

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

(21) **PI0613430-0 A2**



(22) Data de Depósito: 03/07/2006
(43) Data da Publicação: 11/01/2011
(RPI 2088)

(51) *Int.Cl.:*
C07D 403/12
C07D 403/04
C07D 209/34
C07D 209/38
C07D 235/26
A61P 25/16
A61P 25/00
A61K 31/496
A61K 31/454

(54) Título: **COMPOSTOS DERIVADOS DE BENZIMIDAZOL, USO DOS MESMOS, MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DESTES E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA**

(57) Resumo: COMPOSTOS DERIVADOS DE BENZIMADOL, USO DOS MESMOS, MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DESTES E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA. A presente invenção refere-se a compostos da fórmula I: ou sais farmacêuticamente aceitáveis destes em que m, n, X, Ar, R¹, R², R³, R⁴ e R⁵ são como definidos aqui. São também fornecidos métodos para preparação, composições compreendendo, e métodos para uso de compostos de fórmula I.

(30) Prioridade Unionista: 13/07/2005 US 60/699,435

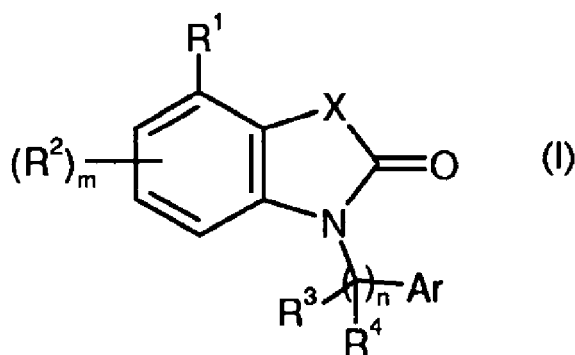
(73) Titular(es): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

(72) Inventor(es): Keith Adrian Murray Walker, Shu-Hai Zhao, Steven Sethofer, Timothy D. Owens

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006063788 de 03/07/2006

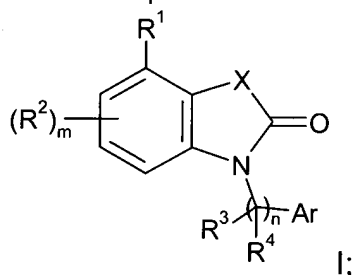
(87) Publicação Internacional: WO 2007/006677 de 18/01/2007



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS DERIVADOS DE BENZIMIDAZOL, USO DOS MESMOS, MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DESTES E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA**".

Esta invenção refere-se aos compostos de benzimidazolona e di-hidroindolona substituídos, e composições associadas, métodos para uso como agentes terapêuticos, e métodos de preparação destes.

A invenção fornece compostos da fórmula I:



ou um sal farmacologicamente aceitável destes,

em que:

10

m é de 0 a 3;

n é 1 ou 2;

X é:

15

-NR^a-;

-O-;

-S-;

-CR^bR^c-; ou

-C(O)-;

em que:

20

R^a é hidrogênio ou alquila;

R^b é hidrogênio, flúor ou alquila;

R^c é hidrogênio, flúor, alquila, hidróxi; ou alcóxi; ou

R^b e R^c juntos formam oxo; ou

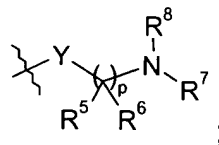
R^b e R^c juntos com o átomo ao qual eles são ligados podem formar um anel opcionalmente substituído de três a seis membros que opcionalmente inclui um heteroátomo selecionado de O, N e S;

25

Ar é:

arila opcionalmente substituída; ou

heteroarila opcionalmente substituída;



R^1 é um grupo da fórmula

p é de 1 a 4;

Y é:

-O-;

5

-NR^d-; ou

-CR^eR^f-;

em que R^d , R^e e R^f cada qual independentemente é hidrogênio ou alquila;

cada R^2 é independentemente:

10

halo;

alquila;

haloalquila;

haloalcóxi;

alcóxi;

15

heteroalquila;

ciano;

$-(CH_2)_q-S(O)_r-R^g$;

$-(CH_2)_q-C(=O)-NR^hR^i$;

$-(CH_2)_q-SO_2-NR^hR^i$;

20

$-(CH_2)_q-N(R^j)-C(=O)-R^k$, ou

$-(CH_2)_q-C(=O)-R^k$;

em que:

q é 0 ou 1;

r é de 0 a 2; e

25

R^g , R^h , R^i e R^j cada qual independentemente é hidrogênio ou alquila, e R^k é hidrogênio, alquila, alcóxi ou hidróxi;

R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou alquila;

R^5 e R^6 cada qual independentemente é hidrogênio ou alquila; e

R^7 e R^8 cada qual independentemente é hidrogênio ou alquila;

R^7 e R^8 juntamente com o nitrogênio ao qual eles são ligados podem formar um anel opcionalmente substituído de quatro a sete membros que opcionalmente inclui um heteroátomo adicional selecionado de O, N e S; ou

5 um de R^7 e R^8 e um de R^5 e R^6 juntamente com os átomos aos quais eles são ligados podem formar um anel opcionalmente substituído de quatro a sete membros que opcionalmente inclui um heteroátomo adicional selecionado de O, N e S; ou

10 um de R^7 e R^8 juntamente com R^d e os átomos aos quais eles são ligados podem formar um anel opcionalmente substituído de quatro a sete membros que opcionalmente inclui um heteroátomo adicional selecionado de O, N e S; ou

15 um de R^7 e R^8 e um de R^e e R^f juntamente com os átomos aos quais eles são ligados podem formar um anel de quatro a sete membros que opcionalmente inclui um heteroátomo adicional selecionado de O, N e S.

A invenção também fornece composições compreendendo, métodos para uso, e métodos para preparação dos compostos acima mencionados.

20 As ações de 5-hidroxitriptamina (5-HT) como um neurotransmissor modulatório principal no cérebro são mediadas através de várias famílias de receptor denominadas 5-HT1, 5-HT2, 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5, 5-HT6, e 5-HT7. Com base em um nível elevado de mRNA de receptor 5-HT6 no cérebro, foi estabelecido que o receptor 5-HT6 pode desempenhar um papel na patologia e tratamento de distúrbios do sistema nervoso central. Em particu-
25 lar, ligandos seletivos de 5-HT2 e seletivos de 5-HT6 foram identificados como potencialmente úteis no tratamento de certos distúrbios do CNS tais como doença de Parkinson, doença de Huntington, ansiedade, depressão, depressão maníaca, psicoses, epilepsia, distúrbios obsessivos compulsivos, distúrbios de humor, enxaqueca, doença de Alzheimer (realce de memória
30 cognitiva), distúrbios do sono, distúrbios de alimentação tais como anorexia, bulimia e obesidade, ataques de pânico, acatisia, distúrbio de hiperatividade de déficit de atenção (ADHD), distúrbio de déficit de atenção (ADD), absti-

nência de abuso de droga tal como cocaína, etanol, nicotina e benzodiazepínicos, esquizofrenia, e também distúrbios associados com trauma espinhal e/ou dano de cabeça tal como hidrocefalo. Tais compostos são também supostos ser de uso no tratamento de certos distúrbios gastrointestinais (GI) tais como distúrbio do intestino funcional. Veja por exemplo, B.L. Roth et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., **1994**, 268, páginas 1403-14120, D. R. Sibley et al., Mol. Pharmacol., **1993**, 43, 320-327, A.J. Sleight et al., Neurotransmission, **1995**, 11, 1-5, e A. J. Sleight et al., Serotonin ID Research Alert, **1997**, 2(3), 115-8.

Embora alguns moduladores de 5-HT₆ e 5-HT_{2A} tenham sido descritos, continua a existir uma necessidade para compostos que são úteis para modular o receptor 5-HT₆, o receptor 5-HT_{2A}, ou ambos.

A invenção fornece compostos de benzimidazolona e dihidroindolona, composições relacionadas, métodos para uso como agentes terapêuticos, e métodos de preparação destes.

Todas as publicações citadas nesta descrição são incorporadas aqui por referência em sua totalidade.

A menos que de outra maneira estabelecido, os seguintes termos empregados neste Pedido, incluindo a especificação e reivindicações, têm as definições fornecidas abaixo. Deve-se observar que, como empregado na especificação e nas reivindicações anexas, as formas singulares "um/uma," e "o/a" incluem os referentes plurais a menos que o contexto claramente dite de outra maneira.

"Agonista" refere-se a um composto que realce a atividade de outro composto ou sítio receptor.

"Alquila" significa a porção de hidrocarboneto saturada linear ou ramificada monovalente, consistindo somente de átomos de carbono e hidrogênio, tendo de um a doze átomos de carbono. "Alquila inferior" refere-se a um grupo alquila de um a seis átomos de carbono (isto é, "C₁-C₆ alquila").

Exemplos de grupos alquila incluem, porém não são limitados a, metila, etila, propila, isopropila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, n-hexila, octila, dodecila, e similares.

"Alquileno" significa um radical de hidrocarboneto divalente saturado linear de um a seis átomos de carbono ou um radical de hidrocarboneto divalente saturado ramificado de três a seis átomos de carbono, por exemplo, metileno, etileno, 2,2-dimetiletileno, propileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno, e similares.

"Alquenileno" significa um radical de hidrocarboneto divalente insaturado linear de dois a seis átomos de carbono ou um radical de hidrocarboneto divalente saturado ramificado de três a seis átomos de carbono, por exemplo, etenileno (-CH=CH-), 2,2-dimetiletlenileno, propenileno, 2-metilpropenileno, butenileno, pentenileno, e similares.

"Alcóxi" significa uma porção da fórmula -OR, em que R é uma porção de alquila como definida aqui. Exemplos de porções de alcóxi incluem, porém não são limitadas a, metóxi, etóxi, isopropóxi, e similares.

"Aminoalcóxi" significa um grupo -ORR' em que R' é amino e R é alquileno. Exemplarmente aminoalcóxi inclui aminoetóxi, 2-aminopropilóxi, 3-aminopropilóxi, e similares. A porção amino de "aminoalcóxi" pode ser substituída uma vez ou duas vezes com alquila para fornecer "alquilaminoalcóxi" e "dialquilaminoalcóxi" respectivamente. "Alquilaminoalcóxi" inclui metilaminoetoxila, metilaminopropilóxi, etilaminoetóxi, e similares. "Dialquilaminoalcóxi" inclui dimetilaminoetoxila, dimetilaminopropilóxi, N-metil-N-etilaminoetóxi, e similares.

"Antagonista" refere-se a um composto que diminui ou previne a ação de outro composto ou sítio receptor.

"Arila" significa uma porção de hidrocarboneto aromático cíclico monovalente consistindo em um anel aromático mono-, bi- ou tricíclico. O grupo arila pode ser opcionalmente substituído como definido aqui. Exemplos de porções de arila incluem, porém não são limitadas a, fenila, naftila, naftalenila, fenantrila, fluorenila, indenila, pentalenila, azulenila, oxidifenila, bifenila, metilenodifenila, aminodifenila, difenilsulfidila, difenilsulfonila, difenilisopropilidenila, benzodioxanila, benzofuranila, benzodioxilila, benzopiranila, benzoxazinila, benzoxazinonila, benzopiperadinila, benzopiperazinila, benzopirrolidinila, benzomorfolinila, metilenodioxifenila, etilenodioxifenila, e simi-

lares, incluindo derivados parcialmente hidrogenados destes.

"Arieno" significa um radical arila divalente em que arila é como definida aqui. "Arieno" inclui, por exemplo, orto-, meta- e para- fenileno (1,2-fenileno, 1,3-fenileno e 1,4-fenileno respectivamente), que podem ser opcionalmente substituídos como definido aqui.

"Arialaquila" e "Aralquila", que podem ser empregados alternadamente, significam um radical $-R^aR^b$ onde R^a é um grupo alqueno e R^b é um grupo arila como definido aqui; por exemplo, benzila, feniletila, 3-(3-clorofenil)-2-metilpentila, e similares são exemplos de arialquila.

"Cicloalquila" significa uma porção carbocíclica saturada consistindo em anéis mono- ou bicíclicos. Cicloalquila pode opcionalmente ser substituída com um ou mais substituintes, em que cada substituinte é independentemente hidróxi, alquila, alcóxi, halo, haloalquila, amino, monoalquilamino, ou dialquilamino, a menos que de outra maneira especificamente indicado. Exemplos de porções de cicloalquila incluem, porém não são limitadas a, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila, e similares, incluindo derivados parcialmente insaturados destes tais como ciclohexenila, ciclopentenila, e similares.

"Cicloalquilalquila" significa uma porção da fórmula $-R'-R$, onde R' é alqueno e R é cicloalquila como definido aqui.

"Heteroalquila" significa um radical alquila como definido aqui em que um, dois ou três átomos de hidrogênio foram substituídos com um substituinte independentemente selecionado do grupo consistindo em $-OR^a$, $-NR^bR^c$, e $-S(O)_nR^d$ (onde n é um número inteiro de 0 a 2), com o entendimento de que o ponto de ligação do radical heteroalquila é através de um átomo de carbono, em que R^a é hidrogênio, acila, alquila, cicloalquila, ou cicloalquilalquila; R^b e R^c são independentemente um do outro hidrogênio, acila, alquila, cicloalquila, ou cicloalquilalquila; e quando n for 0, R^d é hidrogênio, alquila, cicloalquila, ou cicloalquilalquila, e quando n for 1 ou 2, R^d é alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, amino, acilamino, monoalquilamino, ou dialquilamino. Exemplos representativos incluem, porém não são limitados a, 2-hidroxietila, 3-hidroxipropila, 2-hidróxi-1-hidroximetiletila, 2,3-di-

hidroxipropila, 1-hidroximetiletila, 3-hidroxibutila, 2,3-di-hidroxibutila, 2-hidróxi-1-metilpropila, 2-aminoetila, 3-aminopropila, 2-metilsulfonietila, aminossulfonimetila, aminossulfonietila, aminossulfonilpropila, metilaminossulfonimetila, metilaminossulfonietila, metilaminossulfonilpropila, e similares.

5 "Heteroarila" significa um radical monovalente monocíclico ou bicíclico de 5 a 12 átomos de anel tendo pelo menos um anel aromático contendo um, dois, ou três heteroátomos de anel selecionados de N, O, ou S, os átomos de anel restantes sendo C, com o entendimento de que o ponto de ligação do radical de heteroarila estará em um anel aromático. O anel de
10 heteroarila pode ser opcionalmente substituído como definido aqui. Exemplos de porções de heteroarila incluem, porém não são limitadas a, imidazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, pirazina, tienila, benzotienila, tiofenila, furanila, piranila, piridila, piridinila, piridazila, pirrolila, pirazolila, pirimidila, quinolinila, isoquinolinila, benzofurila, benzotiofenila, benzotiopiranila, benzimidazolila, benzo-oxazolila, benzo-oxadiazolila, benzotiazolila, benzotiadiazolila, benzopiranila, indolila, isoindolila, triazolila, triazinila, quinoxalinila, purinila, quinazolinila, quinolizina, naftiridinila, pteridinila, carbazolila, azepinila, diazepinila, acridinila e similares, incluindo derivados parcialmente hidrogenados destes.

20 "Heteroarileno" significa um radical de heteroarila divalente em que heteroarila é como definido aqui. "Heteroarileno" pode ser opcionalmente substituído como definido aqui. "Heteroarileno" inclui, por exemplo, indolileno, pirimidinileno, e similares.

25 Os termos "halo" e "halogênio", que podem ser empregados alternadamente, referem-se a um substituinte flúor, cloro, bromo, ou iodo.

"Haloalquila" significa alquila como definida aqui em que um ou mais hidrogênios foram substituídos com o mesmo ou halogênios diferentes. Haloalquilas exemplares incluem $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$, perfluoroalquila (por exemplo, $-\text{CF}_3$), e similares.

30 "Heterocicloamino" significa um anel saturado em que pelo menos um átomo de anel é N, NH ou N-alquila e os átomos de anel restantes formam um grupo alquilenos.

"Heterociclila" significa uma porção saturada monovalente, consistindo em um a três anéis, incorporando um, dois, ou três ou quatro heteroátomos (escolhidos de nitrogênio, oxigênio ou enxofre). O anel de heterociclila pode ser opcionalmente substituído como definido aqui. Exemplos de porções de heterociclila incluem, porém não são limitadas a, azetidinila, piperidinila, piperazinila, homopiperazinila, azepinila, pirrolidinila, pirazolidinila, imidazolinila, imidazolidinila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, oxazolidinila, isoxazolidinila, morfolinila, tiazolidinila, isotiazolidinila, quinuclidinila, quinolinila, isoquinolinila, benzimidazolila, tiadiazolilidinila, benzotiazolidinila, benzoazolilidinila, di-hidrofurila, tetra-hidrofurila, di-hidropiranila, tetra-hidropiranila, tiamorfolinila, tiamorfolinilsulfóxido, tiamorfolinilsulfona, di-hidroquinolinila, diidrisoquinolinila, tetra-hidroquinolinila, tetra-hidroisoquinolinila, e similares, incluindo derivados parcialmente insaturados destes.

"Heterociclíloxi" significa um grupo -OR em que R é heterociclila. "Heterociclíloxi" inclui, por meio de exemplo, azetidinilóxi, pirrolidinilóxi, piperidinilóxi, azepinilóxi e similares.

"Heterociclílcóxi" significa um grupo -ORR' em que R' é heterociclila e R é alquilenos. Heterociclílcóxi exemplar inclui azetinilmetóxi, pirolodinilmetóxi, piperidinilmetóxi, azetiniletóxi, pirolodiniletóxi, piperidiniletóxi e similares.

"Opcionalmente substituído", quando empregado em associação com "arila", "arileno", "fenila", "fenileno", "heteroarila", heteroarileno ou "heterociclila", significa uma arila, arileno, fenila, fenileno, heteroarila, heteroarileno, ou heterociclila que é opcionalmente substituída independentemente com um a quatro substituintes, preferivelmente um ou dois substituintes selecionados de alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heteroalquila, hidroxialquila, heteroalquilamino, heteroalcóxi, halo, nitro, ciano, hidróxi, alcóxi, amino, acilamino, monoalquilamino, dialquilamino, haloalquila, haloalcóxi, heteroalquila, -COR (onde R é hidrogênio, alquila, fenila ou fenilalquila), -(CR'R')_n-COOR (onde n é um número inteiro de 0 a 5, R' e R" são independentemente hidrogênio ou alquila, e R é hidrogênio, alquila, cicloalquila, ci-

cicloalquilalquila, fenila ou fenilalquila), ou $-(CR'R'')_n-CONR^aR^b$ (onde n é um número inteiro de 0 a 5, R' e R'' são independentemente hidrogênio ou alquila, e R^a e R^b são, independentemente um do outro, hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, fenila ou fenilalquila).

5 "Grupo de partida" significa o grupo com o significado convencionalmente associado com ele em química orgânica sintética, isto é, um átomo ou grupo deslocável sob condições de reação de substituição. Exemplos de grupos de partida incluem, porém não são limitados a, halogênio, alcano- ou arilenossulfonilóxi, tais como metanossulfonilóxi, etanossulfonilóxi, tiometila, benzenossulfonilóxi, tosilóxi, e tienilóxi, dialofosfinoilóxi, opcionalmente substituído benzilóxi, isopropilóxi, acilóxi, e similares.

"Modulador" significa uma molécula que interage com um alvo. As interações incluem, porém não são limitadas a, agonista, antagonista, e similares, como definido aqui.

15 "Opcional" ou "opcionalmente" significa que a circunstância ou evento subsequentemente descrito pode porém necessitar não ocorrer, e que a descrição inclui casos onde o evento ou circunstância ocorre e casos em que não ocorre.

20 "Estado de doença" significa qualquer doença, condição, sintoma, ou indicação.

"Solvente orgânico inerte" ou "solvente inerte" significa que o solvente é inerte sob as condições da reação que estão sendo descritas em conjunto com ele, incluindo por exemplo, benzeno, tolueno, acetonitrilo, tetra-hidrofurano, N,N-dimetilformamida, clorofórmio, cloreto de metileno ou diclorometano, dicloroetano, éter de dietila, acetato de etila, acetona, cetona de etila de metila, metanol, etanol, propanol, isopropanol, terc-butanol, dióxano, piridina, e similares. A menos que especificado ao contrário, os solventes usados nas reações da presente invenção são solventes inertes.

30 "Farmaceuticamente aceitável" significa aquele que é útil na preparação de uma composição farmacêutica que é geralmente segura, não-tóxica, e nem biologicamente nem de outra maneira indesejável e inclui aquele que é aceitável para uso veterinário bem como farmacêutico humano.

"Sais farmacologicamente aceitáveis" de um composto significa sais que são farmacologicamente aceitáveis, como definido aqui, e que possuem a atividade farmacológica desejada do composto origem. Tais sais incluem:

- 5 sais de adição de ácido formados com ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, e similares; ou formados com ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido benzenossulfônico, ácido benzoico, ácido canforsulfônico, ácido cítrico, ácido etanossulfônico, ácido fumárico, ácido glico-heptônico, ácido
10 glucônico, ácido glutâmico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malônico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido mucônico, ácido 2-naftalenossulfônico, ácido propiônico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenossulfônico, ácido trimetilacético, e similares; ou
15 sais formados quando um próton ácido presente no composto origem for substituído por um íon de metal, por exemplo, um íon de metal alcali, um íon alcalino-terroso, ou um íon de alumínio; ou coordenar-se com uma base orgânica ou inorgânica. Bases orgânicas aceitáveis incluem dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina, trometamina, e similares.
20 Bases inorgânicas aceitáveis incluem hidróxido de alumínio, hidróxido de cálcio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio e hidróxido de sódio.

Os sais farmacologicamente aceitáveis preferidos são os sais formados de ácido acético, ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido metanossulfônico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido cítrico, sódio,
25 potássio, cálcio, zinco, e magnésio.

Deve-se entender que todas as referências aos sais farmacologicamente aceitáveis incluem formas de adição de solvente (solvatos) ou formas de cristal (polimorfos) como definido aqui, do mesmo sal de adição de ácido.

30 "Grupo protetor" ou "grupo de proteção" significa o grupo que seletivamente bloqueia um sítio reativo em um composto multifuncional de modo que uma reação química possa ser realizada seletivamente em outro

sítio reativo não protegido no significado convencionalmente associado com ele em química sintética. Certos processos desta invenção contam com os grupos protetores para bloquear átomos de nitrogênio e/ou oxigênio reativos presentes nos reagentes. Por exemplo, os termos "grupo de proteção de amino" e "grupo de proteção de nitrogênio" são empregados alternadamente aqui e referem-se àqueles grupos orgânicos destinados a proteger o átomo de nitrogênio contra reações indesejáveis durante procedimentos sintéticos. Grupos de proteção de nitrogênio exemplares incluem, porém não são limitados a, trifluoroacetila, acetamido, benzila (Bn), benziloxicarbonila (carbo-benzilóxi, CBZ), p-metoxibenziloxicarbonila, p-nitrobenziloxicarbonila, terc-butoxicarbonila (BOC), e similares. O versado na técnica saberá como escolher um grupo para a facilidade de remoção e para a capacidade de suportar as seguintes reações.

"Solvatos" significa formas de adição de solvente que contêm quantidades estequiométrica ou não-estoequiométrica de solvente. Alguns compostos têm uma tendência de capturar uma taxa molar fixa de moléculas de solvente no estado sólido cristalino, desse modo formando um solvato. Se o solvente for água, o solvato formado será um hidrato, quando o solvente for álcool, o solvato formado será um alcoolato. Hidratos são formados pela combinação de uma ou mais moléculas de água com uma das substâncias nas quais a água retém seu estado molecular como H_2O , tal combinação sendo capaz de formar um ou mais hidratos.

"Indivíduo" significa mamíferos e não-mamíferos. Mamíferos significa qualquer membro da classe de mamífero incluindo, porém não limitada a, humanos; primatas não-humanos tais como chimpanzé e outros macacos e espécies de macaco; animais de fazenda tais como gado, cavalos, ovelha, cabras, e porco; animais domésticos tais como coelhos, cachorros, e gatos; animais de laboratório incluindo roedor, tal como ratos, camundongos, e cobaias; e similares. Exemplos de não-mamíferos incluem, porém não são limitados a, pássaros, e similares. O termo "indivíduo" não denota uma idade ou sexo particular.

"Quantidade terapeuticamente eficaz" significa uma quantidade

de um composto que, quando administrada a um indivíduo para tratamento de um estado de doença, é suficiente para realizar tal tratamento para o estado de doença. A "quantidade terapeuticamente eficaz" variará dependendo do composto, do estado de doença a ser tratado, da severidade ou da doença tratada, da idade e da saúde relativa do indivíduo, da rotina e forma de administração, do diagnóstico do clínico veterinário ou médico assistente, e outros fatores.

Os termos "aqueles definidos acima" e "aqueles definidos aqui" quando referindo-se a uma variável incorpora por referência a ampla definição da variável bem como definições preferidas, mais preferidas e a mais preferida, se existir.

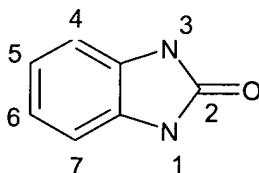
"Tratando" ou "tratamento" de um estado de doença inclui:

- (i) prevenir o estado de doença, isto é fazendo com que os sintomas clínicos do estado de doença não se desenvolvam em um indivíduo que pode ser exposto a ou predisposto ao estado de doença, porém ainda não experimentam ou apresentam sintomas do estado de doença.
- (ii) inibir o estado de doença, isto é, interrompendo o desenvolvimento do estado de doença ou seus sintomas clínicos, ou
- (iii) abrandar o estado de doença, isto é, causando regressão temporária ou permanente do estado de doença ou seus sintomas clínicos.

Os termos "tratando", "contatando" e "reagindo" quando referindo-se a uma reação química significa adicionar ou misturar dois ou mais reagentes sob condições apropriadas para produzir o produto indicado e/ou desejado. Deve ser apreciado que a reação que produz o produto indicado e/ou desejado pode não necessariamente resultar diretamente da combinação de dois reagentes que foram inicialmente adicionados, isto é, podem existir um ou mais intermediários que são produzidos na mistura que por fim resulta na formação do produto indicado e/ou desejado.

Em geral, a nomenclatura empregada neste Pedido é baseada em AUTONOMTM v.4.0, um sistema computadorizado de Beilstein Institute para a geração de nomenclatura sistemática IUPAC. Por conveniência, a numeração de IUPAC das posições de compostos de benzimidazolona e di-

hidroindolona representativos descritos aqui é mostrada pela fórmula:

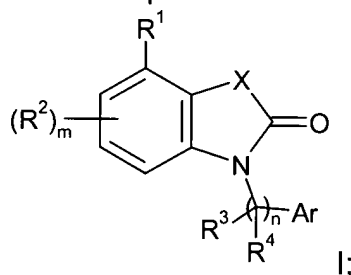


em que a posição 1 é substituída com arilalquila ou heteroarilalquila como descrito abaixo.

5 Estruturas químicas mostradas aqui foram preparadas empregando-se ISIS[®] versão 2.2. Qualquer valência aberta que aparece em um átomo de carbono, oxigênio ou nitrogênio nas estruturas inclusas indica a presença de um hidrogênio. Onde um centro quiral está presente em uma estrutura porém nenhum enantiômero específico é mostrado, deve-se entender que a estrutura abrange ambos enantiômeros associados com o centro quiral.

10

A invenção fornece compostos da fórmula I:



ou um sal farmacêuticamente aceitável deste,

em que:

m é de 0 a 3;

15 n é 1 ou 2;

X é:

-NR^a-;

-O-;

-S-;

20 -CR^bR^c-; ou

-C(O)-;

em que:

R^a é hidrogênio ou alquila;

R^b é hidrogênio, flúor ou alquila;

R^c é hidrogênio, flúor, alquila, hidróxi; ou alcóxi; ou

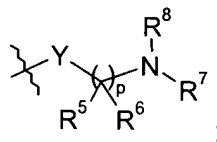
R^b e R^c juntos formam oxo; ou

- 5 R^b e R^c juntamente com o átomo ao qual eles são ligados podem formar um anel de três a seis membros que opcionalmente inclui um heteroátomo selecionado de O, N e S;

Ar é:

arila opcionalmente substituída; ou

heteroarila opcionalmente substituída;



R^1 é um grupo da fórmula

- 10 p é de 1 a 4;

Y é:

-O-;

-NR^d-; ou

-CR^eR^f-;

- 15 em que R^d , R^e e R^f cada qual independentemente é hidrogênio ou alquila;

cada R^2 é independentemente:

halo;

alquila;

- 20 haloalquila;

haloalcóxi;

alcóxi;

heteroalquila;

ciano;

- 25 $-(CH_2)_q-S(O)_r-R^g$;

$-(CH_2)_q-C(=O)-NR^hR^i$;

$-(CH_2)_q-SO_2-NR^hR^i$;

$-(CH_2)_q-N(R^j)-C(=O)-R^k$, ou

$-(CH_2)_q-C(=O)-R^k$;

- 30 em que:

- q é 0 ou 1;
 r é de 0 a 2; e
 R^g, R^h, Rⁱ e R^j cada qual independentemente é hidrogênio ou alquila, e R^k é hidrogênio,
 5 alquila, alcóxi ou hidróxi;
 R³ e R⁴ cada qual independentemente é hidrogênio ou alquila;
 R⁵ e R⁶ cada qual independentemente é hidrogênio ou alquila; e
 R⁷ e R⁸ cada qual independentemente é hidrogênio ou alquila;
 ou
 10 R⁷ e R⁸ juntamente com o nitrogênio ao qual eles são ligados podem formar um anel opcionalmente substituído de quatro a sete membros que opcionalmente inclui um heteroátomo adicional selecionado de O, N e S;
 ou
 um de R⁷ e R⁸ e um de R⁵ e R⁶ juntamente com os átomos aos
 15 quais eles são ligados podem formar um anel de quatro a sete membros que opcionalmente inclui um heteroátomo adicional selecionado de O, N e S; ou
 um de R⁷ e R⁸ juntamente com R^d e os átomos aos quais eles são ligados podem formar um anel opcionalmente substituído de quatro a sete membros que opcionalmente inclui um heteroátomo adicional selecionado de O, N e S;
 20 ou
 um de R⁷ e R⁸ e um de R^e e R^f juntamente com os átomos aos quais eles são ligados podem formar um anel opcionalmente substituído de quatro a sete membros que opcionalmente inclui um heteroátomo adicional selecionado de O, N e S.
 25 Deve-se entender que o escopo desta invenção não abrange apenas os vários isômeros que podem existir porém também as várias misturas de isômeros que podem ser formadas. Além disso, o escopo da presente invenção também abrange solvatos e sais de compostos de fórmula I.
 Em muitas modalidades de fórmula I, n é 1.
 30 Em muitas modalidades de fórmula I, R³ e R⁴ são hidrogênio.
 Em muitas modalidades de fórmula I, p é 2 ou 3.
 Em certas modalidades de fórmula I, Ar é arila opcionalmente

substituída, tal como fenila opcionalmente substituída ou naftila opcionalmente substituída tal como, por exemplo, fenila ou naftila opcionalmente substituída independentemente uma, duas, três ou quatro vezes com halo, alquila, haloalquila, haloalcóxi, alcóxi, heteroalquila, ciano, nitro, amino (incluindo alquilamino e dialquilamino), $-(CH_2)_q-S(O)_r-R^g$; $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^hR^i$; $-(CH_2)_q-SO_2-NR^hR^i$; $-(CH_2)_q-N(R^j)-C(=O)-R^k$, ou $-(CH_2)_q-C(=O)-R^k$; em que q é 0 ou 1, r é de 0 a 2, R^g , R^h , R^i e R^j cada qual independentemente é hidrogênio ou alquila, e R^k é hidrogênio, alquila, alcóxi ou hidróxi. Mais preferivelmente Ar é fenila opcionalmente substituída.

10 Em outras modalidades de fórmula I, Ar é heteroarila opcionalmente substituída. Heteroarila preferida inclui piridinila, pirimidinila, tienila, furanila, pirolila, pirazolila, imidazolila, oxazolila, tiazolila, quinolina e isoquinolina, e mais preferivelmente piridinila, pirimidinila, tienila e furanila.

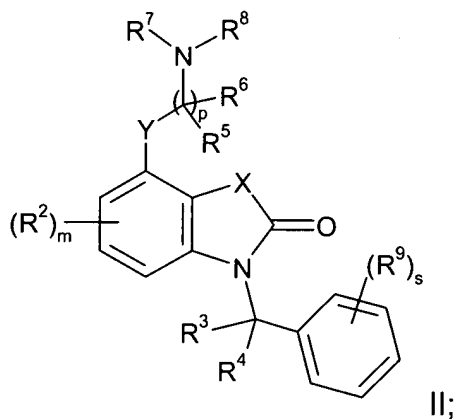
15 Em certas modalidades de fórmula I, m é 0 ou 1 e R^2 é halo, preferivelmente flúor ou cloro.

Em certas modalidades de fórmula I, m é 0.

Em certas modalidades de fórmula I, m é 1 e R^2 é flúor ou cloro.

20 Em certas modalidades de fórmula I, m é 2 e cada R^2 é independentemente flúor ou cloro nas posições 5 e seis do sistema de anel de benzimidazolona ou di-hidroindolona.

Em muitas modalidades os compostos da invenção podem ser representados pela fórmula II:



em que:

s é de 1 a 4;

25

cada R^9 é independentemente:

- halo;
 alquila;
 haloalquila;
 haloalcóxi;
 5 alcóxi;
 heteroalquila;
 ciano;
 $-(\text{CH}_2)_q-\text{S}(\text{O})_r-\text{R}^g$;
 $-(\text{CH}_2)_q-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^h\text{R}^i$;
 10 $-(\text{CH}_2)_q-\text{SO}_2-\text{NR}^h\text{R}^i$;
 $-(\text{CH}_2)_q-\text{N}(\text{R}^j)-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^k$, ou
 $-(\text{CH}_2)_q-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^k$;
- em que:
- q é 0 ou 1;
 15 r é de 0 a 2; e
 R^g , R^h , R^i e R^j cada qual independentemente é hidrogênio ou alquila, e R^k é hidrogênio, alquila, alcóxi ou hidróxi; e
 m , p , X , Y , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 são como definidos aqui.
- Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, X é $-\text{NR}^a-$.
 20 Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, X é $-\text{O}-$.
 Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, X é $-\text{CR}^b\text{R}^c-$.
 Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, X é $-\text{C}(\text{O})-$;
 Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, Y é $-\text{O}-$.
 Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, Y é $-\text{NR}^d-$.
 25 Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, Y é $-\text{CR}^e\text{R}^f-$.
 Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, m é 0 ou 1.
 Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, R^3 e R^4 são hidrogênio.
- Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, R^3 e R^4 são
 30 alquila, preferivelmente metila.
 Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, um de R^3 e R^4 é hidrogênio e o outro é alquila, preferivelmente metila.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, m é 0 ou 1 e R^2 é halo, preferivelmente flúor ou cloro.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, m é 0.

5 Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, m é 1 e R^2 é flúor ou cloro.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, m é 2 e cada R^2 é independentemente flúor ou cloro nas posições 5 e seis do sistema de anel de benzimidazolona ou di-hidroindolona.

10 Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II onde X é $-NR^a-$, R^a é hidrogênio. Em outras modalidades de fórmula I ou fórmula II onde X é $-NR^a-$, R^a é alquila, preferivelmente metila.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II onde X é $-CR^bR^c-$, R^b e R^c são hidrogênio.

15 Em outras modalidades de fórmula I ou fórmula II onde X é $-CR^bR^c-$, R^b e R^c são alquila, preferivelmente metila.

Em ainda outras modalidades de fórmula I ou fórmula II onde X é $-CR^bR^c-$, um de R^b e R^c é hidrogênio e o outro é alquila, preferivelmente metila.

20 Em ainda outras modalidades de fórmula I ou fórmula II onde X é $-CR^bR^c-$, um de R^b e R^c é alquila, preferivelmente metila, e o outro é hidróxi.

25 Em outras modalidades de fórmula I ou fórmula II onde X é $-CR^bR^c-$, R^b e R^c juntamente com o átomo ao qual eles são ligados formam um anel de três a seis membros que opcionalmente inclui um heteroátomo selecionado de O, N e S, e que pode opcionalmente ser substituído com alquila. Preferivelmente em tais modalidades R^b e R^c juntamente com o átomo ao qual eles são ligados formam um anel carbocíclico de três ou quatro membros que pode opcionalmente ser substituído com alquila.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, e R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila.

30 Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 são hidrogênio, e Y é $-O-$.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2,

R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, Y é -O-, e R^5 e R^6 são hidrogênio.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, Y é -O-, e um de R^7 e R^8 e um de R^5 e R^6 juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de quatro a sete membros que pode opcionalmente ser substituído com alquila.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 são hidrogênio, e Y é -NR^d-.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 são hidrogênio Y é -NR^d-, e R^5 e R^6 são hidrogênio.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, Y é -NR^d-, e um de R^7 e R^8 e um de R^5 e R^6 juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de quatro a sete membros que pode opcionalmente ser substituído com alquila.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, Y é -NR^d-, e um de R^7 e R^8 juntamente com R^d e os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de quatro a sete membros que pode opcionalmente ser substituído com alquila.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, e Y é -CR^eR^f-.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 são hidrogênio, Y é -CR^eR^f-, e R^5 , R^6 , R^e e R^f são hidrogênio.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, Y é -CR^eR^f-, e um de R^7 e R^8 e um de R^5 e R^6 juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de quatro a sete membros que pode opcionalmente ser substituído com alquila.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, Y é -CR^eR^f-, e

um de R^7 e R^8 e um de R^e e R^f juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de quatro a sete membros que pode opcionalmente ser substituído com alquila.

5 Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, e R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, e Y é $-O-$.

10 Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, Y é $-O-$, e R^5 e R^6 são hidrogênio.

15 Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, Y é $-O-$, e um de R^7 e R^8 e um de R^5 e R^6 juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de quatro a sete membros que pode opcionalmente ser substituído com alquila.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, e Y é $-NR^d-$.

20 Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, Y é $-NR^d-$, e R^5 e R^6 são hidrogênio.

