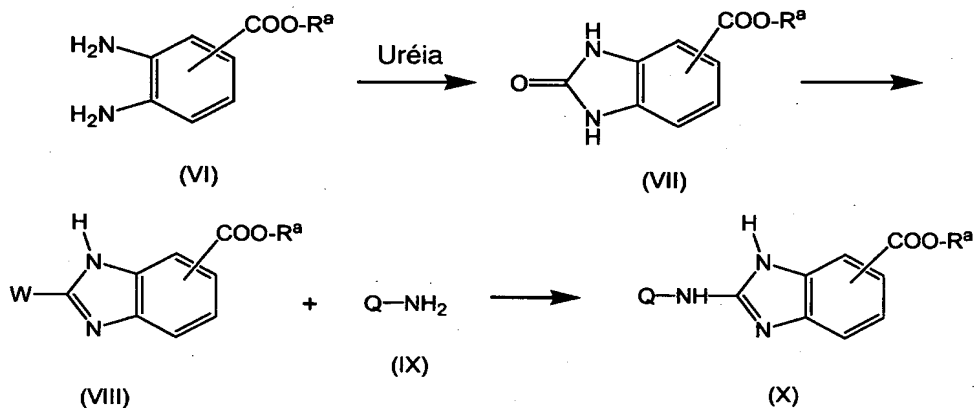
25

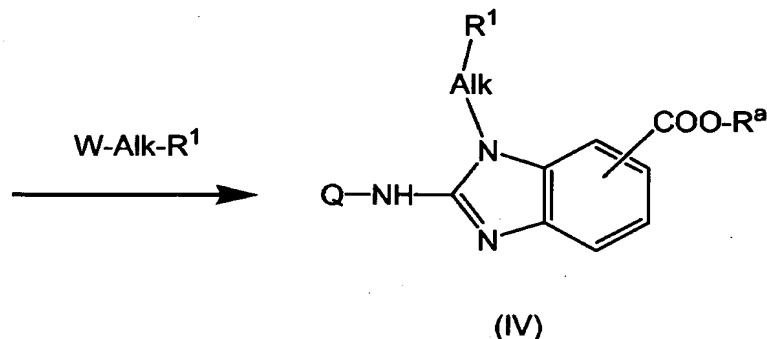
postos conhecidos, que podem ser preparados seguindo modificações de metodologias conhecidas na técnica facilmente acessível para aqueles versados na técnica. Um número de preparações de intermediários são dadas a seguir em um pouco mais de detalhes.

- 5 Os intermediários de fórmula (II) podem ser preparados a partir dos correspondentes benzimidazóis substituídos por hidroximetileno de fórmula (V) através de reação dos últimos com um apropriado agente de introdução de grupo de saída tal como um agente halogenante, por exemplo, SOCl_2 ou POCl_3 , pelo que o grupo hidroximetileno é convertido ao correspondente grupo halo metileno. Os intermediários (V) podem ser obtidos a
- 10 partir dos correspondentes ésteres (IV) através de uma reação de redução, por exemplo, com LiAlH_4 . Esta seqüência de reações é ilustrada pelo seguinte esquema onde R^a representa um radical C_{1-6} alquila, que preferivelmente é metila ou etila.



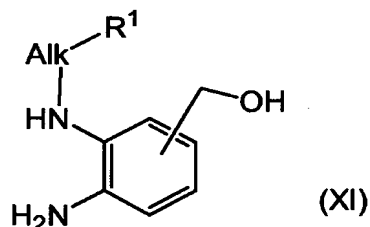
- 15 Os intermediários (IV) podem ser obtidos como esboçado na seguinte seqüência de reações, onde R^a é como especificado acima.





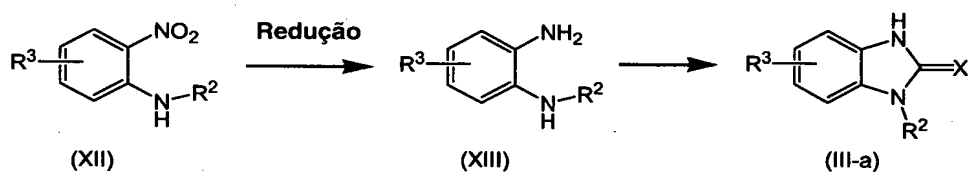
- Em uma primeira etapa, um diaminobenzeno (VI) é ciclizado com uréia em um solvente apropriado, por exemplo, xileno, para render uma benzimidazolona (VII). A última é convertida e um derivado benzimidazol (VIII) onde W é um grupo de saída como especificado acima, em particular através de reação de (VII) com uma apropriado agente halogenante, por exemplo, POCl₃, e o resultante intermediário (VIII) é reagido com o derivado amina (IX) para obter intermediário (X). O último é convertido a intermediários (IV) através de uma reação de N-alkilação.

- Os intermediários (V) também podem ser preparados através de reação de um diaminobenzeno de fórmula



com brometo de cianogênio em um solvente apropriado tal como um álcool, por exemplo, metanol ou etanol.

- Os intermediários (III-a) ou (III-b) são compostos conhecidos ou podem ser preparados usando os procedimentos que se seguem ilustrados abaixo para a preparação de (III-a). Os intermediários (III-b) podem ser preparados em um procedimento análogo.



O grupo nitro em (XII) é reduzido usando um redutor apropriado,

por exemplo, Ni Raney na presença de hidrogênio, em um solvente apropriado tal como um álcool, por exemplo, metanol ou etanol. O resultante intermediário (XIII) é reagido com um reagente de introdução de C=X para render (XIV). Reagentes de introdução de C=X que podem ser usados são uréia, tiouréia, ou diimidazolil carbonila. Apropriados solventes para esta reação compreendem hidrocarbonetos aromáticos como benzeno, tolueno, xileno; éteres tais como dioxina ou THF.

Os compostos de fórmula (I) podem ser convertidos às correspondentes formas N-óxido seguindo procedimentos conhecidos na técnica para conversão de um nitrogênio trivalente em sua forma N-óxido. A dita reação de N-oxidação pode ser geralmente realizada através de reação de material de partida de fórmula (I) com um apropriado peróxido orgânico ou inorgânico. Apropriados peróxidos inorgânicos compreendem, por exemplo, peróxido de hidrogênio, peróxidos de metais alcalinos ou alcalinos-terrosos, por exemplo, peróxido de sódio, peróxido de potássio; apropriados peróxidos orgânicos podem compreender peroxiácidos tais como, por exemplo, ácido benzenocarboperoxóico ou ácido benzenocarboperoxóico substituído por halo, por exemplo, ácido 3-clorobenzenocarboperoxóico, ácidos peroxoalcanóicos, por exemplo, ácido peroxoacético, alquilhidroperóxidos, por exemplo, hidroperóxido de terc-butila. Apropriados solventes são, por exemplo, água, álcoois inferiores, por exemplo, etanol e similares, hidrocarbonetos, por exemplo, tolueno, cetonas, por exemplo, 2-butanona, hidrocarbonetos halogenados, por exemplo, dicloro metano, e misturas de tais solventes.

Formas estereoquimicamente isoméricas puras dos compostos de fórmula (I) podem ser obtidas através de aplicação de procedimentos conhecidos na técnica. Diastereômeros podem ser separados através de processos físicos como cristalização seletiva e técnicas cromatográficas, por exemplo, distribuição em contra-corrente, cromatografia líquida e similares.

Os compostos de fórmula (I) como preparados nos processos descritos acima são geralmente misturas racêmicas de enantiômeros que podem ser separados uns dos outros seguindo procedimentos de resolução conhecidos na técnica. Os compostos racêmicos de fórmula (I), que são su-

ficientemente básicos ou ácidos podem ser convertidos nas correspondentes formas de sal diastereomérico através de reação com um apropriado ácido quiral, respectivamente base quiral. As ditas formas de sal diastereoméricas são subsequente separadas, por exemplo, através de cristalização seletiva ou fracionada e os enantiômeros são liberados do mesmo por álcali ou ácido. Uma maneira alternativa de separação de formas enantioméricas dos compostos de fórmula (I) envolve cromatografia líquida, em particular cromatografia líquida usando uma fase estacionária quiral. As ditas formas estereoquimicamente isoméricas puras também podem ser derivadas das correspondentes formas estereoquimicamente isoméricas puras dos apropriados materiais de partida, contanto que a reação ocorra estereoespecificamente. Preferivelmente se um específico estereoisômero é desejado, o dito composto será sintetizado através de processos de preparação estereoespecíficos. Estes processos vantajosamente empregarão materiais de partida enantiomericamente puros.

Ainda em um aspecto, a presente invenção refere-se a composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) como aqui especificado, ou um composto de qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) como aqui especificados, e um veículo farmacêuticamente aceitável. Uma quantidade terapeuticamente eficaz neste contexto é uma quantidade suficiente para atuar profilaticamente contra, para estabilizar ou para reduzir infecção viral, e em particular infecção viral de RSV, em sujeitos infectados ou sujeitos em risco de serem infectados. Ainda em um outro aspecto, esta invenção refere-se a um processo de preparação de uma composição farmacêutica como aqui especificado, que compreende mistura íntima de um veículo farmacêuticamente aceitável com uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I), como aqui especificado, ou de um composto de qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) como aqui especificados.

Por isso, os compostos da presente invenção ou qualquer seu subgrupo podem ser formulados em várias formas farmacêuticas para propósitos de administração. Como composições apropriadas podem ser cita-

das todas as composições usualmente empregadas para fármacos de administração sistêmica. Para preparar as composições farmacêuticas desta invenção, uma quantidade eficaz do particular composto, opcionalmente em forma de sal de adição ou complexo de metal, quando o ingrediente ativo é

5 combinado em mistura íntima com um veículo farmacêuticamente aceitável, cujo veículo pode tomar uma variedade de formas dependendo da forma de preparação desejada para administração. Estas composições farmacêuticas são desejáveis em forma de dosagem unitária apropriada, particularmente, para administração oral, retal, percutânea, ou através de injeção parenteral.

10 Por exemplo, em preparação de composições em forma de dosagem oral, qualquer um dos meios farmacêuticos usuais pode ser empregado tais como, por exemplo, água, glicóis, óleos, álcoois, e similares no caso de preparações líquidas orais tais como suspensões, xaropes, elixires, emulsões e soluções; ou veículos sólidos tais como amidos, açúcares, caolin, lubrificantes, ligantes, agentes desintegrantes e similares no caso de pulverizados,

15 pílulas, cápsulas e comprimidos. Devido sua facilidade em administração, comprimidos e cápsulas representam as formas de dosagem unitária oral mais vantajosas, em cujo caso veículos farmacêuticos são obviamente empregados. Para composições parenterais, o veículo usualmente compreenderá água estéril, pelo menos em grande parte, embora outros ingredientes, por exemplo, para auxiliar solubilidade, podem ser incluídos. Soluções injetáveis, por exemplo, podem ser preparadas nas quais o veículo compreende

20 solução salina, solução de glicose ou uma mistura de solução salina e solução de glicose. Suspensões injetáveis também podem ser preparadas em cujo caso apropriados veículos líquidos, agentes de suspensão e similares podem ser empregados. São também incluídas preparações de forma sólida que são pretendidas serem convertidas, pouco antes de uso, a preparações de forma líquida. Nas composições apropriadas para administração percutânea, o veículo opcionalmente compreende um agente de aperfeiçoamento

25 de penetração e/ou um apropriado agente umectante, opcionalmente combinado com apropriados aditivos de qualquer natureza em menores proporções, cujos aditivos não introduzem um significativo efeito prejudicial sobre a

30

pele.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados também via inalação oral ou insuflação por meio de processos e formulações empregados na técnica para administração através de meio. Assim, em geral os compostos da presente invenção podem ser administrados aos pulmões na forma de uma solução, uma suspensão, ou um pulverizado seco, uma solução sendo preferida. Qualquer sistema desenvolvido para a liberação de soluções, suspensões ou pulverizados secos via inalação ou insuflação oral é apropriado para a administração dos presentes compostos.

Assim, a presente invenção também provê uma composição farmacêutica adaptada para administração através de inalação ou insuflação através da boca compreendendo um composto de fórmula (I) e um veículo farmacêuticamente aceitável. Preferivelmente, os compostos da presente invenção são administrados via inalação de uma solução em doses nebulizadas ou aerossol.

É especialmente vantajoso formular as composições farmacêuticas mencionadas anteriormente em forma de dose unitária para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. Forma de dosagem unitária como aqui usada refere-se a unidades fisicamente discretas apropriadas como dosagens unitárias, cada unidade contendo uma quantidade pré-determinada de ingrediente ativo calculada para produzir o desejado efeito terapêutico em associação com o requerido veículo farmacêutico. Exemplos de tais formas de dosagem unitária são comprimidos (incluindo comprimidos entalhados ou revestidos), cápsulas, pílulas, supositórios, embalagens de pulverizado, wafers, soluções ou suspensões injetáveis e similares, e seus múltiplos segregados.

Os compostos de fórmula (I) mostram propriedades antivirais. Infecções virais tratáveis usando os compostos e processos da presente invenção incluem aquelas infecções de orto- e paramixovírus e em particular de vírus sincicial respiratório humano e bovino (RSV). Um número dos compostos desta invenção além disso são ativos contra linhagem mutadas de RSV. Adicionalmente, muitos dos compostos desta invenção mostram um

perfil fármaco-cinético favorável e têm propriedades atraentes em termos de biodisponibilidade, incluindo uma aceitável meia-vida, AUC e valores de pico e carecendo de fenômenos desfavoráveis como insuficiente rapidez de início e retenção em tecido.

5 A atividade antiviral *in vitro* contra RSV dos presentes compostos foi testada em um teste como descrito na parte experimental da descrição, e também pode ser demonstrada em um ensaio de redução de rendimento de vírus. A atividade antiviral *in vivo* contra RSV dos presentes compostos pode ser demonstrada em um modelo teste usando ratos algodão
10 como descrito em Wyde et al. (Antiviral Research (1998), 38, 31-42).

 Devido suas propriedades antivirais, particularmente suas propriedades anti-RSV, os compostos de fórmula (I) ou qualquer seu subgrupo, os sais de adição e formas estereoquimicamente isoméricas, são úteis no tratamento de indivíduos experimentando uma infecção viral, particularmente
15 uma infecção RSV, e para a profilaxia destas infecções. Em geral, os compostos da presente invenção podem ser úteis no tratamento de animais de sangue quente infectados com vírus, em particular o vírus sincicial respiratório.

 Os compostos da presente invenção ou qualquer seu subgrupo
20 por isso podem ser usados como medicamentos. O dito uso como um medicamento ou processo de tratamento compreende a administração sistêmica a sujeitos infectados com vírus ou a sujeitos suscetíveis a infecções virais de uma quantidade eficaz para combater as condições associadas com a infecção viral, em particular a infecção de RSV.

25 A presente invenção também refere-se ao uso dos presentes compostos ou qualquer seu subgrupo na fabricação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de infecções virais, particularmente infecção de RSV. O dito tratamento ou prevenção é em populações de pacientes tais como animais de sangue quente, particularmente seres humanos, mais
30 particularmente crianças, ainda mais particularmente em crianças mais jovens que dois anos de idade. Outras populações pacientes para o dito tratamento e prevenção são crianças em um alto risco de infecção de RSV tais

como crianças com defeitos cardíacos congênitos, displasia broncopulmonar, crianças prematuras e crianças com doenças de deficiência imune; além disso crianças ou adultos sofrendo de longa doença crônica, em particular crianças ou adultos sofrendo de asma, desordem pulmonar obstrutiva crônica (COPD) ou imunodeficiência, os idosos ou pessoas em instalações de cuidados de longo termo. Ainda outras populações de pacientes são pacientes com imunodeficiência ou sob imunologia suprimida. Os últimos compreendem pacientes sofrendo transplante tal como transplante de órgão ou particularmente transplante de medula óssea.

10 A presente invenção além disso refere-se a um processo de tratamento de um animal de sangue quente infectado por um vírus, ou estando em risco de infecção por um vírus, onde o vírus em particular é RSV, o dito processo compreendendo a administração de uma quantidade antiviralmente eficaz de um composto de fórmula (I), como aqui especificado, ou de um
15 composto de qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I), como aqui especificado. Os ditos animais de sangue quente compreendem qualquer uma das populações pacientes mencionadas no parágrafo anterior.

Em geral é contemplado que uma quantidade diária eficaz antiviral pode ser de 0,01 mg/kg a 500 mg/kg de peso de corpo, mais preferivelmente de 0,1 mg/kg a 50 mg/kg de peso de corpo. Pode ser apropriado administrar a dose requerida como duas, três, quatro ou mais subdoses em
20 apropriados intervalos por todo dia. As ditas subdoses podem ser formuladas como formas de dosagem unitária, por exemplo, contendo 1 a 1000 mg, e em particular 5 a 200 mg de ingrediente ativo por forma de dosagem unitária.
25

A dosagem exata e frequência de administração dependem do particular composto de fórmula (I) usado, a particular condição sendo tratada, a severidade da condição sendo tratada, a idade, peso, sexo, extensão de desordem e condição física geral do particular paciente assim como outra
30 medicação que o indivíduo possa estar tomando, como é bem-conhecido por aqueles versados na técnica. Além disso, é evidente que a dita quantidade diária eficaz pode ser diminuída ou aumentada dependendo da resposta do

sujeito tratado e/ou dependendo da avaliação do médico prescrevendo os compostos da presente invenção. As faixas de quantidade diária eficaz mencionadas acima são por isso somente diretrizes.

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

Exemplos

15 Os exemplos que se seguem são pretendidos ilustrarem a presente invenção e não limitarem a mesma. Os termos 'composto a-6', 'composto c-4', etc., usados nestes exemplos referem-se aos mesmos compostos nas tabelas.

Os compostos foram identificados por LC/MS usando o seguinte
20 equipamento:

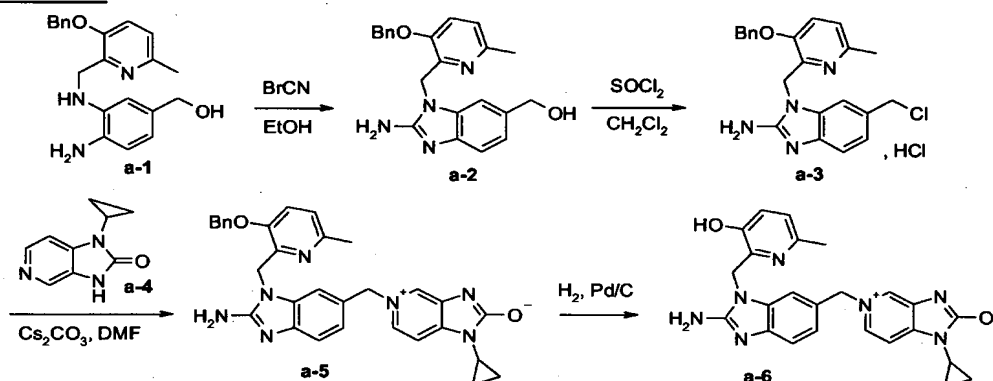
LCT: ionização de eletrospray em modo positivo, modo de exploração de 100 a 900 amu; Xterra MS C18 (Waters, Milford, MA) 5 μ m, 3,9x150 mm; taxa de fluxo 1 mL/minuto. Duas fases móveis (fase móvel A: acetato de amônio 6,5 mM 85% + acetonitrila 15%;
25 fase móvel B: acetato de amônio 6,5 mM 20% + acetonitrila 80%) foram empregadas para correr um gradiente de 100% A por 3 minutos para 100% B em 5 minutos, 100% B por 6 minutos para 100% A em 3 minutos, e novamente equilibrada com 100% A por 3 minutos.

30 ZQ: ionização de eletrospray em modo positivo e negativo (pulsado) explorando a partir de 100 a 1000 amu; Xterra RP C18 (Waters, Milford, MA) 5 μ m, 3,9x150 mm; taxa de fluxo 1 mL/minuto. Duas

5 fases móveis (fase móvel A: acetato de amônio 6,5 mM 85% + acetonitrila 15%; fase móvel B: acetato de amônio 6,5 mM 20% + acetonitrila 80%) foram empregadas para correr um gradiente de 100% A por 3 minutos para 100% B em 5 minutos, 100% B por 6 minutos para 100% A em 3 minutos, e novamente equilibra com 100% A por 3 minutos.

Exemplo 1

Esquema A



10 Uma mistura de a-1 (0,0083 mol) e BrCN (0,0091 mol) em etanol (50 mL) foi agitada e refluxada por 1 hora, então resfriada para temperatura ambiente e o solvente foi evaporado. O resíduo foi tomado em CH₂Cl₂. A camada orgânica foi lavada com K₂CO₃ 10% em água, secada (sobre sulfato de magnésio), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (3g) foi cristalizado a partir de CH₃CN. O precipitado foi filtrado e secado, rendendo 2,2 g de intermediário a-2 (71%).

15 SOCl₂ (0,0042 mol) foi adicionado em gotas a uma solução de a-3 (0,0021 mol) em CH₂Cl₂ (10 mL) a 0°C. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas, e então evaporada. O resíduo foi tomado em éter dietílico. O precipitado foi filtrado, rinsado com éter dietílico e secado, rendendo 0,99 g de intermediário a-3 (sal HCl, 100%).

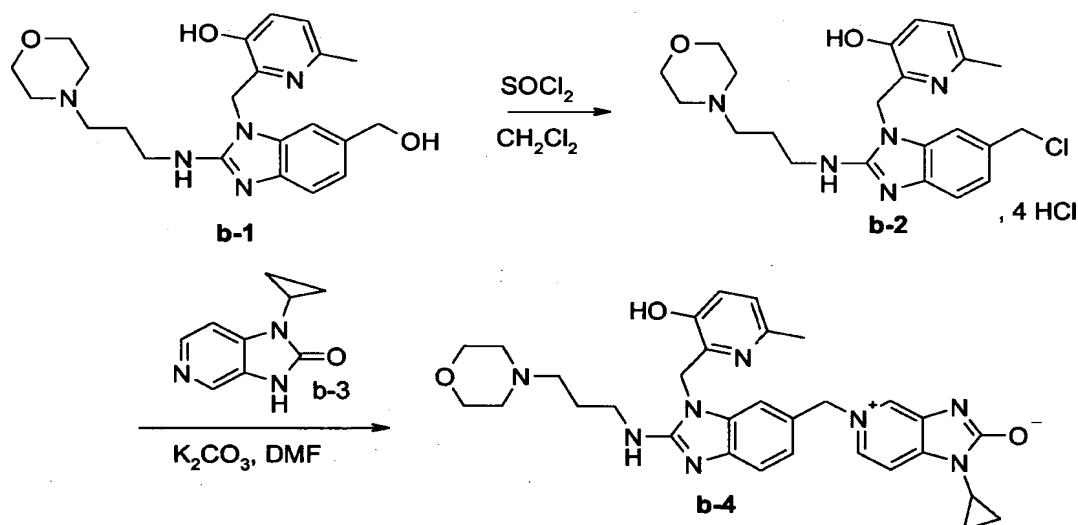
20 Uma mistura de a-3 (0,0021 mol), a-4 (0,0031 mol) e Cs₂CO₃ (0,0074 mol) em DMF (20 mL) foi agitada a 80°C por 2 horas, e então evaporada. O resíduo foi tomado em CH₂Cl₂/CH₃OH. A camada orgânica foi lavada com K₂CO₃ 10% em água, secada (sobre sulfato de magnésio), filtrada e o solvente foi evaporado até a secura. O resíduo (1,7 g) foi purificado por

cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (88/11/1); 15-40 μm). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado, rendendo 0,58 g de intermediário a-5 (51%).