25 Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, Y é $-NR^d-$, e um de R^7 e R^8 e um de R^5 e R^6 juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de quatro a sete membros que pode opcionalmente ser substituído com alquila.

30 Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, Y é $-NR^d-$, e um de R^7 e R^8 juntamente com R^d e os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de quatro a sete membros que pode opcionalmente ser substituído com alquila.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, e Y é $-CR^eR^f-$.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, Y é $-CR^eR^f-$, e R^5 , R^6 , R^e e R^f são hidrogênio.

5 Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, Y é $-CR^eR^f-$, e um de R^7 e R^8 e um de R^5 e R^6 juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de quatro a sete membros que pode opcionalmente ser substituído com alquila.

10 Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, Y é $-CR^eR^f-$, e um de R^7 e R^8 e um de R^e e R^f juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de quatro a sete membros que pode opcionalmente ser substituído com alquila.

15 Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, e X é $-NR^a-$.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-NR^a-$, e Y é $-O-$.

20 Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-NR^a-$, Y é $-O-$, e R^5 e R^6 são hidrogênio.

25 Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-NR^a-$, Y é $-O-$, e um de R^7 e R^8 e um de R^5 e R^6 juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de quatro a sete membros que pode opcionalmente ser substituído com alquila.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-NR^a-$, e Y é $-NR^d-$.

30 Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-NR^a-$, Y é $-NR^d-$, e R^5 e R^6 são hidrogênio.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-NR^a-$, Y é $-NR^d-$, e um de R^7 e R^8 e um de R^5 e R^6 juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de quatro a sete membros que pode
5 opcionalmente ser substituído com alquila.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 são hidrogênio, X é $-NR^a-$, Y é $-NR^d-$, e um de R^7 e R^8 juntamente com R^d e os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de quatro a sete membros que pode opcionalmente ser substituído com alquila.

10 Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-NR^a-$, e Y é $-CR^eR^f-$.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-NR^a-$, Y é
15 $-CR^eR^f-$, e R^5 , R^6 , R^e e R^f são hidrogênio.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-NR^a-$, Y é $-CR^eR^f-$, e um de R^7 e R^8 e um de R^5 e R^6 juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de quatro a sete membros que pode
20 opcionalmente ser substituído com alquila.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-NR^a-$, Y é $-CR^eR^f-$, e um de R^7 e R^8 e um de R^e e R^f juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de quatro a sete membros que pode
25 opcionalmente ser substituído com alquila.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, e X é $-NR^a-$.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-NR^a-$, e Y
30 é $-O-$.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-NR^a-$, Y é

-O-, e R^5 e R^6 são hidrogênio.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-NR^a-$, Y é -O-, e um de R^7 e R^8 e um de R^5 e R^6 juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de quatro a sete membros que pode op-

5 cionalmente ser substituído com alquila.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-NR^a-$, e Y é $-NR^d-$.

10 Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-NR^a-$, Y é $-NR^d-$, e R^5 e R^6 são hidrogênio.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-NR^a-$, Y é $-NR^d-$, e um de R^7 e R^8 e um de R^5 e R^6 juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de quatro a sete membros que pode

15 opcionalmente ser substituído com alquila.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-NR^a-$, Y é $-NR^d-$, e um de R^7 e R^8 juntamente com R^d e os átomos aos quais eles são

20 ligados formam um anel de quatro a sete membros que pode opcionalmente ser substituído com alquila.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-NR^a-$, e Y é $-CR^eR^f-$.

25

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-NR^a-$, Y é $-CR^eR^f-$, e R^5 , R^6 , R^e e R^f são hidrogênio.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-NR^a-$, Y é $-CR^eR^f-$, e um de R^7 e R^8 e um de R^5 e R^6 juntamente com os átomos aos

30 quais eles são ligados formam um anel de quatro a sete membros que pode

opcionalmente ser substituído com alquila.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-NR^a-$, Y é $-CR^eR^f-$, e um de R^7 e R^8 e um de R^e e R^f juntamente com os átomos aos
5 quais eles são ligados formam um anel de quatro a sete membros.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, e X é $-CR^bR^c-$.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-CR^bR^c-$, e
10 Y é $-O-$.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-CR^bR^c-$, Y é $-O-$, e R^5 e R^6 são hidrogênio.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-CR^bR^c-$, Y é $-O-$, e um de R^7 e R^8 e um que pode opcionalmente ser substituído com alquila e de R^5 e R^6 juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de quatro a sete membros que pode opcionalmente ser substituído com alquila.
15

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-CR^bR^c-$, e Y é $-NR^d-$.
20

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-CR^bR^c-$, Y é $-NR^d-$, e R^5 e R^6 são hidrogênio.
25

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-CR^bR^c-$, Y é $-NR^d-$, e um de R^7 e R^8 e um de R^5 e R^6 juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de quatro a sete membros que pode
30 opcionalmente ser substituído com alquila.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-CR^bR^c-$, Y

é $-NR^d-$, e um de R^7 e R^8 juntamente com R^d e os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de quatro a sete membros que pode opcionalmente ser substituído com alquila.

5 Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-CR^bR^c-$, e Y é $-CR^eR^f-$.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-CR^bR^c-$, Y é $-CR^eR^f-$, e R^5 , R^6 , R^e e R^f são hidrogênio.

10 Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-CR^bR^c-$, Y é $-CR^eR^f-$, e um de R^7 e R^8 e um de R^5 e R^6 juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de quatro a sete membros que pode opcionalmente ser substituído com alquila.

15 Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-CR^bR^c-$, Y é $-CR^eR^f-$, e um de R^7 e R^8 e um de R^e e R^f juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de quatro a sete membros que pode opcionalmente ser substituído com alquila.

20 Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, e X é $-CR^bR^c-$.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-CR^bR^c-$, e Y é $-O-$.

25 Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-CR^bR^c-$, Y é $-O-$, e R^5 e R^6 são hidrogênio.

30 Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-CR^bR^c-$, Y é $-O-$, e um de R^7 e R^8 e um de R^5 e R^6 juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de quatro a sete membros que pode opcionalmente ser substituído com alquila.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-CR^bR^c-$, e Y é $-NR^d-$.

5 Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-CR^bR^c-$, Y é $-NR^d-$, e R^5 e R^6 são hidrogênio.

10 Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-CR^bR^c-$, Y é $-NR^a-$, e um de R^7 e R^8 e um de R^5 e R^6 juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de quatro a sete membros.

15 Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é que pode opcionalmente ser substituído com alquila 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-CR^bR^c-$, Y é $-NR^d-$, e um de R^7 e R^8 juntamente com R^d e os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de quatro a sete membros que pode opcionalmente ser substituído com alquila.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-CR^bR^c-$, e Y é $-CR^eR^f-$.

20 Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-CR^bR^c-$, Y é $-CR^eR^f-$, e R^5 , R^6 , R^e e R^f são hidrogênio.

25 Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-CR^bR^c-$, Y é $-CR^eR^f-$, e um de R^7 e R^8 e um de R^5 e R^6 juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de quatro a sete membros que pode opcionalmente ser substituído com alquila.

30 Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-CR^bR^c-$, Y é $-CR^eR^f-$, e um de R^7 e R^8 e um de R^e e R^f juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de quatro a sete membros que pode opcionalmente ser substituído com alquila.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, e X é -O-.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é -O-, e Y é -O-.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é -O-, Y é -O-, e R^5 e R^6 são hidrogênio.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é -O-, Y é -O-, e um de R^7 e R^8 e um de R^5 e R^6 juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de quatro a sete membros que pode opcionalmente ser substituído com alquila.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é -O-, e Y é -NR^d-.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é -O-, Y é -NR^d-, e R^5 e R^6 são hidrogênio.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é -O-, Y é -NR^d-, e um de R^7 e R^8 e um de R^5 e R^6 juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de quatro a sete membros que pode opcionalmente ser substituído com alquila.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é -O-, Y é -NR^d-, e um de R^7 e R^8 juntamente com R^d e os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de quatro a sete membros que pode opcionalmente ser substituído com alquila.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metilhidrogênio, X é -O-, e Y é -CR^eR^f-.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é -O-, Y é - CR^eR^f -, e R^5 , R^6 , R^e e R^f são hidrogênio.

5 Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é -O-, Y é - CR^eR^f -, e um de R^7 e R^8 e um de R^5 e R^6 juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de quatro a sete membros que pode opcionalmente ser substituído com alquila.

10 Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é -O-, Y é - CR^eR^f -, e um de R^7 e R^8 e um de R^e e R^f juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de quatro a sete membros que pode opcionalmente ser substituído com alquila.

15 Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, e X é -O-.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é -O-, e Y é -O-.

20 Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é -O-, Y é -O-, e R^5 e R^6 são hidrogênio.

25 Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é -O-, Y é -O-, e um de R^7 e R^8 e um de R^5 e R^6 juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de quatro a sete membros que pode opcionalmente ser substituído com alquila.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é -O-, e Y é - NR^d -.

30 Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é -O-, Y é - NR^d -, e R^5 e R^6 são hidrogênio.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é -O-, Y é - NR^a -, e um de R^7 e R^8 e um de R^5 e R^6 juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de quatro a sete membros que pode opcionalmente ser substituído com alquila.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é -O-, Y é - NR^d -, e um de R^7 e R^8 juntamente com R^d e os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de quatro a sete membros que pode opcionalmente ser substituído com alquila.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é -O-, e Y é - CR^eR^f -.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é -O-, Y é - CR^eR^f -, e R^5 , R^6 , R^e e R^f são hidrogênio.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é -O-, Y é - CR^eR^f -, e um de R^7 e R^8 e um de R^5 e R^6 juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de quatro a sete membros que pode opcionalmente ser substituído com alquila.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é -O-, Y é - CR^eR^f -, e um de R^7 e R^8 e um de R^e e R^f juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de quatro a sete membros que pode opcionalmente ser substituído com alquila.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, e X é -C(O)-.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é -C(O)-, e Y é -O-.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2,

R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é -C(O)-, Y é -O-, e R^5 e R^6 são hidrogênio.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é -C(O)-, Y é -O-, e um de R^7 e R^8 e um de R^5 e R^6 juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de quatro a sete membros que pode opcionalmente ser substituído com alquila.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é -C(O)-, e Y é -NR^d-.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é -C(O)-, Y é -NR^d-, e R^5 e R^6 são hidrogênio.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é -C(O)-, Y é -NR^d-, e um de R^7 e R^8 e um de R^5 e R^6 juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de quatro a sete membros que pode opcionalmente ser substituído com alquila.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é -C(O)-, Y é -NR^d-, e um de R^7 e R^8 juntamente com R^d e os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de quatro a sete membros que pode opcionalmente ser substituído com alquila.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é -C(O)-, e Y é -CR^eR^f-.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é -C(O)-, Y é -CR^eR^f-, e R^5 , R^6 , R^e e R^f são hidrogênio.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é -C(O)-, Y é -CR^eR^f-, e um de R^7 e R^8 e um de R^5 e R^6 juntamente com os átomos aos

quais eles são ligados formam um anel de quatro a sete membros que pode opcionalmente ser substituído com alquila.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 2, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-C(O)-$, Y é $-CR^eR^f-$, e um de R^7 e R^8 e um de R^e e R^f juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de quatro a sete membros que pode opcionalmente ser substituído com alquila.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, e X é $-C(O)-$.

10 Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-C(O)-$, e Y é $-O-$.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-C(O)-$, Y é $-O-$, e R^5 e R^6 são hidrogênio.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-C(O)-$, Y é $-O-$, e um de R^7 e R^8 e um de R^5 e R^6 juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de quatro a sete membros que pode opcionalmente ser substituído com alquila.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-C(O)-$, e Y é $-NR^d-$.

25 Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-C(O)-$, Y é $-NR^d-$, e R^5 e R^6 são hidrogênio.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-C(O)-$, Y é $-NR^a-$, e um de R^7 e R^8 e um de R^5 e R^6 juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de quatro a sete membros que pode opcionalmente ser substituído com alquila.

Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3,

R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-C(O)-$, Y é $-NR^d-$, e um de R^7 e R^8 juntamente com R^d e os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de quatro a sete membros que pode opcionalmente ser substituído com alquila.

5 Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-C(O)-$, e Y é $-CR^eR^f-$.

 Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-C(O)-$, Y é $-CR^eR^f-$, e R^5 , R^6 , R^e e R^f são hidrogênio.

10 Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-C(O)-$, Y é $-CR^eR^f-$, e um de R^7 e R^8 e um de R^5 e R^6 juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de quatro a sete membros que pode

15 opcionalmente ser substituído com alquila.

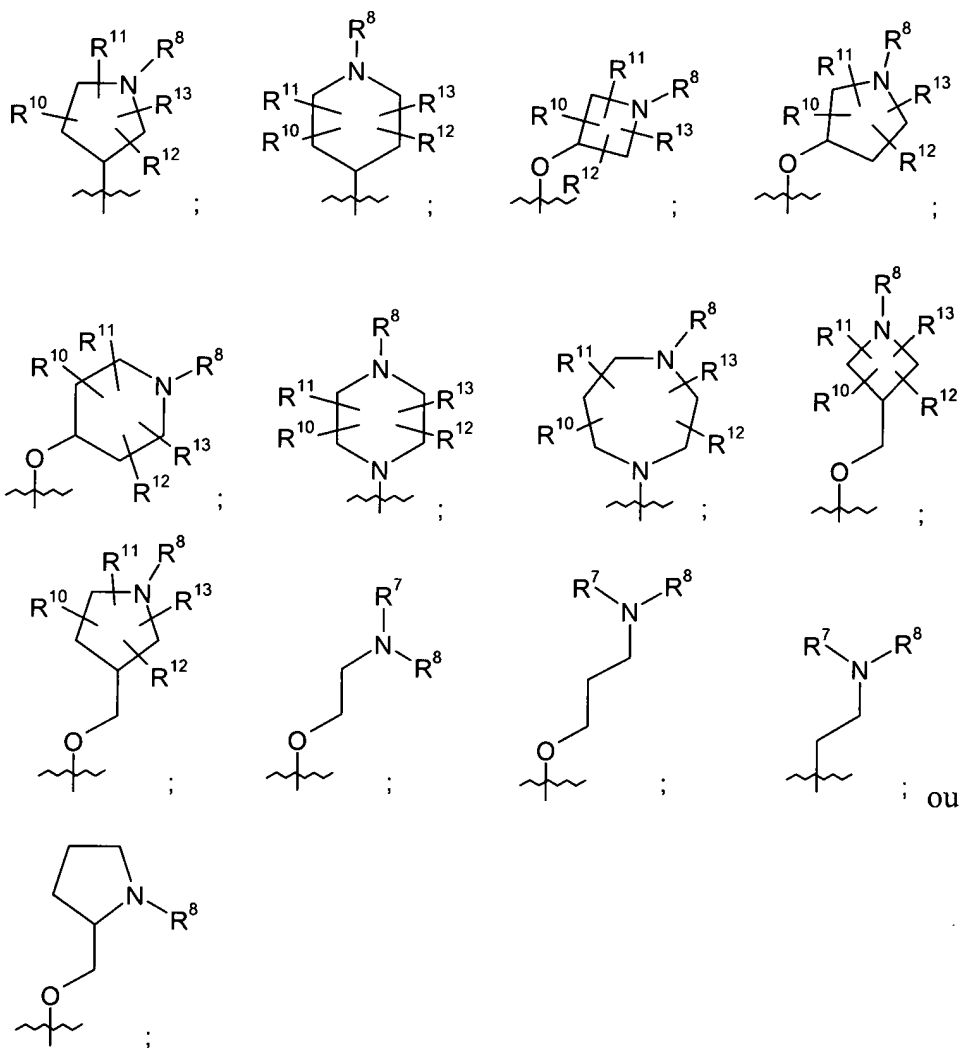
 Em certas modalidades de fórmula I ou fórmula II, n é 1, p é 3, R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio ou metila, X é $-C(O)-$, Y é $-CR^eR^f-$, e um de R^7 e R^8 e um de R^e e R^f juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de quatro a sete membros que pode

20 opcionalmente ser substituído com alquila.

 Em certas modalidades de fórmula I, R^1 é azetidínica, pirrolidínica, piperazínica, piperidínica, azepínica, diazetidínica, diazepínica, aminoalcóxi, azetidínilóxi, pirrolidínilóxi, piperidínilóxi, azepínilóxi, azetidínilmetóxi, pirrolidínilmetóxi, piperidínilmetóxi, azepínilmetóxi, ou aminoalquila.

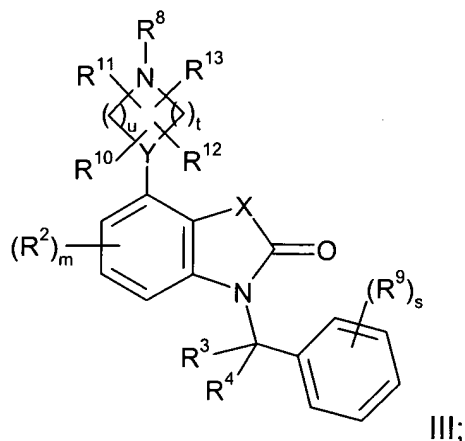
25 Em certas modalidades de fórmula I, R^1 é piperazínica, piperidínica ou pirrolidínica.

 Em certas modalidades de fórmula I, R^1 é um grupo da fórmula:



em que R^7 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{12} e R^{13} cada qual independentemente é hidrogênio ou alquila. Preferivelmente R^{10} , R^{11} , R^{12} e R^{13} são hidrogênio em tais modalidades.

Em certas modalidades os compostos da invenção podem ser representados pela fórmula III:



III;

em que:

- Y é N ou CH;
 t é 1 ou 2;
 u é de 1 a 3;
 R¹⁰, R¹¹, R¹² e R¹³ cada qual independentemente é hidrogênio
 5 ou alquila; e
- m, s, X, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ e R⁹ são como definidos aqui.
 Em certas modalidades de fórmula III, X é -NR^a-.
 Em certas modalidades de fórmula III, X é -O-.
 Em certas modalidades de fórmula III, X é -CR^bR^c-.
 10 Em certas modalidades de fórmula III, X é -C(O)-;
 Em certas modalidades de fórmula III, Y é -NR^d-.
 Em certas modalidades de fórmula III, Y é -CR^f-.
 Em certas modalidades de fórmula III, m é 0 ou 1 e s é 0, 1 ou 2.
 Em certas modalidades de fórmula III, m é 0 ou 1 e R² é halo,
 15 preferivelmente flúor ou cloro.
 Em certas modalidades de fórmula III, m é 0.
 Em certas modalidades de fórmula III, m é 1 e R² é flúor ou clo-
 ro.
 Em certas modalidades de fórmula III, m é 2 e cada R² é inde-
 20 pendentemente flúor ou cloro nas posições 5 e seis do sistema de anel de
 benzimidazolona ou di-hidroindolona.
 Em certas modalidades de fórmula III, R³ e R⁴ são hidrogênio.
 Em certas modalidades de fórmula III, R³ e R⁴ são alquila, prefe-
 rivelmente metila.
 25 Em certas modalidades de fórmula III, um de R³ e R⁴ é hidrogê-
 nio e o outro é alquila, preferivelmente metila.
 Em certas modalidades de fórmula III onde X é -NR^a-, R^a é hi-
 drogênio. Em outras modalidades de fórmula III onde X é -NR^a-, R^a é alquila,
 preferivelmente metila.
 30 Em certas modalidades de fórmula III onde X é -CR^bR^c-, R^b e R^c
 são hidrogênio.
 Em outras modalidades de fórmula III onde X é -CR^bR^c-, R^b e R^c

são alquila, preferivelmente metila.

Em ainda outras modalidades de fórmula III onde X é $-CR^bR^c-$, um de R^b e R^c é hidrogênio e o outro é alquila, preferivelmente metila.

Em ainda outras modalidades de fórmula III onde X é $-CR^bR^c-$,
5 um de R^b e R^c é alquila, preferivelmente metila, e o outro é hidróxi.

Em outras modalidades de fórmula III onde X é $-CR^bR^c-$, R^b e R^c juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de três a seis membros que opcionalmente inclui um heteroátomo selecionado de O, N e S. Preferivelmente em tais modalidades R^b e R^c juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel carbocíclico de três
10 ou quatro membros.

Em certas modalidades de fórmula III, Y é $-CH-$.

Em certas modalidades de fórmula III, Y é $-N-$.

Em certas modalidades de fórmula III, Y é $-CH-$, u é 2 e t é 2.

Em certas modalidades de fórmula III, Y é $-CH-$, u é 1 e t é 2.
15

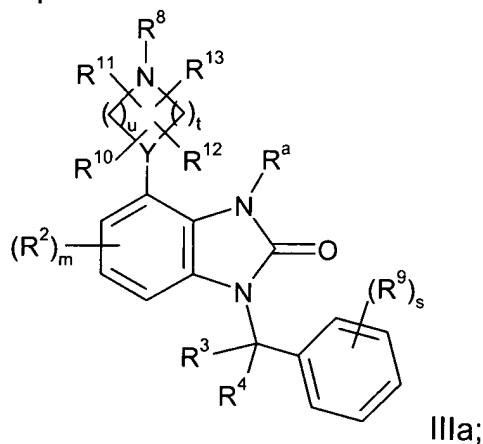
Em certas modalidades de fórmula III, Y é $-N-$, u é 2 e t é 2.

Em certas modalidades de fórmula III, Y é $-N-$, u é 2 e t é 3.

Em certas modalidades de fórmula III, R^8 é hidrogênio.

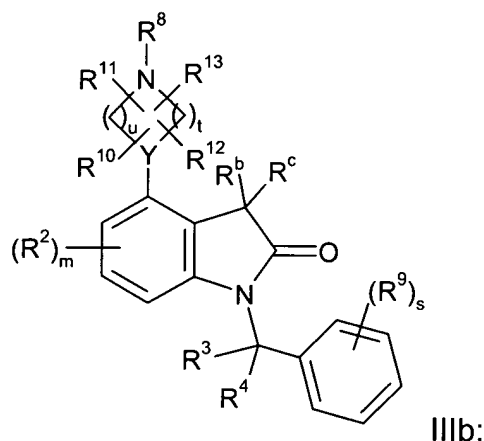
Em certas modalidades de fórmula III, R^{10} , R^{11} , R^{12} e R^{13} são
20 hidrogênio.

Em certas modalidades de fórmula III os compostos objeto podem ser representados pela fórmula IIIa:



em que Y é N ou CH e m, s, t, u, Y, R^2 , R^3 , R^4 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} e R^a são como definidos aqui.

- Em certas modalidades de fórmula IIIa, R^a é hidrogênio.
 Em certas modalidades de fórmula IIIa, R^b é hidrogênio.
 Em certas modalidades de fórmula IIIa, Y é -CH-.
 Em certas modalidades de fórmula IIIa, Y é -N-.
- 5 Em certas modalidades de fórmula IIIa, t é 1 e u é 2.
 Em certas modalidades de fórmula IIIa, t é 2 e u é 2.
 Em certas modalidades de fórmula IIIa, t é 2 e u é 3.
 Em certas modalidades de fórmula IIIa, m é 0 ou 1 e s é 0, 1 ou 2.
- 10 Em certas modalidades de fórmula IIIa, R^8 é hidrogênio.
 Em certas modalidades de fórmula IIIa, R^{10} , R^{11} , R^{12} e R^{13} são hidrogênio.
 Em certas modalidades de fórmula IIIa, m é 0 ou 1 e R^2 é halo, preferivelmente flúor ou cloro.
- 15 Em certas modalidades de fórmula IIIa, m é 0.
 Em certas modalidades de fórmula IIIa, m é 1 e R^2 é flúor ou cloro.
 Em certas modalidades de fórmula IIIa, m é 2 e cada R^2 é independentemente flúor ou cloro nas posições 5 e seis do sistema de anel de benzimidazolona.
- 20 Em certas modalidades de fórmula IIIa, R^3 e R^4 são hidrogênio.
 Em certas modalidades de fórmula IIIa, R^3 e R^4 são alquila, preferivelmente metila.
 Em certas modalidades de fórmula IIIa, um de R^3 e R^4 é hidrogênio e o outro é alquila, preferivelmente metila.
- 25 Em outras modalidades de fórmula III os compostos da invenção podem ser representados pela fórmula IIIb:



em que Y é N ou CH e m, s, t, u, Y, R², R³, R⁴, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R^b e R^c são como definidos aqui.

Em certas modalidades de fórmula IIIb, R^b e R^c são hidrogênio.

5 Em certas modalidades de fórmula IIIb, R^b e R^c são alquila, preferivelmente metila.

Em certas modalidades de fórmula IIIb, um de R^b e R^c é hidrogênio e o outro é alquila, preferivelmente metila.

Em certas modalidades de fórmula IIIb, um de R^b e R^c é hidrogênio ou alquila e o outro é hidroxila.

10 Em certas modalidades de fórmula IIIb, R^b e R^c juntos formam oxo.

Em certas modalidades de fórmula IIIb, Y é -CH-.

Em certas modalidades de fórmula IIIb, Y é -N-.

Em certas modalidades de fórmula IIIb, t é 1 e u é 2.

15 Em certas modalidades de fórmula IIIb, t é 2 e u é 2.

Em certas modalidades de fórmula IIIb, t é 2 e u é 3.

Em certas modalidades de fórmula IIIb, m é 0 ou 1 e s é 0, 1 ou 2.

Em certas modalidades de fórmula IIIb, R⁸ é hidrogênio.

20 Em certas modalidades de fórmula IIIb, R¹⁰, R¹¹, R¹² e R¹³ são hidrogênio.

Em certas modalidades de fórmula IIIb, m é 0 ou 1 e R² é halo, preferivelmente flúor ou cloro.

Em certas modalidades de fórmula IIIb, m é 0.

Em certas modalidades de fórmula IIIb, m é 1 e R² é flúor ou cloro.

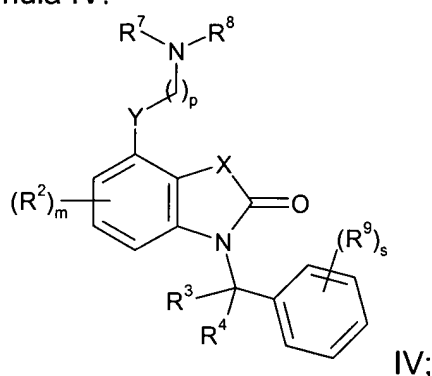
Em certas modalidades de fórmula IIIb, m é 2 e cada R² é independentemente flúor ou cloro nas posições 5 e seis do sistema de anel de di-hidroindolona.

Em certas modalidades de fórmula IIIb, R³ e R⁴ são hidrogênio.

Em certas modalidades de fórmula IIIb, R³ e R⁴ são alquila, preferivelmente metila.

Em certas modalidades de fórmula IIIb, um de R³ e R⁴ é hidrogênio e o outro é alquila, preferivelmente metila.

Em certas modalidades os compostos da invenção podem ser representados pela fórmula IV:



em que:

p é 2 ou 3; e

m, s, X, Y, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ e R⁹ são como definidos aqui.

Em certas modalidades de fórmula IV, X é -NR^a-.

Em certas modalidades de fórmula IV, X é -O-.

Em certas modalidades de fórmula IV, X é -CR^bR^c-.

Em certas modalidades de fórmula IV, X é -C(O)-;

Em certas modalidades de fórmula IV, Y é -NR^d-.

Em certas modalidades de fórmula IV, Y é -CR^eR^f-.

Em certas modalidades de fórmula IV, m é 0 ou 1 e s é 0, 1 ou 2.

Em certas modalidades de fórmula IV onde X é -NR^a-, R^a é hidrogênio. Em outras modalidades de fórmula III onde X é -NR^a-, R^a é alquila, preferivelmente metila.

Em certas modalidades de fórmula IV onde X é $-CR^bR^c-$, R^b e R^c são hidrogênio.

Em outras modalidades de fórmula IV onde X é $-CR^bR^c-$, R^b e R^c são alquila, preferivelmente metila.

5 Em ainda outras modalidades de fórmula IV onde X é $-CR^bR^c-$, um de R^b e R^c é hidrogênio e o outro é alquila, preferivelmente metila.

Em ainda outras modalidades de fórmula IV onde X é $-CR^bR^c-$, um de R^b e R^c é alquila, preferivelmente metila, e o outro é hidróxi.

10 Em outras modalidades de fórmula IV onde X é $-CR^bR^c-$, R^b e R^c juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de três a seis membros que opcionalmente inclui um heteroátomo selecionado de O, N e S. Preferivelmente em tais modalidades R^b e R^c juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel carbocíclico de três ou quatro membros.

15 Em certas modalidades de fórmula IV, Y é $-CH_2-$.

Em certas modalidades de fórmula IV, Y é $-NH-$.

Em certas modalidades de fórmula IV, Y é $-O-$.

Em certas modalidades de fórmula IV, p é 2.

Em certas modalidades de fórmula IV, p é 3.

20 Em certas modalidades de fórmula IV, Y é O, p é 2, e um de R^7 e R^8 é hidrogênio e o outro é alquila, preferivelmente metila.

Em certas modalidades de fórmula IV, m é 0 ou 1 e R^2 é halo, preferivelmente flúor ou cloro.

Em certas modalidades de fórmula IV, m é 0.

25 Em certas modalidades de fórmula IV, m é 1 e R^2 é flúor ou cloro.

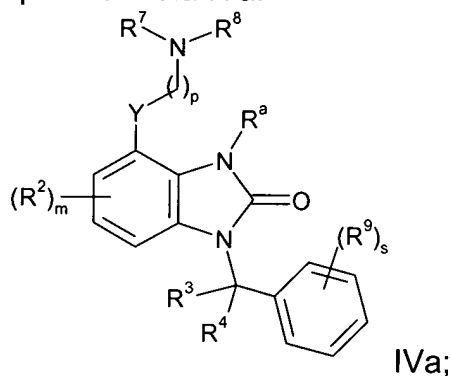
Em certas modalidades de fórmula IV, m é 2 e cada R^2 é independentemente flúor ou cloro nas posições 5 e seis do sistema de anel de benzimidazolona ou di-hidroindolona.

30 Em certas modalidades de fórmula IV, R^3 e R^4 são hidrogênio.

Em certas modalidades de fórmula IV, R^3 e R^4 são alquila, preferivelmente metila.

Em certas modalidades de fórmula IV, um de R^3 e R^4 é hidrogênio e o outro é alquila, preferivelmente metila.

Em certas modalidades de fórmula IV os compostos objeto podem ser representados pela fórmula IVa:



5 em que p é 2 ou 3 e m , s , p , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , R^9 e R^a são como definidos aqui.

Em certas modalidades de fórmula IVa, R^a é hidrogênio.

Em certas modalidades de fórmula IVa, um de R^7 e R^8 é hidrogênio e o outro é alquila, preferivelmente metila.

10 Em certas modalidades de fórmula IVa, m é 0 ou 1 e R^2 é halo, preferivelmente flúor ou cloro.

Em certas modalidades de fórmula IVa, m é 0.

Em certas modalidades de fórmula IVa, m é 1 e R^2 é flúor ou cloro.

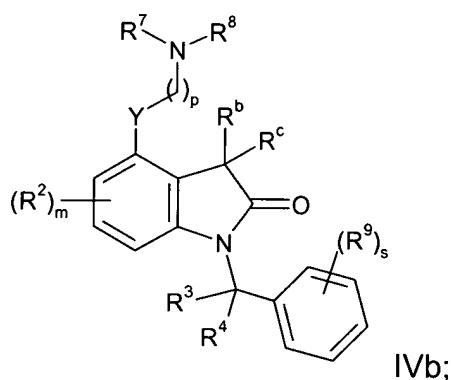
15 Em certas modalidades de fórmula IVa, m é 2 e cada R^2 é independentemente flúor ou cloro nas posições 5 e seis do sistema de anel de benzimidazolona.

Em certas modalidades de fórmula IVa, R^3 e R^4 são hidrogênio.

20 Em certas modalidades de fórmula IVa, R^3 e R^4 são alquila, preferivelmente metila.

Em certas modalidades de fórmula IVa, um de R^3 e R^4 é hidrogênio e o outro é alquila, preferivelmente metila.

Em outras modalidades de fórmula IV os compostos objeto podem ser representados pela fórmula IVb:



em que p é 2 ou 3 e m , s , p , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , R^9 e R^a são como definidos aqui.

Em certas modalidades de fórmula IVb, R^b e R^c são hidrogênio.

Em certas modalidades de fórmula IVb, R^b e R^c juntos formam
5 oxo.

Em certas modalidades de fórmula IVb, um de R^7 e R^8 é hidrogênio e o outro é alquila, preferivelmente metila.

Em certas modalidades de fórmula IVb, m é 0 ou 1 e R^2 é halo, preferivelmente flúor ou cloro.

10 Em certas modalidades de fórmula IVb, m é 0.

Em certas modalidades de fórmula IVb, m é 1 e R^2 é flúor ou cloro.

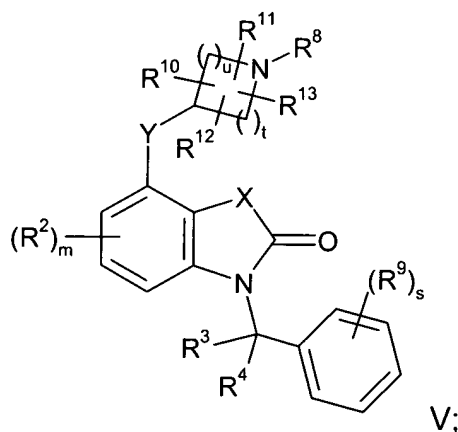
15 Em certas modalidades de fórmula IVb, m é 2 e cada R^2 é independentemente flúor ou cloro nas posições 5 e seis do sistema de anel de di-hidroindolona.

Em certas modalidades de fórmula IVb, R^3 e R^4 são hidrogênio.

Em certas modalidades de fórmula IVb, R^3 e R^4 são alquila, preferivelmente metila.

20 Em certas modalidades de fórmula IVb, um de R^3 e R^4 é hidrogênio e o outro é alquila, preferivelmente metila.

Em certas modalidades os compostos da invenção podem ser representados pela fórmula V:



em que m, s, t, u, X, Y, R², R³, R⁴, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² e R¹³ são como definidos aqui.

Em certas modalidades de fórmula V, X é -NR^a-.

Em certas modalidades de fórmula V, X é -O-.

5 Em certas modalidades de fórmula V, X é -CR^bR^c-.

Em certas modalidades de fórmula V, X é -C(O)-;

Em certas modalidades de fórmula V, Y é -NR^d-.

Em certas modalidades de fórmula V, Y é -CR^eR^f-.

Em certas modalidades de fórmula V, Y é -O-.

10 Em certas modalidades de fórmula V, R¹⁰, R¹¹, R¹² e R¹³ são hidrogênio.

Em certas modalidades de fórmula V, m é 0 ou 1 e s é 0, 1 ou 2.

Em certas modalidades de fórmula V, R³ e R⁴ são hidrogênio.

15 Em certas modalidades de fórmula V, R³ e R⁴ são alquila, preferivelmente metila.

Em certas modalidades de fórmula V, um de R³ e R⁴ é hidrogênio e o outro é alquila, preferivelmente metila.

20 Em certas modalidades de fórmula V onde X é -NR^a-, R^a é hidrogênio. Em outras modalidades de fórmula III onde X é -NR^a-, R^a é alquila, preferivelmente metila.

Em certas modalidades de fórmula V onde X é -CR^bR^c-, R^b e R^c são hidrogênio.

Em outras modalidades de fórmula V onde X é -CR^bR^c-, R^b e R^c são alquila, preferivelmente metila.

25 Em ainda outras modalidades de fórmula V onde X é -CR^bR^c-,

um de R^b e R^c é hidrogênio e o outro é alquila, preferivelmente metila.

Em ainda outras modalidades de fórmula V onde X é $-CR^bR^c-$, um de R^b e R^c é alquila, preferivelmente metila, e o outro é hidróxi.

Em outras modalidades de fórmula V onde X é $-CR^bR^c-$, R^b e R^c juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de
5 três a seis membros que opcionalmente inclui um heteroátomo selecionado de O, N e S. Preferivelmente em tais modalidades R^b e R^c juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel carbocíclico de três ou quatro membros.

10 Em certas modalidades de fórmula V, R^8 é hidrogênio.

Em certas modalidades de fórmula V, Y é -O-, t é 2 e u é 2.

Em certas modalidades de fórmula V, Y é -O-, t é 1 e u é 2.

Em certas modalidades de fórmula V, Y é -O-, t é 1 e u é 1.

Em certas modalidades de fórmula V, Y é -O-, t é 2 e u é 3.

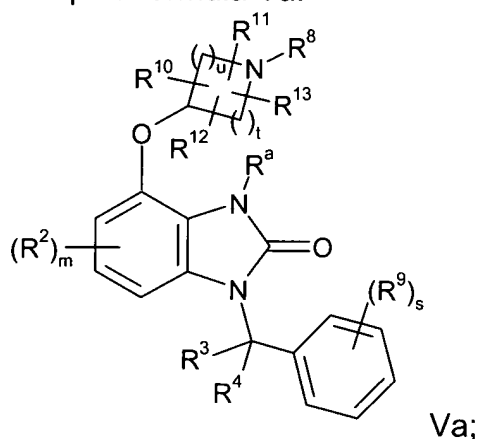
15 Em certas modalidades de fórmula V, m é 0 ou 1 e R^2 é halo, preferivelmente flúor ou cloro.

Em certas modalidades de fórmula V, m é 0.

Em certas modalidades de fórmula V, m é 1 e R^2 é flúor ou cloro.

Em certas modalidades de fórmula V, m é 2 e cada R^2 é inde-
20 pendentemente flúor ou cloro nas posições 5 e seis do sistema de anel de benzimidazolona ou di-hidroindolona.

Em certas modalidades de fórmula V os compostos da invenção podem ser representados pela fórmula Va:



em que m, s, t, u, X, Y, R^2 , R^3 , R^4 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} e R^a

Em certas modalidades de fórmula Va, R^a é hidrogênio.

Em certas modalidades de fórmula Va, R⁸ é hidrogênio.

Em certas modalidades de fórmula Va, R¹⁰, R¹¹, R¹² e R¹³ são hidrogênio.