Uma mistura de a-5 (0,0008 mol) e Pd/c (0,25 g) em CH_3OH (10 mL) foi hidrogenada em temperatura ambiente por 6 horas, então filtrada sobre celite. Celite foi rinsada com $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$. O filtrado foi evaporado. O resíduo (0,4 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (85/14/1)). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,4 g) foi cristalizado de 2-propanona. O precipitado foi filtrado e secado. Rendimento: 0,203 g de composto final a-6 (68%, ponto de fusão: 228°C).

Exemplo 2

Esquema B



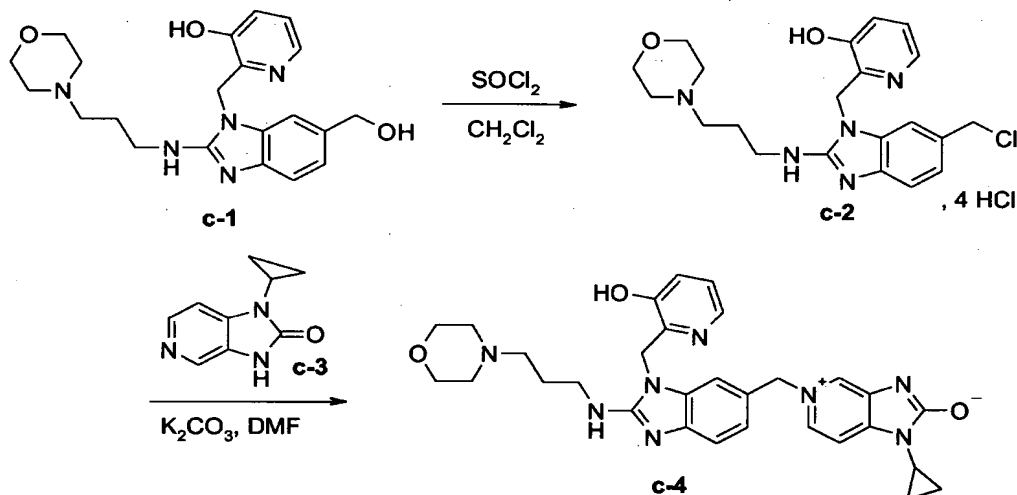
SOCl_2 (0,81 mL) foi adicionado em gotas a uma mistura de **b-1** (0,0006 mol) em CH_2Cl_2 (10 mL) a 5°C. A mistura foi agitada a 5°C por 2 horas, então levada para temperatura ambiente e agitada por 12 horas. O solvente foi evaporado até a secura, rendendo 0,42 g de intermediário **b-2** (sal HCl, 100%).

Uma mistura de **b-2** (0,0006 mol), **b-3** (0,0009 mol) e K_2CO_3 (0,0015 mol) em DMF (3 mL) foi agitada a 80°C por 4 horas, e então vertida em H_2O . A camada aquosa foi saturada com K_2CO_3 pulverizado, e então extraída com acetato de etila/ CH_3OH . A camada orgânica foi separada, se-

cada (sobre sulfato de magnésio), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,5 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (80/20/0,5); 10 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,5 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (80/20/1,5); 10 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,1 g) foi cristalizado a partir de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_3\text{OH}$. O precipitado foi filtrado e secado. Rendimento: 0,06 g de composto final b-4 (17%, ponto de fusão: 227°C).

10 Exemplo 3

Esquema C



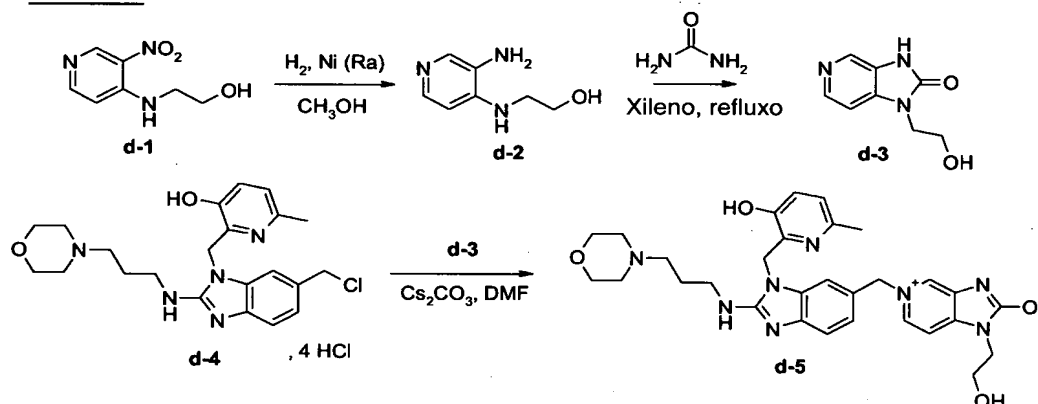
SOCl_2 (0,0018 mol) foi adicionado a uma mistura de **c-1** (0,0003 mol) em CH_2Cl_2 (20 mL) a 5°C. A mistura foi agitada a 5°C por 2 horas, então levada para temperatura ambiente por 12 horas. O solvente foi evaporado até a secura, o resíduo foi tomado em éter diisopropílico. A mistura foi evaporada, rendendo 0,21 g de intermediário **c-2** (sal de HCl, 100%).

Uma mistura de **c-2** (0,0006 mol), **c-3** (0,0009 mol) e K_2CO_3 (0,0015 mol) em DMF (3 mL) foi agitada a 80°C por 4 horas, e então vertida em H_2O , saturada com K_2CO_3 pulverizado e extraída com acetato de etila/ CH_3OH (pouco). A camada orgânica foi separada, secada (sobre sulfato de magnésio), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,6 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente:

$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (85/15/1,5); 10 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,1 g. Esta fração foi cristalizada a partir de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_3\text{OH}$. O precipitado foi filtrado e secado. Rendimento: 0,045 g de composto final c-4 (13%, ponto de fusão: 175°C).

5 Exemplo 4

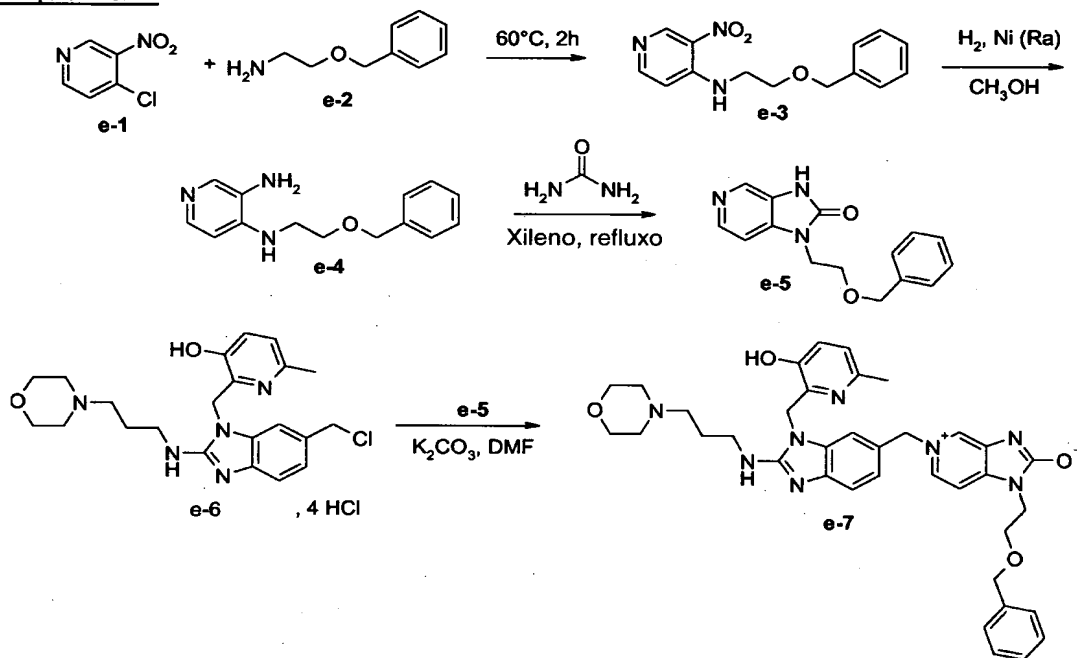
Esquema D



Uma mistura de d-1 (0,0022 mol) e níquel Raney (0,2 g) em CH_3OH (40 mL) foi hidrogenada em temperatura ambiente por 1 hora sob uma pressão de 300 KPa (3 bars), então filtrada sobre celite. A camada orgânica foi separada, secada (sobre sulfato de magnésio), filtrada e o solvente foi evaporado à secura. Rendimento: 0,33 g de intermediário d-2 (100%).

Uma mistura de d-2 (0,0012 mol) e uréia (0,0026 mol) em xileno (20 mL) foi agitada e refluxada por 12 horas, então resfriada para temperatura ambiente. O precipitado foi filtrado, rinsado com éter diisopropílico e secado. Rendimento: 0,34 g de intermediário d-3 (87%, ponto de fusão: 197°C).

Uma mistura de d-4 (0,0003 mol), d-3 (0,0003 mol) e Cs_2CO_3 (0,0017 mol) em DMF (20 mL) foi agitada a 80°C por 4 horas, então vertida em água gelada e extraída com CH_2Cl_2 . A camada aquosa foi saturada com K_2CO_3 e extraída com $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (95/5). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (sobre sulfato de magnésio), filtradas e o solvente foi evaporado à secura. O resíduo foi cristalizado de 2-propanona/etanol. O precipitado foi filtrado e secado rendendo 0,095 g de composto final d-5 (48%, ponto de fusão: 243°C).

Exemplo 5Esquema E

Uma mistura de e-1 (0,0037 mol) e e-2 (0,0151 mol) foi agitada a 60°C por 2 horas, então purificada por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH (98/2); 15 µm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 1 g de intermediário e-3 (100%).

Uma mistura de e-3 (0,0036 mol) e níquel Raney (1 g) em CH₃OH (30 mL) foi hidrogenada em temperatura ambiente por 30 minutos sob uma pressão de 300 KPa (3 bars), então filtrada sobre celite. Celite foi rinsada com CH₃OH. O filtrado foi evaporado. Rendimento: 0,3 g de intermediário e-4 (34%).

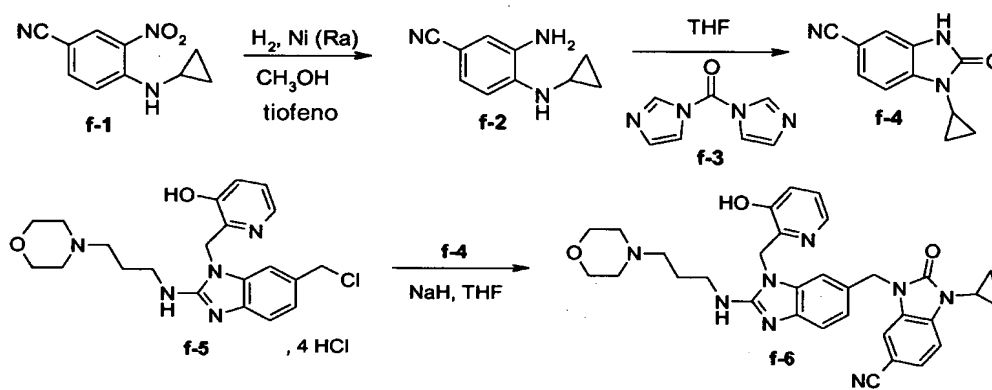
Uma mistura de e-4 (0,0006 mol) e uréia (0,0007 mol) em xileno (10 mL) foi agitada e refluxada por 12 horas, então resfriada para temperatura ambiente. O precipitado foi filtrado e secado. Rendimento: 0,1 g de intermediário e-5 (62%).

Uma mistura de e-6 (0,0006 mol), e-5 (0,0006 mol) e K₂CO₃ (0,003 mol) em DMF (20 mL) foi agitada a 80°C por 4 horas, então vertida em água gelada, saturada com carbonato de potássio pulverizado e extraída com CH₂Cl₂ e CH₃OH. A camada orgânica foi separada, secada (sobre sul-

fato de magnésio), filtrada e o solvente foi evaporado à secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (90/10/0,5); 15 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,12 g, 30%) foi cristalizado de 2-propanona/ CH_3CN /éter diisopropílico. O precipitado foi filtrado e secado. Rendimento: 0,03 g de composto final e-7 (13%, ponto de fusão: 173°C).

Exemplo 6

Esquema F



Uma mistura de f-1 (0,0148 mol), níquel Raney (3 g) e tiofeno (0,1 mL) em CH_3OH (50 mL) foi hidrogenada em temperatura ambiente por 1 hora sob uma pressão de 150 KPa (1,5 bar), então filtrada sobre celite. Celite foi rinsada com CH_3OH . O filtrado foi evaporado, rendendo 2,8 g de intermediário f-2 (100%).

Uma mistura de f-2 (0,0132 mol) e f-3 (0,0132 mol) em THF (25 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. O solvente foi evaporado. O resíduo foi tomado em CH_2Cl_2 e lavado com H_2O . A camada orgânica foi secada (sobre sulfato de magnésio), filtrada e concentrada. O resíduo (3,5 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (96/4/0,2); 15-40 μm). as frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado, rendendo 1,04 g de intermediário f-4 (39%).

NaH 60% em óleo (0,00205 mol) foi adicionado em gotas a uma solução de f-4 (0,00205 mol) em THF (3 mL) a 0°C sob fluxo de N_2 . A reação foi agitada por 30 minutos nesta temperatura e f-5 foi então adicionado. A reação foi agitada em temperatura ambiente sob fluxo de N_2 por 1,5 hora, e

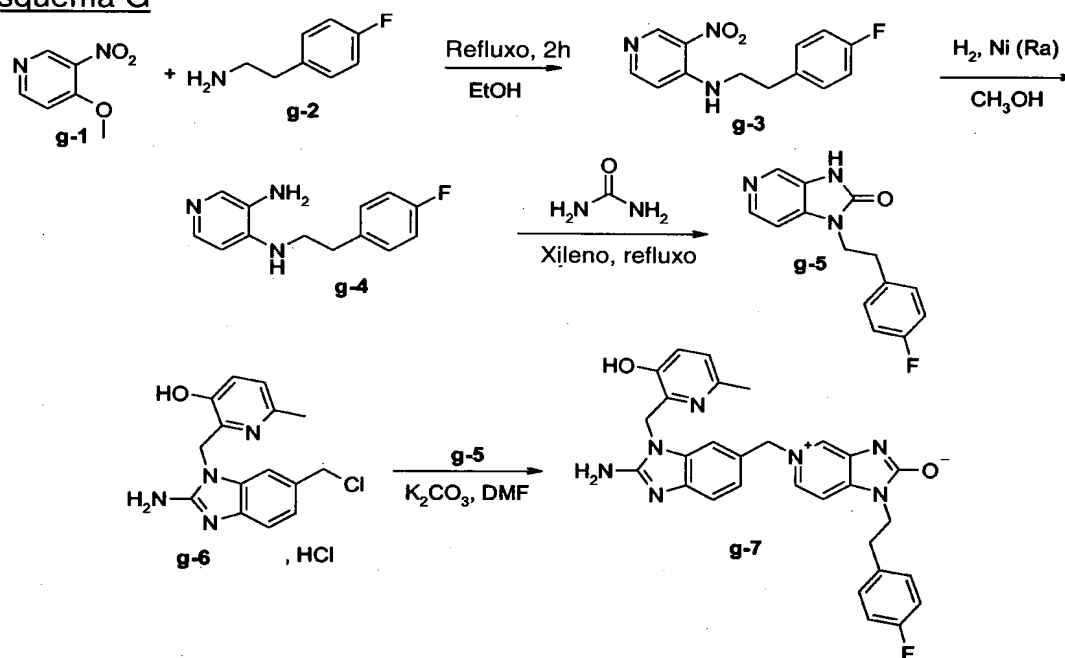
então hidrolisada muito cuidadosamente com gelo. A solução foi saturada com carbonato de potássio pulverizado e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada (sobre sulfato de magnésio), filtrada e concentrada. O resíduo (0,7 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (90/10/0,5)).

As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado.

Rendimento: 0,036 g de composto final f-6 (9%, ponto de fusão $>250^\circ\text{C}$).

Exemplo 7

Esquema G



Uma mistura de g-1 (0,0078 mol) e g-2 (0,0094 mol) em etanol (10 mL) foi agitada e refluxada por 24 horas, então resfriada para 0°C . O precipitado foi filtrado, lavado com etanol e secado, rendendo 1,8 g de intermediário g-3 (88%, ponto de fusão: 154°C).

Uma mistura de g-3 (0,068 mol) e níquel Raney (1,8 g) em metanol (50 mL) foi hidrogenada por 1 hora sob uma pressão de 300 KPa (3 bars), então filtrada sobre uma almofada de celite. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, rendendo 1,8 g de intermediário g-4 (100%).

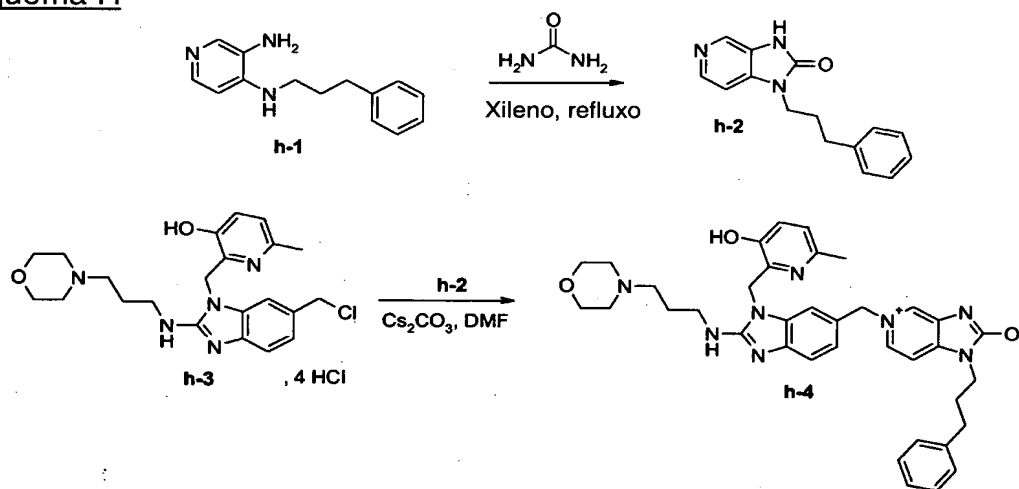
Uma mistura de g-4 (0,0084 mol) e uréia (0,01 mol) em xileno (10 mL) foi agitada a 160°C por 6 horas, então resfriada para temperatura ambiente, vertida em água e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi

separada, secada (sobre sulfato de magnésio), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (1,5 g) foi cristalizado de CH_3CN . O precipitado foi filtrado e secado, rendendo 0,67 g de intermediário g-5 (31%, ponto de fusão: 169°C).

- 5 Uma mistura de g-6 (0,0011 mol), g-5 (0,0011 mol) e carbonato de potássio (0,0046 mol) em DMF (5 mL) foi agitada a 80°C por 2 horas, vertida em água (o mínimo). CH_2Cl_2 foi adicionado. A camada orgânica foi separada, secada (sobre sulfato de magnésio), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,4 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 90/10/1; 5 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,13 g) foi cristalizado de 2-propanona. O precipitado foi filtrado e secado, rendendo 0,062 g de composto final g-7 (21%, ponto de fusão: 245°C).

Exemplo 8

15 Esquema H



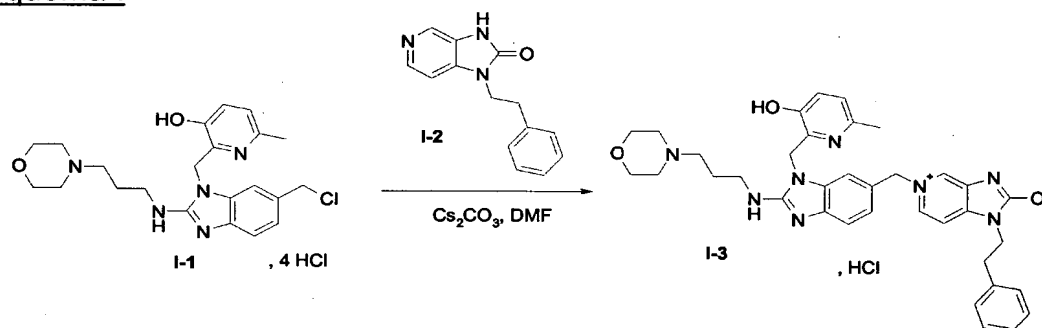
- Uma mistura de h-1 (0,0078 mol) e uréia (0,0094 mol) em xileno (10 mL) foi agitada a 160°C por 6 horas, então resfriada para temperatura ambiente, vertida em água e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi separada, secada (sobre sulfato de magnésio), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (3,5 g) foi cristalizado de CH_3CN . O precipitado foi filtrado e secado. A camada mãe foi purificada por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,5). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado, rendendo 0,75 g de intermediário h-2

(38%).

Uma mistura de h-3 (0,0003 mol), h-2 (0,0005 mol) e Cs_2CO_3 (0,0017 mol) em DMF (3 mL) foi agitada a 80°C por 2 horas, e então concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi tomado em acetato de etila/ CH_3OH . A camada orgânica foi lavada com solução saturada de carbonato de potássio em água (10 mL), secada (sobre sulfato de magnésio), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,25 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 88/12/1,2; 5 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente evaporado, rendendo 0,028 g de composto final h-4 (12%, ponto de fusão: 187°C).