5 Em certas modalidades de fórmula Va, m é 0 ou 1 e s é 0, 1 ou 2.

Em certas modalidades de fórmula Va, t é 1 e u é 1.

Em certas modalidades de fórmula Va, t é 1 e u é 2.

Em certas modalidades de fórmula Va, t é 2 e u é 2.

10 Em certas modalidades de fórmula Va, t é 2 e u é 3.

Em certas modalidades de fórmula Va, m é 0 ou 1 e R² é halo, preferivelmente flúor ou cloro.

Em certas modalidades de fórmula Va, m é 0.

15 Em certas modalidades de fórmula Va, m é 1 e R² é flúor ou cloro.

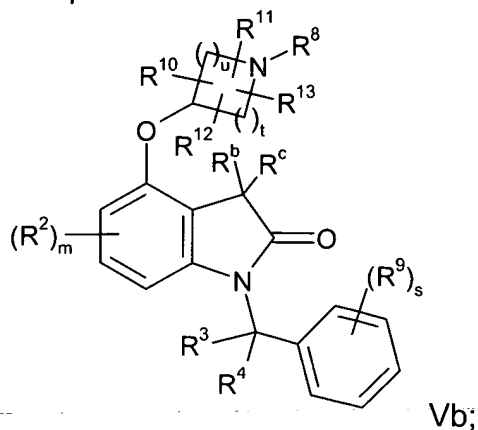
Em certas modalidades de fórmula Va, m é 2 e cada R² é independentemente flúor ou cloro nas posições 5 e seis do sistema de anel de benzimidazolona.

Em certas modalidades de fórmula Va, R³ e R⁴ são hidrogênio.

20 Em certas modalidades de fórmula Va, R³ e R⁴ são alquila, preferivelmente metila.

Em certas modalidades de fórmula Va, um de R³ e R⁴ é hidrogênio e o outro é alquila, preferivelmente metila.

25 Em certas modalidades de fórmula V os compostos da invenção podem ser representados pela fórmula Vb:



em que $m, s, t, u, X, Y, R^2, R^3, R^4, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^b$ e R^c são como definidos aqui.

Em certas modalidades de fórmula Vb, R^b e R^c são hidrogênio.

5 Em certas modalidades de fórmula Vb, R^b e R^c juntos formam oxo.

Em certas modalidades de fórmula Vb, R^8 é hidrogênio.

Em certas modalidades de fórmula Vb, R^{10}, R^{11}, R^{12} e R^{13} são hidrogênio.

10 Em certas modalidades de fórmula Vb, m é 0 ou 1 e s é 0, 1 ou 2.

Em certas modalidades de fórmula Vb, t é 1 e u é 1.

Em certas modalidades de fórmula Vb, t é 1 e u é 2.

Em certas modalidades de fórmula Vb, t é 2 e u é 2.

Em certas modalidades de fórmula Vb, t é 2 e u é 3.

15 Em certas modalidades de fórmula Vb, m é 0 ou 1 e R^2 é halo, preferivelmente flúor ou cloro.

Em certas modalidades de fórmula Vb, m é 0.

Em certas modalidades de fórmula Vb, m é 1 e R^2 é flúor ou cloro.

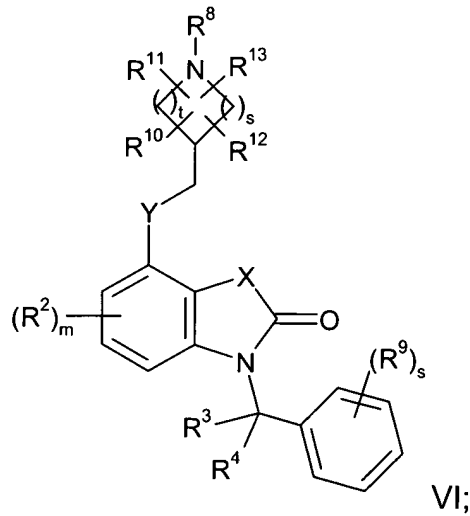
20 Em certas modalidades de fórmula Vb, m é 2 e cada R^2 é independentemente flúor ou cloro nas posições 5 e seis do sistema de anel de di-hidroindolona.

Em certas modalidades de fórmula Vb, R^3 e R^4 são hidrogênio.

25 Em certas modalidades de fórmula Vb, R^3 e R^4 são alquila, preferivelmente metila.

Em certas modalidades de fórmula Vb, um de R^3 e R^4 é hidrogênio e o outro é alquila, preferivelmente metila.

Em certas modalidades os compostos da invenção podem ser representados pela fórmula VI:



em que

t é de 1 a 3;

u é de 0 a 3; e

m, s, X, Y, R², R³, R⁴, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² e R¹³ são como defi-

5 nidos aqui.

Em certas modalidades de fórmula VI, X é -NR^a-.

Em certas modalidades de fórmula VI, X é -O-.

Em certas modalidades de fórmula VI, X é -CR^bR^c-.

Em certas modalidades de fórmula VI, X é -C(O)-;

10 Em certas modalidades de fórmula VI, Y é -NR^d-.

Em certas modalidades de fórmula VI, Y é -CR^eR^f-.

Em certas modalidades de fórmula VI, Y é -O-.

Em certas modalidades de fórmula VI, R¹⁰, R¹¹, R¹² e R¹³ são
hidrogênio.

15 Em certas modalidades de fórmula VI, m é 0 ou 1 e s é 0, 1 ou 2.

Em certas modalidades de fórmula VI, R³ e R⁴ são hidrogênio.

Em certas modalidades de fórmula VI, R³ e R⁴ são alquila, preferivelmente metila.

Em certas modalidades de fórmula VI, um de R³ e R⁴ é hidrogênio e o outro é alquila, preferivelmente metila.

20

Em certas modalidades de fórmula VI onde X é -NR^a-, R^a é hidrogênio. Em outras modalidades de fórmula III onde X é -NR^a-, R^a é alquila, preferivelmente metila.

Em certas modalidades de fórmula VI onde X é $-CR^bR^c-$, R^b e R^c são hidrogênio.

Em outras modalidades de fórmula VI onde X é $-CR^bR^c-$, R^b e R^c são alquila, preferivelmente metila.

5 Em ainda outras modalidades de fórmula VI onde X é $-CR^bR^c-$, um de R^b e R^c é hidrogênio e o outro é alquila, preferivelmente metila.

Em ainda outras modalidades de fórmula VI onde X é $-CR^bR^c-$, um de R^b e R^c é alquila, preferivelmente metila, e o outro é hidróxi.

10 Em outras modalidades de fórmula VI onde X é $-CR^bR^c-$, R^b e R^c juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de três a seis membros que opcionalmente inclui um heteroátomo selecionado de O, N e S. Preferivelmente em tais modalidades R^b e R^c juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel carbocíclico de três ou quatro membros.

15 Em certas modalidades de fórmula VI, R^b é hidrogênio.

Em certas modalidades de fórmula VI, Y é -O-, t é 2 e u é 2.

Em certas modalidades de fórmula VI, Y é -O-, t é 1 e u é 2.

Em certas modalidades de fórmula VI, Y é -O-, t é 1 e u é 1.

Em certas modalidades de fórmula VI, Y é -O-, t é 2 e u é 3.

20 Em certas modalidades de fórmula VI, Y é -O-, t é 2 e u é 0.

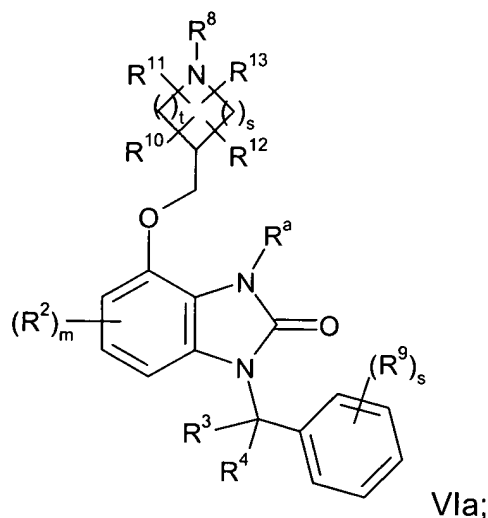
Em certas modalidades de fórmula V, m é 0 ou 1 e R^2 é halo, preferivelmente flúor ou cloro.

Em certas modalidades de fórmula V, m é 0.

Em certas modalidades de fórmula V, m é 1 e R^2 é flúor ou cloro.

25 Em certas modalidades de fórmula V, m é 2 e cada R^2 é independentemente flúor ou cloro nas posições 5 e seis do sistema de anel de benzimidazolona ou di-hidroindolona.

Em certas modalidades de fórmula VI os compostos da invenção podem ser representados pela fórmula VIa:



em que m , s , t , u , X , Y , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} e R^a são como definidos aqui.

Em certas modalidades de fórmula VIa, R^a é hidrogênio.

Em certas modalidades de fórmula VIa, R^8 é hidrogênio.

5 Em certas modalidades de fórmula VIa, R^{10} , R^{11} , R^{12} e R^{13} são hidrogênio.

Em certas modalidades de fórmula VIa, m é 0 ou 1 e s é 0, 1 ou 2.

Em certas modalidades de fórmula VIa, t é 1 e u é 1.

10 Em certas modalidades de fórmula VIa, t é 1 e u é 2.

Em certas modalidades de fórmula VIa, t é 2 e u é 2.

Em certas modalidades de fórmula VIa, t é 2 e u é 3.

Em certas modalidades de fórmula VIa, m é 0 ou 1 e R^2 é halo, preferivelmente flúor ou cloro.

15 Em certas modalidades de fórmula VIa, m é 0.

Em certas modalidades de fórmula VIa m é 1 e R^2 é flúor ou cloro.

Em certas modalidades de fórmula VIa, m é 2 e cada R^2 é independentemente flúor ou cloro nas posições 5 e seis do sistema de anel de benzimidazolona.

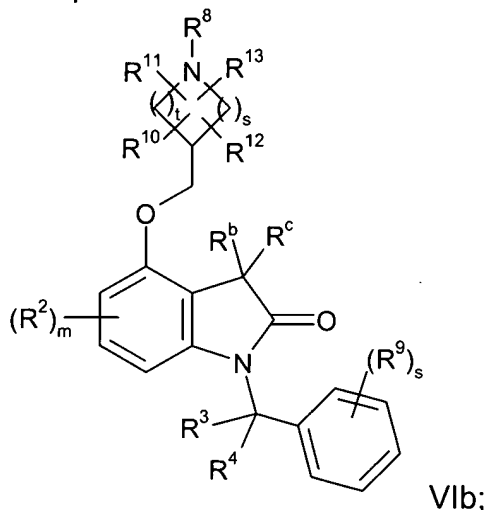
20

Em certas modalidades de fórmula VIa, R^3 e R^4 são hidrogênio.

Em certas modalidades de fórmula VIa, R^3 e R^4 são alquila, preferivelmente metila.

Em certas modalidades de fórmula VIa, um de R^3 e R^4 é hidrogênio e o outro é alquila, preferivelmente metila.

Em certas modalidades de fórmula VI os compostos da invenção podem ser representados pela fórmula VIb:



5 em que m , s , t , u , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^b e R^c são como definidos aqui.

Em certas modalidades de fórmula VIb, R^b e R^c são hidrogênio.

Em certas modalidades de fórmula VIb, R^b e R^c juntos formam oxo.

10 Em certas modalidades de fórmula VIb, R^{10} , R^{11} , R^{12} e R^{13} são hidrogênio.

Em certas modalidades de fórmula VIa, R^8 é hidrogênio.

Em certas modalidades de fórmula VIb, m é 0 ou 1 e s é 0, 1 ou 2.

15 Em certas modalidades de fórmula VIb, t é 1 e u é 1.

Em certas modalidades de fórmula VIb, t é 1 e u é 2.

Em certas modalidades de fórmula VIb, t é 2 e u é 2.

Em certas modalidades de fórmula VIb, t é 2 e u é 3.

20 Em certas modalidades de fórmula VIb, m é 0 ou 1 e R^2 é halo, preferivelmente flúor ou cloro.

Em certas modalidades de fórmula VIb, m é 0.

Em certas modalidades de fórmula VIb m é 1 e R^2 é flúor ou clo-

ro.

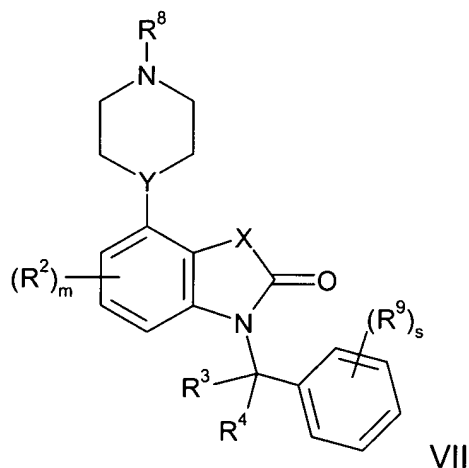
Em certas modalidades de fórmula VIb, m é 2 e cada R² é independentemente flúor ou cloro nas posições 5 e seis do sistema de anel de di-hidroindolona.

Em certas modalidades de fórmula VIb, R³ e R⁴ são hidrogênio.

5 Em certas modalidades de fórmula VIb, R³ e R⁴ são alquila, preferivelmente metila.

Em certas modalidades de fórmula VIb, um de R³ e R⁴ é hidrogênio e o outro é alquila, preferivelmente metila.

10 Em certas modalidades os compostos da invenção podem ser representados pela fórmula VII:



em que:

Y é -N- ou -CH- e;

m, s, X, R², R³, R⁴, R⁸ e R⁹ são como definidos aqui.

Em certas modalidades de fórmula VII, X é NH.

15 Em certas modalidades de fórmula VII, X é CH₂.

Em certas modalidades de fórmula VII, X é C=O.

Em certas modalidades de fórmula VII, m é 0 ou 1 e R² é halo, preferivelmente flúor ou cloro.

Em certas modalidades de fórmula VII, m é 0.

20 Em certas modalidades de fórmula VII m é 1 e R² é flúor ou cloro.

Em certas modalidades de fórmula VII, m é 2 e cada R² é independentemente flúor ou cloro nas posições 5 e seis do sistema de anel de benzimidazolona ou di-hidroindolona.

Em certas modalidades de fórmula VII, s é 0, 1 ou 2 e R^9 é halo.

Em certas modalidades de fórmula VII, R^3 e R^4 são hidrogênio.

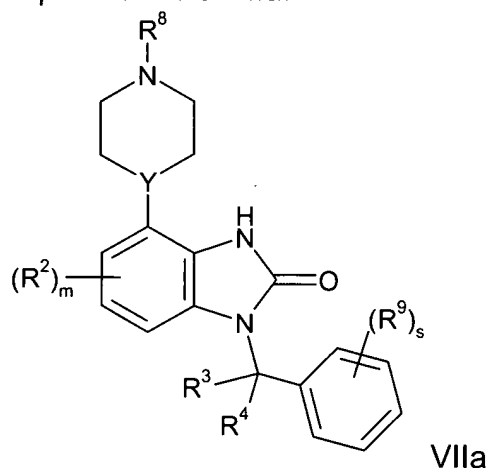
Em certas modalidades de fórmula VII, R^3 e R^4 são alquila, preferivelmente metila.

5 Em certas modalidades de fórmula VII, um de R^3 e R^4 é hidrogênio e o outro é alquila, preferivelmente metila.

Em certas modalidades de fórmula VII, Y é -N-.

Em certas modalidades de fórmula VII, Y é -CH-.

10 Em certas modalidades de fórmula VII, os compostos objeto podem ser representados pela fórmula VIIa:



em que:

Y é -N- ou -CH- e;

m , s , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 e R^9 são como definidos aqui.

15 Em certas modalidades de fórmula VIIa, m é 0 ou 1 e R^2 é halo, preferivelmente flúor ou cloro.

Em certas modalidades de fórmula VIIa, m é 0.

Em certas modalidades de fórmula VIIa m é 1 e R^2 é flúor ou cloro.

20 Em certas modalidades de fórmula VIIa, m é 2 e cada R^2 é independentemente flúor ou cloro nas posições 5 e seis do sistema de anel de benzimidazolona ou di-hidroindolona.

Em certas modalidades de fórmula VIIa, s é 0, 1 ou 2 e R^9 é halo.

Em certas modalidades de fórmula VIIa, R^8 é hidrogênio.

Em certas modalidades de fórmula VIIa, R^8 é metila.

Em certas modalidades de fórmula VIIa, R^3 e R^4 são hidrogênio.

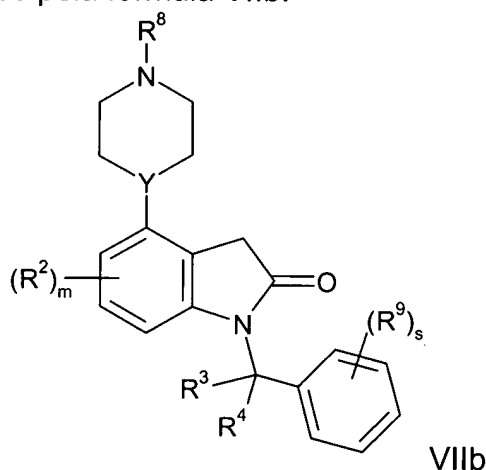
Em certas modalidades de fórmula VIIa, R^3 e R^4 são alquila, preferivelmente metila.

5 Em certas modalidades de fórmula VIIa, um de R^3 e R^4 é hidrogênio e o outro é alquila, preferivelmente metila.

Em certas modalidades de fórmula VII, Y é -N-.

Em certas modalidades de fórmula VII, Y é -CH-.

10 Em certas modalidades de fórmula VII, os compostos objeto podem ser representados pela fórmula VIIb:



em que:

Y é -N- ou -CH- e;

m, s, R^2 , R^3 , R^4 , R^8 e R^9 são como definidos aqui.

15 Em certas modalidades de fórmula VIIb, m é 0 ou 1 e R^2 é halo, preferivelmente flúor ou cloro.

Em certas modalidades de fórmula VIIb, m é 0.

Em certas modalidades de fórmula VIIb m é 1 e R^2 é flúor ou cloro.

20 Em certas modalidades de fórmula VIIb, m é 2 e cada R^2 é independentemente flúor ou cloro nas posições 5 e seis do sistema de anel de benzimidazolona ou di-hidroindolona.

Em certas modalidades de fórmula VIIb, s é 0, 1 ou 2 e R^9 é halo.

Em certas modalidades de fórmula VIIb, R^8 é hidrogênio.

Em certas modalidades de fórmula VIIb, R⁸ é metila.

Em certas modalidades de fórmula VIIb, R³ e R⁴ são hidrogênio.

Em certas modalidades de fórmula VIIb, R³ e R⁴ são alquila, preferivelmente metila.

5 Em certas modalidades de fórmula VIIb, um de R³ e R⁴ é hidrogênio e o outro é alquila, preferivelmente metila.

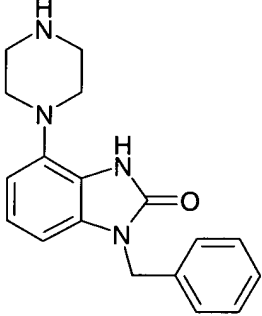
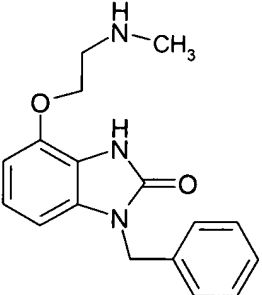
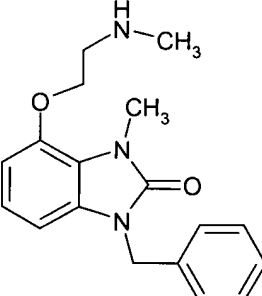
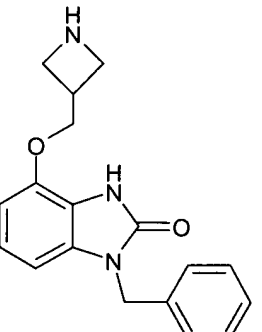
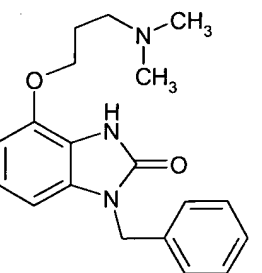
Em certas modalidades de fórmula VII, Y é -N-.

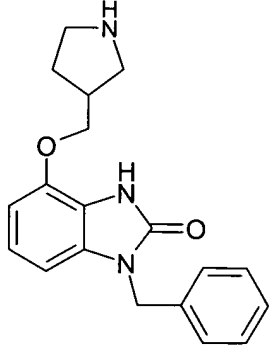
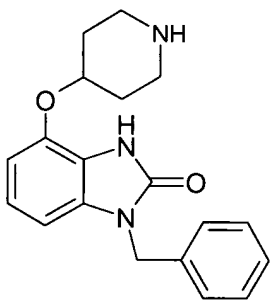
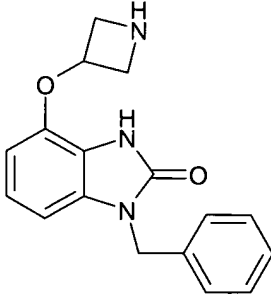
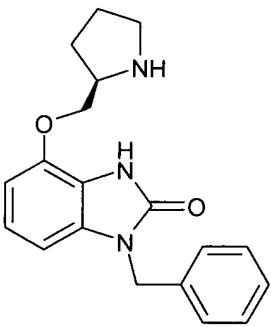
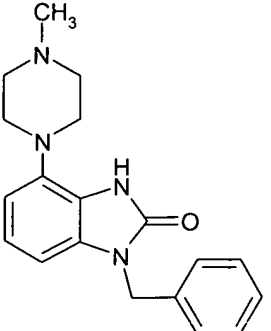
Em certas modalidades de fórmula VII, Y é -CH-.

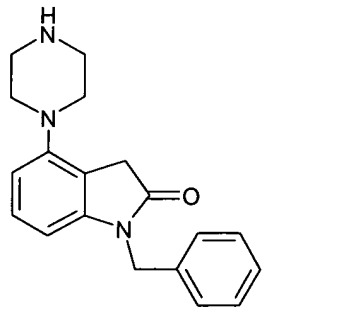
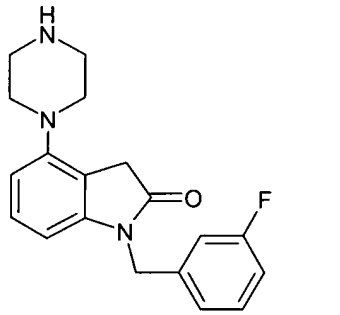
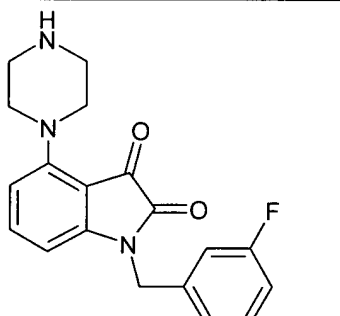
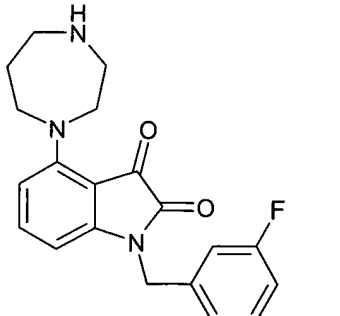
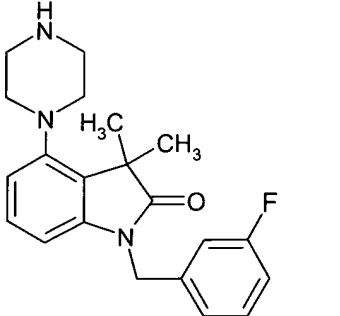
10 Onde qualquer um de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, Rⁱ, R^j e R^k inclusos é alquila ou contém uma porção de alquila, tal alquila é preferivelmente alquila inferior, isto é C₁-C₆ alquila, e mais preferivelmente C₁-C₄ alquila.

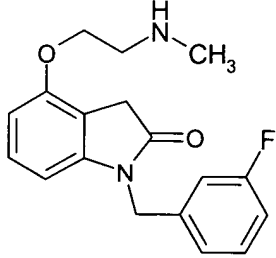
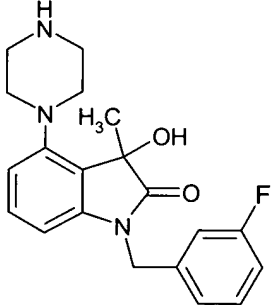
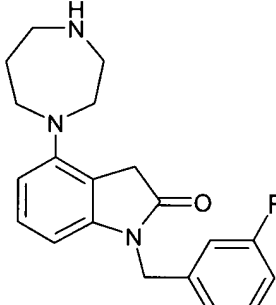
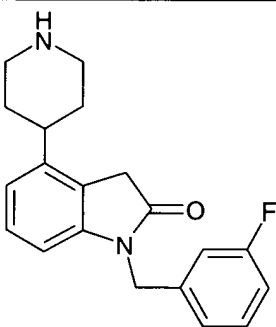
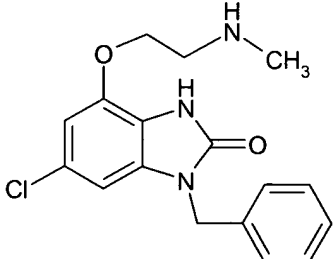
15 Compostos representativos de acordo com a invenção são mostrados na Tabela 1 juntamente com o ponto de fusão ou espectro de massa M+H, e os exemplos experimentais (descritos abaixo) associados com cada composto. Pontos de fusão mostrados são para os sais de cloridrato correspondentes a menos que indicado de outra maneira.

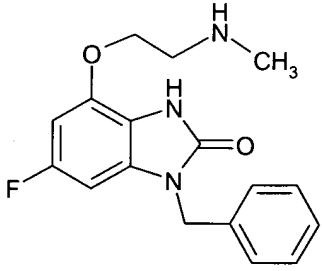
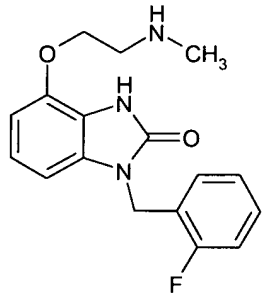
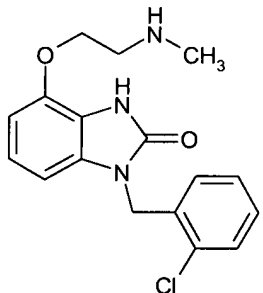
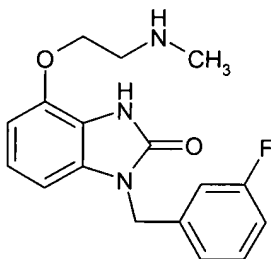
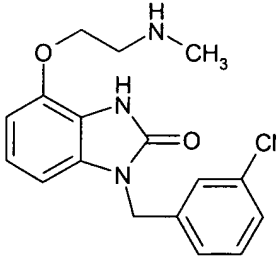
TABELA 1

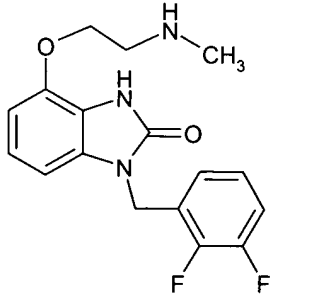
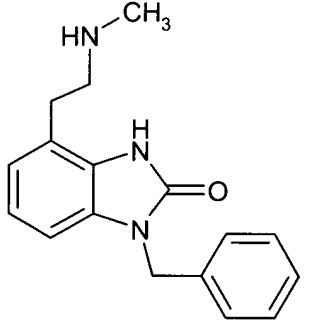
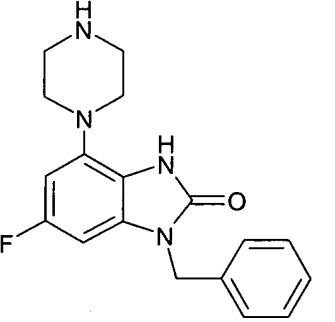
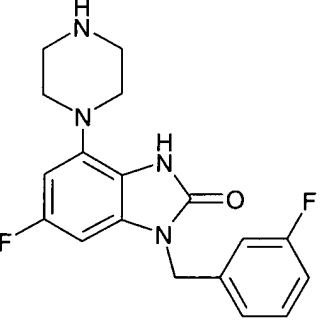
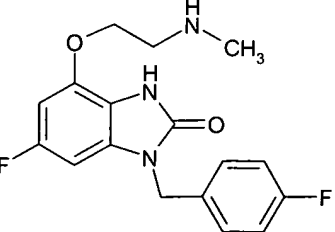
Nº	Estrutura	Nome (Autônomo)	MP °C/M+H
1		1-Benzil-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona	> 300 °C
2		1-Benzil-4-(2-metilamino-etóxi)-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona	253,5 254,8°C
3		1-Benzil-3-metil-4-(2-metilamino-etóxi)-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona	203,8-205,1 °C
4		4-(Azetidin-3-ilmetóxi)-1-benzil-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona	210,0-216,6°C
5		1-Benzil-4-(3-dimetilamino-propóxi)-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona	186,5-189,5°C

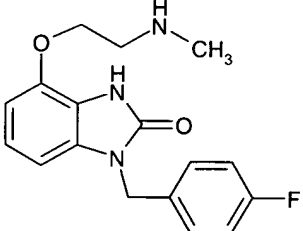
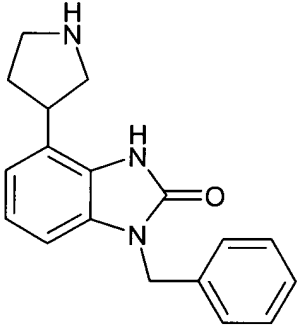
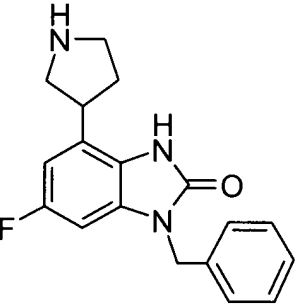
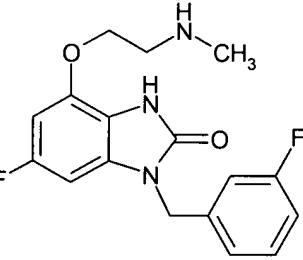
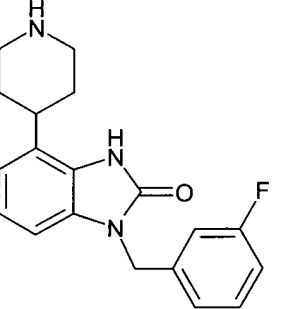
Nº	Estrutura	Nome (Autônomo)	MP °C/M+H
6		1-Benzil-4-(pirrolidin-3-ilmetóxi)-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona	226,0-228,9°C
7		1-Benzil-4-(piperidin-4-ilóxi)-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona	260,9-263,3°C
8		4-(Azetidin-3-ilóxi)-1-benzil-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona	181,0-184,0°C
9		(R)-1-Benzil-4-(pirrolidin-2-ilmetóxi)-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona	239,5-241,8°C
10		1-Benzil-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona	284,6-285,9°C

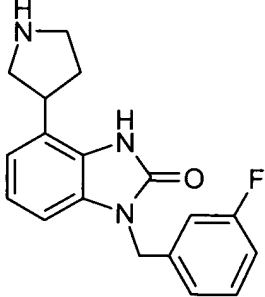
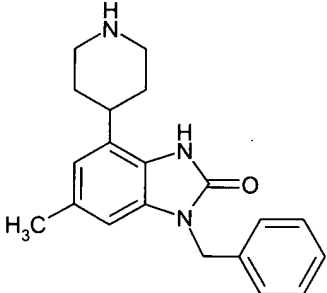
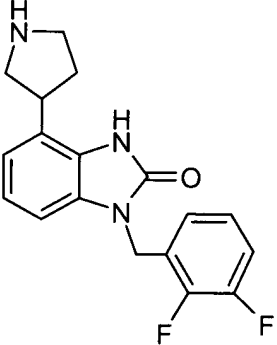
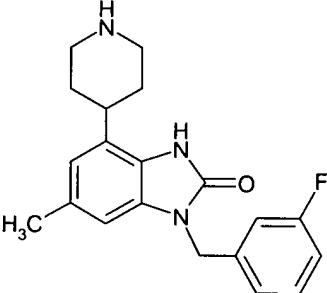
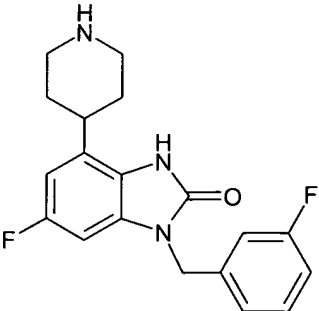
Nº	Estrutura	Nome (Autônomo)	MP °C/M+H
11		1-Benzil-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-indol-2-ona	241,0-242,3°C
12		1-(3-Flúor-benzil)-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-indol-2-ona	> 300°C
13		1-(3-Flúor-benzil)-4-piperazin-1-il-1H-indol-2,3-diona	247,8-248,1°C
14		4-[1,4]Diazepan-1-il-1-(3-flúor-benzil)-1H-indol-2,3-diona	354
15		1-(3-Flúor-benzil)-3,3-dimetil-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-indol-2-ona	354

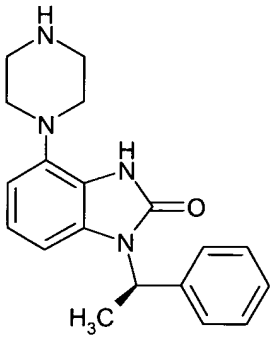
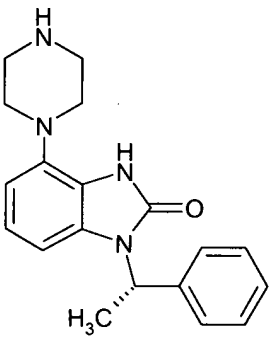
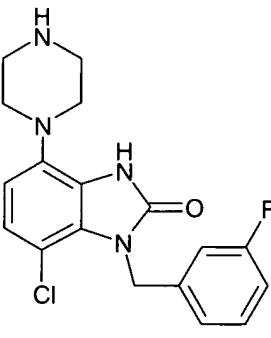
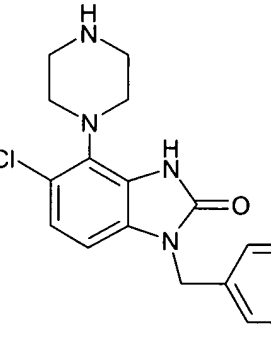
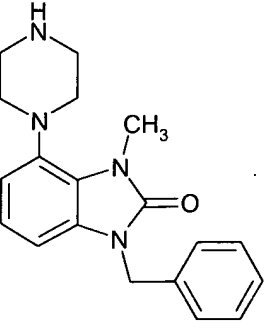
Nº	Estrutura	Nome (Autônomo)	MP °C/M+H
16		1-(3-flúor-benzil)-4-(2-metilamino-etóxi)-1,3-di-hidro-indol-2-ona	213,2-213,9°C
17		1-(3-Flúor-benzil)-3-hidróxi-3-metil-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-indol-2-ona	208,4-209,8°C
18		4-[1,4]Diazepan-1-il-1-(3-flúor-benzil)-1,3-di-hidro-indol-2-ona	178,3-181,5 °C
19		1-(3-Flúor-benzil)-4-piperidin-4-il-1,3-di-hidro-indol-2-ona	221,1-223,7°C
20		1-Benzil-6-cloro-4-(2-metilamino-etóxi)-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona	188,0-190,1°C (Sal de TFA)

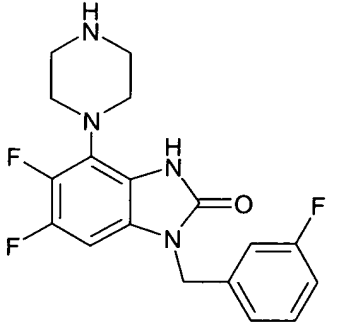
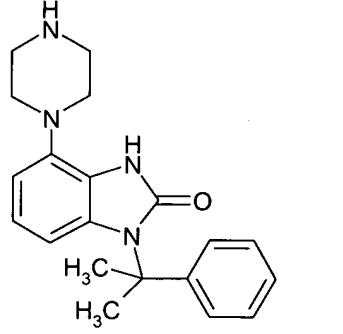
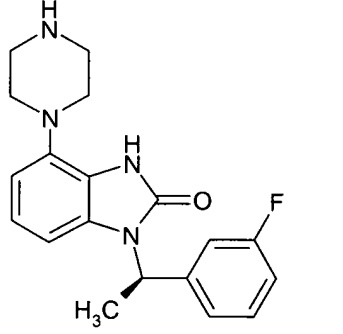
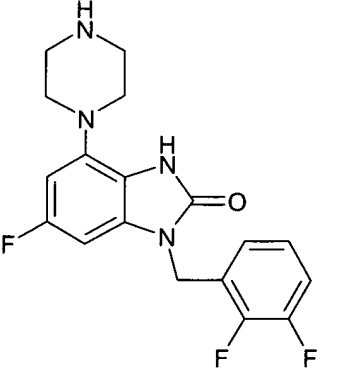
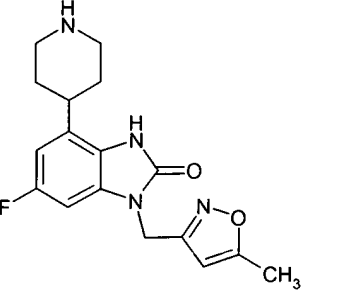
N°	Estrutura	Nome (Autônomo)	MP °C/M+H
21		1-Benzil-6-fluor-4-(2-metilamino-etóxi)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona	316
22		1-(2-Fluor-benzil)-4-(2-metilamino-etóxi)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona	251,7-252,5°C
23		1-(2-Cloro-benzil)-4-(2-metilamino-etóxi)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona	248,4-249,7°C
24		1-(3-Fluor-benzil)-4-(2-metilamino-etóxi)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona	219,9-220,6°C
25		1-(3-Cloro-benzil)-4-(2-metilamino-etóxi)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona	213,8-214,5°C

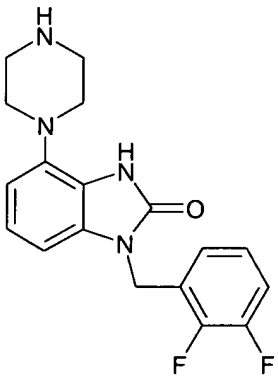
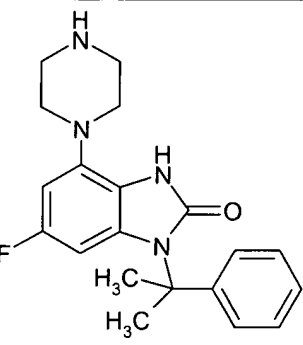
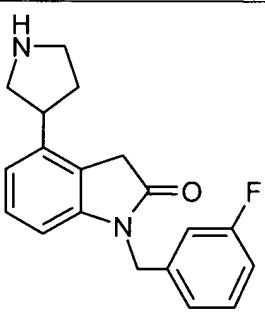
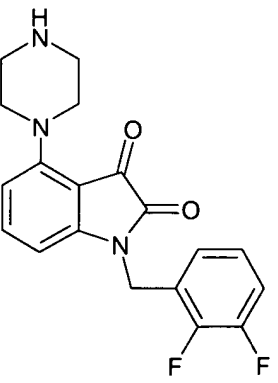
Nº	Estrutura	Nome (Autônomo)	MP °C/M+H
26		1-(2,3-difluor-benzil)-4-(2-metilamino-etóxi)-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona	238,8-241,6°C
27		1-Benzil-4-(2-metilamino-etil)-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona	282
28		1-Benzil-6-flúor-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona	> 300°C
29		1-(3-Flúor-benzil)-6-flúor-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona	> 300°C
30		1-(4-Flúor-benzil)-6-flúor-4-(2-metilamino-etóxi)-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona	271,3-271,9°C

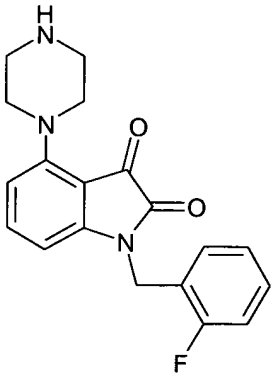
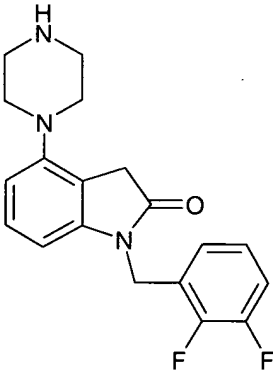
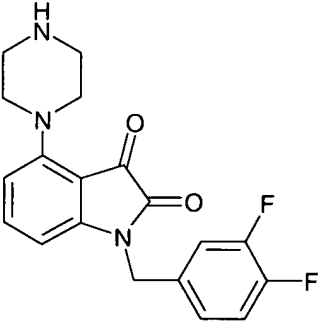
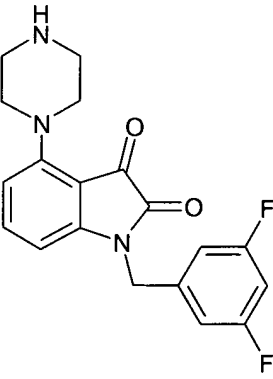
Nº	Estrutura	Nome (Autônomo)	MP °C/M+H
31		1-(4-Flúor-benzil)-4-(2-metilamino-etóxi)-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona	250,9-251,9°C
32		1-Benzil-4-pirrolidin-3-il-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona	256,9-257,3 °C
33		1-Benzil-6-flúor-4-pirrolidin-3-il-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona	267,8-269,9 °C
34		1-(3-Flúor-benzil)-6-flúor-4-(2-metilamino-etóxi)-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona	312
35		1-(3-Flúor-benzil)-4-piperidin-4-il-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona	> 300 °C

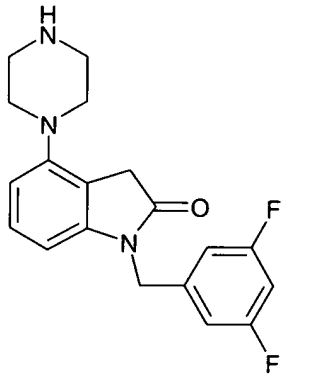
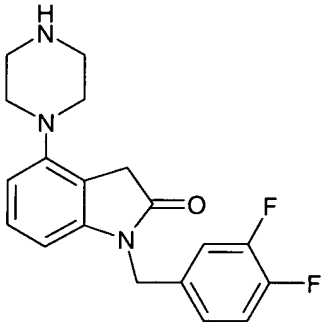
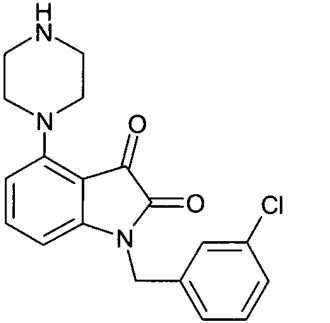
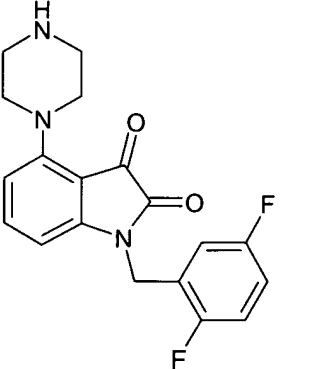
Nº	Estrutura	Nome (Autônomo)	MP °C/M+H
36		1-(3-Flúor-benzil)-4-pirrolidin-3-il-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona	177,6-179,3 °C
37		1-Benzil-6-metil-4-piperidin-4-il-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona	> 300°C
38		1-(2,3-diflúor-benzil)-4-pirrolidin-3-il-1,3-di-hidro-benzoimaidazol-2-ona	238,0-240,8°C
39		1-(3-Flúor-benzil)-6-metil-4-piperidin-4-il-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona	340
40		6-Flúor-1-(3-flúor-benzil)-4-piperidin-4-il-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona	> 300°C

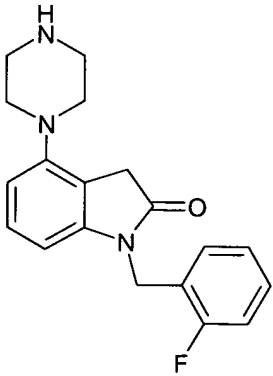
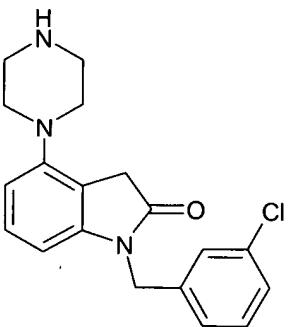
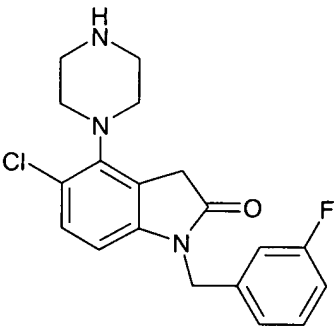
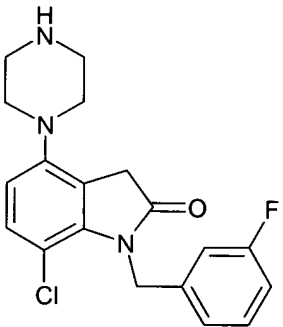
Nº	Estrutura	Nome (Autônomo)	MP °C/M+H
41		(S)-1-(1-Fenil-etil)-4-piperazin-1-il-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona	323
42		(R)-1-(1-Fenil-etil)-4-piperazin-1-il-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona	323
43		7-Cloro-1-(3-flúor-benzil)-4-piperazin-1-il-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona	361
44		5-Cloro-1-(3-flúor-benzil)-4-piperazin-1-il-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona	361
45		1-Benzil-3-metil-4-piperazin-1-il-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona	323

Nº	Estrutura	Nome (Autônomo)	MP °C/M+H
46		5,6-Difluor-1-(3-fluor-benzil)-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona	363
47		1-(1-Metil-1-fenil-etil)-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona	337
48		1-[1-(3-Flúor-fenil)-etil]-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona	341
49		1-(2,3-Difluor-benzil)-6-flúor-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona	363
50		6-Flúor-1-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-4-piperidin-4-il-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona	331

Nº	Estrutura	Nome (Autônomo)	MP °C/M+H
51		1-(2,3-Difluor-benzil)-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona	345
52		6-Flúor-1-(1-metil-1-fenil-etil)-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona	355
53		1-(3-Flúor-benzil)-4-pirrolidin-3-il-1,3-di-hidro-indol-2-ona	311
54		1-(2,3-Difluor-benzil)-4-piperazin-1-il-1H-indol-2,3-diona	358

Nº	Estrutura	Nome (Autônomo)	MP °C/M+H
55		1-(2-Flúor-benzil)-4-piperazin-1-il-1H-indol-2,3-diona	232,1-234,3°C
56		1-(2,3-Diflúor-benzil)-4-piperazin-1-il-1,3-dihidro-indol-2-ona	> 300°C
57		1-(3,4-Diflúor-benzil)-4-piperazin-1-il-1H-indol-2,3-diona	265,7-267,2°C
58		1-(3,5-Diflúor-benzil)-4-piperazin-1-il-1H-indol-2,3-diona	270,3-273,0°C

Nº	Estrutura	Nome (Autônomo)	MP °C/M+H
59		1-(3,5-Difluor-benzil)-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-indol-2-ona	> 300°C
60		1-(3,4-Difluor-benzil)-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-indol-2-ona	> 300°C
61		1-(3-Cloro-benzil)-4-piperazin-1-il-1H-indol-2,3-diona	249,1-251,7°C
62		1-(2,5-Difluor-benzil)-4-piperazin-1-il-1H-indol-2,3-diona	227,9-230,1°C

Nº	Estrutura	Nome (Autônomo)	MP °C/M+H
63		1-(2-Flúor-benzil)-4-piperazin-1-il-1,3-dihidro-indol-2-ona	261,7-263,0°C
64		1-(3-Cloro-benzil)-4-piperazin-1-il-1,3-dihidro-indol-2-ona	276,1-277,0 °C
65		5-Cloro-1-(3-flúor-benzil)-4-piperazin-1-il-1,3-dihidro-indol-2-ona	360
66		7-Cloro-1-(3-flúor-benzil)-4-piperazin-1-il-1,3-dihidro-indol-2-ona	273,4-275,0 °C

Nº	Estrutura	Nome (Autônomo)	MP °C/M+H
67		5,7-Dicloro-1-(3-flúor-benzil)-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-indol-2-ona	394

Outro aspecto da invenção fornece uma composição compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto de fórmula I e um veículo farmacologicamente aceitável.

5 Ainda outro aspecto da invenção fornece um método para tratamento de um estado de doença do sistema nervoso central (CNS) em um indivíduo compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula I. O estado de doença pode compreender, por exemplo, psicoses, esquizofrenia, depressões maníacas, distúrbios neurológicos, distúrbios de memória, distúrbio de déficit de atenção, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, doença de Alzheimer ou doença de Huntington.

15 Ainda outro aspecto da presente invenção fornece um método para tratamento de um distúrbio do trato gastrointestinal em um indivíduo compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I).

Outro aspecto da presente invenção fornece um método para produção de um composto de fórmula (I).

Síntese

20 Compostos da presente invenção podem ser preparados por uma variedade de métodos descritos nos esquemas de reação sintética ilustrativos mostrados e descritos abaixo.

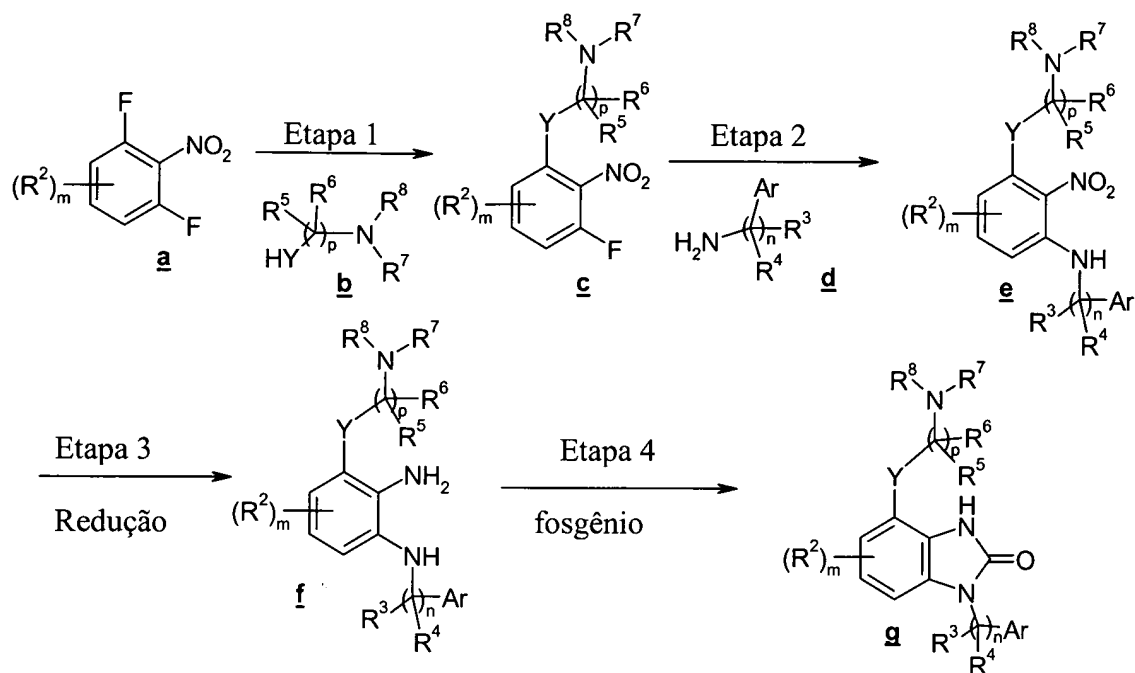
Os materiais de partida e reagentes usados na preparação destes compostos geralmente são disponibilizados por fornecedores comerciais, tal como Aldrich Chemical Co., ou são preparados por métodos conhecidos

por aqueles versados na técnica seguindo os procedimentos mencionados nas referências tais como Fieser e Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: New York, 1991, Volumes 1-15; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, Volumes 1-5 e Suplementos; e Organic Reactions, Wiley & Sons: New York, 1991, Volumes 1-40. Os seguintes esquemas de reação sintética são meramente ilustrativos de alguns métodos pelos quais os compostos da presente invenção podem ser sintetizados, e várias modificações a estes esquemas de reação sintética podem ser feitas e serão sugeridas por alguém versado na técnica tendo referido-se à descrição contida neste Pedido.

Os materiais de partida e os intermediários dos esquemas de reação sintética podem ser isolados e purificados se desejado empregando-se técnicas convencionais, incluindo porém não limitadas a, filtração, destilação, cristalização, cromatografia, e similares. Tais materiais podem ser caracterizados empregando-se métodos convencionais, incluindo constantes físicas e dados espectrais.

A menos que especificado ao contrário, as reações descritas aqui preferivelmente são conduzidas sob uma atmosfera inerte em pressão atmosférica em uma faixa de temperatura de reação de cerca de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a cerca de $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, mais preferivelmente de cerca de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a cerca de $125\text{ }^{\circ}\text{C}$, e mais preferivelmente e convenientemente em torno da temperatura local (ou ambiente), por exemplo, cerca de $20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

O Esquema A abaixo ilustra um procedimento sintético utilizável para preparar compostos da invenção, em que m, n, p, Y, R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 e R^8 são como definidos aqui. Numerosas rotinas sintéticas para benzimidazolonas são conhecidas e podem ser usadas na preparação dos compostos objeto, e o procedimento do Esquema A é apenas exemplar. Exemplos específicos do procedimento do Esquema A são fornecidos na seguinte seção experimental.



ESQUEMA A

Na etapa 1 do Esquema A, o composto de difluoronitro **a** é tratado com o composto de amina **b** para fornecer o composto **c**. Nesta reação, Y pode ser O ou NR^d . A reação da etapa 1 pode ser realizada na presença de carbonato de potássio ou outra base fraca sob condições de solvente polar.

- 5 Onde um ou ambos de R^7 e R^8 são hidrogênio, uma estratégia de proteção/desproteção de amina adequada pode ser usada, seguida por desproteção após a etapa 4 abaixo. Os grupos flúor do composto **a** podem em certas modalidades ser substituídos com outros grupos de partida.

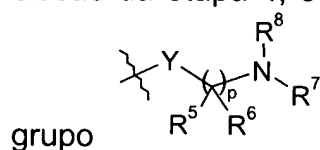
- 10 Na etapa 2, uma reação de aralkilação é realizada por tratamento do composto **c** com amina de aralkila **d** para fornecer o composto de aralkilamino **e**. Ar pode ser arila ou heteroarila como observado acima. Em muitas modalidades o composto **d** pode ser uma amina de benzila. Esta reação pode também ser realizada na presença de carbonato de potássio ou como base suave sob condições de solvente polar.

- 15 Uma redução é realizada na etapa 3 para reduzir o grupo nitro do composto **e** e fornecer o composto de anilina **f**. Um agente de redução suave tal como ditionita de sódio, em solvente prótico polar, pode ser usado nesta etapa.

Na etapa 4, uma ciclização é obtida por tratamento do composto

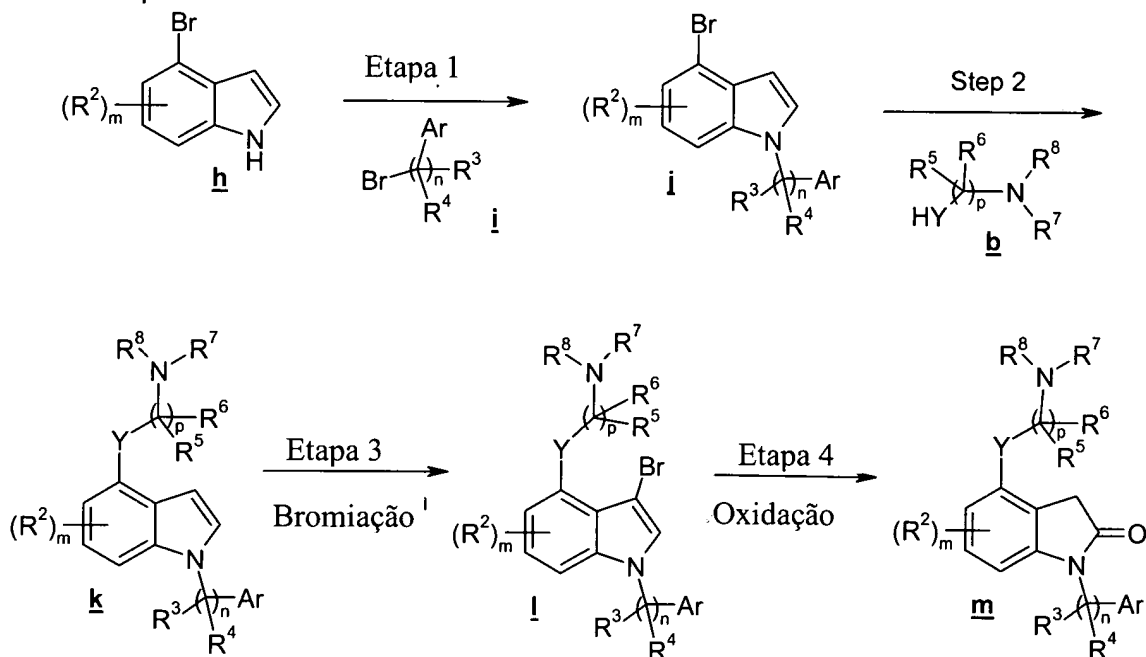
de anilina **f** com fosgênio ou um equivalente de fosgênio para formar o composto de benzimidazolona **g**. O composto de benzimidazolona **g** é um composto de fórmula I de acordo com a invenção.

- Muitas variações no procedimento do Esquema A são possíveis, como estará facilmente evidente para aqueles versados na técnica. Em uma tal variação, o composto **b** pode ser substituído mais simplesmente por um composto da fórmula HY-PG em que PG é um grupo de proteção. Após conclusão da etapa 4, o grupo de proteção pode em seguida ser removido e o



- grupo introduzido por meio de alquilação. Em outra tal variação, uma etapa de alquilação adicional pode ser realizada para introduzir um grupo alquila na posição 3 do composto **g**. Onde qualquer de R^7 e R^8 é hidrogênio, uma etapa de alquilação subsequente pode também ser realizada para introduzir alquila nestas variáveis.

- O Esquema B abaixo fornece outra rotina sintética para os compostos da invenção, em que m , n , p , Y , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 e R^8 são como definidos aqui.



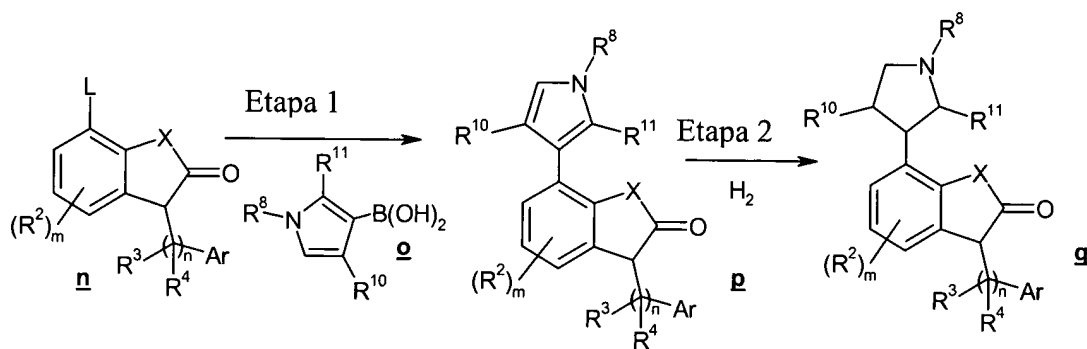
ESQUEMA B

- Na etapa 1 do Esquema B, o composto de indol **h** sofre uma N-alquilação por reação com o agente de alquilação **i** para formar o composto

de indol 1-substituído **j**. Na etapa 2, o composto **j** é tratado com o composto de amina **b** para fornecer o composto **c**. O grupo X pode ser O ou NR^d como observado acima. A presença de carbonato de potássio ou outra base fraca sob condições de solvente polar pode facilitar a reação da etapa 2. Onde um ou ambos de R⁷ e R⁸ são hidrogênio, uma estratégia de proteção/desproteção de amina adequada pode ser usada, seguida por desproteção subsequente.

Na etapa 3, o composto de indol **k** sofre brominação por tratamento com N-bromossuccinimida ou outra fonte de bromo (não mostrada) para produzir o composto 3-bromo indol **l**. Bromoindol **l** é em seguida submetido a oxidação na etapa 4 para fornecer o composto de di-hidroindolona **m**. O composto **m** é um composto de fórmula I de acordo com a invenção.

O Esquema C ilustra um método para fabricação de compostos de fórmula I em que R¹ é um grupo pirrolidinila. No Esquema C, L é um grupo de partida tal como bromo ou outro halo, e as variáveis m, n, X, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸, R¹⁰ e R¹¹ são como definidas aqui.



ESQUEMA C

Na etapa 1 do Esquema C, o composto **n** é reagido com o composto ácido borônico de pirrol **o** para fornecer um composto substituído por pirrolila **p**. O composto **p** é em seguida hidrogenado para produzir um composto substituído por pirrolidinila **g**. O composto **g** é um composto de fórmula I de acordo com a invenção. Nas modalidades onde R⁸ é hidrogênio, técnicas de proteção e desproteção adequadas podem ser usadas com o método do Esquema C.

Detalhes mais específicos para produção dos compostos de fórmula I são descritos na seção de Exemplos abaixo.

Utilidade

Os compostos da invenção têm afinidade seletiva para receptores 5-HT, incluindo o receptor 5-HT₆ ou 5-HT_{2A}, ou ambos, e como tal espera-se que sejam úteis no tratamento de certos distúrbios do CNS tais como

5 doença de Parkinson, doença de Huntington, ansiedade, depressão, depressão maníaca, psicose, epilepsia, distúrbios obsessivos compulsivos, distúrbios de humor, enxaqueca, doença de Alzheimer (realce de memória cognitiva), distúrbios do sono, distúrbios de alimentação tais como anorexia, bulimia, e obesidade, ataques de pânico, acatisia, distúrbio de hiperatividade de

10 déficit de atenção (ADHD), distúrbio de déficit de atenção (ADD), abstinência de abuso de droga tal como cocaína, etanol, nicotina e benzodiazepínicos, esquizofrenia, e também distúrbios associados com trauma espinhal e/ou dano de cabeça tal como hidrocefalo. Espera-se também que tais compostos sejam de uso no tratamento de certos distúrbios GI (gastrointestinais) tais

15 como distúrbio do intestino funcional e síndrome do intestino irritável.

Teste

A farmacologia dos compostos desta invenção foi determinada por procedimentos reconhecidos da técnica. As técnicas *in vitro* para determinar as afinidades dos compostos teste no receptor 5-HT₆ e no receptor 5-

20 HT_{2A} em ligação de radioligante, FLIPR e ensaios funcionais são descritas abaixo.

Administração e Composição farmacêutica

A presente invenção inclui composições farmacêuticas compreendendo pelo menos um composto da presente invenção, ou um isômero

25 individual, mistura racêmica ou não-racêmica de isômeros ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável deste, juntamente com pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável, e opcionalmente outros ingredientes terapêuticos e/ou profiláticos.

Em geral, os compostos da presente invenção serão administrados em uma quantidade terapêuticamente eficaz por qualquer um dos

30 modos de administração aceitos para agentes que têm utilidades similares. Faixas de dosagem adequadas são tipicamente 1 - 500 mg diariamente, prefe-

5 rivelmente 1 - 100 mg diariamente, e mais preferivelmente 1 - 30 mg diariamente, dependendo de numerosos fatores tais como a severidade da doença a ser tratada, a idade e saúde relativa do indivíduo, a potência do composto usado, a rotina e forma de administração, a indicação para a qual a
10 administração é direcionada, e as preferências e experiência do prático médico envolvido. Alguém versado na técnica de tratamento de tais doenças será capaz, sem experimentação indevida e em confiança no conhecimento pessoal e na descrição deste Pedido, de verificar a quantidade terapêutica-mente eficaz dos compostos da presente invenção para uma determinada
15 doença.

Em geral, compostos da presente invenção serão administrados como formulações farmacêuticas incluindo aquelas adequadas para administração oral (incluindo bucal e sublingual), retal, nasal, tópica, pulmonar, vaginal, ou parenteral (incluindo intramuscular, intra-arterial, intratecal, subcutânea e intravenosa) ou em uma forma adequada para administração por inalação ou insuflação. A maneira preferida de administração é geralmente oral empregando-se um regime de dosagem diária conveniente que pode ser ajustado de acordo com o grau da doença.

Um composto ou compostos da presente invenção, juntamente com um ou mais adjuvantes, veículos, ou diluentes convencionais, podem ser empregados na forma de composições farmacêuticas e dosagens unitárias. As formas de composições farmacêuticas e dosagem unitária podem ser compreendidas de ingredientes convencionais em proporções convencionais, com ou sem princípios ou compostos ativos adicionais, e as formas de dosagem unitária podem conter qualquer quantidade eficaz adequada do ingrediente ativo comensurada com a faixa de dosagem diária pretendida ser empregada. As composições farmacêuticas podem ser empregadas como sólidos, tais como comprimidos ou cápsulas cheias, semissólidos, pós, formulações de liberação sustentada, ou líquidos tais como soluções, suspensões, emulsões, elixires, ou cápsulas cheias para uso oral; ou na forma de supositórios para administração retal ou vaginal; ou na forma de soluções injetáveis estéreis para uso parenteral. Formulações contendo cerca de um
20
25
30

(1) miligrama de ingrediente ativo ou, mais amplamente, cerca de 0,01 a cerca de cem (100) miligramas, por comprimido, são conseqüentemente formas de dosagem unitária representativas adequadas.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados em
5 uma ampla variedade de formas de dosagem de administração oral. As composições farmacêuticas e formas de dosagem podem compreender um composto ou compostos da presente invenção ou sais farmacêuticamente aceitáveis destes como o componente ativo. Os veículos farmacêuticamente aceitáveis podem ser sólidos ou líquidos. Preparações em forma sólida in-
10 cluem pós, comprimidos, pílulas, cápsulas, selos, supositórios, e grânulos dispersíveis. Um veículo sólido pode ser uma ou mais substâncias que podem também agir como diluentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubrificantes, agentes de suspensão, aglutinantes, conservantes, agentes de desintegração de comprimido, ou um material de encapsulação. Em pós, o
15 veículo geralmente é um sólido finamente dividido que é uma mistura com o componente ativo finamente dividido. Em comprimidos, o componente ativo geralmente é misturado com o veículo tendo a capacidade de ligação necessária em proporções adequadas e compactado na forma e tamanho desejados. Os pós e comprimidos preferivelmente contêm de cerca de um (1) a
20 cerca de setenta (70) por cento do composto ativo. Veículos adequados incluem porém não são limitados a carbonato de magnésio, estearato de magnésio, talco, açúcar, lactose, pectina, dextrina, amido, gelatina, traga-canto, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, uma cera de baixa fusão, manteiga de cacau, e similares. O termo "preparação" destina-se a incluir a
25 formulação do composto ativo com material de encapsulação como veículo, fornecendo uma cápsula na qual o componente ativo, com ou sem veículos, é circundado por um veículo, que está em associação com ele. Similarmen- te, selos e losangos são inclusos. Comprimidos, pós, cápsulas, pílulas, se- los, e losangos podem ser como formas sólidas adequadas para administra-
30 ção oral.

Outras formas adequadas para administração oral incluem pre-
parações em forma líquida incluindo emulsões, xaropes, elixires, soluções

4. aquosas, suspensões aquosas, ou preparações em forma sólida que se pretende que sejam convertidas concisamente antes do uso em preparações em forma líquida. Emulsões podem ser preparadas em soluções, por exemplo, em soluções de propileno glicol aquosas ou podem conter agentes emulsificantes, por exemplo, tais como lecitina, mono-oleato de sorbitano, ou acácia. Soluções aquosas podem ser preparadas dissolvendo-se o componente ativo em água e adicionando-se agentes colorantes, de sabor, estabilizantes, e espessantes adequados. Suspensões aquosas podem ser preparadas dispersando-se o componente ativo finamente dividido em água com material viscoso, tal como gomas naturais ou sintéticas, resinas, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, e outros agentes de suspensão bem conhecidos. Preparações em forma sólida incluem soluções, suspensões, e emulsões, e podem conter, além do componente ativo, agentes colorantes, de sabor, estabilizantes, tamponantes, adoçantes artificiais e naturais, dispersantes, espessantes, solubilizantes, e similares.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados para administração parenteral (por exemplo, por injeção, por exemplo injeção em bolo ou infusão contínua) e podem ser apresentados em forma de dose única em ampolas, seringas pré-carregadas, infusão de volume pequeno ou em recipientes de múltiplas doses com um conservante adicionado. As composições podem tomar tais formas como suspensões, soluções, ou emulsões em veículos oleosos ou aquosos, por exemplo soluções em polietileno glicol aquoso. Exemplos de veículos oleosos ou não-aquosos, diluentes, solventes ou veículos incluem propileno glicol, polietileno glicol, óleos vegetais (por exemplo, óleo de oliva), e ésteres orgânicos injetáveis (por exemplo, oleato de etila), e podem conter agentes de formulação tais como agentes conservantes, umectantes, emulsificantes ou de suspensão, estabilizantes e/ou dispersantes. Alternativamente, o ingrediente ativo pode ser em forma de pó, obtido por isolamento asséptico de sólido estéril ou por liofilização da solução para constituição antes do uso com um veículo adequado, por exemplo, água livre de pirogênio, estéril.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados para

administração tópica na epiderme como unguentos, cremes ou loções, ou como um emplastro transdérmico. Unguentos e cremes podem, por exemplo, ser formulados com uma base aquosa ou oleosa com a adição de agentes espessantes e/ou de gelificação adequados. Loções podem ser formula-

5 das com uma base aquosa ou oleosa e em geral também conterão um ou mais agentes emulsificantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensão, agentes espessantes, ou agentes colorantes. Formulações adequadas para administração tópica na boca incluem losangos compreendendo agentes ativos em uma base aromatizada, usualmente sa-

10 carose e acácia ou tragacanto; pastilhas compreendendo o ingrediente ativo em uma base inerte tal como gelatina e glicerina ou sacarose e acácia; e antissépticos bucais compreendendo o ingrediente ativo em um veículo líquido adequado.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados para

15 administração como supositórios. Uma cera de baixa fusão, tal como uma mistura de glicerídeos de ácido graxo ou manteiga de cacau é primeiro derretida e o componente ativo é disperso homogeneamente, por exemplo, por agitação. A mistura homogênea fundida é em seguida derramada em moldes de tamanho conveniente, deixada resfriar, e solidificar.

20 Os compostos da presente invenção podem ser formulados para administração vaginal. Pessários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou sprays contendo além do ingrediente ativo tais veículos como são conhecidos na técnica ser apropriados.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados para

25 administração nasal. As soluções ou suspensões são aplicadas diretamente à poço nasal por métodos convencionais, por exemplo, com um conta-gotas, pipeta ou spray. As formulações podem ser fornecidas em uma forma única ou de múltiplas doses. No último caso de um conta-gotas ou pipeta, isto pode ser obtido pelo paciente administrando um volume predeterminado, apropriado da solução ou suspensão. No caso de um spray, isto pode ser obtido

30 por exemplo por meio de uma bomba de spray atomizante de dosagem.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados para

administração aerosol, particularmente no trato respiratório e incluindo administração intranasal. O composto geralmente terá um tamanho de partícula pequeno por exemplo da ordem de cinco (5) microns ou menos. Um tal tamanho de partícula pode ser obtido por método conhecido na técnica, por exemplo por micronização. O ingrediente ativo é fornecido em um pacote pressurizado com um propelente adequado tal como um clorofluorocarbono (CFC), por exemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, ou diclorotetrafluoroetano, ou dióxido de carbono ou outro gás adequado. O aerosol pode convenientemente também conter um tensoativo tal como lecitina. A dose de fármaco pode ser controlada por uma válvula de dosagem. Alternativamente os ingredientes ativos podem ser fornecidos em uma forma de um pó seco, por exemplo uma mistura de pó do composto em uma base em pó adequada tal como lactose, amido, derivados de amido tais como hidroxipropilmetilcelulose e polivinilpirrolidina (PVP). O veículo em pó formará um gel na poço nasal. A composição em pó pode ser apresentada em forma de dose única por exemplo em cápsulas ou cartuchos de por exemplo, gelatina ou pacotes de empola dos quais o pó pode ser administrado por meio de um inalador.

Quando desejado, as formulações podem ser preparadas com revestimentos entéricos adaptados para administração de liberação controlada ou sustentada do ingrediente ativo. Por exemplo, os compostos da presente invenção podem ser formulados em dispositivos de liberação de fármaco transdérmicos ou subcutâneos. Estes sistemas de liberação são vantajosos quando a liberação sustentada do composto é necessária e quando a concordância do paciente com um regime de tratamento é crucial. Compostos em sistemas de liberação transdérmicos são frequentemente ligados a um suporte sólido de adesivo de pele. O composto de interesse pode também ser combinado com um realçador de penetração, por exemplo, Azone (1-dodecilazaciclo-heptan-2-ona). Sistemas de liberação sustentada são inseridos subcutaneamente na camada subdérmica por cirurgia ou injeção. Os implantes subdérmicos encapsulam o composto em uma membrana solúvel a lipídeo, por exemplo, borracha de silicone, ou um polímero biodegradável,

por exemplo, ácido polilático.

As preparações farmacêuticas são preferivelmente em formas de dosagem unitária. Em tal forma, a preparação é subdividida em doses únicas contendo quantidades apropriadas do componente ativo. A forma de dosagem unitária pode ser uma preparação empacotada, o pacote contendo quantidades distintas de preparação, tais como comprimidos empacotados, cápsulas, e pós em frasconetes ou ampolas. Também, a forma de dosagem unitária pode ser uma cápsula, comprimido, selo, ou losango propriamente dito, ou pode ser o número apropriado de qualquer um destes em forma empacotada.

Outros veículos farmacêuticos adequados e suas formulações são descritos em Remington: The Science e Practice of Pharmacy **1995**, editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19ª edição, Easton, Pennsylvania. Formulações farmacêuticas representativas contendo um composto da presente invenção são descritas nos Exemplos abaixo.

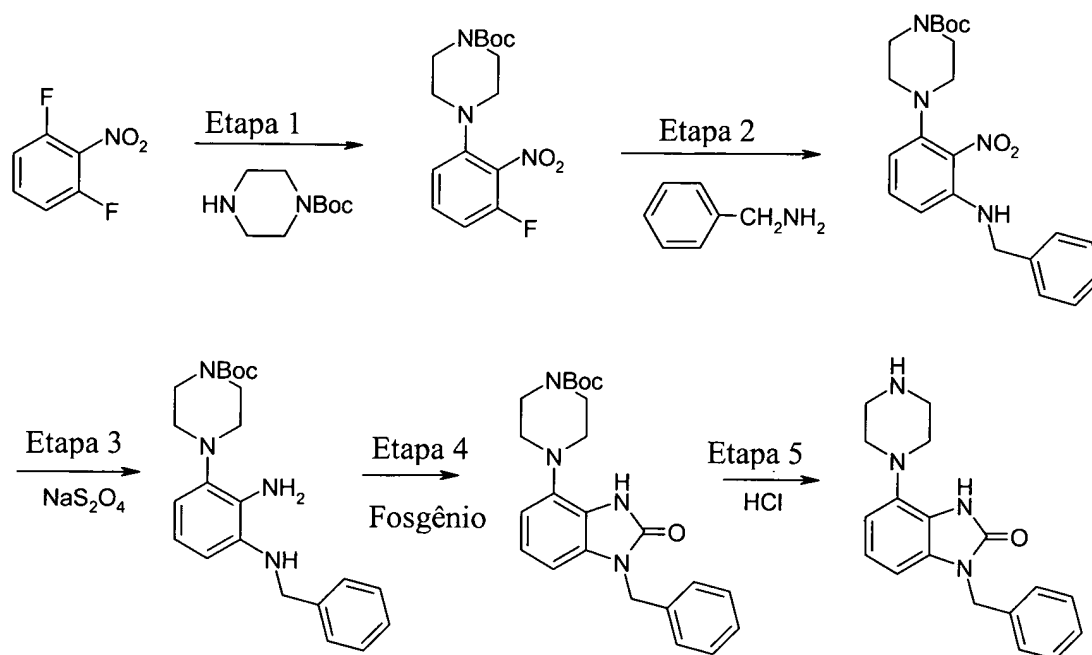
EXEMPLOS

As seguintes preparações e exemplos são fornecidos para permitir aqueles versados na técnica mais claramente entenderem e praticarem a presente invenção. Eles não devem ser considerados como limitando o escopo da invenção, porém meramente como sendo ilustrativos e representativos desta.