Exemplo 9

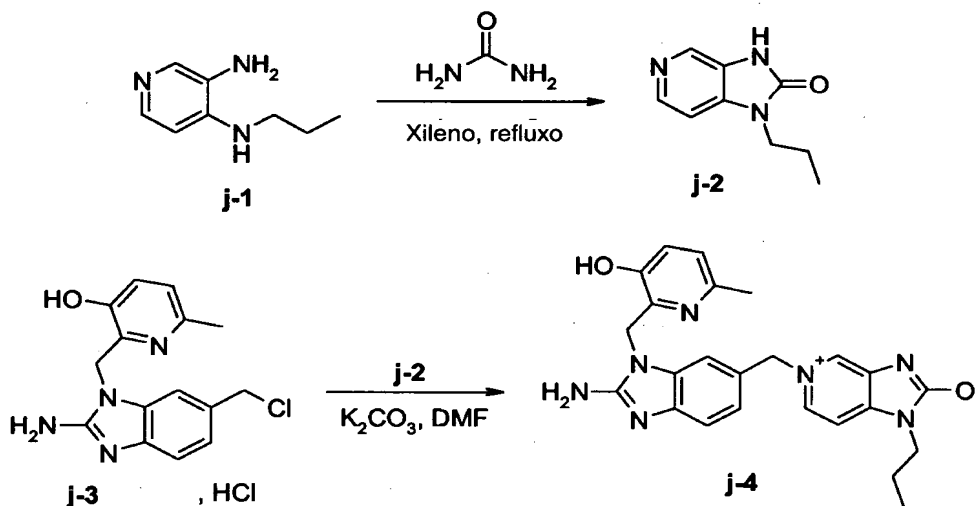
Esquema I



Uma mistura de i-1 (0,0003 mol), i-2 (0,0004 mol) e Cs_2CO_3 (0,0017 mol) em DMF (3 mL) foi agitada a 80°C por 2 horas, então concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi tomado em acetato de etila/ CH_3OH . A camada orgânica foi lavada com solução saturada de carbonato de potássio em água, secada (sobre sulfato de magnésio), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,4 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 87/17/1,7; 5 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,083 g) foi dissolvido em HCl/2-propanol e convertido no sal de ácido clorídrico. O precipitado foi filtrado e secado, rendendo 0,065 g de composto final i-3 (sal de HCl, 22%, ponto de fusão: 180°C).

Exemplo 10

Esquema J

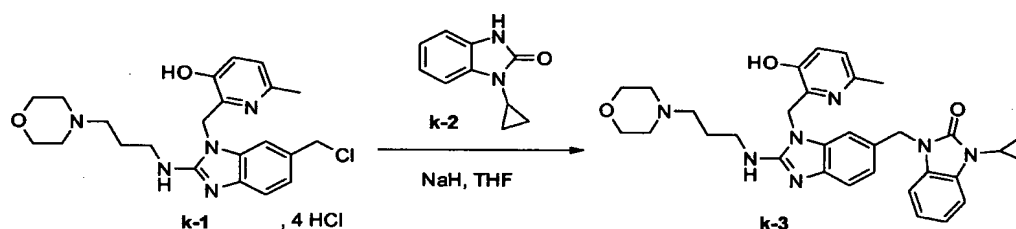


Uma mistura de **j-1** (0,0086 mol) e uréia (0,0103 mol) em xileno (10 mL) foi agitada a 160°C por 5 horas, então resfriada para temperatura ambiente, vertida em água e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi separada, secada (sobre sulfato de magnésio), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (2 g) foi cristalizado de CH_3CN (o mínimo). O precipitado foi filtrado e secado. O resíduo (0,4 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 90/10/0,5). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado, rendendo 0,5 g de intermediário **j-2** (59%, ponto de fusão: 134°C).

Carbonato de potássio (0,0047 mol) foi adicionado a uma mistura de **j-3** (0,0011 mol) e **j-2** (0,0014 mol) em DMF (5 mL). A mistura foi agitada a 80°C por 2 horas, e então concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi tomado em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$. A camada orgânica foi lavada com solução saturada de carbonato de potássio em água, secada (sobre sulfato de magnésio), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,7 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 90/10/1; 5 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,2 g) foi cristalizado de 2-propanona. O precipitado foi filtrado e secado, rendendo 0,136 g de composto final **j-4** (38%, ponto de fusão: 250°C).

Exemplo 11

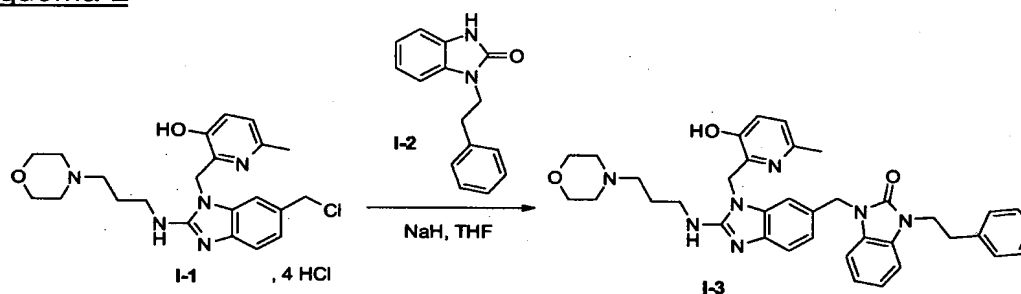
Esquema K



NaH (0,0011 mol) foi adicionado a 0°C a uma solução de k-2 (0,0011 mol) em THF (5 mL) sob fluxo de N₂. A mistura foi agitada a 5°C por 30 minutos. k-1 (0,0003 mol) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1,5 hora sob fluxo de N₂. A mistura foi lentamente vertida em gelo, saturado com carbonato de potássio e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, secada (sobre sulfato de magnésio), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,3 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0,3 a 86/14/1,4; 5 µm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado, rendendo 0,019 g. O resíduo foi cristalizado de 2-propanona/éter diisopropílico. O precipitado foi filtrado e secado, rendendo 0,017 g de composto final k-3 (8%, ponto de fusão: 120°C).

Exemplo 12

Esquema L



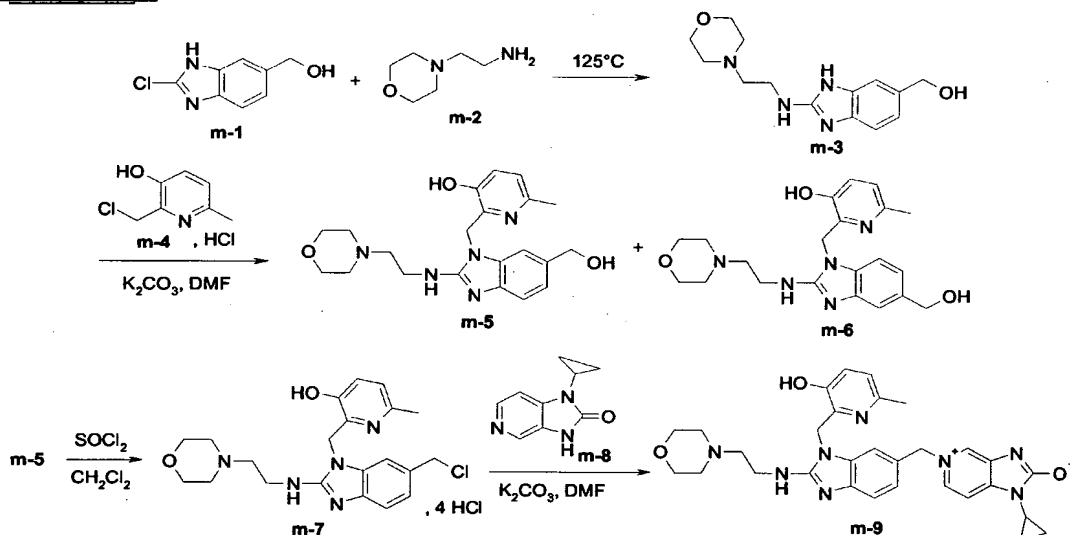
NaH (0,0018 mol) foi adicionado a 0°C a uma solução de I-2 (0,0018 mol) em THF (10 mL) sob fluxo de N₂. A mistura foi agitada a 5°C por 30 minutos. I-1 (0,0006 mol) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1,5 hora sob fluxo de N₂. A mistura foi lentamente vertida em gelo, saturada com carbonato de potássio e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, secada (sobre sulfato de magnésio), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,67 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH

96/4/0,3 para 87/13/1,3; 5 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi cristalizado de 2-propanona/éter diisopropílico. O precipitado foi filtrado e secado, rendendo 0,036 g de composto final I-3 (10%, ponto de fusão: 198°C).

5 Seguindo os mesmos procedimentos foi preparado composto 1-4, listado na tabela a seguir.

Exemplo 13

Esquema M



Uma mistura de m-1 (0,0273 mol) e m-2 (0,1095 mol) foi agitada a 125°C por 5 horas e então vertida em uma solução 10% de carbonato de potássio. A solução foi saturada com carbonato de potássio (pulverizado) e extraída com CH₂Cl₂/CH₃OH. A camada orgânica foi separada, secada (sobre sulfato de magnésio), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (16 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 88/12/0,5; 20-45 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado, rendendo 5,4 g de intermediário m-3 (71%, ponto de fusão: 173°C).

Uma mistura de m-3 (0,0098 mol), m-4 (0,0117 mol) e carbonato de potássio (0,03 mol) em DMF (30 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 12 horas, a 60°C por 3 horas e então vertida em água gelada. A solução foi saturada com carbonato de potássio e extraída com CH₂Cl₂/CH₃OH. A camada orgânica foi separada, secada (sobre sulfato de magnésio), filtra-

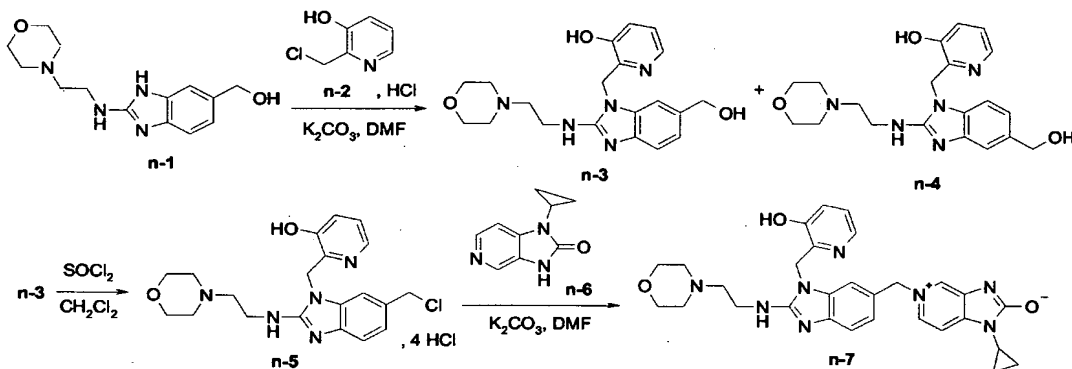
da e o solvente foi evaporado. O resíduo (5,2 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 85/14/1; 15-40 μm). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado, rendendo 1,36 g de F1 (35%) e 1,51 g de F2 (39%). F1 foi cristalizado de 2-propanona. O precipitado foi filtrado e secado rendendo 1,2 g de intermediário m-5 (31%, ponto de fusão: 190°C). F2 foi cristalizado de 2-propanona/ CH_3OH . O precipitado foi filtrado e secado, rendendo 1,2 g de intermediário m-6 (31%, ponto de fusão: 230°C).