Exemplo 1

1-Benzil-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona

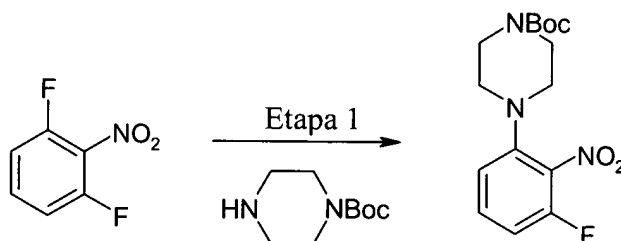
Os procedimentos sintéticos descritos neste Exemplo foram realizados de acordo com o processo mostrado no Esquema D.



ESQUEMA D

Etapa 1

Éster de terc-butila de ácido 4-(3-flúor-2-nitro-fenil)-piperazina-1-carboxílico

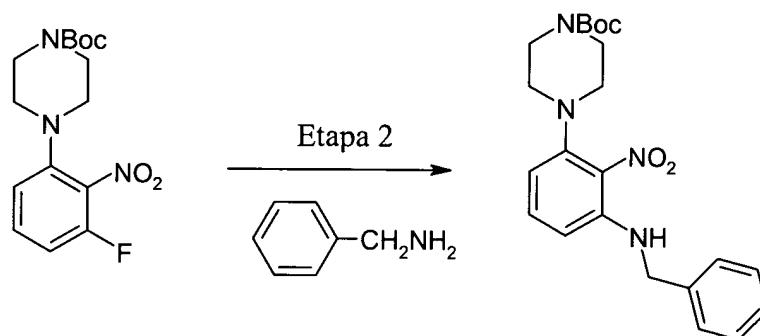


- 5 A uma solução de éster de terc-butila de ácido piperazina-1-carboxílico (0,204 g, 1,1 mmol) em 1 mL de dimetilsulfóxido foi adicionado carbonato de potássio (0,303 g, 2,2 mmols) seguido por 1,3-difluoro-2-nitrobenzeno (0,159 g, 1 mmol). A solução foi agitada 30 minutos em temperatura ambiente, e foi em seguida diluída com 50 mL de éter de etila. A fase orgânica foi lavada três vezes com 50 mL de água e uma vez com 50 mL de salmoura, seca sobre sulfato de sódio, e concentrada em vácuo para fornecer 0,314 g (0,965 mmol, 96,5%) de éster de terc-butila de ácido 4-(3-flúor-2-nitro-fenil)-piperazina-1-carboxílico como um óleo amarelo. MS: 226 (M-BOC+H)⁺.

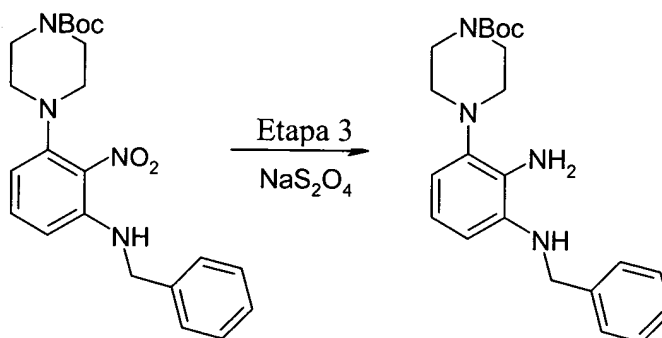
15 Etapa 2

Éster de terc-butila de ácido 4-(3-benzilamino-2-nitro-fenil)-piperazina-1-

carboxílico



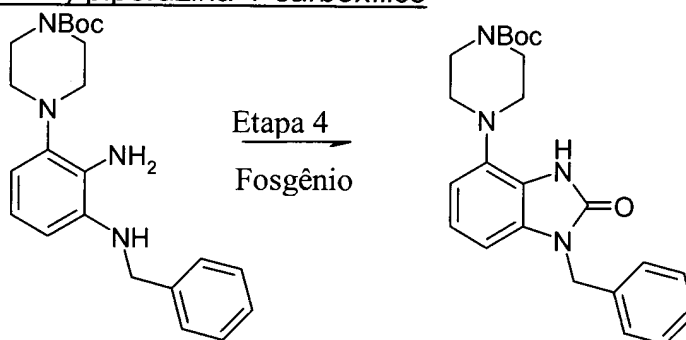
- Éster de terc-butila de ácido 4-(3-flúor-2-nitro-fenil)-piperazina-1-carboxílico (0,300 g, 0,923 mmol) e benzilamina (0,110 mL, 1,015 mmol) foram combinados em 1 mL de dimetilsulfóxido com carbonato de potássio
- 5 (0,318 g, 2,308 mmols), e a mistura de reação foi aquecida até 120°C durante 2 horas. A mistura de reação foi derramada em 100 g de água gelada e extraída duas vezes com 100 mL de acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram lavadas duas vezes com 50 mL de água, uma vez com 50 mL de salmoura, secas sobre sulfato de sódio, e concentradas em vácuo.
- 10 O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (1% a 15% de acetato de etila em hexanos) para fornecer 0,208 g (0,50 mmol, 54%) de éster de terc-butila de ácido 4-(3-benzilamino-2-nitro-fenil)-piperazina-1-carboxílico. MS: 413 (M+H)⁺.

Etapa 3Éster de terc-butila de ácido 4-(2-amino-3-benzilamino-fenil)-piperazina-1-carboxílico

Uma solução de éster de terc-butila de ácido 4-(3-benzilamino-2-nitro-fenil)-piperazina-1-carboxílico (0,200 g, 0,485 mmol) em 5 mL de etanol foi adicionada a uma solução de ditonita de sódio (0,565 g, 3,245 mmols) em 10 mL de água, e a mistura de reação foi aquecida até 100°C. A mistura foi agitada durante 5 minutos, resfriada para a temperatura ambiente, e concentrada em vácuo para remover etanol. Um sólido amarelo precipitou-se e foi filtrado e seco sob vácuo durante 18 horas para fornecer 0,173 g (0,45 mmol, 90%) de éster de terc-butila de ácido 4-(2-amino-3-benzilamino-fenil)-piperazina-1-carboxílico. MS: 383 (M+H)⁺.

Etapa 4

15 Éster de terc-butila de ácido 4-(1-benzil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-benzoimidazol-4-il)-piperazina-1-carboxílico



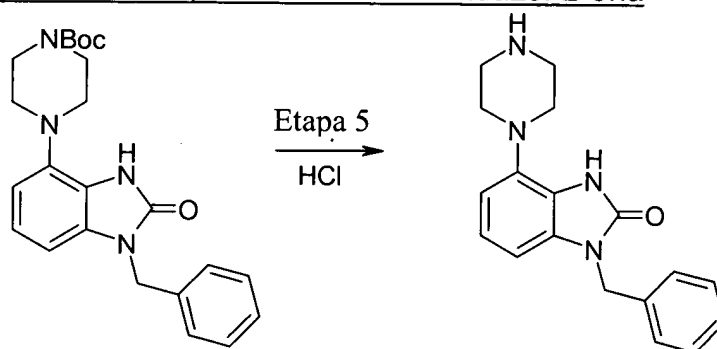
A uma solução de éster de terc-butila de ácido 4-(2-amino-3-benzilamino-fenil)-piperazina-1-carboxílico (0,176 g, 0,459 mmol) em 1 mL de diclorometano foi adicionado 1 mL de carbonato de sódio aquoso a 2M. Fosgênio (0,261 mL de uma solução a 1,93 M em tolueno, 0,504 mmol) foi adicionado em gotas à solução de agitação durante cinco minutos. A agita-

ção foi continuada durante duas horas quando um precipitado branco fino foi formado. O sólido foi filtrado e seco sob uma corrente de nitrogênio para fornecer 0,112 g de éster de terc-butila de ácido 4-(1-benzil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-benzoimidazol-4-il)-piperazina-1-carboxílico como um pó branco fino.

5 MS: 409 (M+H)⁺.

Etapa 5

1-Benzil-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona



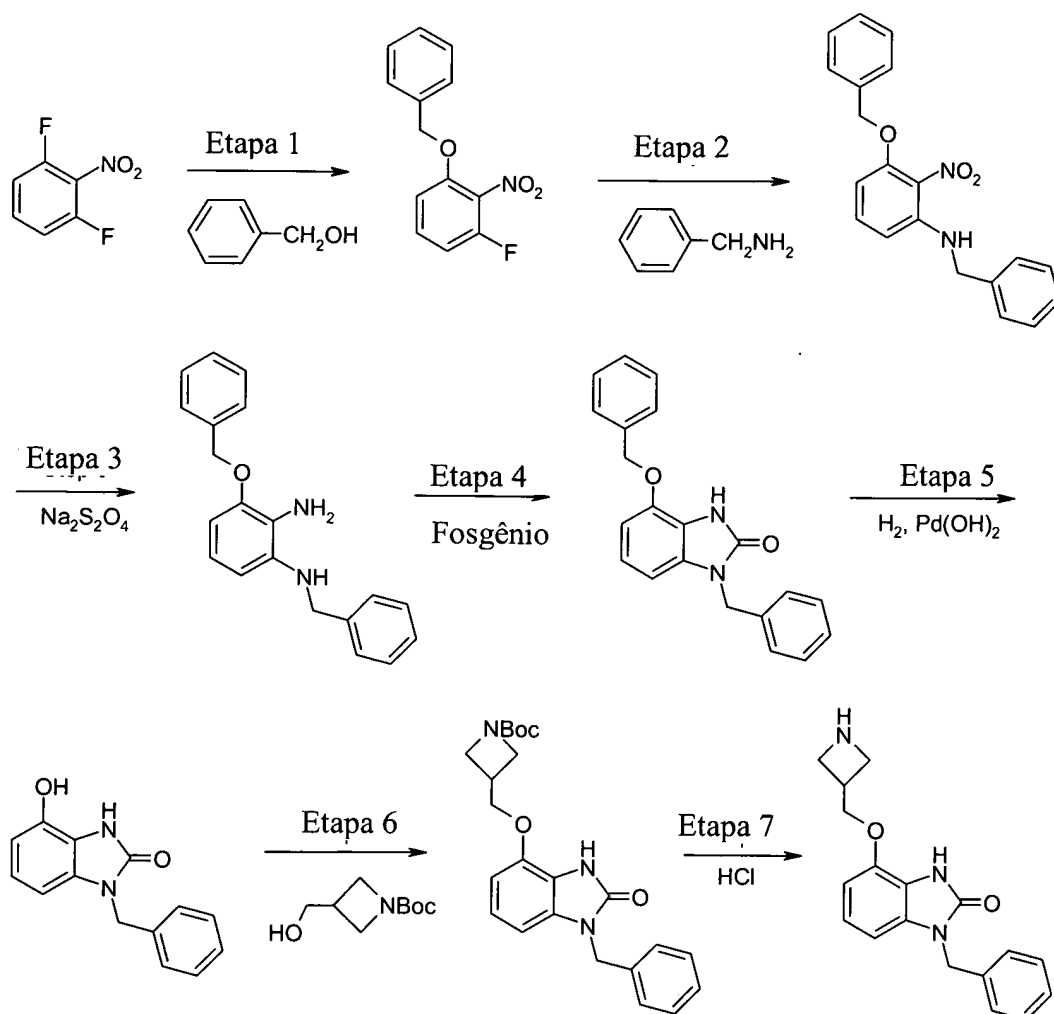
A uma solução de 0,112 g de éster de terc-butila de ácido 4-(1-benzil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-benzoimidazol-4-il)-piperazina-1-carboxílico em 15 mL de acetato de etila com 5 mL de etanol são adicionados 3 mL de cloreto de hidrogênio etanólico a 2M. A solução resultante é refluxada durante uma hora, e sob resfriamento, um sólido precipitou-se. O sólido é filtrado e seco durante a noite sob vácuo para fornecer 82 mg de cloridrato de 1-benzil-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona. MS: 309 (M+H)⁺.

15 Similarmente preparado, porém empregando-se 1-metilpiperazina na etapa 1 no lugar de éster de terc-butila de ácido piperazina-1-carboxílico, e omitindo-se a etapa 5, foi 1-Benzil-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona. MS: 323 (M+H)⁺.

20 Exemplo 2

4-(Azetidín-3-ilmetóxi)-1-benzil-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona

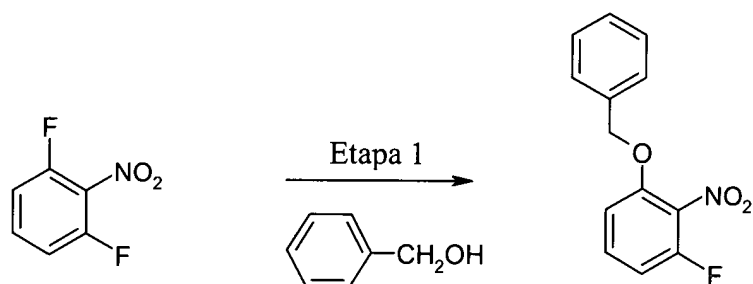
Os procedimentos sintéticos descritos neste Exemplo foram realizados de acordo com o processo mostrado no Esquema E.



ESQUEMA E

Etapa 1

1-Benzilóxi-3-flúor-2-nitro-benzeno



5

A uma suspensão de hidreto de sódio (1,522 g, 38,06 mmols) em DMF anidro (150 mL) em temperatura ambiente foi adicionado álcool de benzila (3,44 mL, 33,3 mmols) em gotas durante 10 minutos, e a agitação foi continuada durante mais 10 minutos. 2,6-Difluoronitrobenzeno (5,046 g, 31,72 mmols) foi adicionado à mistura de reação em uma porção. A mistura

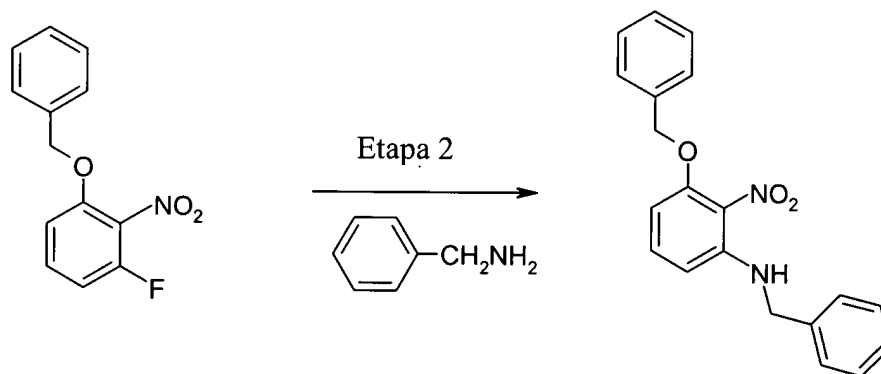
10

de reação foi agitada durante uma hora, e 100 mL de água e 100 mL de acetato de etila foram adicionados. As camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com 75 mL de acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 100 mL de água e 100 mL de salmoura, secas sobre sulfato de sódio e concentradas em vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia instantânea (6% a 35% de acetato de etila em hexanos) para fornecer 6,818 g (27,6 mmols, 87%) de 1-benzilóxi-3-flúor-2-nitro-benzeno como um óleo amarelo. MS: 248 (M+H)⁺.

Também preparado de uma maneira similar empregando-se éster de terc-butila de ácido (2-hidróxi-etil)-metil-carbâmico no lugar de álcool de benzila foi éster de terc-butila de ácido [2-(3-Flúor-2-nitro-fenóxi)-etil]-metil-carbâmico. MS: 215 (M-BOC+H)⁺.

Etapa 2

Benzil-(3-benzilóxi-2-nitro-fenil)-amina



Carbonato de potássio (5,71 g, 41,4 mmols) foi adicionado a uma solução de 1-benzilóxi-3-flúor-2-nitro-benzeno (6,818 g, 27,6 mmols) e benzilamina (3,32 mL, 30,34 mmols) em tetra-hidrofurano, e a suspensão resultante foi aquecida até 110°C durante 2 horas. Após resfriamento para a temperatura ambiente, a mistura foi derramada em 1 L de água gelada e extraída duas vezes com 150 mL de acetato de etila e duas vezes com 75 mL de diclorometano. As frações orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio e concentradas em vácuo na presença de 25 g de sílica-gel. A sílica-gel pré-carregada foi submetida a cromatografia instantânea (8% a 35% de acetato de etila em hexanos) para fornecer 8,118 g (24,28 mmols, 88%) de benzil-(3-benzilóxi-2-nitro-fenil)-amina como um sólido laranja. MS:

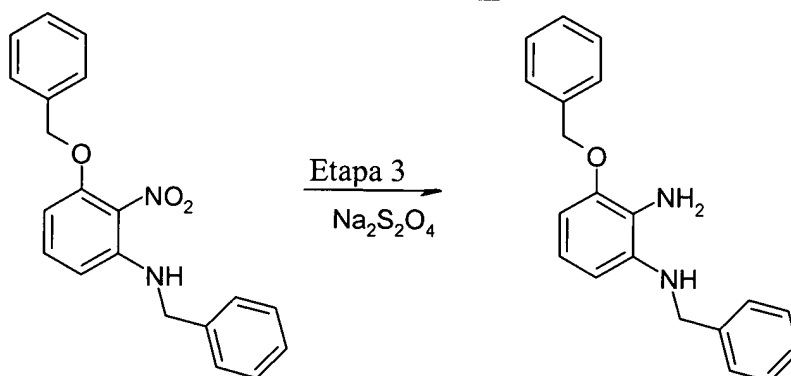
335 (M+H)⁺.

Também preparado de um modo similar iniciando com éster de terc-butila de ácido [2-(3-flúor-2-nitro-fenóxi)-etil]-metil-carbâmico foi éster de terc-butila de ácido [2-(3-benzilamino-2-nitro-fenóxi)-etil]-metil-carbâmico.

5 MS: 302 (M-BOC+H)⁺.

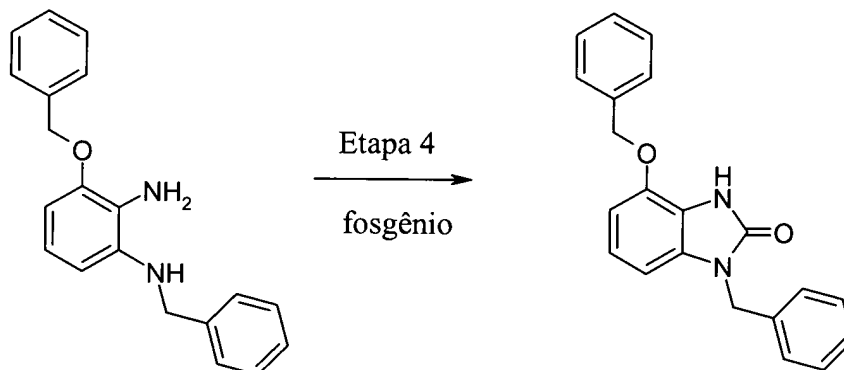
Etapa 3

N*1*-Benzil-3-benzilóxi-benzeno-1,2-diamina



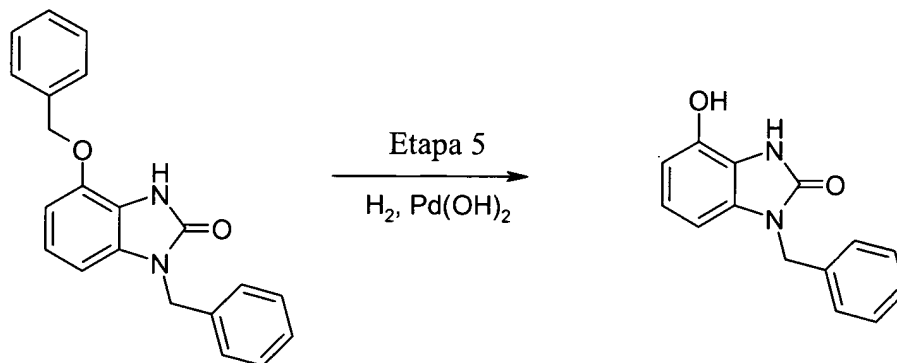
Uma solução de benzil-(3-benzilóxi-2-nitro-fenil)-amina (8,116 g, 24,3 mmols) em 500 mL de etanol foi adicionada a uma solução de tiosulfeto de sódio (29,0 g, 162,8 g.) em 350 mL de água a 100°C ao mesmo tempo que agitando. A mistura de reação foi aquecida durante 30 minutos nesta temperatura, e em seguida resfriada e concentrada em vácuo. O sólido não esbranquiçado que precipitou-se foi filtrado e seco durante a noite sob uma corrente de nitrogênio para fornecer 6,77 g (22,24 mmols, 91,5%) de N*1*-Benzil-3-benzilóxi-benzeno-1,2-diamina. MS: 305 (M+H)⁺.

Preparado de um modo similar, iniciando com éster de terc-butila de ácido [2-(3-benzilamino-2-nitro-fenóxi)-etil]-metil-carbâmico, foi éster de terc-butila de ácido [2-(2-amino-3-benzilamino-fenóxi)-etil]-metil-carbâmico. MS: 372 (M+H)⁺.

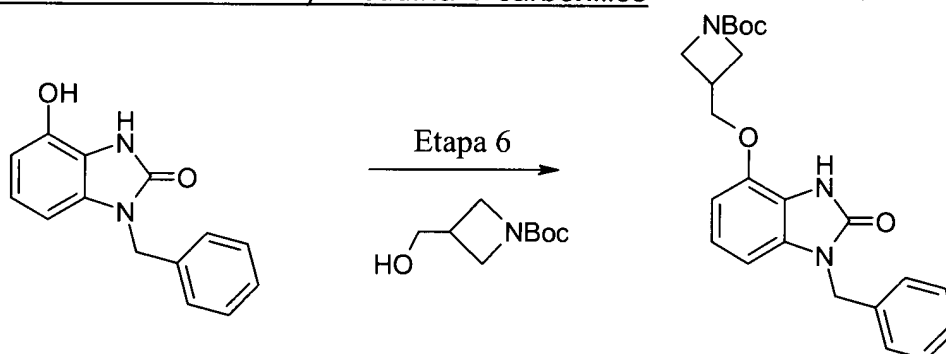
Etapa 41-Benzil-4-benzilóxi-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona

A uma solução de N¹-Benzil-3-benzilóxi-benzeno-1,2-diamina (4,60 g, 15,11 mmols) em 100 mL de diclorometano a 0°C foi adicionada trietilamina (4,201 mL, 30,22 mmols) seguida por adição em porções de trifosgênio (1,57 g, 5,29 mmols). A solução resultante foi agitada durante 2 horas a 0°C. A mistura de reação foi deixada aquecer para a temperatura ambiente e foi em seguida adicionada a 200 mL de água. A fase orgânica foi separada, lavada com 100 mL de HCl aquoso a 10%, 100 mL de bicarbonato de sódio aquoso saturado, e 100 mL de salmoura, seca sobre sulfato de sódio, e concentrada em vácuo para fornecer 4,60 g (13,92 mmols, 92%) de 1-benzil-4-benzilóxi-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona como um sólido castanho. MS: 331 (M+H)⁺.

Preparado de um modo similar, iniciando com éster de terc-butila de ácido [2-(2-Amino-3-benzilamino-fenóxi)-etil]-metil-carbâmico, foi éster de terc-butila de ácido [2-(1-Benzil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-benzoimidazol-4-ilóxi)-etil]-metil-carbâmico. MS: 398 (M+H)⁺.

Etapa 51-Benzil-4-hidróxi-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona

A uma solução de 1-benzil-4-benzilóxi-1,3-di-hidro-
 5 benzoimidazol-2-ona (0,875 g, 2,64 mmols) em 100 mL de 1:1 de acetato de
 etila:THF foi adicionado hidróxido de paládio (0,270 mg, 1,923 mmol). A mis-
 tura de reação foi purgada com gás hidrogênio em 1 atm., deixada agitar em
 temperatura ambiente durante 2 horas, e em seguida filtrada através de celi-
 te. O filtrado foi concentrado em vácuo para fornecer 640 mg (2,64 mmols,
 10 quantitativo) de 1-benzil-4-hidróxi-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona como um
 sólido branco. MS: 241 (M+H)⁺.

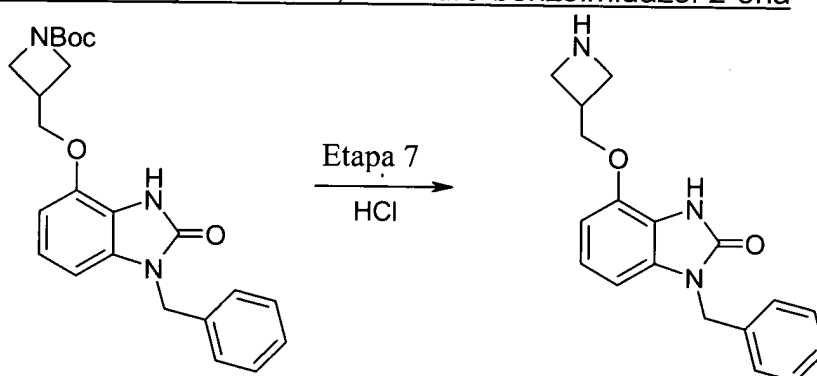
Etapa 6Éster de terc-butila de ácido 3-(1-benzil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-
benzoimidazol-4-iloximetil)-azetidina-1-carboxílico

15 A uma solução de 1-benzil-4-hidróxi-1,3-di-hidro-benzoimidazol-
 2-ona (0,100 g, 0,417 mmol) e éster de terc-butila de ácido 3-hidroximetil-
 azetidina-1-carboxílico (0,078 g, 0,417 mmol) em 0,5 mL de THF anidro sob
 nitrogênio foram adicionados trifenilfosfina (0,109 g, 0,417 mmol) e azodicar-
 boxilato de si-isopropila (0,082 mL, 0,417 mmol) em gotas. A mistura de rea-
 20 ção foi agitada durante 24 h, concentrada em vácuo, e purificada por TLC

preparativa (3% de metanol em diclorometano) para fornecer 57 mg (0,14 mmol, 33,6%) de éster de terc-butila de ácido 3-(1-benzil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-benzoimidazol-4-iloximetil)-azetidina-1-carboxílico como um óleo claro. MS: 410 (M+H)⁺.

5 Etapa 7

4-(Azetidín-3-ilmetóxi)-1-benzil-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona



57 mg de éster de terc-butila de ácido 3-(1-benzil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-benzoimidazol-4-iloximetil)-azetidina-1-carboxílico (0,14 mmol) foram dissolvidos em 0,5 mL de etanol e combinados com 0,5 mL de cloreto de hidrogênio etanólico a 2N e refluxados durante 30 minutos. O sólido branco que precipitou-se sob resfriamento é filtrado e seco sob vácuo durante 18 horas para fornecer 23 mg de cloridrato de 4-(azetidín-3-ilmetóxi)-1-benzil-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona como um sólido branco. ponto de fusão: 210,0 - 216,6 °C. MS: 310 (M+H)⁺.

15 Os seguintes compostos foram preparados de um modo similar empregando-se o álcool de amino apropriado ou álcool de amino protegido por N-BOC:

1-Benzil-4-(3-dimetilamino-propóxi)-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona, ponto de fusão: 186,5 - 189,5 °C (Sal de HCl). MS: 326 (M+H)⁺;

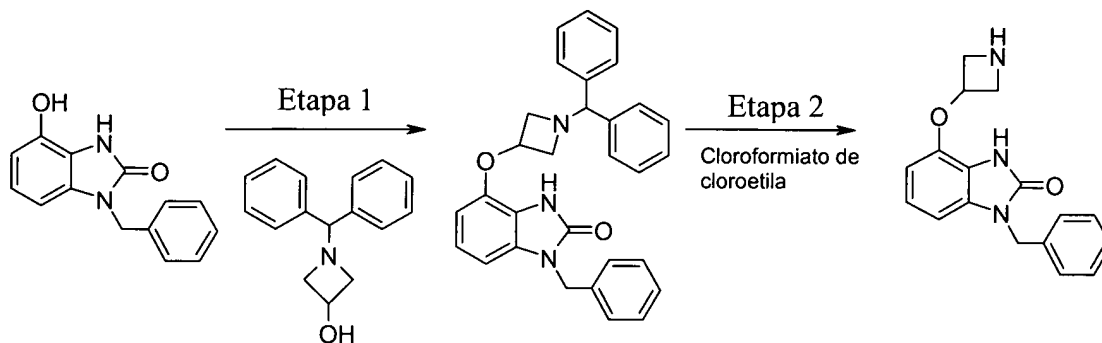
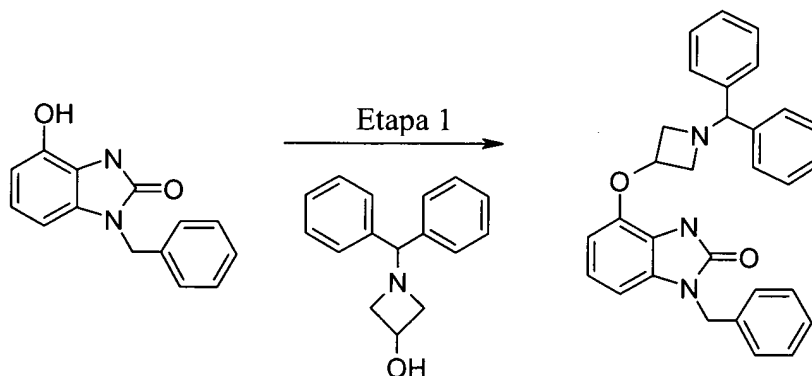
20 1-Benzil-4-(pirrolidin-3-ilmetóxi)-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona (racêmico), ponto de fusão: 226,0 - 228,9 °C (Sal de HCl). MS: 324 (M+H)⁺;

1-Benzil-4-(piperidin-4-ilóxi)-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona, ponto de fusão: 260,9 - 263,3 °C (Sal de HCl). MS: 324 (M+H)⁺; e

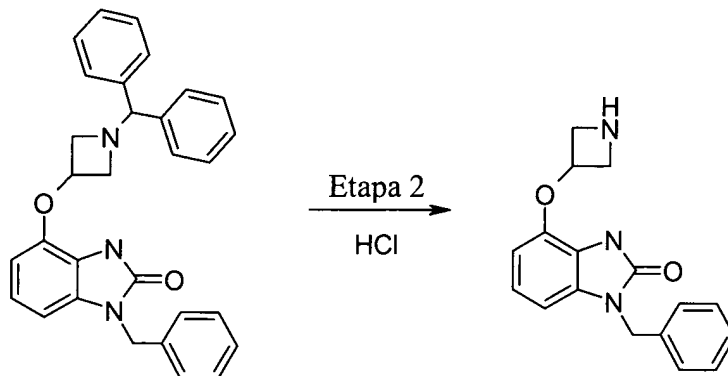
25 (R)-1-Benzil-4-(pirrolidin-2-ilmetóxi)-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona, ponto de fusão: 239,5 - 241,8 °C (Sal de HCl). MS: 324 (M+H)⁺.

Exemplo 34-(Azetidin-3-ilóxi)-1-benzil-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona

Os procedimentos sintéticos descritos neste Exemplo foram realizados de acordo com o processo mostrado no Esquema F.

ESQUEMA F5 Etapa 14-(1-Benzidril-azetidin-3-ilóxi)-1-benzil-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona

A uma suspensão de 1-benzil-4-hidróxi-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona (0,104 g, 0,433 mmol) e 1-benzidril-azetidin-3-ol (0,114 g, 0,477 mmol) em 0,5 mL de THF anidro foram adicionados fosfina de trifenila (0,125 g, 0,477 mmol) e azodicarboxilato de si-isopropila (0,093 mL, 0,477 mmol). A mistura de reação foi refluxada durante 2 horas, em seguida concentrada em vácuo e purificada por TLC preparativa (2% de metanol em diclorometano) para fornecer 78 mg (0,17 mmol, 39,5%) de 4-(1-benzidril-azetidin-3-ilóxi)-1-benzil-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona como um vidro amarelo. MS: 462 (M+H)⁺.

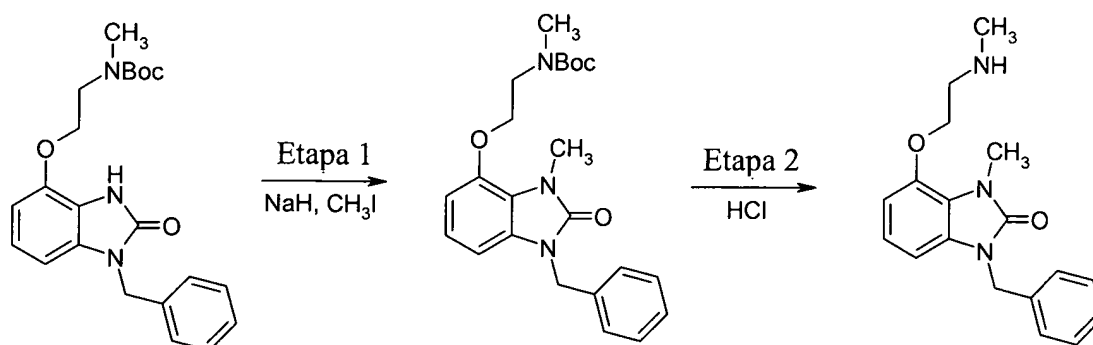
Etapa 24-(Azetidín-3-ilóxi)-1-benzil-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona

4-(1-Benzil-azetidín-3-ilóxi)-1-benzil-1,3-di-hidro-

benzoimidazol-2-ona (78 mg , 0,17 mmol) foi dissolvido em 0,33 mL de dicloroetano e resfriado para 0°C sob nitrogênio. Cloroformiato de α -cloroetila (0,018 mL, 0,164 mmol) foi adicionado em gotas, e a solução foi refluxada durante 2 horas, concentrada em vácuo, e dissolvida em 20 mL de metanol. A solução foi refluxada durante uma hora, concentrada em vácuo e dissolvida em 75 mL de diclorometano, e a solução resultante foi lavada com 75 mL de carbonato de potássio aquoso a 2M e 75 mL de água. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, concentrada em vácuo e purificada por cromatografia instantânea (3% de metanol em diclorometano) para fornecer 42 mg (0,14 mmol, 82%) de 4-(azetidín-3-ilóxi)-1-benzil-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona como um óleo claro. MS: 296 (M+H)⁺. O sal de cloridrato correspondente, preparado por recristalização de EtOH/HCl, forneceu um ponto de fusão de 181,0 - 184,0 °C.

Exemplo 41-Benzil-3-metil-4-(2-metilamino-etóxi)-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona

Os procedimentos sintéticos descritos neste Exemplo foram realizados de acordo com o processo mostrado no Esquema G.

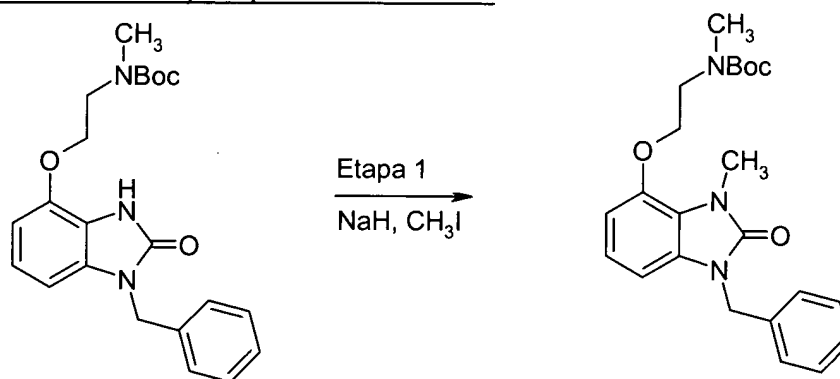


ESQUEMA G

Etapa 1

Éster de terc-butila de ácido [2-(1-benzil-3-metil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-benzoimidazol-4-ilóxi)-etil]-metil-carbâmico

5



O éster de terc-butila de ácido [2-(1-benzil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-benzoimidazol-4-ilóxi)-etil]-metil-carbâmico empregado neste exemplo foi preparado empregando-se o procedimento das etapas 1 - 4 do Exemplo 2, porém substituindo álcool de benzila na etapa 1 com éster de terc-butila de ácido (2-hidróxi-etil)-metil-carbâmico.

10

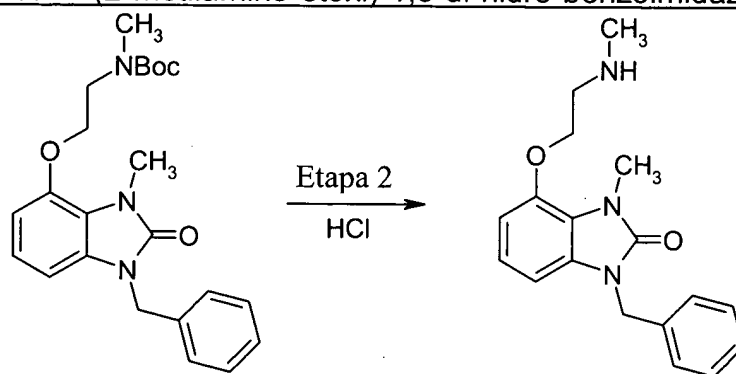
A uma solução de éster de terc-butila de ácido [2-(1-benzil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-benzoimidazol-4-ilóxi)-etil]-metil-carbâmico (0,100 g, 0,252 mmol) em 2 mL de N,N-dimetilformamida anidrosa foi adicionado hidreto de sódio (11 mg de uma dispersão a 60% em óleo mineral) sob nitrogênio. A suspensão foi agitada em temperatura ambiente durante dez minutos e em seguida iodeto de metila (0,018 mL, 0,277 mmol) foi adicionado em uma porção. A agitação foi continuada durante uma hora e a mistura de reação foi adicionada a 150 mL de água, e extraída duas vezes com 75 mL de acetato de etila. A fração orgânica combinada foi lavada com 100 mL de

15

salmoura, seca sobre sulfato de sódio e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (18% a 28% de acetato de etila em hexano) para fornecer 92 mg (0,223 mmol, 88,5%) de éster de terc-butila de ácido [2-(1-benzil-3-metil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-benzoimidazol-4-ilóxi)-etil]-metil-carbâmico como um óleo claro. MS: 412 (M+H)⁺.

Etapa 2

1-Benzil-3-metil-4-(2-metilamino-etóxi)-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona



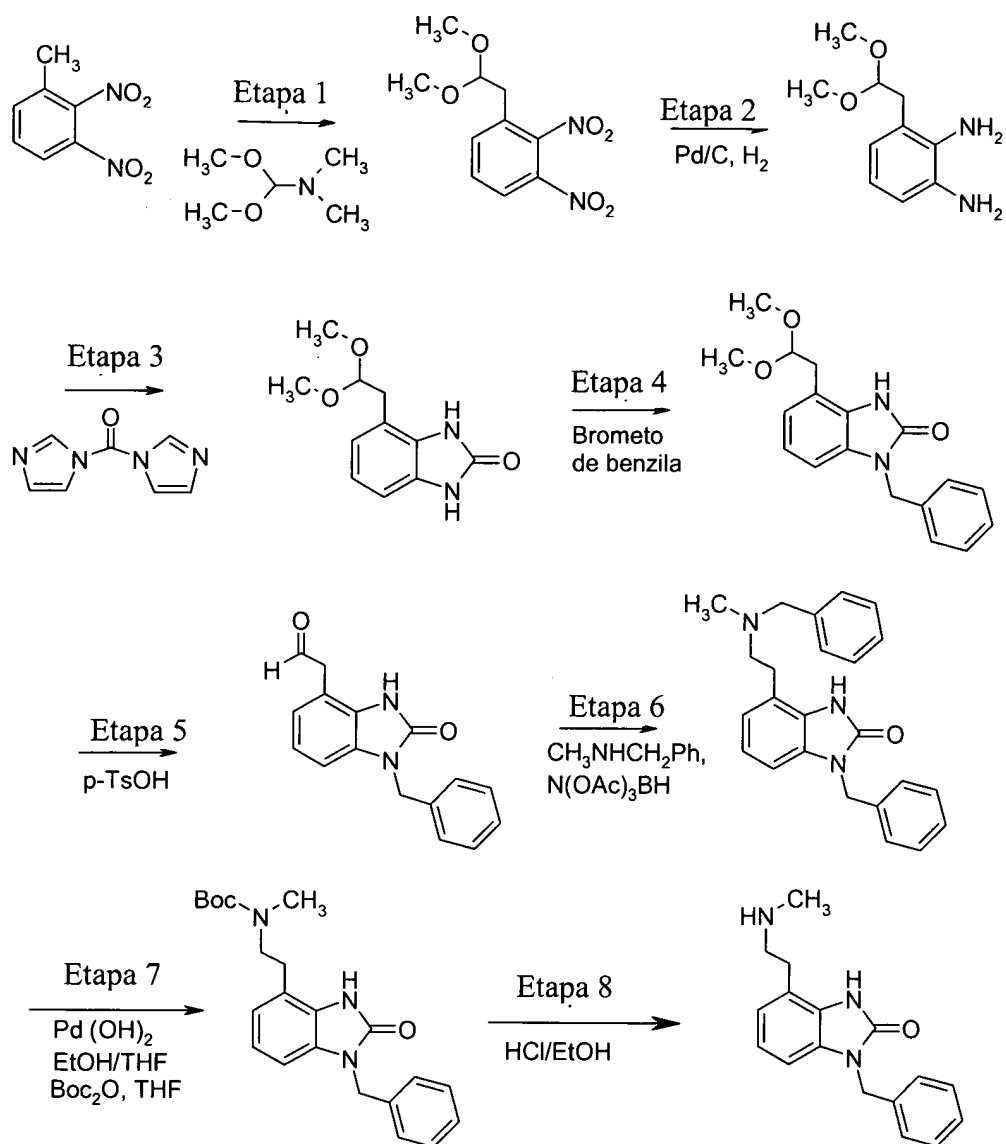
Éster de terc-butila de ácido [2-(1-Benzil-3-metil-2-oxo-2,3-di-
10 hidro-1H-benzoimidazol-4-ilóxi)-etil]-metil-carbâmico (92 mg, 0,223 mmol) foi dissolvido em 1 mL de etanol e combinado com 0,5 mL de HCl etanólico a 2N, e a solução resultante foi refluxada 30 minutos. Sob resfriamento, um precipitado branco foi observado. O sólido foi filtrado e seco durante 18 horas sob vácuo para fornecer 47 mg de cloridrato de 1-benzil-3-metil-4-(2-
15 metilamino-etóxi)-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona. Ponto de fusão: 203,8 - 205,1 °C. MS: 312 (M+H)⁺.

Similarmente preparado pelo procedimento acima porém omitindo a etapa um, foi 1-Benzil-4-(2-metilamino-etóxi)-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona. Ponto de fusão: 188,7 - 191,3 °C (Sal de HCl), MS:
20 298 (M+H)⁺.

Exemplo 5

1-Benzil-4-(2-metilamino-etil)-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona

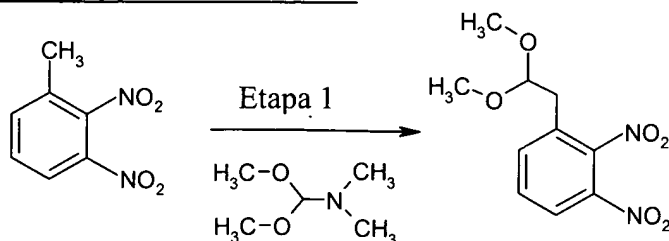
Os procedimentos sintéticos descritos neste Exemplo foram realizados de acordo com o processo mostrado no Esquema H.



ESQUEMA H

Etapa 1

1-(2,2-Dimetóxi-etil)-2,3-dinitro-benzeno

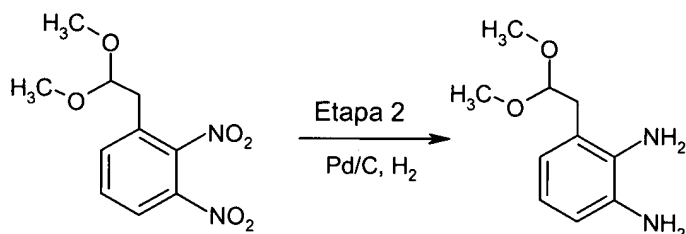


- 5 A uma solução de 2,3-dinitrotolueno (3,02 g, 16,6 mmols) em 25 mL de DMF foi adicionado dimetilacetal de dimetilformamida (6,0 mL, 5,4 g, 45 mmols), e a solução foi trazida para 140° C e agitada durante 16 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer uma massa sólida

vermelho-escuro. Esta enamina bruto foi dissolvida em 40 mL de MeOH e 4,0 mL de clorotrimetilsilano (3,4 g, 31,7 mmols) foram adicionados. A solução foi trazida até o refluxo e agitada durante 16 horas em refluxo. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o material bruto cromatografado diretamente para fornecer o 1-(2,2-dimetóxi-etil)-2,3-dinitro-benzeno (1,85 g, 44%). ^1H RMN (CDCl_3) δ 2,96 (2H, d, $J = 5,2$ Hz), 3,35 (6H, s), 4,49 (1H, t, $J = 5,2$ Hz), 7,60 (t aparente, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,76 (d, 1H, $J = 6,5$ Hz), 8,05 (dd, 1H, $J = 1,3, 8,0$).

Etapa 2

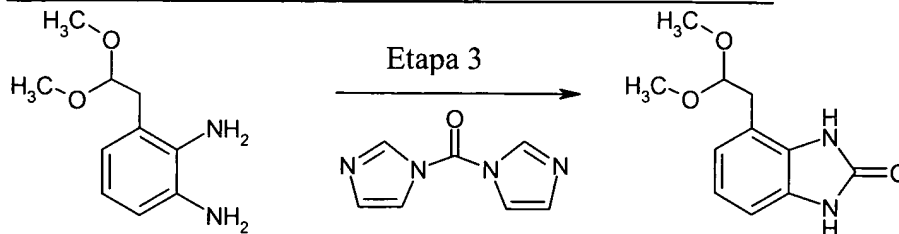
10 3-(2,2-Dimetóxi-etil)-benzeno-1,2-diamina



1-(2,2-Dimetóxi-etil)-2,3-dinitro-benzeno (1,85g, 7,19 mmols) foi dissolvido em 20 mL de MeOH e 90 mg de Pd/C a 10% em peso foram adicionados. Esta mistura foi agitada sob 1 atmosfera de H_2 durante 14 horas em temperatura ambiente. A mistura foi filtrada sobre celite e purificada por cromatografia para fornecer 3-(2,2-dimetóxi-etil)-benzeno-1,2-diamina (1,04 g, 73%). ^1H RMN (CDCl_3) δ 2,87 (2H, d, $J = 5,3$ Hz), 3,37 (6H, s), 4,50 (1H, t, $J = 5,3$ Hz), 7,60 (6,62-6,66, m, 3H).

Etapa 3

20 4-(2,2-Dimetóxi-etil)-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona

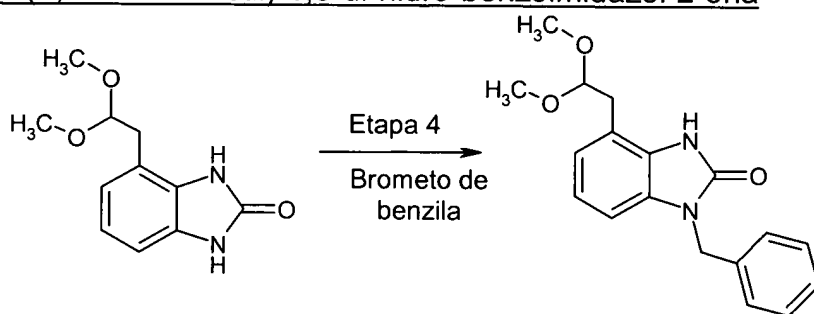


3-(2,2-Dimetóxi-etil)-benzeno-1,2-diamina (1,03 g, 5,26 mmols) foi dissolvido em THF e carbonildi-imidazol (935 mg, 5,77 mmols) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. O solvente foi removido e o material bruto cromatografado para fornecer 4-(2,2-

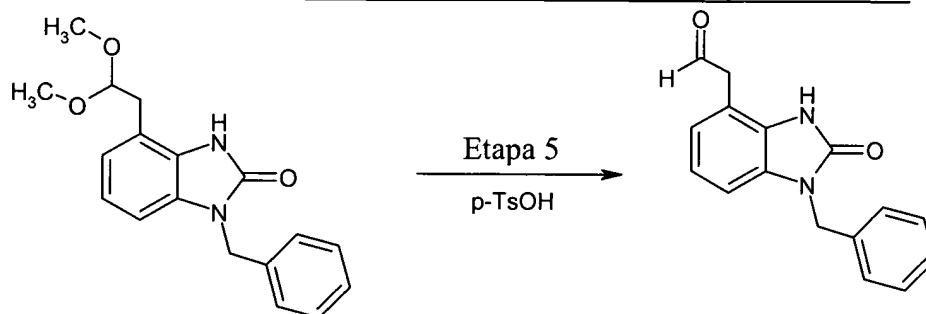
dimetóxi-etil)-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona como um sólido incolor (440 mg, 38%). ^1H RMN (CDCl_3) δ 3,03 (2H, d, $J = 5,2$ Hz), 3,40 (6H, s), 4,58 (1H, t, $J = 5,2$ Hz), 6,86 - 6,89 (m, 1H), 6,96 - 7,02 (m, 2H), 9,29 (br s, 1H), 10,28 (br s, 1H). MS: 221 (M-H).

5 Etapa 4

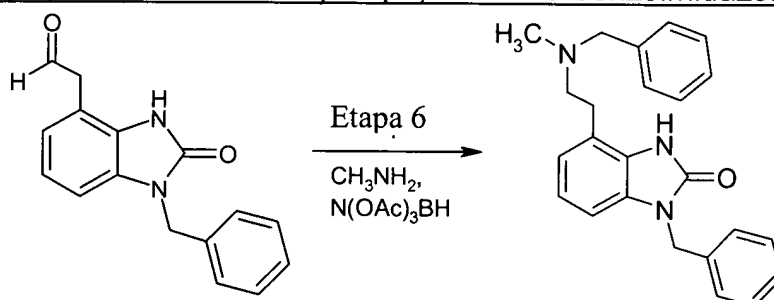
1-Benzil-4-(2,2-dimetóxi-etil)-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona



4-(2,2-Dimetóxi-etil)-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona (435 mg, 1,96 mmol) foi dissolvido juntamente com brometo de benzila (335 mg, 1,96 mmol) em 10 mL de DMF anidro. *Terc*-butóxido de potássio (1,0 M em THF, 2,2 mL, 2,2 mmols) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 90 minutos e em seguida dividida entre éter e água. A fase orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre Na_2SO_4 . Após filtração e remoção do solvente sob pressão reduzida, o material bruto foi cromatografado para fornecer 1-benzil-4-(2,2-dimetóxi-etil)-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona (100 mg, 16%). ^1H RMN (CDCl_3) δ 3,00 (2H, d, $J = 5,0$ Hz), 3,40 (6H, s), 4,55 (1H, t, $J = 5,0$ Hz), 6,75 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 6,84 - 6,95 (m, 2H), 7,23 - 7,35 (m, 5H), 8,95 (br s, 1H). ^{13}C (CDCl_3) δ 36,9, 44,9, 54,4, 105,6, 107,5, 118,8, 121,7, 124,0, 127,9, 128,0, 129,1, 129,2, 130,8, 136,7.

Etapa 5(1-Benzil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-benzoimidazol-4-il)-acetaldeído(1-Benzil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-benzoimidazol-4-il)-acetaldeído

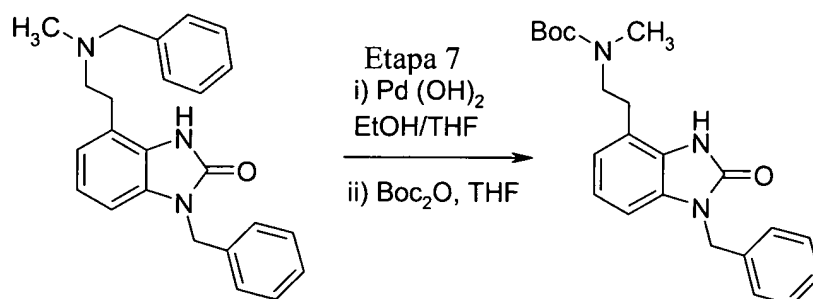
- 5 (90 mg, 0,29 mmol) foi dissolvido em acetona e ácido *p*-toluenossulfônico (10 mg) foi adicionado. A mistura foi agitada durante 2 horas e em seguida dividida entre acetato de etila e água. Após lavagem com bicarbonato de sódio saturado, água, e salmoura, a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 , filtrada, e concentrada para fornecer 1-benzil-4-(2-hidróxi-etil)-1,3-di-
- 10 hidro-benzoimidazol-2-ona (80 mg, quant). ^1H RMN (CDCl_3) δ 3,84 (d, 2H, $J = 2,1\text{Hz}$), 5,06 (s, 2H), 6,80 - 7,02 (M, 3H), 7,20 - 7,33 (m, 5H), 9,78 (t, 1H, $J = 2,0\text{ Hz}$), 10,7 (br s, 1H). MS: 265 (M-H).

Etapa 61-Benzil-4-[2-(benzil-metil-amino)-etil]-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona

- 15 A uma solução de 1-benzil-4-(2-hidróxi-etil)-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona (53 mg) e benzilmetilamina (29 mg) em 1,0 mL de cloreto de metileno foi adicionado boroidreto de triacetóxi de sódio (51 mg). Após uma hora, a reação foi saciada com água, e dividida com cloreto de metileno. O material bruto foi lavado com salmoura, seco com sulfato de sódio e
- 20 concentrado para fornecer 79 mg de 1-benzil-4-[2-(benzil-metil-amino)-etil]-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona. MS: 372 (M+H).

Etapa 6

Éster de terc-butila de ácido [2-(1-benzil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-benzoimidazol-4-il)-etil]-metil-carbâmico

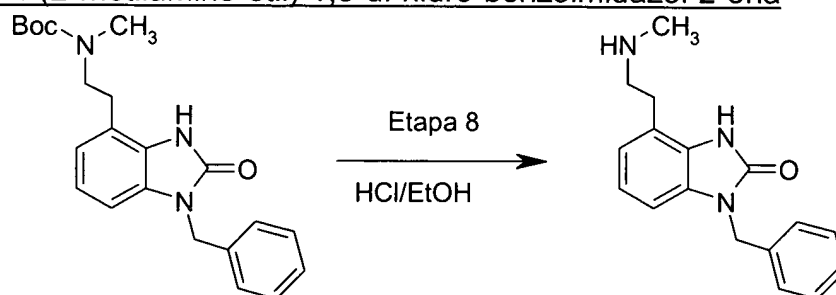


1-Benzil-4-[2-(benzil-metil-amino)-etil]-1,3-di-hidro-

benzoimidazol-2-ona (79 mg) foi dissolvido em 3 mL de uma mistura de 1:1 de tetra-hidrofurano e etanol e em seguida Pd(OH)₂ foi adicionado. A mistura foi agitada sob 310,3 Kpa (45 psi) de H₂ durante 24 horas antes da filtração do catalisador e remoção do solvente. O material bruto foi redissolvido em 2 mL de tetra-hidrofurano e dicarbonato de di-terc-butila (131 mg) foi adicionado. Após 16 horas, a reação foi purificada diretamente por cromatografia para fornecer 31 mg de éster de terc-butila de ácido [2-(1-benzil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-benzoimidazol-4-il)-etil]-metil-carbâmico, MS: 382 (M+H)⁺.

Etapa 7

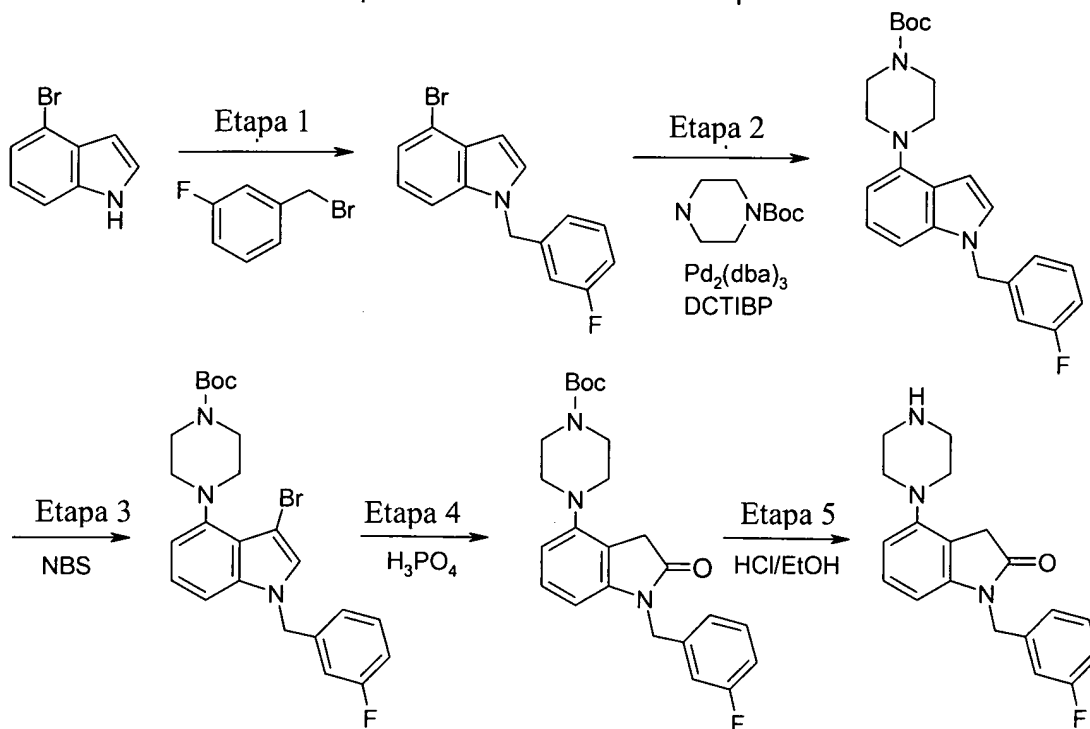
1-Benzil-4-(2-metilamino-etil)-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona



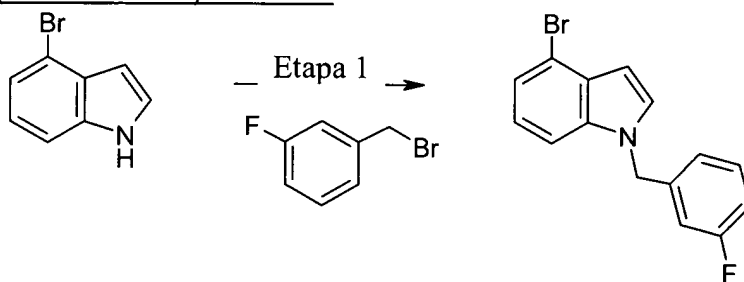
- 5 Éster de terc-butila de ácido [2-(1-benzil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-benzoimidazol-4-il)-etil]-metil-carbâmico (31mg) foi dissolvido em 2,0 mL de tetra-hidrofurano e 100 uL de HCl/EtOH a 2,0 N foram adicionados. A solução foi aquecida em um banho de vapor durante 30 minutos e em seguida após resfriamento, éter de dietila foi lentamente adicionado para produzir 10
- 10 mg de sal de cloridrato de 1-benzil-4-(2-metilamino-etil)-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona como um pó incolor. MS: 282 (M+H)⁺.

Exemplo 6**1-(3-Flúor-benzil)-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-indol-2-ona**

Os procedimentos sintéticos descritos neste Exemplo foram realizados de acordo com o processo mostrado no Esquema I.



5

ESQUEMA I**Etapa 1****4-Bromo-1-(3-flúor-benzil)-1H-indol**

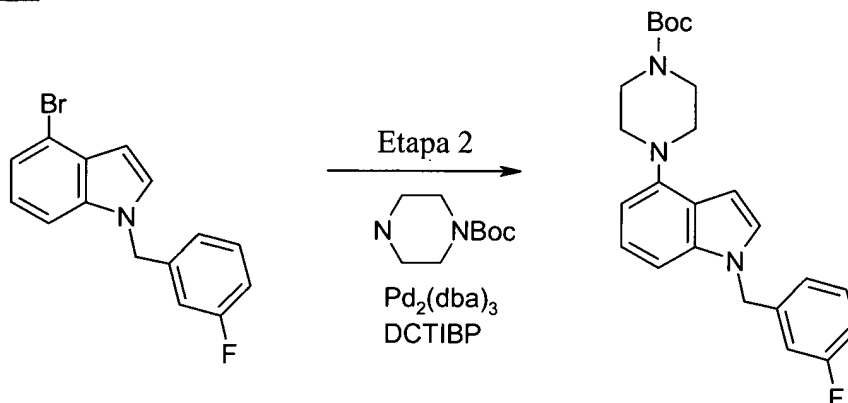
Uma solução de 4-bromoindol (3,91g) em 25 mL de EtOH foi agitada com KOH (924 mg) durante uma hora. O solvente foi removido sob pressão reduzida e substituído com 75 mL de acetona. A esta solução foi adicionado 3-fluorobenzilbrometo, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos antes do saciamento com água. Acetato de etila foi adicionado e as camadas separadas. Após secagem com sulfato de sódio, a fase orgânica foi concentrada e 4-bromo-1-(3-flúor-benzil)-1H-indol

15

(4,12 g) foi isolado por cromatografia de coluna. MS: 305 (M+H)⁺.

Etapa 2

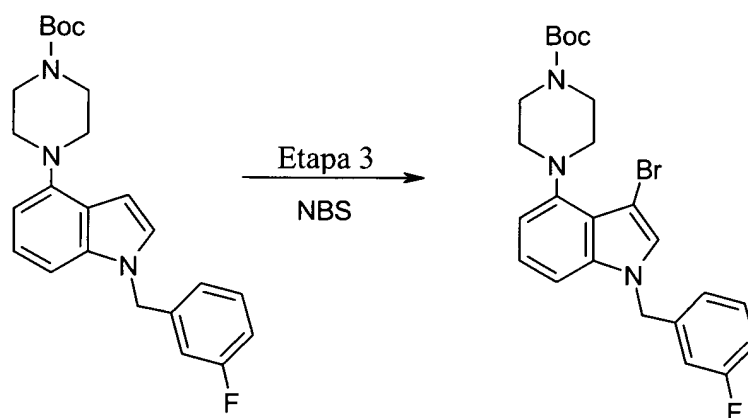
Éster de terc-butila de ácido 4-[1-(3-flúor-benzil)-1H-indol-4-il]-piperazina-1-carboxílico



- 5 A uma solução de 4-bromo-1-(3-flúor-benzil)-1H-indol (750 mg, 25 mmols) em *terc*-butanol foram adicionados Boc-piperidina (470 mg, 26 mmols), diciclo-hexil-(2',4',6'-tri-isopropil-bifenil-2-il)-fosfano (60 mg), carbonato de potássio (862 mg), e tris(dibenzilideneacetona)dipaládio (23 mg). A mistura foi aquecida até o refluxo e agitada durante 14 horas. A reação foi
- 10 resfriada e saciada por adição de água, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas, e evaporadas até a *secura*. O material bruto resultante foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer 510 mg de éster de
- 15 carboxílico. MS: 410 (M+H)⁺.

Etapa 3

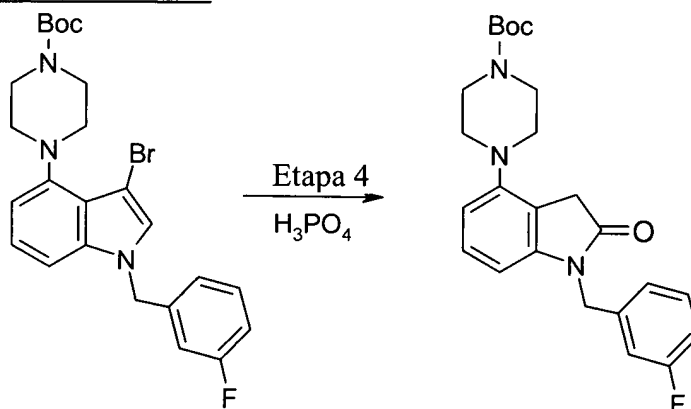
Éster de terc-butila de ácido 4-[3-bromo-1-(3-flúor-benzil)-1H-indol-4-il]-piperazina-1-carboxílico



A uma solução de éster de terc-butila de ácido 4-[1-(3-flúor-benzil)-1H-indol-4-il]-piperazina-1-carboxílico (360 mg) em 5 mL de CH_2Cl_2 a 0°C foi adicionado N-bromossuccinimida (160 mg). Após 30 minutos, água foi adicionada e as camadas divididas. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto resultante foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer éster de terc-butila de ácido 4-[3-bromo-1-(3-flúor-benzil)-1H-indol-4-il]-piperazina-1-carboxílico. 263 mg. MS: 488, 490 ($\text{M}+\text{H}^+$); 510, 512 ($\text{M}+\text{Na}$).

10 Etapa 4

Éster de terc-butila de ácido 4-[1-(3-flúor-benzil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-indol-4-il]-piperazina-1-carboxílico

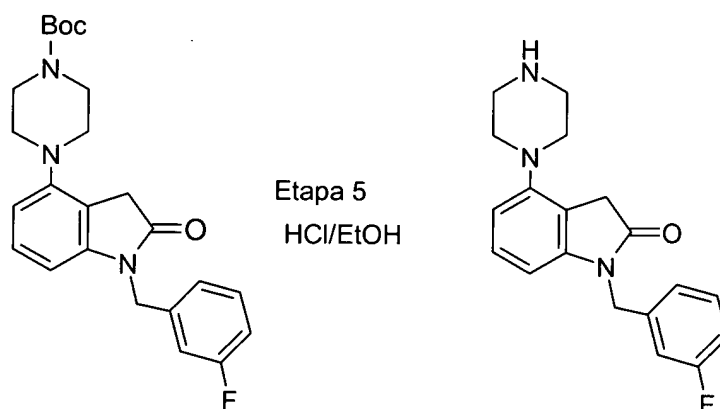


Éster de terc-butila de ácido 4-[3-bromo-1-(3-flúor-benzil)-1H-indol-4-il]-piperazina-1-carboxílico (273 mg) foi dissolvido em 3 mL de 2-metoxietanol e ácido fosfórico a 85% (575 mL) foi adicionado. A solução escura foi aquecida até 140°C e agitada durante 16 horas. No dia seguinte, a mistura foi tornada básica com NaOH a 1,0 N e Et_2O foi adicionado. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, e seca sobre sulfato de

sódio. Após filtração e remoção do solvente, o material bruto foi apreendido em 3 mL de THF e di-terc-butildicarbonato (218 mg) foi adicionado. A mistura foi agitada durante 24 horas em temperatura ambiente, após o que a mistura foi dividida entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer 115 mg de éster de terc-butila de ácido 4-[1-(3-flúor-benzil)-2,3-di-hidro-1H-indol-4-il]-piperazina-1-carboxílico, MS: 326 (M-Boc+H)⁺.

Etapa 5

10 1-(3-Flúor-benzil)-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-indol-2-ona

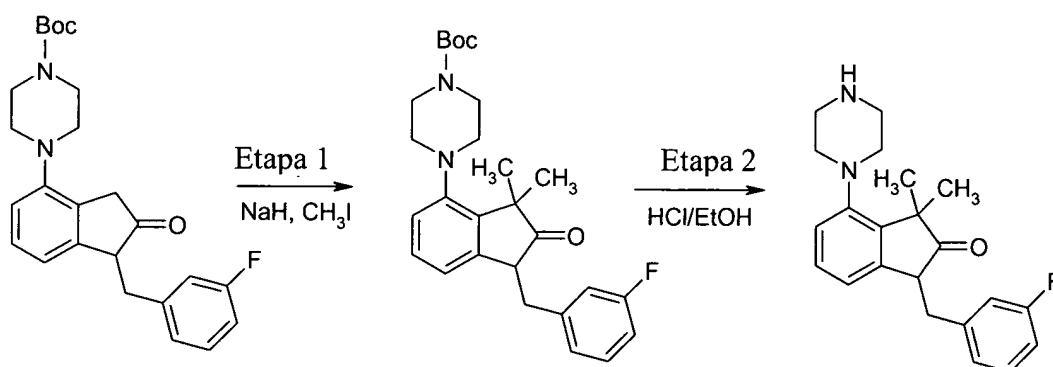


Éster de terc-butila de ácido 4-[1-(3-flúor-benzil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-indol-4-il]-piperazina-1-carboxílico (115 mg) foi dissolvido em 2 mL de EtOH e 500 μ L de HCl/EtOH a 2,0 N foram adicionados. A solução foi aquecida até o refluxo em um banho de vapor durante 30 minutos e em seguida resfriada para a temperatura ambiente. Éter de dietila foi adicionado lentamente para precipitar 1-(3-Flúor-benzil)-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-indol-2-ona como um sal de cloridrato. MS: 326 (M+H)⁺.

Exemplo 7

1-(3-Flúor-benzil)-3,3-dimetil-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-indol-2-ona

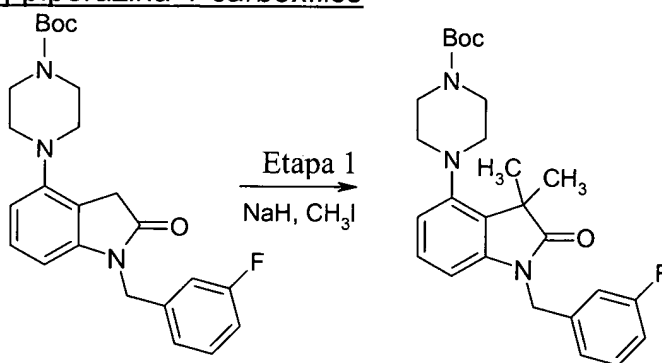
20 Os procedimentos sintéticos descritos neste Exemplo foram realizados de acordo com o processo mostrado no Esquema J.



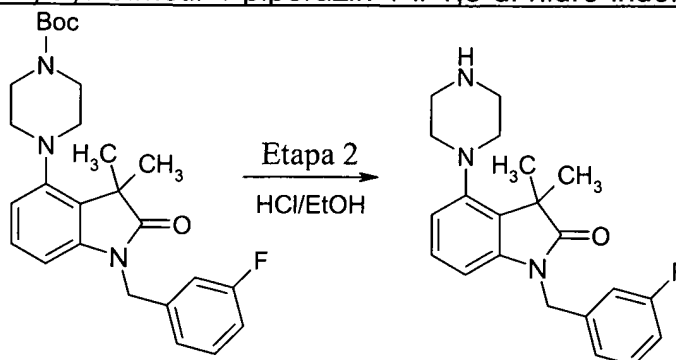
ESQUEMA J

Etapa 1

Éster de terc-butila de ácido 4-[1-(3-flúor-benzil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-
 5 hidro-1H-indol-4-il]-piperazina-1-carboxílico



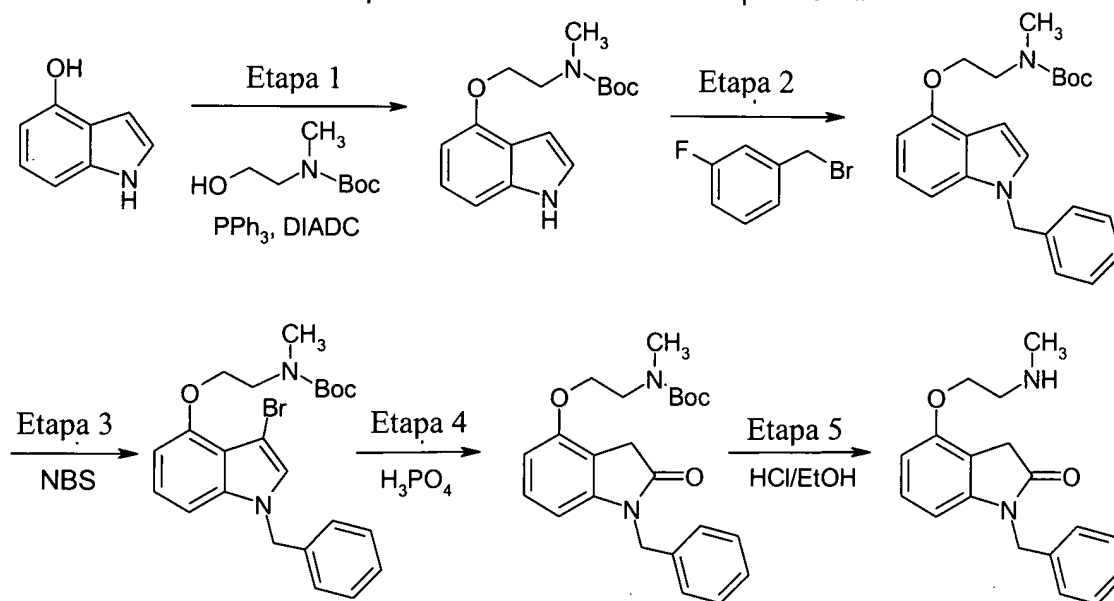
Éster de terc-butila de ácido 4-[1-(3-flúor-benzil)-2-oxo-2,3-di-
 hidro-1H-indol-4-il]-piperazina-1-carboxílico (350 mg) foi dissolvido em 4 mL
 de DMF e NaH a 60% (60 mg) foi adicionado. Após agitação durante 30 mi-
 10 nutos, iodeto de metila foi adicionado (1,0 mL), o vaso de reação selado e a
 mistura deixada agitar durante 16 horas em temperatura ambiente. A reação
 foi saciada com água e acetato de etila foi adicionado. As camadas foram
 separadas e a fase orgânica seca com sulfato de sódio e concentrada sob
 pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para
 15 fornecer 300 mg de éster de terc-butila de ácido 4-[1-(3-flúor-benzil)-3,3-
 dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-indol-4-il]-piperazina-1-carboxílico, MS: 454
 (M+H)⁺.

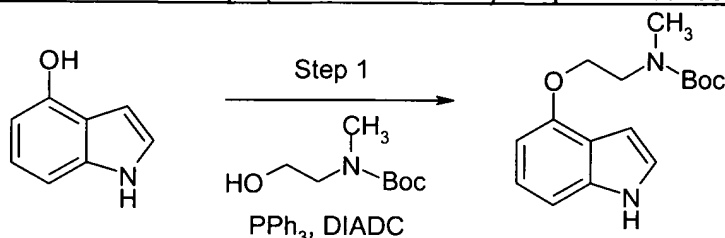
Etapa 2**1-(3-Flúor-benzil)-3,3-dimetil-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-indol-2-ona**

- Éster de terc-butila de ácido 4-[1-(3-flúor-benzil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-indol-4-il]-piperazina-1-carboxílico (260 mg) foi dissolvido em 3 mL de EtOH e 0,5 mL HCl/EtOH a 2,0 N foi adicionado. Após aquecimento durante 30 minutos em refluxo, a solução foi resfriada e éter de dietila foi adicionado para precipitar 1-(3-Flúor-benzil)-3,3-dimetil-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-indol-2-ona como um sal de cloridrato (121 mg). MS: 354 (M+H)⁺.