SOCl_2 (0,0019 mol) foi adicionado em gotas a 5°C a uma solução de m-5 (0,0003 mol) em CH_2Cl_2 (20 mL). A mistura foi agitada a 5°C por 2 horas, em temperatura ambiente por 12 horas e então concentrada sob pressão reduzida, rendendo intermediário m-7 (100%).

Uma mistura de m-7 (0,0003 mol), m-8 (0,0005 mol) e carbonato de potássio (0,0011 mol) em DMF (20 mL) foi agitada a 80°C por 4 horas e então vertida sobre gelo. A solução foi saturada com carbonato de potássio e extraída com $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$. A camada orgânica foi separada, secada (sobre sulfato de magnésio), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,35 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 92/8/0,8 para 80/20/2; 5 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,115 g) foi cristalizado de $\text{CH}_3\text{OH}/\text{éter}$ diisopropílico. O precipitado foi filtrado e secado, rendendo 0,089 g de composto final m-9 (43%, ponto de fusão: 204°C).

Exemplo 14

Esquema N



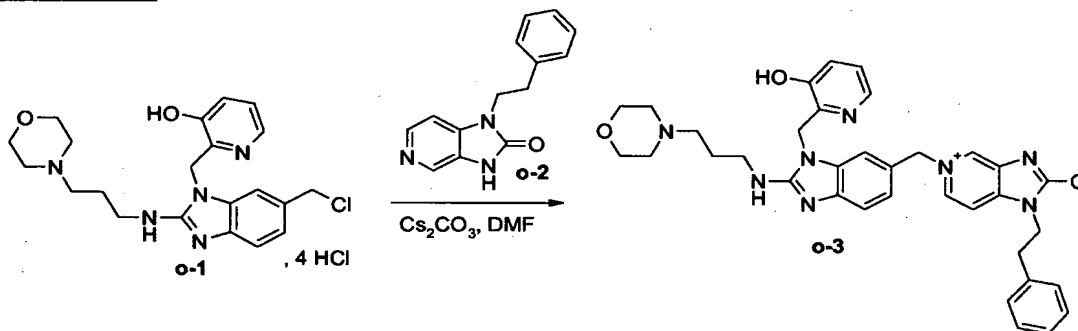
de potássio (0,03 mol) em DMF (30 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 12 horas, a 60°C por 3 horas e então vertida em gelo. Carbonato de potássio foi adicionado e a solução foi extraída com CH₂Cl₂/CH₃OH. A camada orgânica foi separada, secada (sobre sulfato de magnésio), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (5 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 88/12/1; 15-40 µm). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado, rendendo 1 g de intermediário n-3 (27%, ponto de fusão de 227°C) e 1,1g de intermediário n-4 (29%, ponto de fusão de 195°C).

SOCl₂ (0,0022 mol) foi adicionado em gotas a 5°C a uma solução de n-3 (0,0004 mol) em CH₂Cl₂ (10 mL). A mistura foi agitada a 5°C por 1 hora, em temperatura ambiente por 12 horas e então concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi tomado em éter diisopropílico. O precipitado foi filtrado e secado, rendendo 0,215 g de intermediário n-5 (88%).

Uma mistura de n-5 (0,0003 mol), n-6 (0,0005 mol) e carbonato de potássio (0,0011 mol) em DMF (7 mL) foi agitada a 80°C por 5 horas e então vertida em água. A camada aquosa foi saturada com carbonato de potássio (pulverizado). A camada orgânica foi separada, secada (sobre sulfato de magnésio), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,4 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 93/7/0,7 para 80/20/2; 5 µm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi cristalizado de CH₃OH/éter diisopropílico. O precipitado foi filtrado e secado, rendendo 0,016 g de composto final n-7 (8%, ponto de fusão: 184°C).

Exemplo 15

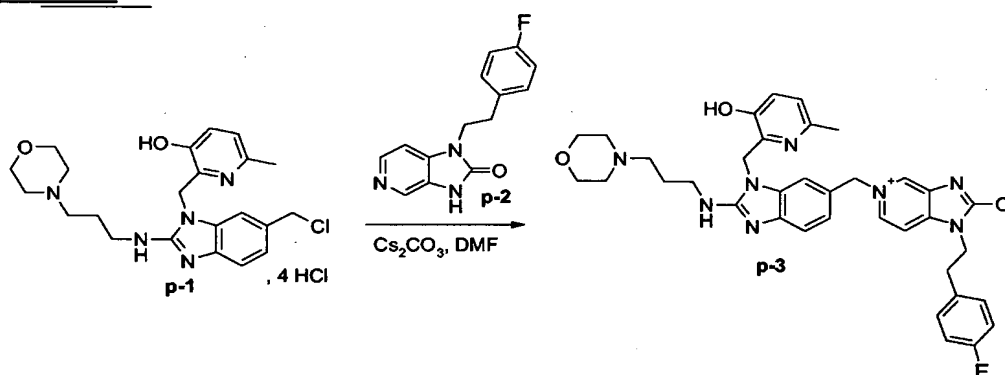
Esquema O



Uma mistura de o-1 (0,0005 mol), o-2 (0,0005 mol) e Cs_2CO_3 (0,0026 mol) em DMF (5 mL) foi agitada a 80°C por 2 horas e então concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi tomado em acetato de etila e CH_3OH . A camada orgânica foi lavada com uma solução saturada de carbonato de potássio, secada (sobre sulfato de magnésio), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,5 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 88/12/1,2; 5 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo 0,054 g foi dissolvido em isopropanol e convertido no sal de ácido clorídrico. O precipitado foi filtrado e secado, rendendo: 0,03 g de composto final o-3 (16%, ponto de fusão: 170°C).

Exemplo 16

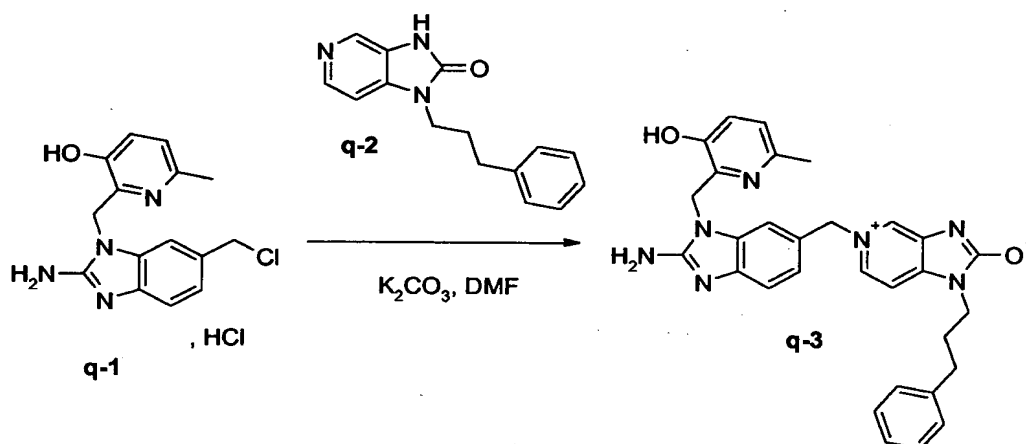
Esquema P



Uma mistura de p-1 (0,0005 mol), p-2 (0,0007 mol) e Cs_2CO_3 (0,0026 mol) em DMF (5 mL) foi agitada a 80°C por 2 horas e então vertida em água. CH_2Cl_2 foi adicionado. A camada orgânica foi separada, secada (sobre sulfato de magnésio), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,5 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 90/10/1; 5 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo 0,15 g foi cristalizado a partir de 2-propanona/ CH_3OH /éter dietílico. O precipitado foi filtrado e secado, rendendo: 0,084 g de composto final p-3 (45%, ponto de fusão: 230°C).

Exemplo 17

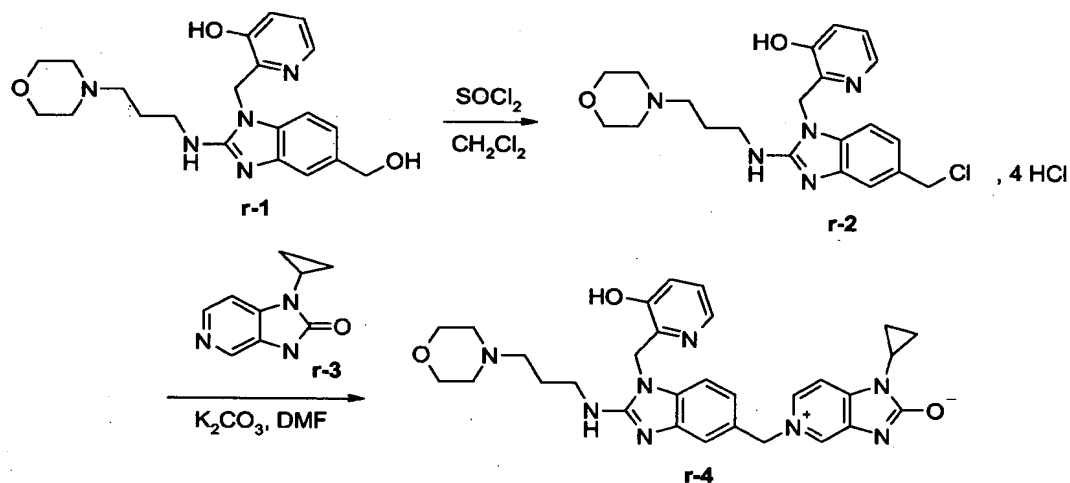
Esquema Q



Carbonato de potássio (0,0047 mol) foi adicionado a uma mistura de **q-1** (0,0011 mol) e **q-2** (0,0014 mol) em DMF (5 mL). A mistura foi agitada a 80°C por 2 horas, e então concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi tomado em CH_2Cl_2/CH_3OH . A camada orgânica foi lavada com solução saturada de carbonato de potássio em água, secada (sobre sulfato de magnésio), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (1 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 90/10/1; 15-40 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,275 g) foi cristalizado de 2-propanona. O precipitado foi filtrado e secado, rendendo 0,158 g de composto final **q-3** (45%, ponto de fusão: 238°C).

Exemplo 18

Esquema R



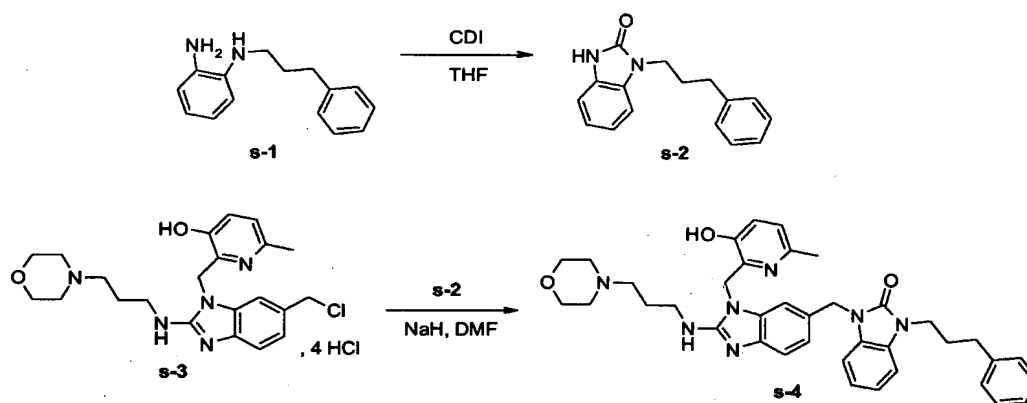
$SOCl_2$ (0,003 mol) foi adicionado a 5°C a uma solução de **r-2**

(0,0006 mol) em CH_2Cl_2 (25 mL). A mistura foi agitada a 5°C por 2 horas, em temperatura ambiente por 12 horas e então concentrada sob pressão reduzida, rendendo intermediário r-2 (100%).