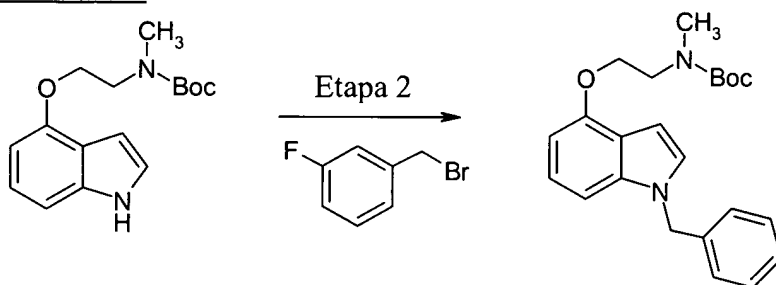
10 Exemplo 8**1-(3-Flúor-benzil)-4-(2-metilamino-etóxi)-1,3-di-hidro-indol-2-ona**

Os procedimentos sintéticos descritos neste Exemplo foram realizados de acordo com o processo mostrado no Esquema K.



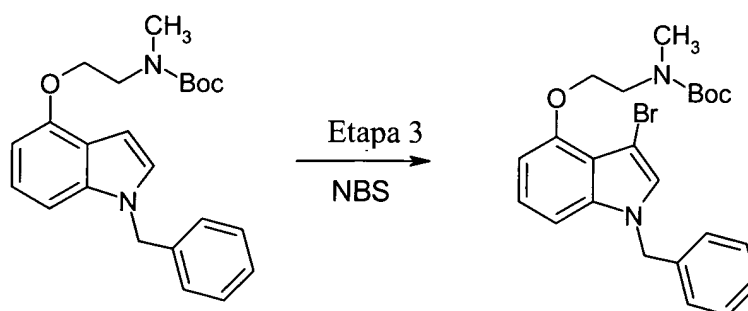
ESQUEMA KEtapa 1Éster de terc-butila de ácido [2-(1H-indol-4-ilóxi)-etil]-metil-carbâmico

- 5 A uma solução resfriada (0 °C) de 4-hidróxi-indol (2,92 g) e éster de terc-butila de ácido (2-hidróxi-etil)-metil-carbâmico (3,50 g) em 100 mL de THF foi adicionado PPh_3 (5,8 g) seguido pela adição em gotas de si-isopropilazodicarboxilato (4,44 g) durante 10 minutos. Após 16 horas a reação foi preparada da maneira normal e o óleo bruto foi purificado por cromatografia para fornecer 4,1 g de éster de terc-butila de ácido [2-(1H-indol-4-ilóxi)-etil]-metil-carbâmico. MS: 313 (M+Na)⁺.

Etapa 2Éster de terc-butila de ácido {2-[1-(3-flúor-benzil)-1H-indol-4-ilóxi]-etil}-metil-carbâmico

- 15 Éster de terc-butila de ácido [2-(1H-indol-4-ilóxi)-etil]-metil-carbâmico foi tratado com NaOH/EtOH seguido por adição de 3-fluorobenzilbrometo como descrito acima na etapa 1 do Exemplo 5 para fornecer éster de terc-butila de ácido {2-[1-(3-flúor-benzil)-1H-indol-4-ilóxi]-etil}-metil-carbâmico. MS: 299 (M-Boc+H)⁺.

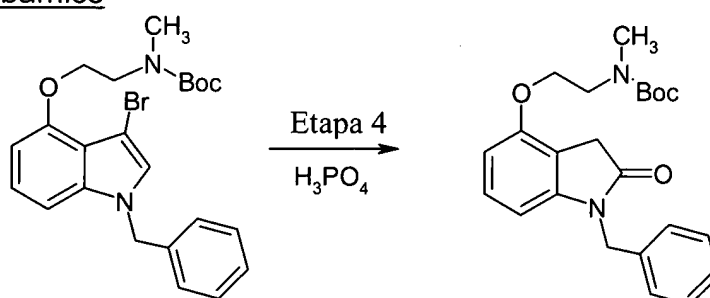
Etapa 3Éster de terc-butila de ácido [2-(1-benzil-3-bromo-1H-indol-4-ilóxi)-etil]-metil-carbâmico



Éster de terc-butila de ácido {2-[1-(3-flúor-benzil)-1H-indol-4-ilóxi]-etil}-metil-carbâmico foi tratado com N-bromossuccinimida empregando-se o procedimento da etapa 3 do Exemplo 6 para fornecer éster de terc-butila de ácido [2-(1-benzil-3-bromo-1H-indol-4-ilóxi)-etil]-metil-carbâmico.

5 Etapa 4

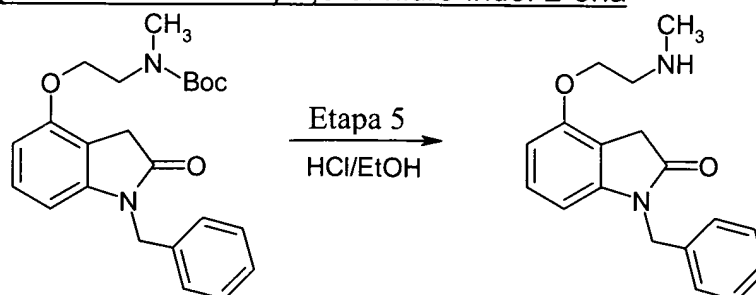
Éster de terc-butila de ácido [2-(1-benzil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-indol-4-ilóxi)-etil]-metil-carbâmico



10 Éster de terc-butila de ácido [2-(1-benzil-3-bromo-1H-indol-4-ilóxi)-etil]-metil-carbâmico foi tratado com ácido fosfórico empregando-se o procedimento da etapa 4 do Exemplo 6 para fornecer éster de terc-butila de ácido [2-(1-benzil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-indol-4-ilóxi)-etil]-metil-carbâmico.

Etapa 5

1-Benzil-4-(2-metilamino-etóxi)-1,3-di-hidro-indol-2-ona



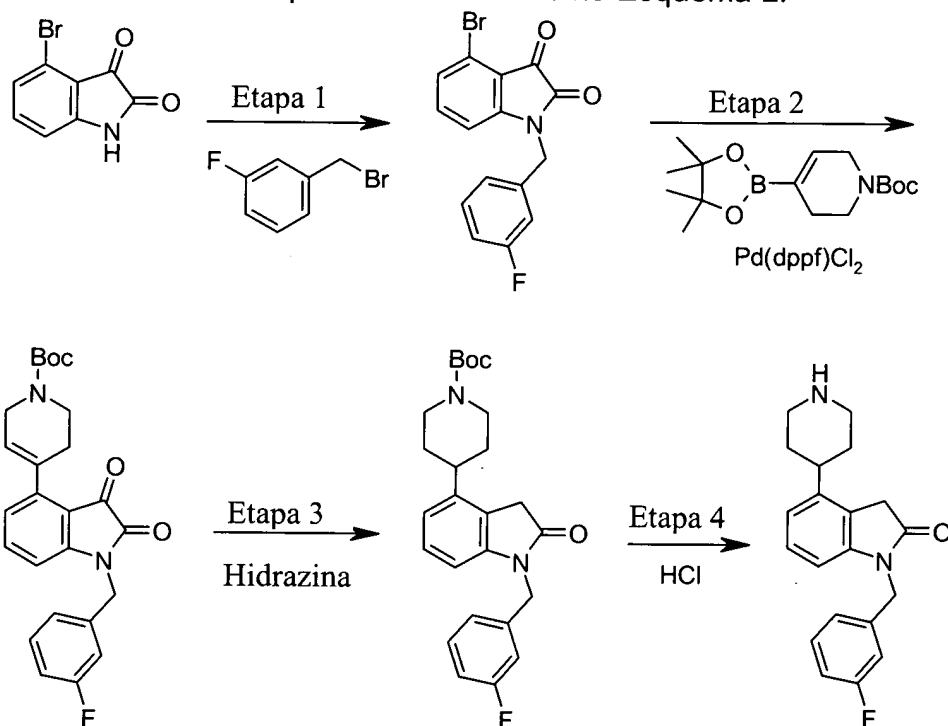
15 Éster de terc-butila de ácido (1-benzil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-indol-4-ilóxi)-etil]-metil-carbâmico foi desprotegido empregando-se o procedimento da etapa 5 do Exemplo 6 para fornecer 1-benzil-4-(2-metilamino-

etóxi)-1,3-di-hidro-indol-2-ona, MS: 297 (M+H)⁺.

Exemplo 9

1-(3-Flúor-benzil)-4-piperidin-4-il-1,3-di-hidro-indol-2-ona

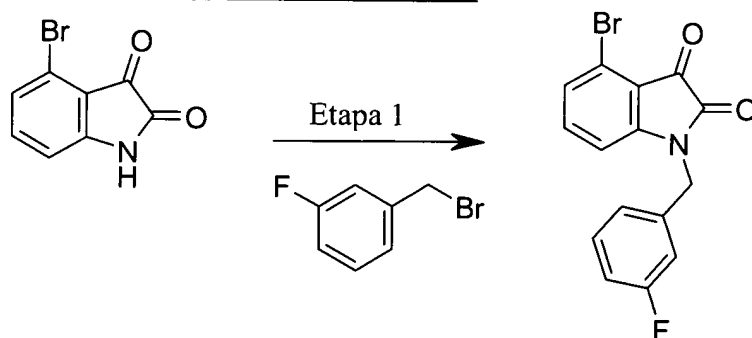
Os procedimentos sintéticos descritos neste Exemplo foram realizados de acordo com o processo mostrado no Esquema L.



ESQUEMA L

Etapa 1

4-Bromo-1-(3-flúor-benzil)-1H-indol-2,3-diona



10

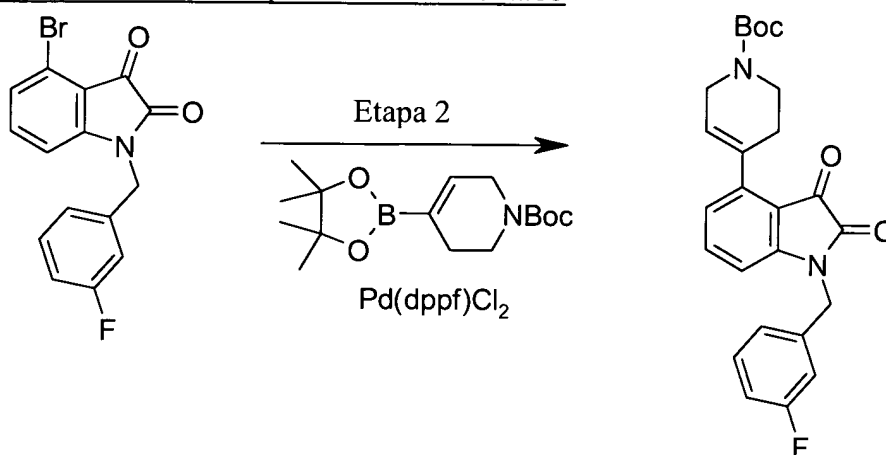
4-Bromo-1H-indol-2,3-diona (6,38 g) foi dissolvido em 100 mL de DMF e a 0 °C, e NaH a 60% (1,32 g) foi adicionado em porções. A mistura foi agitada durante 20 minutos antes da adição de brometo de 3-fluorobenzila. A solução foi agitada durante aproximadamente 30 minutos, saciada com água, e dividida entre água e éter de dietila. A camada orgânica

15

foi seca sobre sulfato de sódio e evaporada até a secura sob pressão reduzida para produzir 9,18 g de 4-bromo-1-(3-flúor-benzil)-1H-indol-2,3-diona que foi suficientemente puro para uso na etapa 2 abaixo. MS: 385 (M+H)⁺.

Etapa 2

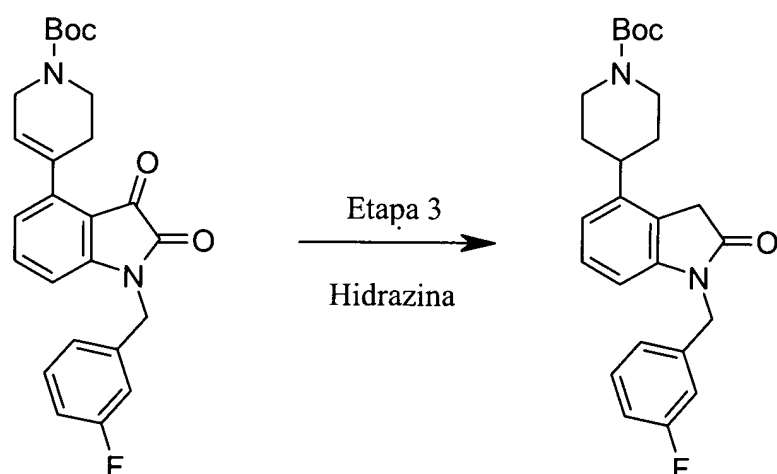
- 5 Éster de terc-butila de ácido 4-[1-(3-flúor-benzil)-2,3-dioxo-2,3-di-hidro-1H-indol-4-il]-3,6-di-hidro-2H-piridina-1-carboxílico



- 4-Bromo-1-(3-flúor-benzil)-1H-indol-2,3-diona (167 mg) foi dissolvido em 2,5 mL de dioxano e éster de terc-butila de ácido 4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-di-hidro-2H-piridina-1-carboxílico (154 mg) foi adicionado, seguido por complexo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaládio(II) com (1:1) de diclorometano (24 mg) e K₂CO₃ (138 mg). A mistura de reação foi aquecida até 80 °C durante 18 horas e em seguida resfriada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia para fornecer éster de terc-butila de ácido 4-[1-(3-flúor-benzil)-2,3-dioxo-2,3-di-hidro-1H-indol-4-il]-3,6-di-hidro-2H-piridina-1-carboxílico. MS: 337 (M-Boc+H)⁺.

Etapa 3

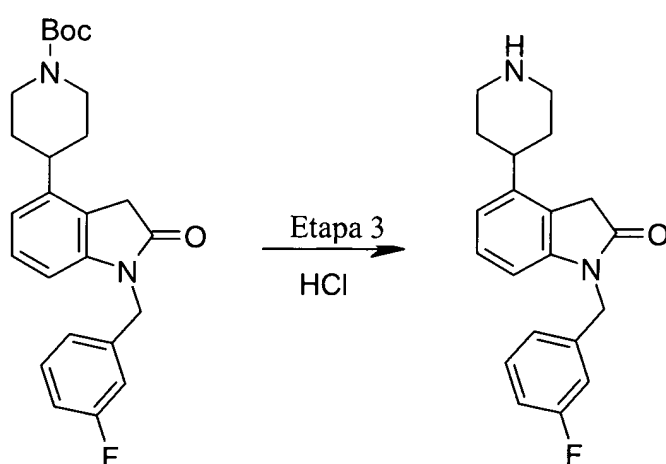
- 20 Éster de terc-butila de ácido 4-[1-(3-flúor-benzil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-indol-4-il]-piperidina-1-carboxílico



Éster de terc-butila de ácido 4-[1-(3-flúor-benzil)-2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]-3,6-di-hidro-2H-piridina-1-carboxílico (930 mg) foi dissolvido em 17 mL de cada um de hidrazina e etanol, e a solução foi aquecida a 110 °C durante 16 horas. A reação foi resfriada e dividida entre água e acetato de etila, e a fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia para fornecer 146 mg de éster de terc-butila de ácido 4-[1-(3-flúor-benzil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]-piperidina-1-carboxílico. MS: 423 (M-H).

10 Etapa 4

1-(3-Flúor-benzil)-4-piperidin-4-il-1,3-di-hidro-indol-2-ona



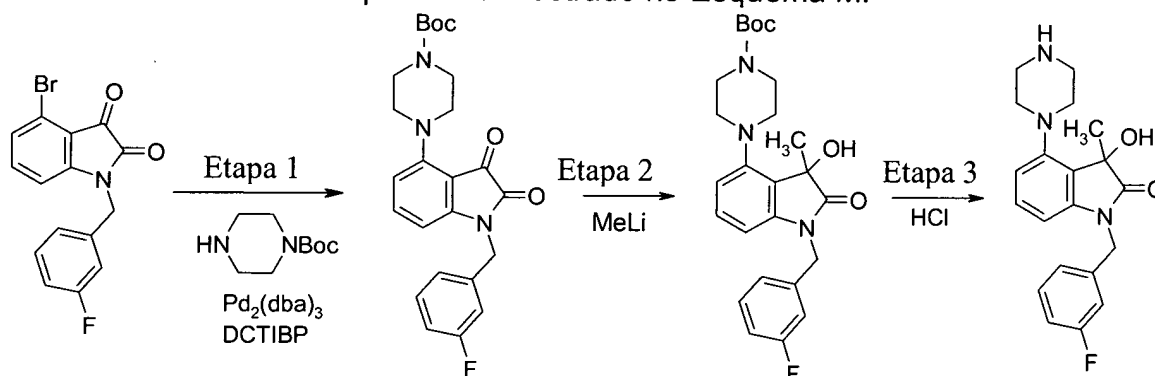
Éster de terc-butila de ácido 4-[1-(3-flúor-benzil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]-piperidina-1-carboxílico (146 mg) foi desprotegido como descrito na etapa 5 do Exemplo 6 para fornecer cloridrato de 1-(3-flúor-benzil)-4-piperidin-4-il-1,3-di-hidro-indol-2-ona como um pó branco. MS: 325

(M+H)⁺.

Exemplo 10

1-(3-Flúor-benzil)-3-hidróxi-3-metil-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-indol-2-ona

Os procedimentos sintéticos descritos neste Exemplo foram realizados de acordo com o processo mostrado no Esquema M.

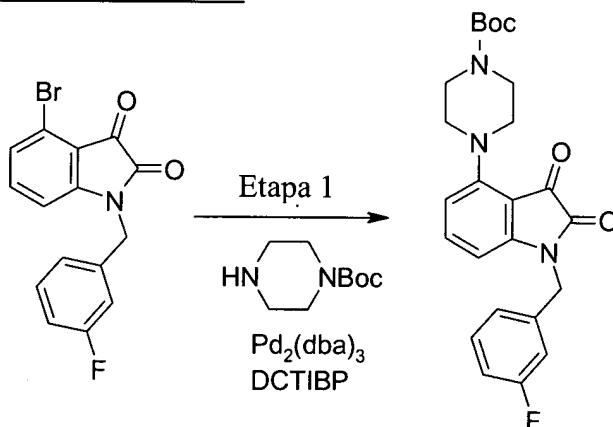


ESQUEMA M

Etapa 1

Éster de terc-butila de ácido 4-[1-(3-flúor-benzil)-2,3-dioxo-2,3-di-hidro-1H-indol-4-il]-piperazina-1-carboxílico

10



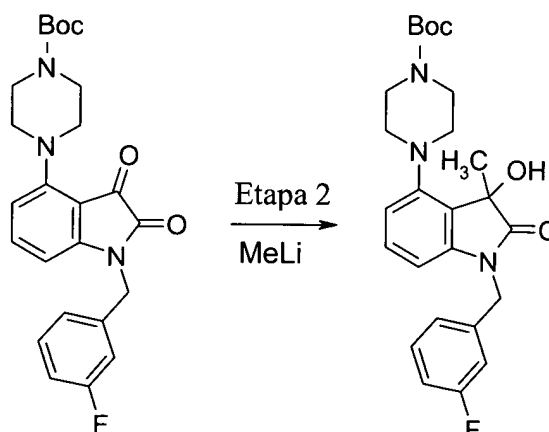
4-Bromo-1-(3-flúor-benzil)-1H-indol-2,3-diona (3,05 g) foi dissolvido em 45 mL de *terc*-butanol e Boc-piperazina (2,04 g), Pd₂(dba)₃ (164 mg), diciclo-hexil-(2',4',6'-tri-isopropil-bifenil-2-il)-fosfano (217 mg), e carbonato de potássio (1,84 g) foram adicionados. A mistura foi agitada a 120 °C durante 4 horas e em seguida resfriada para a temperatura ambiente. A mistura foi dividida entre acetato de etila e água, e a camada orgânica foi separada, seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia para fornecer 1,80 g de éster de *terc*-butila de ácido 4-[1-(3-flúor-benzil)-2,3-dioxo-2,3-di-hidro-1H-indol-4-il]-

15

piperazina-1-carboxílico. MS: 340 (M-Boc+H)⁺.

Etapa 2

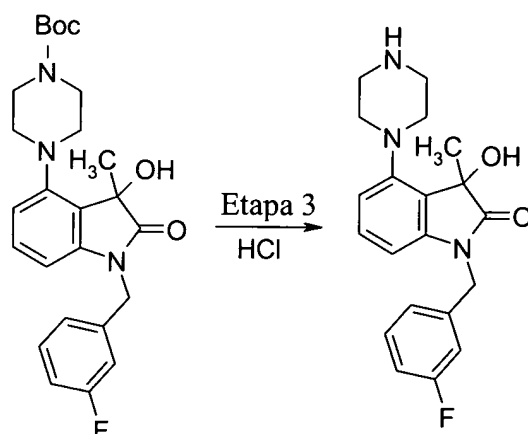
Éster de terc-butila de ácido 4-[1-(3-flúor-benzil)-3-hidróxi-3-metil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-indol-4-il]-piperazina-1-carboxílico



- 5 Éster de terc-butila de ácido 4-[1-(3-flúor-benzil)-2,3-dioxo-2,3-di-
hidro-1H-indol-4-il]-piperazina-1-carboxílico (330 mg) foi dissolvido em 4 mL
de THF e resfriado para -78 °C antes da adição de lítio de metila a 1,6 M em
hexanos (800 uL). A solução foi agitada e aquecida para a temperatura am-
biente, em seguida agitada durante uma hora em temperatura ambiente. A
10 reação foi saciada por adição de água e extraída com acetato de etila. As
camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio e eva-
poradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de
coluna, fornecendo 315 mg de éster de terc-butila de ácido 4-[1-(3-flúor-
benzil)-3-hidróxi-3-metil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-indol-4-il]-piperazina-1-
15 carboxílico. MS: 356 (M-Boc+H)⁺.

Etapa 3

1-(3-Flúor-benzil)-3-hidróxi-3-metil-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-indol-2-ona

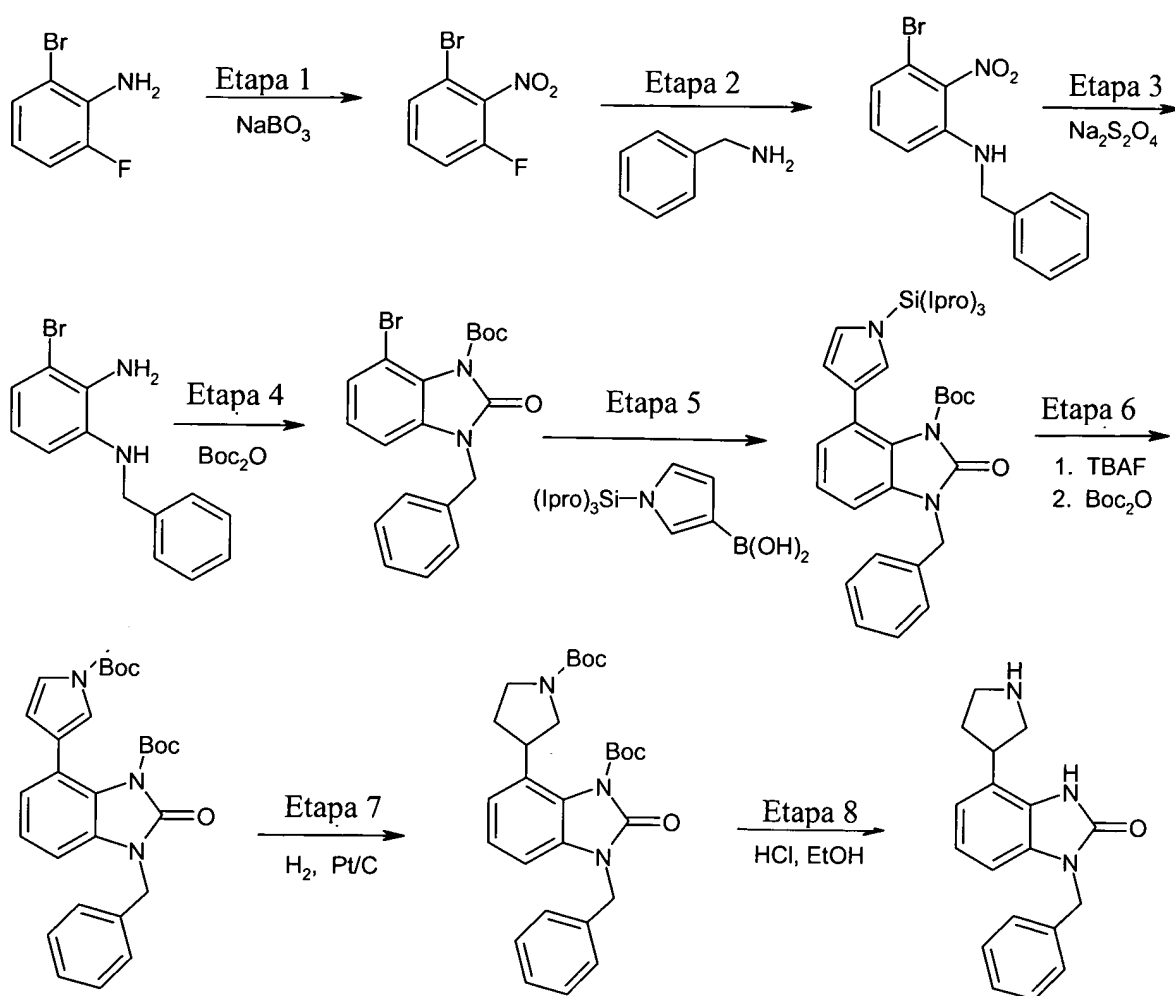


Éster de terc-butila de ácido 4-[1-(3-flúor-benzil)-3-hidróxi-3-metil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-indol-4-il]-piperazina-1-carboxílico foi desprotegido da maneira descrita na etapa 5 do Exemplo 1 para fornecer 1-(3-Flúor-benzil)-3-hidróxi-3-metil-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-indol-2-ona (201 mg). MS: 356 (M+H)⁺.

Exemplo 11

1-Benzil-4-pirrolidin-3-il-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona

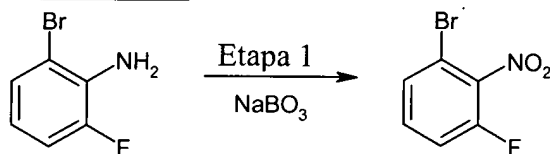
Os procedimentos sintéticos descritos neste Exemplo foram realizados de acordo com o processo mostrado no Esquema N.



ESQUEMA N

Etapa 1

1-Bromo-3-flúor-2-nitro-benzeno



5

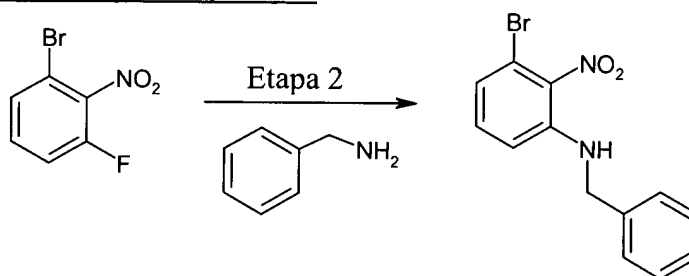
A uma suspensão de tetra-hidrato de perborato de sódio (135,374 g, 886,4 mmols) em 500 mL de ácido acético a 55°C foi adicionada em gotas uma solução de 2-bromo-6-flúor-fenilamina (33,685 g, 177,271 mmols) em 70 mL de ácido acético durante 1 hora. A mistura de reação foi agitada a 55°C durante um adicional de 3 horas, em seguida resfriada para 0°C em um banho gelado. Materiais insolúveis foram removidos por filtração através de um tampão de celite, que foi enxaguado com 100 mL de ácido acético. As frações de ácido acético combinadas foram adicionadas a 3 L de

10

4. água gelada com agitação para fornecer um sólido ceroso que foi removido por filtração. O sólido bruto foi dissolvido em 250 mL de acetato de etila, lavado três vezes com 200 mL de cloreto de hidrogênio aquoso a 10%, 200 mL de bicarbonato de sódio saturado e 100 mL de salmoura. A solução foi
- 5 concentrada em vácuo para fornecer 11,51g de 1-bromo-3-flúor-2-nitro-benzeno como um óleo vermelho, ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,26 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,49 (m, 1H).

Etapa 2

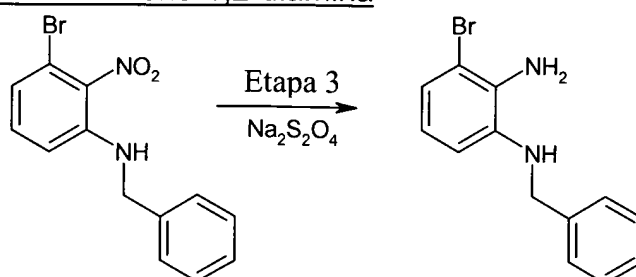
Benzil-(3-bromo-2-nitro-fenil)-amina



- 10 Carbonato de potássio (2,58 g, 18,73 mmols) foi adicionado a uma solução de 1-bromo-3-flúor-2-nitro-benzeno (2,06 g, 9,36 mmols) e benzilamina (1,13 mL, 9,364 mmols) e a suspensão resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura de reação foi derramada em 500 mL de água gelada e extraída quatro vezes com 100 mL de acetato
- 15 de etila. As frações orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio, e concentradas em vácuo para fornecer um óleo que foi purificado por recristalização de 75 mL de etanol em refluxo com 3 mL de água. 1,83 g de benzil-(3-bromo-2-nitro-fenil)-amina foi coletado por filtração como agulhas vermelhas finas. MS: 308, 309 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20 Etapa 3

N-1-Benzil-3-bromo-benzeno-1,2-diamina



Uma solução de benzil-(3-bromo-2-nitro-fenil)-amina (0,503 g,

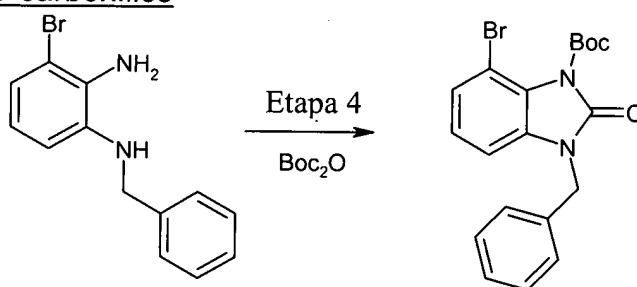
1,638 mmol) em 35 mL de etanol foi adicionada a uma solução de tiosulfeto de sódio (1,91 g, 10,97 mmols) em 50 mL de água a 100°C ao mesmo tempo que agitando. A mistura de reação foi aquecida durante 30 minutos nesta temperatura, e em seguida concentrada em vácuo para remover o etanol. O

5 óleo que se formou na solução de água resultante foi extraído duas vezes com 100 mL de diclorometano. As frações orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio, em seguida purificadas por cromatografia instantânea (gradiente de 2 a 10% de acetato de etila em hexanos) para fornecer

10 0,327 g de N-1-benzil-3-bromo-benzeno-1,2-diamina como um óleo vermelho. MS: 278, 279 (M+H)⁺.

Etapa 4

Éster de terc-butila de ácido 3-benzil-7-bromo-2-oxo-2,3-di-hidro-benzoimidazol-1-carboxílico

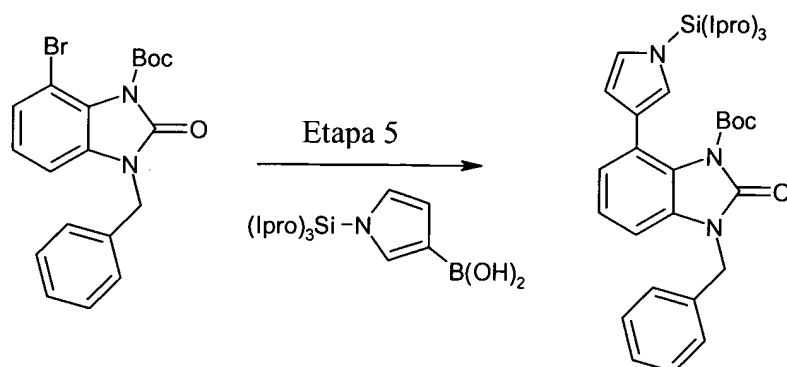


15 Uma solução de N-1-benzil-3-bromo-benzeno-1,2-diamina (0,483 g, 1,742 mmol) em 20 mL de diclorometano foi resfriada para 0°C sob nitrogênio. Di-*terc*-butildicarbonato (1,899 g, 8,712 mmols) foi adicionado, seguido por 4-dimetilaminopiridina (10 mg, 0,087 mmol), e a mistura de reação foi agitada durante uma hora e deixada aquecer até a temperatura ambiente.

20 A mistura de reação foi concentrada na presença de 0,5 g de sílica-gel, que foi submetida a cromatografia instantânea (gradiente de 1 a 10% de acetato de etila em hexanos) para fornecer 0,580 g de éster de terc-butila de ácido 3-benzil-7-bromo-2-oxo-2,3-di-hidro-benzoimidazol-1-carboxílico como um sólido branco. MS: 304, 305 (M+H)⁺.

25 Etapa 5

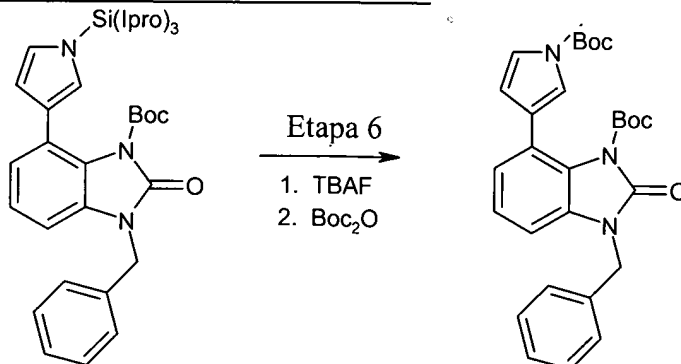
Éster de terc-butila de ácido 3-benzil-2-oxo-7-(1-tri-isopropilsilanil-1H-pirrol-3-il)-2,3-di-hidro-benzoimidazol-1-carboxílico



A 10 mL de uma mistura 9:1 de dimetoxietano/água foram adicionados éster de terc-butila de ácido 3-benzil-7-bromo-2-oxo-2,3-di-hidro-benzoimidazol-1-carboxílico (0,719 g, 1,783 mmol), 3-boranil-1-triisopropilsilanil-1H-pirrol (0,476 g, 1,783 mmol), complexo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaládio(II) com diclorometano (1:1) (69,7 mg, 0,089 mmol), e carbonato de céσιο (0,697 g, 2,139 mmols). A suspensão resultante foi purgada por vácuo com argônio e aquecida até 85°C durante 1 hora. A mistura de reação foi adicionada a 100 mL de 1:1 de água/acetato de etila e a camada orgânica foi separada. As frações orgânicas combinadas foram lavadas com 100 mL de cada um de água e salmoura e secas sobre sulfato de sódio. Concentração em vácuo forneceu um sólido bruto que foi purificado por cromatografia instantânea (gradiente de 0 a 10% de acetato de etila em hexanos) para fornecer 0,750 g de éster de terc-butila de ácido 3-benzil-2-oxo-7-(1-tri-isopropilsilanil-1H-pirrol-3-il)-2,3-di-hidro-benzoimidazol-1-carboxílico como um sólido branco. MS: 446 (M-BOC+H)⁺.

Etapa 6

Éster de terc-butila de ácido 3-benzil-7-(1-terc-butoxicarbonil-1H-pirrol-3-il)-2-oxo-2,3-di-hidro-benzoimidazol-1-carboxílico

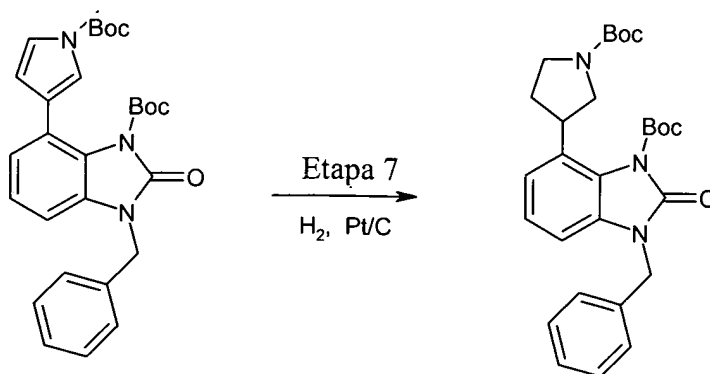


A uma solução de éster de terc-butila de ácido 3-benzil-2-oxo-7-

(1-tri-isopropilsilanil-1H-pirrol-3-il)-2,3-di-hidro-benzoimidazol-1-carboxílico (0,768 g, 1,40 mmol) em 30 mL de 1,4-dioxano foi adicionado fluoreto de tetrabutilamônio (1,548 mL de uma solução a 1M em tetra-hidrofurano, 1,548 mmol) em gotas durante 5 minutos. A mistura de reação foi agitada durante 5 minutos, e foi em seguida adicionada a 200 mL de 1:1 de água/acetato de etila. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída duas vezes com 100 mL de acetato de etila. As frações orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio e concentradas em vácuo e purificadas por cromatografia instantânea (gradiente de 20 a 40% de acetato de etila em hexanos) para fornecer 0,447 g de éster de terc-butila de ácido 3-benzil-2-oxo-7-(1H-pirrol-3-il)-2,3-di-hidro-benzoimidazol-1-carboxílico bruto. Este material foi dissolvido em 7 mL de tetra-hidrofurano e resfriada para 0°C sob nitrogênio. A esta solução foi adicionado di-*terc*-butildicarbonato (0,752 g, 3,45 mmols) e 4-dimetilaminopiridina (14 mg, 0,115 mmol) e a agitação foi continuada durante uma hora quando a mistura de reação foi deixada aquecer para a temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (gradiente de 1 a 10% de acetato de etila em hexanos) para fornecer 0,550 g de éster de terc-butila de ácido 3-benzil-7-(1-*terc*-butoxicarbonil-1H-pirrol-3-il)-2-oxo-2,3-di-hidro-benzoimidazol-1-carboxílico, MS: 490 (M + H)⁺.