Uma mistura de r-2 (0,0006 mol), r-3 (0,0009 mol) e carbonato de potássio (0,0018 mol) em DMF (30 mL) foi agitada a 80°C por 5 horas e então vertida em água, saturada com carbonato de potássio e extraída com $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$. A camada orgânica foi separada, secada (sobre sulfato de magnésio), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,5 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 85/15/1,5 para 80/20/2; 10 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,12g, 35%) foi cristalizado de 2-propanona/ CH_3OH . O precipitado foi filtrado e secado, rendendo 0,08 g de composto final r-4 (23%, ponto de fusão: 201°C).

Exemplo 19

15 Esquema S



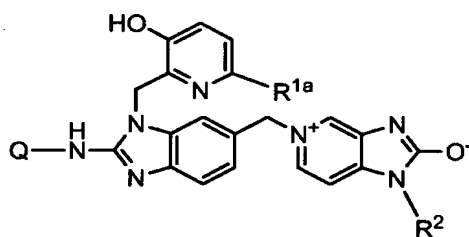
CDI (0,04 mol) foi adicionado em temperatura ambiente a uma solução de s-1 (0,04 mol) em THF (100 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas, e então concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi tomado em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$. A mistura foi extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi separada, secada (sobre sulfato de magnésio), filtrada e o solvente foi evaporado. CH_3CN foi adicionado. O precipitado foi filtrado e secado, rendendo 4,6 g de intermediário s-2 (46%).

NaH (0,0024 mol) foi adicionado a 5°C a uma solução de s-2 (0,0024 mol) em THF (15 mL) sob fluxo de N_2 . A mistura foi agitada a 5°C

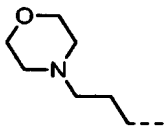
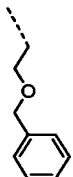
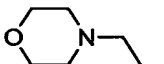
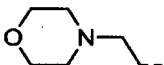
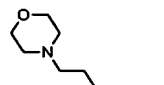
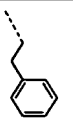
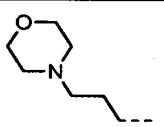
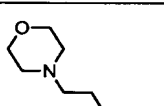
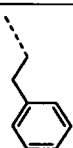
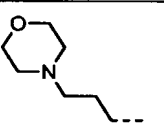
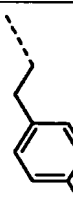
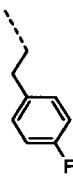
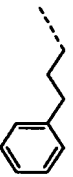
por 30 minutos. s-3 (0,0008 mol) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e 30 minutos sob fluxo de N₂. A mistura foi lentamente vertida em gelo, saturada com carbonato de potássio e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, secada (sobre sulfato de magnésio), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,91 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98/2/0,2 para 91/9/0,9; 5 µm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,057 g) foi cristalizado de 2-propanona. O precipitado foi filtrado e secado, rendendo 0,05 g de composto final s-4 (10%, ponto de fusão: 196°C).

As tabelas que se seguem listam compostos que foram preparados de acordo com qualquer um dos exemplos acima.

Tabela 1



Composto Nº	Q	R ^{1a}	R ²	pEC ₅₀	MP(°C)	LC/MS (MH ⁺)
a-6	H--	-CH ₃		6,95	228	442
c-4		-H		5,4	175	555
b-4		-CH ₃		7,1	227	569
d-5		-CH ₃		6,65	243	573

Composto Nº	Q	R ^{1a}	R ²	pEC ₅₀	MP(°C)	LC/MS (MH ⁺)
e-7				7,95	173	663
m-9				5,7	204	555
n-7				4,2	184	541
i-3				6,7	180	633
h-4				8,5	187	647
o-3				6,25	170	619
p-3				7,2	230	651
g-7	H--			7,85	245	524
q-3	H--			8,15	238	520

Composto Nº	Q	R ^{1a}	R ²	pEC ₅₀	MP(°C)	LC/MS (MH ⁺)
j-4	H--			7,6	250	444

A linha pontilhada nas tabelas acima representa a ligação através da qual o radical é ligado ao resto da molécula.

Tabela 2

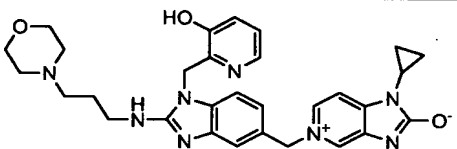
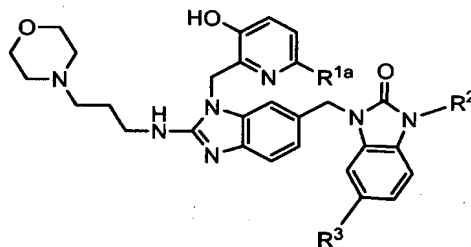
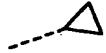
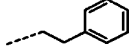
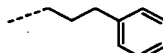
Comp. Nº	Q	pEC ₅₀	MP(°C)	LC/MS (MH ⁺)
r-4		4,8	201	569

Tabela 3



Comp. Nº	R ^{1a}	R ²	R ³	pEC ₅₀	MP (°C)	LC/MS (MH ⁺)
k-3				8,05	120	568
l-3				7,35	198	632
l-4				8	196	646
f-6				6,85	>250	579

5 A linha pontilhada nas tabelas acima representa a ligação através da qual o radical é ligado ao resto da molécula.

Exemplo 20

Seleção in vitro para atividade contra vírus sincicial respiratório

10 O porcentagem de proteção contra citopatologia causada por vírus (atividade antiviral ou EC₅₀) obtida por compostos testados e sua cito-

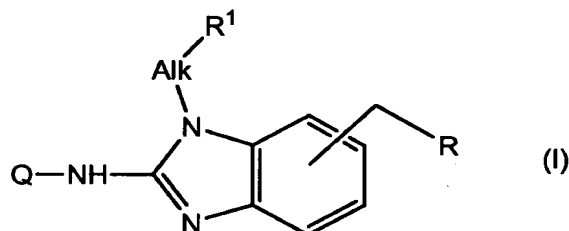
toxindex (CC_{50}) são ambas calculadas a partir de curvas de dose – resposta. A seletividade do efeito antiviral é representada pelo índice de seletividade (SI), calculado pela divisão de CC_{50} (dose citotóxica para 50% das células) pela EC_{50} (atividade antiviral para 50% das células).

5 Ensaaios colorimétricos baseados em tetrazolium automatizados foram usados para a determinação de EC_{50} e CC_{50} de compostos testes. Bandejas de microtitulação plásticas de 96 cavidades, de fundo plano foram enchidas com 180 μ L de meio basal Eagle, suplementado com soro fetal de bezerro 5% (FCS), e tampão Hepes 20 mM. Subseqüentemente, soluções
10 estoques (7,8 x concentração teste final) de compostos foram adicionadas em volumes de 45 μ L a uma série de cavidades em triplicata para permitir simultânea avaliação de seus efeitos sobre células infectadas com vírus e falsas. Cinco diluições de cinco vezes foram feitas diretamente nas bandejas de microtitulação usando um sistema robô. Controles vírus não-tratados e
15 controles de célula HeLa foram incluídos em cada teste. Aproximadamente 100 TCID₅₀ de vírus respiratório sincicial foram adicionados a duas das três fileiras em um volume de 50 μ L. O mesmo volume de meio foi adicionado à terceira fileira para medir a citotoxidez dos compostos nas mesmas concentrações como aquelas usadas para medir a atividade antiviral. Após duas
20 horas de incubação, uma suspensão (4×10^5 células/mL) de células HeLa foi adicionada em um volume de 50 μ L. As culturas foram incubadas a 37°C em uma atmosfera de 5% de CO₂. sete dias após infecção a citotoxidez e a atividade antiviral foram examinadas espectrofotometricamente. A cada cavidade da bandeja de microtitulação, 25 μ L de uma solução de MTT (brometo de 3-(4,5-dimetil tiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolium) foram adicionados. As
25 bandejas foram ainda incubadas a 37°C por 2 horas, após o que o meio foi removido de cada copo. Solubilização dos cristais formazan foi obtida através de adição de 100 μ L de 2-propanol. Completa dissolução de cristais formazan foi obtida após as bandejas serem colocadas sobre uma placa agi-
30 tadora por 10 minutos. Finalmente, as absorbâncias foram lidas em um fotômetro controlado por computador, de oito canais (Multiskan MCC, Flow Laboratories) em dois comprimentos de onda (540 e 690 nm). A absorbância

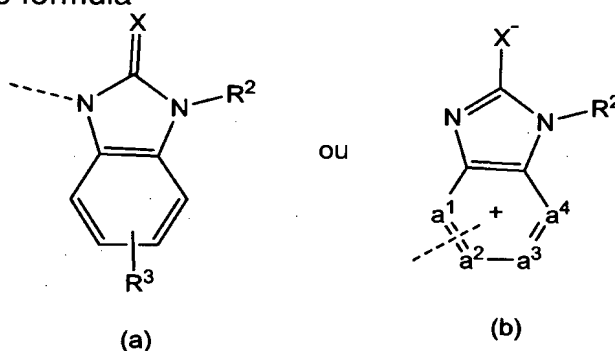
medida em 690 nm foi automaticamente subtraída da absorbância em 540 nm, para eliminar os efeitos de absorção não-específica.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto tendo a fórmula



um seu sal ou uma forma estereoquimicamente isomérica, onde R é um radical de fórmula



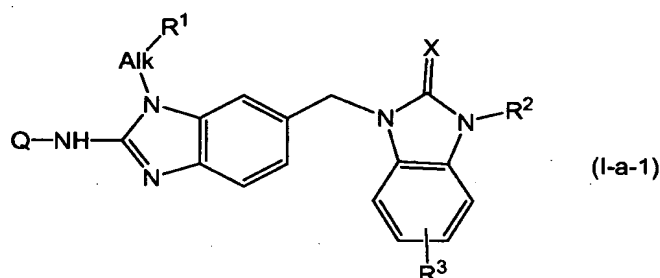
- 5 Q é hidrogênio ou C₁₋₆ alquila opcionalmente substituído por um heterociclo ou Q é C₁₋₆ alquila substituído por ambos, um radical -OR⁴ e um heterociclo; onde o dito heterociclo é selecionado do grupo consistindo em oxazolidina, tiazolidina, 1-oxo-tiazolidina, 1,1-dioxo-tiazolidina, morfolinila, tiomorfolinila, 1-oxo-tiomorfolinila, 1,1-dioxotiomorfolinila, hexaidrooxazepina, hexaidrotiazepina, 1-oxo-hexaidrotiazepina, 1,1-dioxo-hexaidrotiazepina, pirrolidina, piperidina, homopiperidina, piperazina; onde cada um do dito heterociclo opcionalmente pode estar substituído por um ou dois substituintes selecionados do grupo consistindo em C₁₋₆ alquila, hidróxi C₁₋₆ alquila, aminacarbonil C₁₋₆ alquila, hidróxi, carboxila, C₁₋₆ alquiloxicarbonila, aminacarbonila, mono- ou di-(C₁₋₆ alquil)aminacarbonila, C₁₋₆ alquilcarbonilamina, aminassulfonila e
- 10
- 15 mono- ou di-(C₁₋₆ alquil)aminassulfonila;
- Alk é C₁₋₆ alcanodiila;
- X é O ou S;
- a¹=a²-a³=a⁴ é um radical bivalente de fórmula -N=CH-CH=CH-, -CH=N-CH=CH-, -CH=CH-N=CH- ou -CH=CH-CH=N-; onde um dos átomos de ni-
- 20 trogênio transporta a ligação química ligando radical (b) com o resto da mo-

lécula;