Etapa 7

Éster de terc-butila de ácido 3-benzil-7-(1-*terc*-butoxicarbonil-pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-di-hidro-benzoimidazol-1-carboxílico

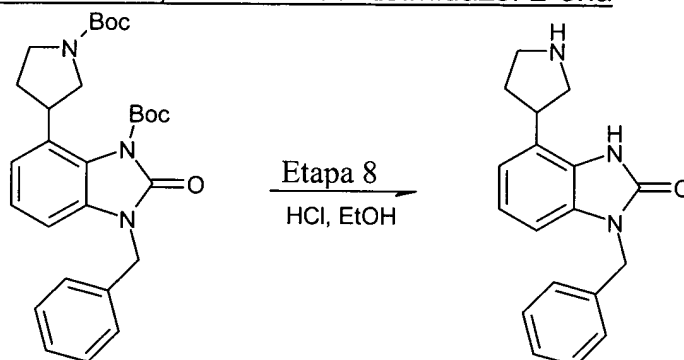


25 A um vaso Parr estimulado com nitrogênio foi adicionada uma dispersão a 5% de platina sobre carvão vegetal (15 mg) seguida por uma

solução de éster de terc-butila de ácido 3-benzil-7-(1-terc-butoxicarbonil-1H-pirrol-3-il)-2-oxo-2,3-di-hidro-benzoimidazol-1-carboxílico (0,150 g, 0,307 mmol) em 10 mL de metanol. O vaso Parr foi purgado por vácuo com hidrogênio em pressão atmosférica e agitado durante 95 horas. A mistura de reação foi em seguida purgada por vácuo com nitrogênio, filtrada através de um tampão de celite para remover o catalisador, e concentrada em vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia instantânea (gradiente de 5 a 10% de acetato de etila em hexanos) para fornecer 80 mg de éster de terc-butila de ácido 3-benzil-7-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-di-hidro-benzoimidazol-1-carboxílico racêmico como um óleo claro. MS: 516 (M+Na)⁺.

Etapa 8

1-Benzil-4-pirrolidin-3-il-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona



Uma solução de éster de terc-butila de ácido 3-benzil-7-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-di-hidro-benzoimidazol-1-carboxílico (80 mg, 0,273 mmol) em 5 mL de etanol foi aquecida até o refluxo e cloreto de hidrogênio etanólico a 2 N foi adicionado (0,5 mL). A mistura de reação foi refluxada durante 45 minutos em cujo ponto éter (2 mL) foi adicionado lentamente. Um precipitado sólido formou-se sob resfriamento e foi removido por filtração para fornecer 40 mg de cloridrato de 1-benzil-4-pirrolidin-3-il-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona como um sólido castanho. MS: 294 (M+H)⁺.

Exemplo 12

Formulações

Preparações farmacêuticas para liberação por várias rotinas são formuladas como mostrado nas seguintes Tabelas. "Ingrediente ativo" ou "Composto ativo" como empregado nas Tabelas significa um ou mais dos

Compostos de fórmula I.

Composição para Administração Oral

Ingrediente	% peso/peso
Ingrediente ativo	20,0%
Lactose	79,5%
Estearato de magnésio	0,5%

- 5 Os ingredientes são misturados e distribuídos em cápsulas contendo cerca de 100 mg cada; uma cápsula aproxima-se de uma dosagem diária total.

Composição para Administração Oral

Ingrediente	% peso/peso
Ingrediente ativo	20,0%
Estearato de magnésio	0,5%
Croscarmelose sódica	2,0%
Lactose	76,5%
PVP (polivinilpirrolidina)	1,0%

- 10 Os ingredientes são combinados e granulados empregando-se um solvente tal como metanol. A formulação é em seguida seca e formada em comprimidos (contendo cerca de 20 mg do composto ativo) com uma máquina de comprimido apropriada.

Composição para Administração Oral

Ingrediente	Quantidade
Composto ativo	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloreto de sódio	2,0 g
Metil parabeno	0,15 g
Propil parabeno	0,05 g
Açúcar granulado	25,5 g
Sorbitol (solução a 70%)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g

Aromatizante	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
Água destilada	q.s. para 100 ml

Os ingredientes são misturados para formar uma suspensão para administração oral.

Formulação Parenteral

Ingrediente	% peso/peso
Ingrediente ativo	0,25 g
Cloreto de Sódio	qs para tornar isotônico
Água para injeção	100 ml

- 5 O ingrediente ativo é dissolvido em uma porção da água para injeção. Uma quantidade suficiente de cloreto de sódio é em seguida adicionada com agitação para tornar a solução isotônica. A solução é preparada para pesar com o restante da água para injeção, filtrada através de um filtro de membrana de 0,2 micron e empacotada sob condições estéreis.

Formulação de Supositório

Ingrediente	% peso/peso
Ingrediente ativo	1,0%
Polietileno glicol 1000	74,5%
Polietileno glicol 4000	24,5%

Os ingredientes são fundidos um com o outro e misturados em um banho de vapor, e derramados em moldes contendo 2,5 g de peso total.

Formulação Tópica

Ingredientes	gramas
Composto ativo	0,2 - 2
Span 60	2
Tween 60	2
Óleo Mineral	5
Petrolato	10
Metil parabeno	0,15
Propil parabeno	0,05
BHA (anisol de hidróxi butilado)	0,01
Água	q.s. 100

- 5 Todos os ingredientes, exceto água, são combinados e aquecidos a cerca de 60°C com agitação. Uma quantidade suficiente de água a cerca de 60°C é em seguida adicionada com agitação vigorosa para emulsificar os ingredientes, e água em seguida adicionada q.s. em torno de 100 g.

Formulações em Spray Nasais

- 10 Diversas suspensões aquosas contendo de cerca de 0,025 - 0,5 por cento de composto ativo são preparadas como formulações em spray nasais. As formulações opcionalmente contêm ingredientes inativos tais como, por exemplo, celulose microcristalina, carboximetilcelulose de sódio, dextrose, e similares. Ácido clorídrico pode ser adicionado para ajustar o
- 15 pH. As formulações em spray nasais podem ser liberadas por meio de uma bomba dosada em spray nasal tipicamente liberando cerca de 50-100 micro-

litros de formulação por acionamento. Um escala de dosagem típica é 2 - 4 sprays a cada 4 - 12 horas.

Exemplo 13

Estudos de ligação de radioligante

5 Este exemplo ilustra *in vitro* estudos de ligação de radioligante de composto de fórmula I.

A atividade de ligação dos compostos desta invenção *in vitro* foi determinada como segue. Determinações em duplicata de afinidade de ligando de 5-HT₆ foram feitas por competição para ligação de [³H]LSD em
10 membranas celulares derivadas de células HEK293 estavelmente expressando receptor 5-HT₆ humano recombinante. Determinações em duplicata de afinidade de ligando de 5-HT_{2A} foram feitas por competição para ligação de [³H]cetanserina (3-(2-(4-(4-fluorobenzoila)piperidinol)etil)-2,4(1H,3H)-quinazolinadiona) em membranas celulares derivadas de células CHO-K1
15 estavelmente expressando receptor 5-HT_{2A} humano recombinante. As membranas foram preparadas de linhagens de célula HEK 293 pelo método descrito por Monsma et al., Molecular Pharmacology, Vol. 43 páginas 320 - 327 (1993), e de linhagens de célula CHO-K1 como descrito por Bonhaus et al., Br J Pharmacol. Jun;115(4):622-8 (1995).

20 Para estimativa de afinidade no receptor 5-HT₆, todas as determinações foram feitas em tampão de ensaio contendo de Tris-HCl a 50 mM, MgSO₄ a 10 mM, EDTA a 0,5 mM, ácido ascórbico a 1 mM, pH 7,4 a 37 °C, em um volume de reação de 250 microlitros. Para estimativa de afinidade no receptor 5-HT_{2A} todas as determinações foram feitas em tampão de ensaio
25 contendo de Tris-HCl a 50 mM, de ácido ascórbico a 5 mM, 4 mM a CaCl₂, pH 7,4 a 32 °C, em um volume de reação de 250 microlitros.

Tubos de ensaio contendo [³H] LSD ou [³H]cetanserina (5 nM), ligando de competição, e membrana foram incubados em um banho de água em agitação durante 75 minutos a 37 °C (para 5-HT₆) ou 60 minutos a 32°C
30 (para 5-HT_{2A}), filtrados em placas Packard GF-B (pré-embebidas com 0,3% de PEI) empregando-se coletora celular de 96 poços Packard e lavados 3 vezes em Tris-HCl a 50 mM gelado. [³H]cetanserina ou [³H] LSD ligado foi

determinado como contagens radioativas por minuto usando Packard Top-Count.

Deslocamento de [³H]LSD ou [³H]Cetanserina dos sítios de ligação foi quantificado por ajuste dos dados de ligação-concentração para uma equação logística de parâmetro 4:

$$\text{ligação } g = \text{basal} + \left(\frac{\text{Bmax} - \text{basal}}{1 + 10^{-\text{Hill}(\log[\text{ligand}] - \log \text{IC}_{50})}} \right)$$

onde Hill é o declínio Hill, [ligando] é a concentração de radioligante de competição e IC₅₀ é a concentração de radioligante que produz ligação específica meio-máxima de radioligante. A janela de ligação específica é a diferença entre o Bmax e os parâmetros basais.

Usando os procedimentos deste Exemplo, os compostos de fórmula I foram testados e descobertos ser antagonistas seletivos 5-HT₆, antagonistas 5-HT_{2A} seletivos, ou ambos. Por exemplo, 1-(3,4-difluor-benzil)-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-indol-2-ona exibiu um pKi de aproximadamente 9,48 para o 5-HT_{2A} receptor.

Outros resultados do teste são mostrados na Tabela abaixo:

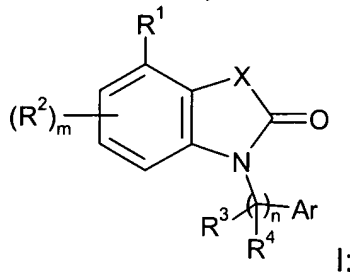
n°	pKi 5-HT6	n°	pKi 5-HT6
10	9,4	43	9,48
18	8,1	45	8,73
20	8,57	47	9,46
25	8,91	53	8,3
29	9,38	54	9,11
32	8,57	64	9,21
40	9,2	66	8,59

Enquanto a presente invenção foi descrita com referência às modalidades específicas desta, deve ser entendido por aqueles versados na técnica que várias mudanças podem ser feitas e equivalentes podem ser substituídos sem afastar-se do espírito e escopo da invenção. Além disso, muitas modificações podem ser feitas para adaptar uma situação particular,

- 4. material, composição de substância, processo, etapa ou etapas de processo, ao espírito objetivo e escopo da presente invenção. Todas as tais modificações são destinadas a incluírem-se no escopo das reivindicações apenas portanto.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que a fórmula I :



ou um sal farmacologicamente aceitável deste,

em que:

5 m é de 0 a 3;

n é 1 ou 2;

X é:

-NR^a-;

-O-;

10 -S-;

-CR^bR^c-; ou

-C(O)-;

em que:

R^a é hidrogênio ou alquila;

15 R^b é hidrogênio, flúor ou alquila;

R^c é hidrogênio, flúor, alquila, hidróxi; ou alcóxi; ou

R^b e R^c juntos formam oxo; ou

R^b e R^c juntamente com os átomos aos quais eles são ligados

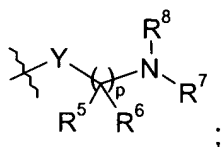
podem formar um anel opcionalmente substituído de três a seis membros

20 que opcionalmente inclui um heteroátomo selecionado de O, N e S;

Ar é:

arila opcionalmente substituída; ou

heteroarila opcionalmente substituída;



R¹ é um grupo da fórmula

p é de 1 a 4;

25 Y é:

-O-;
 -NR^d-; ou
 -CR^eR^f-;

em que R^d, R^e e R^f cada qual independentemente é hidrogênio ou al-
 5 quila;

cada R² é independentemente:

halo;
 alquila;
 haloalquila;
 10 haloalcóxi;
 alcóxi;
 heteroalquila;
 ciano;

15 $-(\text{CH}_2)_q-\text{S}(\text{O})_r-\text{R}^g$;
 $-(\text{CH}_2)_q-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^h\text{R}^i$;
 $-(\text{CH}_2)_q-\text{SO}_2-\text{NR}^h\text{R}^i$;
 $-(\text{CH}_2)_q-\text{N}(\text{R}^j)-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^k$, ou
 $-(\text{CH}_2)_q-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^k$;

em que:

20 q é 0 ou 1;
 r é de 0 a 2; e

R^g, R^h, Rⁱ e R^j cada qual independentemente é hidrogênio ou alquila, e R^k é hidrogênio, alquila, alcóxi ou hidróxi;

R³ e R⁴ cada qual independentemente é hidrogênio ou alquila;
 25 R⁵ e R⁶ cada qual independentemente é hidrogênio ou alquila; e
 R⁷ e R⁸ cada qual independentemente é hidrogênio ou alquila; ou
 R⁷ e R⁸ juntamente com o nitrogênio ao qual eles são ligados podem formar um anel opcionalmente substituído de quatro a sete membros que
 30 um de R⁷ e R⁸ e um de R⁵ e R⁶ juntamente com os átomos aos quais eles são ligados podem formar um anel opcionalmente substituído de quatro a sete membros que opcionalmente inclui um heteroátomo adicional selecio-

nado de O, N e S; ou

um de R⁷ e R⁸ juntamente com R^d e os átomos aos quais eles são ligados podem formar um anel de quatro a sete membros que opcionalmente inclui um heteroátomo adicional selecionado de O, N e S; ou

5 um de R⁷ e R⁸ e um de R^e e R^f juntamente com os átomos aos quais eles são ligados podem formar um anel opcionalmente substituído de quatro a sete membros que opcionalmente inclui um heteroátomo adicional selecionado de O, N e S.

10 2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que n é 1.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que R³ e R⁴ são hidrogênio.

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que Ar é arila opcionalmente substituída.

15 5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que Ar é fenila opcionalmente substituída.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que m é 0 ou 1.

20 7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que p é 2.

8. Composto de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que Y é -O-.

9. Composto de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que R⁵ e R⁶ são hidrogênio.

25 10. Composto de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que um de R⁷ e R⁸ e um de R⁵ e R⁶ juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de quatro a sete membros.

11. Composto de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que Y é -NR^d-.

30 12. Composto de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que R⁵ e R⁶ são hidrogênio.

13. Composto de acordo com a reivindicação 12, caracterizado

4. pelo fato de que um de R^7 e R^8 juntamente com R^d e os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de quatro a sete membros.

14. Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que p é 3.

5 15. Composto de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que Y é -O-.

16. Composto de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que R^5 e R^6 são hidrogênio.

10 17. Composto de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que um de R^7 e R^8 e um de R^5 e R^6 juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de quatro a sete membros.

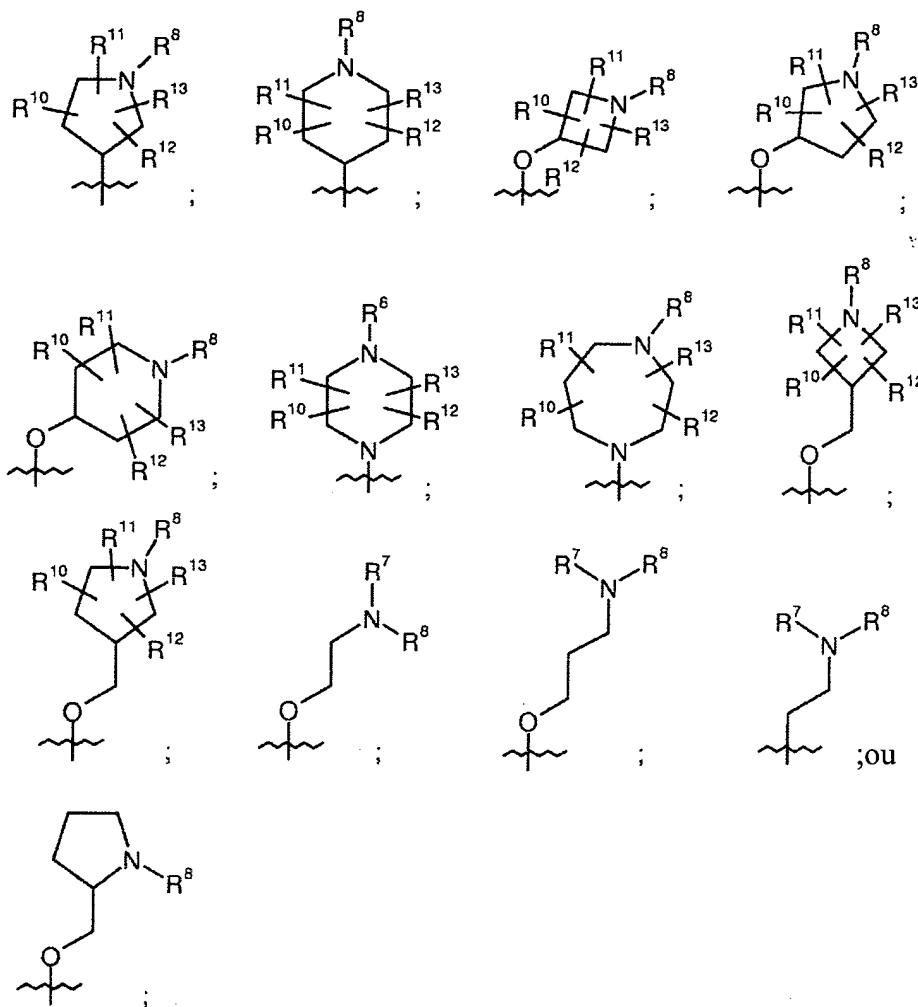
18. Composto de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que Y é $-CR^eR^f-$.

15 19. Composto de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que um de R^7 e R^8 e um de R^e e R^f juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de cinco a sete membros.

20 20. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que R^1 é azepinila, pirolidinila, piperazinila, piperidinila, azepinila, diazepinila, aminoalcóxi, azepinilóxi, pirolidinilóxi, piperidinilóxi, azepinilóxi, ou azepinilmetóxi, pirolidinilmetóxi, piperidinilmetóxi, azepinilmetóxi, ou aminoalquila.

21. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que:

R^1 é:



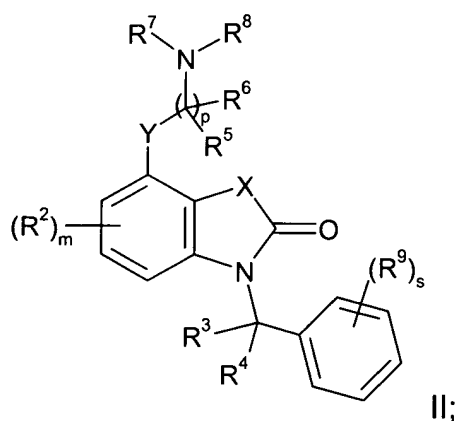
R^7 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{12} e R^{13} cada qual independentemente é hidrogênio ou alquila.

22. Composto de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que R^{10} , R^{11} , R^{12} e R^{13} são hidrogênio.

5 23 Composto de acordo com a reivindicação 21 ou 22, caracterizado pelo fato de que Ar é fenila ou isoxazol opcionalmente substituído.

24. Composto de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que os substituintes opcionais em fenila ou isoxazol são selecionados de um ou mais halo, alquila, haloalquila, haloalcóxi, alcóxi ou ciano
10 ou misturas destes.

25. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o referido composto é de fórmula II :



em que :

s é de 1 a 4;

cada R^9 é independentemente:

halo;

alquila;

haloalquila;

haloalcóxi;

alcóxi;

heteroalquila;

ciano;

$-(CH_2)_q-S(O)_r-R^9$;

$-(CH_2)_q-C(=O)-NR^hR^i$;

$-(CH_2)_q-SO_2-NR^hR^i$;

$-(CH_2)_q-N(R^j)-C(=O)-R^k$, ou

$-(CH_2)_q-C(=O)-R^k$;

caracterizado pelo fato de que:

q é 0 ou 1;

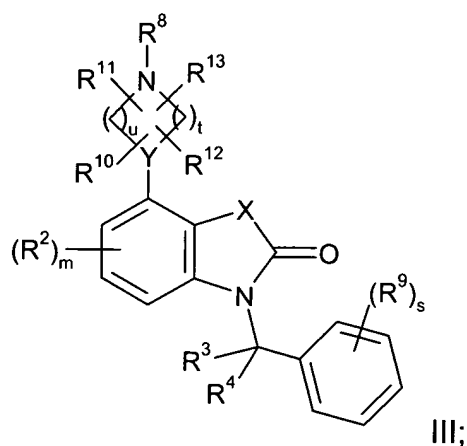
r é de 0 a 2; e

R^9 , R^h , R^i e R^j cada qual independentemente é hidrogênio ou

alquila, e R^k é hidrogênio, alquila, alcóxi ou hidróxi; e

m, p, X, Y, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 são como definidos na reivindicação 1.

26. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o referido composto é de fórmula III:



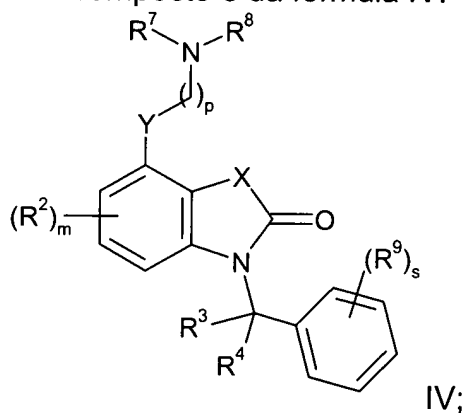
caracterizado pelo fato de que :

t e u cada qual independentemente é de 1 a 3;

R^{10} , R^{11} , R^{12} e R^{13} cada qual independentemente é hidrogênio ou alquila; e

5 m , s , X , Y , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 e R^9 são como definidos na reivindicação 25.

27. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o referido composto é da fórmula IV:

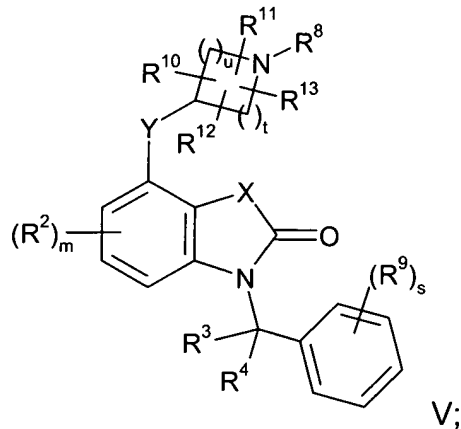


em que :

p é 2 ou 3; e

10 m , s , X , Y , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 e R^9 são como definidos na reivindicação 25.

28. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o referido composto é da fórmula V:



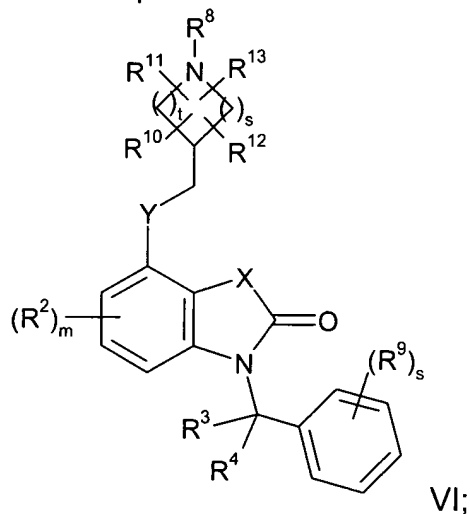
em que :

t e u cada qual independentemente é de 1 a 3;

R^{10} , R^{11} , R^{12} e R^{13} cada qual independentemente é hidrogênio ou alquila; e

5 m , s , X , Y , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 e R^9 são como definidos na reivindicação 25.

29. Composto de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que o referido composto é da fórmula VI:



em que :

t é de 1 a 3;

10 u é de 0 a 3;

R^{10} , R^{11} , R^{12} e R^{13} cada qual independentemente é hidrogênio ou alquila; e

m , s , X , Y , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 e R^9 são como definidos na reivindicação 25.

30. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o referido composto é selecionado de:

—1-Benzil-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona;

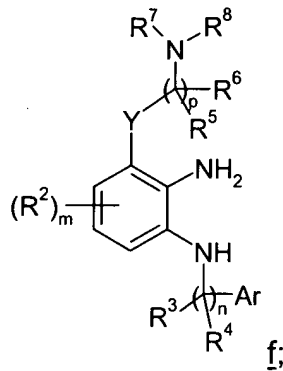
- 1-Benzil-4-(2-metilamino-etóxi)-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona;
1-Benzil-3-metil-4-(2-metilamino-etóxi)-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona;
- 5 4-(Azetidín-3-ilmetóxi)-1-benzil-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona;
1-Benzil-4-(3-dimetilamino-propóxi)-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona;
1-Benzil-4-(pirrolidín-3-ilmetóxi)-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona;
1-Benzil-4-(piperidín-4-ilóxi)-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona;
4-(Azetidín-3-ilóxi)-1-benzil-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona;
(R)-1-Benzil-4-(pirrolidín-2-ilmetóxi)-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona;
- 10 1-Benzil-4-piperazín-1-il-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona;
1-Benzil-4-piperazín-1-il-1,3-di-hidro-indol-2-ona;
1-(3-Flúor-benzil)-4-piperazín-1-il-1,3-di-hidro-indol-2-ona;
1-(3-Flúor-benzil)-4-piperazín-1-il-1H-indol-2,3-diona;
4-[1,4]Diazepán-1-il-1-(3-flúor-benzil)-1H-indol-2,3-diona;
- 15 1-(3-Flúor-benzil)-3,3-dimetil-4-piperazín-1-il-1,3-di-hidro-indol-2-ona;
1-(3-flúor-benzil)-4-(2-metilamino-etóxi)-1,3-di-hidro-indol-2-ona;
1-(3-Flúor-benzil)-3-hidróxi-3-metil-4-piperazín-1-il-1,3-di-hidro-indol-2-ona;
- 20 4-[1,4]Diazepán-1-il-1-(3-flúor-benzil)-1,3-di-hidro-indol-2-ona;
1-(3-Flúor-benzil)-4-piperidín-4-il-1,3-di-hidro-indol-2-ona;
1-Benzil-6-cloro-4-(2-metilamino-etóxi)-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona;
- 25 1-Benzil-6-flúor-4-(2-metilamino-etóxi)-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona;
- 1-(2-Flúor-benzil)-4-(2-metilamino-etóxi)-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona;
- 1-(2-Cloro-benzil)-4-(2-metilamino-etóxi)-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona;
- 1-(3-Flúor-benzil)-4-(2-metilamino-etóxi)-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona;
- 30 1-(3-Cloro-benzil)-4-(2-metilamino-etóxi)-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona;

- 1-(2,3-diflúor-benzil)-4-(2-metilamino-etóxi)-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona;
- 1-Benzil-4-(2-metilamino-etil)-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona;
- 1-Benzil-6-flúor-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona;
- 5 1-(3-Flúor-benzil)-6-flúor-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona;
- 1-(4-Flúor-benzil)-6-flúor-4-(2-metilamino-etóxi)-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona;
- 1-(4-Flúor-benzil)-4-(2-metilamino-etóxi)-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona;
- 10 1-Benzil-4-pirrolidin-3-il-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona;
- 1-Benzil-6-flúor-4-pirrolidin-3-il-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona;
- 1-(3-Flúor-benzil)-6-flúor-4-(2-metilamino-etóxi)-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona;
- 15 1-(3-Flúor-benzil)-4-piperidin-4-il-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona;
- 1-(3-Flúor-benzil)-4-pirrolidin-3-il-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona;
- 1-Benzil-6-metil-4-piperidin-4-il-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona;
- 1-(2,3-diflúor-benzil)-4-pirrolidin-3-il-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona;
- 1-(3-Flúor-benzil)-6-metil-4-piperidin-4-il-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona;
- 20 6-Flúor-1-(3-flúor-benzil)-4-piperidin-4-il-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona;
- (S)-1-(1-Fenil-etil)-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona;
- (R)-1-(1-Fenil-etil)-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona;
- 25 7-Cloro-1-(3-flúor-benzil)-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona;
- 5-Cloro-1-(3-flúor-benzil)-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona;
- 1-Benzil-3-metil-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona;
- 30 5,6-Diflúor-1-(3-flúor-benzil)-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona;
- 1-(1-Metil-1-fenil-etil)-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona;

- 1-[1-(3-Flúor-fenil)-etil]-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona;
- 1-(2,3-Diflúor-benzil)-6-flúor-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona;
- 5 6-Flúor-1-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-4-piperidin-4-il-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona;
- 1-(2,3-Diflúor-benzil)-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona;
- 6-Flúor-1-(1-metil-1-fenil-etil)-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona;
- 10 1-(3-Flúor-benzil)-4-pirrolidin-3-il-1,3-di-hidro-indol-2-ona;
- 1-(2,3-Diflúor-benzil)-4-piperazin-1-il-1H-indol-2,3-diona;
- 1-(2-Flúor-benzil)-4-piperazin-1-il-1H-indol-2,3-diona;
- 1-(2,3-Diflúor-benzil)-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-indol-2-ona;
- 1-(3,4-Diflúor-benzil)-4-piperazin-1-il-1H-indol-2,3-diona;
- 15 1-(3,5-Diflúor-benzil)-4-piperazin-1-il-1H-indol-2,3-diona;
- 1-(3,5-Diflúor-benzil)-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-indol-2-ona;
- 1-(3,4-Diflúor-benzil)-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-indol-2-ona;
- 1-(3-Cloro-benzil)-4-piperazin-1-il-1H-indol-2,3-diona;
- 1-(2,5-Diflúor-benzil)-4-piperazin-1-il-1H-indol-2,3-diona;
- 20 1-(2-Flúor-benzil)-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-indol-2-ona;
- 1-(3-Cloro-benzil)-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-indol-2-ona;
- 5-Cloro-1-(3-flúor-benzil)-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-indol-2-ona;
- 7-Cloro-1-(3-flúor-benzil)-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-indol-2-ona; e
- 5,7-Dicloro-1-(3-flúor-benzil)-4-piperazin-1-il-1,3-di-hidro-indol-2-ona.

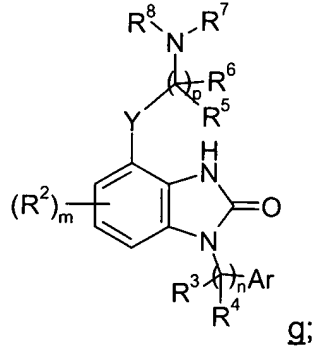
25 31. Processo para preparação de um composto como definido na reivindicação 1, em que X é -NH-, caracterizado pelo fato de que o referido processo compreendendo:

reagir um composto de fórmula f:



com foscênio ou um equivalente de foscênio,

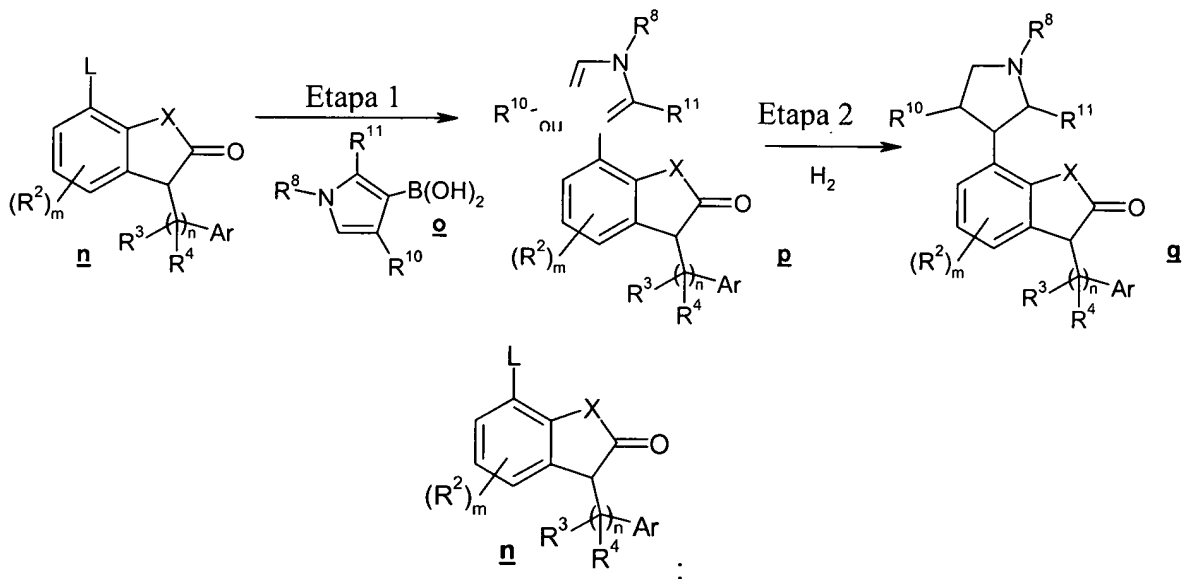
para fornecer um composto de fórmula g:



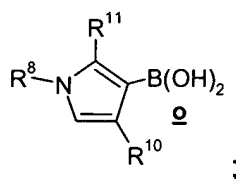
em que m, n, p, Y, Ar, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ e R⁸ são como definidos na reivindicação 1.

- 5 32. Processo de preparação de um composto como definido na reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que o referido método compreende:

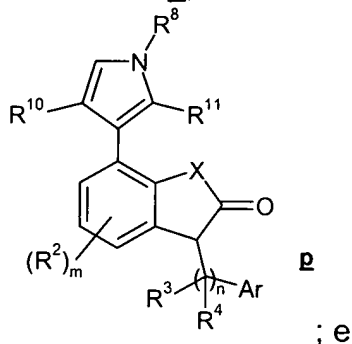
reagir um composto de fórmula n



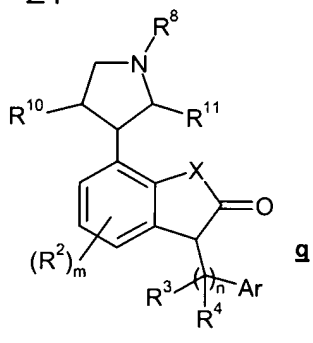
10 com um composto de ácido pirrol borônico de fórmula o



para formar um composto de fórmula p;



hidrogenar o composto p para formar o composto q



em que L é um grupo de partida, e m, n, X, Ar, R², R³, R⁴, R⁹, R¹⁰ e R¹¹ são como definidos na reivindicação 21,

5 33. Composto de fórmula I a VI de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30, caracterizado pelo fato de que fabricado por um processo como definido na reivindicação 31 ou 32,

10 34. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um ou mais compostos como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 30 em mistura com um veículo farmacologicamente aceitável.

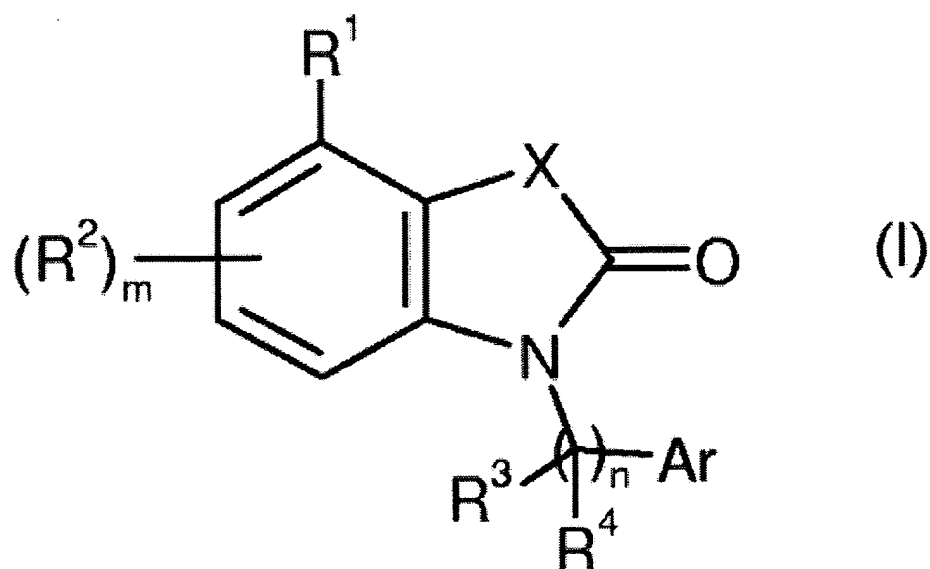
15 35. Composto de fórmula I a VI de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30, bem como seus sais farmacologicamente aceitáveis, caracterizado pelo fato de que para o uso no tratamento ou prevenção de doenças.

36. Uso de um composto de fórmula I a VI como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 30, bem como seus sais farmacologicamente

mente aceitáveis, caracterizado pelo fato de que para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença do sistema nervoso central.

37. Uso de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que a doença do sistema nervoso central é selecionada do grupo consistindo em psicoses, esquizofrenia, depressões maníacas, distúrbios neurológicos, distúrbios de memória, distúrbio de déficit de atenção, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, doença de Alzheimer, distúrbios de captação de alimento, e doença de Huntington.

38. Invenção, caracterizada pelo fato de que ser, como descrita anteriormente.

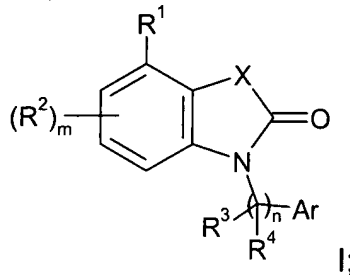


RESUMO

Patente de Invenção: "COMPOSTOS DERIVADOS DE BENZIMIDAZOL, USO DOS MESMOS, MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DESTES E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA".

5

A presente invenção refere-se a compostos da fórmula I:



ou sais farmacêuticamente aceitáveis destes em que m, n, X, Ar, R¹, R², R³, R⁴ e R⁵ são como definidos aqui. São também fornecidos métodos para preparação, composições compreendendo, e métodos para uso de compostos de fórmula I.