- R^1 é Ar ou um heterociclo selecionado de piridila, pirazinila, piridazinila, pirimidinila, furanila, tetraidrofuranila, tienila, pirrolila, tiazolila, oxazolila, imidazolila, isotiazolila, pirazolila, isoxazolila, oxadiazolila, quinolinila, quinoxalinila, benzofuranila, benzotienila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzotiazolila, piridopiridila, naftiridinila, 1H-imidazo[4,5-b]piridinila, 3H-imidazo[4,5-b]piridinila, imidazo[1,2-a]piridinila e 2,3-diidro-1,4-dioxino[2,3-b]piridila; onde cada do dito heterociclo opcionalmente pode estar substituído por 1, 2 ou 3 substituintes cada um selecionado independentemente do grupo consistindo em halo, hidróxi, amina, ciano, carboxila, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi, hidróxi C_{1-6} alquilóxi, (C_{1-6} alquilóxi) C_{1-6} alquilóxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquila, hidróxi C_{1-6} alquila, mono- ou di-(C_{1-6} alquil)amina, mono- ou di-(C_{1-6} alquil)amina C_{1-6} alquila, polihalo C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilcarbonilamina, C_{1-6} alquiloxicarbonila, aminacarbonila, mono- e di- C_{1-6} alquilaminacarbonila;
- R^2 é hidrogênio, C_{1-6} alquila, hidróxi C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquila, Ar- C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquila, C_{3-7} cicloalquila, ciano C_{1-6} alquila, Ar- C_{1-6} alquila, Het- C_{1-6} alquila;
- R^3 é hidrogênio, C_{1-6} alquila, ciano, aminacarbonila, polihalo C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila;
- R^4 é hidrogênio ou C_{1-6} alquila;
- cada Ar é independentemente fenila ou fenila substituída por 1 a 5, tal como, 1, 2, 3 ou 4, substituintes selecionados de halo, hidróxi, amina, mono- ou di-(C_{1-6} alquil)amina, C_{1-6} alquilcarbonilamina, C_{1-6} alquilssulfonilamino, ciano, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, fenila, hidróxi C_{1-6} alquila, polihalo C_{1-6} alquila, amina C_{1-6} alquila, mono- ou di-(C_{1-6} alquil)amina C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi, polihalo C_{1-6} alquilóxi, fenóxi, aminacarbonila, mono- ou di-(C_{1-6} alquil)aminacarbonila, hidroxicarbonila, C_{1-6} alcoxicarbonila, C_{1-6} alquilcarbonila, aminassulfonila, mono- e di-(C_{1-6} alquil)aminassulfonila;
- Het é um heterociclo selecionado do grupo consistindo em piridila, pirazinila, piridazinila, pirimidinila, furanila, tetraidrofuranila, tienila, pirrolila, tiazolila, oxazolila, imidazolila, isotiazolila, pirazolila, isoxazolila, oxadiazolila, quinolinila, quinoxalinila, benzofuranila, benzotienila, benzimidazolila, benzoxazolila,

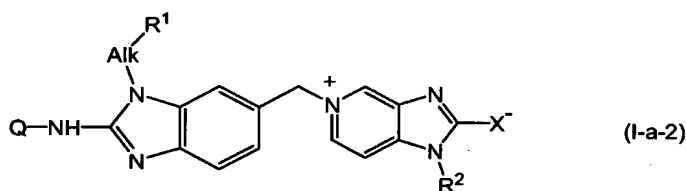
la, benzotiazolila, piridopiridila, naftiridinila, 1H-imidazo[4,5-b]piridinila, 3H-imidazo[4,5-b]piridinila, imidazo[1,2-a]piridinila e 2,3-diidro-1,4-dioxino-[2,3-b]piridila; onde cada Het pode estar opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes cada um selecionado independentemente de halo, hidróxi, amina, mono- ou di-(C₁₋₆ alquil)amina, ciano, C₁₋₆ alquila, hidróxi C₁₋₆ alquila, polihalo C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquilóxi.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que o composto tem a fórmula (I-a-1):



onde Q, R¹, Alk e R² e R³ são como reivindicados na reivindicação 1.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que o composto tem a fórmula (I-a-2):



onde Q, R¹, Alk e R² são como reivindicados na reivindicação 1.

4. Composto de acordo com as reivindicações 1-3, em que R¹ é piridila substituído por 1 ou 2 substituintes selecionados independentemente do grupo consistindo em hidróxi, C₁₋₆ alquila, halo, C₁₋₆ alquilóxi e (C₁₋₆ alquilóxi) C₁₋₆ alquilóxi.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-4, em que Alk é metileno.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-5, em que R² é C₁₋₆ alquila, hidróxi C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquilóxi C₁₋₆ alquila, C₃₋₇ cicloalquila, ciano C₁₋₆ alquila.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-6, em que R³ é hidrogênio.

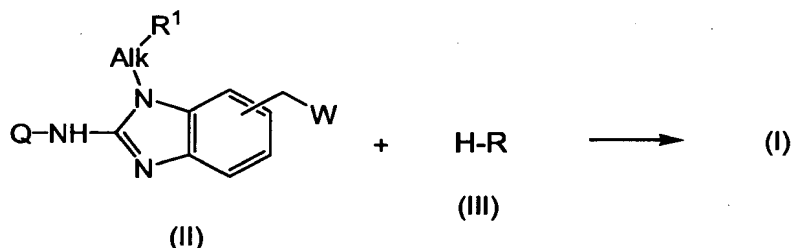
8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-7, em que R^4 é hidrogênio.

9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-8, em que Q é C_{1-6} alquila substituída por morfolinila.

5 10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-9, para uso como um medicamento.

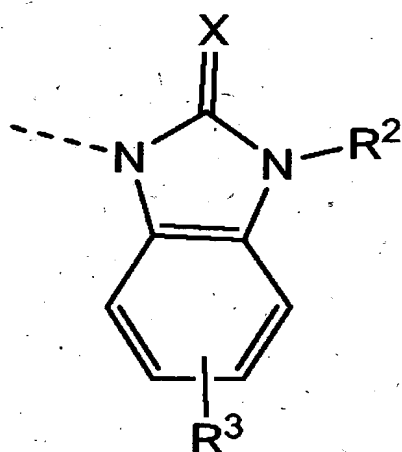
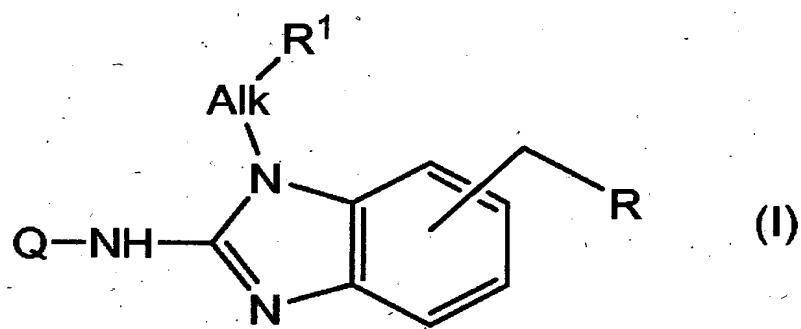
11. Composição farmacêutica compreendendo um veículo farmacêuticamente aceitável, e como ingrediente ativo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das
10 reivindicações 1 a 9.

12. Processo para preparação de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1-9, em que um derivado benzimidazol (II) é reagido com um reagente (III)



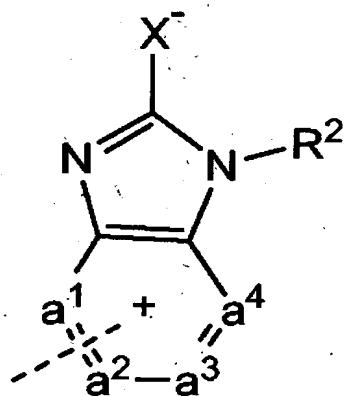
15 onde Q, Alk, R^1 têm os significados definidos nas reivindicações 1-9 e W representa um grupo de saída; e opcionalmente preparando os compostos na forma de sal de fórmula (I) através de reação de base a partir de com um ácido apropriado ou, onde aplicável, com uma base.

Pl 0612628-6



(a)

or

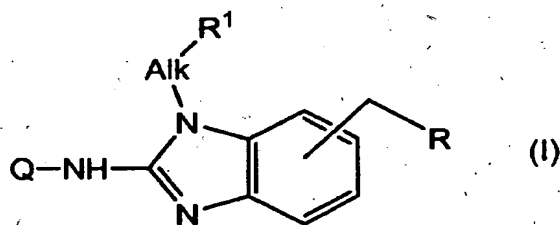


(b)

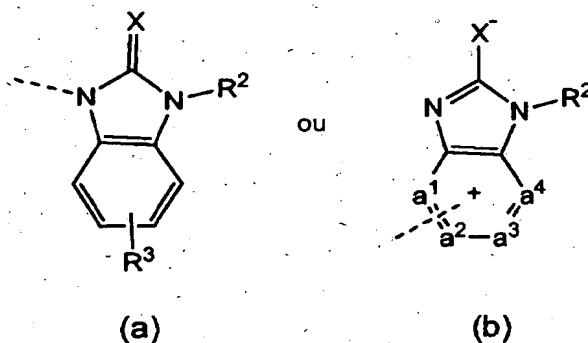
RESUMO

Patente de Invenção: "1-(2-AMINA-3-(ALQUIL SUBSTITUÍDO)-3H-BENZI-MIDAZOLIL)METIL-3-SUBSTITUÍDO-1,3-DIIDRO-BENZOIMIDAZOL-2-ONAS COM ATIVIDADE SOBRE VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO".

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



que podem ser representados por fórmula (I) seus sais e formas estereo-quimicamente isoméricas, onde R é um radical de fórmula (a) ou (b);



Q é hidrogênio ou C₁₋₆ alquila opcionalmente substituído por um heterociclo
 10 ou Q é C₁₋₆ alquila substituído por ambos um radical -OR⁴ e um heterociclo;
 Alk é C₁₋₆ alcanodila; X é O ou S; -a¹=a²-a³=a⁴ é -N=CH-CH=CH-, -CH=N-CH=CH-, -CH=CH-N=CH- ou -CH=CH-CH=N-; R¹ é Ar ou heterociclo; R² é
 hidrogênio, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquila substituído, C₃₋₇ cicloalquila; R³ é hidro-
 gênio, C₁₋₆ alquila, ciano, aminacarbonila, polihalo C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila
 15 ou C₂₋₆ alquinila; R⁴ é hidrogênio ou C₁₋₆ alquila; Ar é fenila ou fenila substitu-
 ída; Het é um heterociclo; composições farmacêuticas contendo compostos
 (I) e processos para preparação de compostos (I).