



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0924126-4 A2



(22) Data do Depósito: 25/12/2009

(43) Data da Publicação Nacional: 11/08/2020

(54) Título: COMPOSTO HETEROCÍCLICO BICÍCLICO

(51) Int. Cl.: C07D 235/14; A61K 31/4184; A61K 31/437; A61K 31/4439; A61K 31/454; (...).

(30) Prioridade Unionista: 26/12/2008 JP 2008-332796.

(71) Depositante(es): DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD..

(72) Inventor(es): KATSUNORI TSUBOI; YUSUKE YAMAI; HITOSHI WATANABE; HIRONORI KINOSHITA.

(86) Pedido PCT: PCT JP2009071529 de 25/12/2009

(87) Publicação PCT: WO 2010/074193 de 01/07/2010

(85) Data da Fase Nacional: 24/06/2011

(57) Resumo: COMPOSTO HETEROCÍCLICO BICÍCLICO, MEDICAMENTO, INIBIDOR DE SNS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DO REFERIDO COMPOSTO. A presente invenção refere-se a um fármaco para o tratamento ou profilaxia de patologias em geral nas quais SNS está envolvido, especificamente doenças tais como dor neuropática, dor nociceptiva, disúria, esclerose múltipla, entre outras. A presente invenção oferece um composto representado pela fórmula (1) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R1 é um átomo de hidrogênio entre outros, L é uma ligação simples, -O- entre outros, R2 é um grupo de fenila entre outros, X é um átomo de carbono ou um átomo de nitrogênio, e R3, R4, R5a, R5b, R6 e R7 são cada um independentemente um grupo alquila substituído ou não substituído entre outros.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSTO HETEROCÍCLICO BICÍCLICO, MEDICAMENTO, INIBIDOR DE SNS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DO REFERIDO COMPOSTO"**.

Campo Técnico

5 A presente invenção refere-se a um fármaco para o tratamento ou a profilaxia de patologias em geral nas quais o SNS (canal de sódio específico para o neurônio sensorial) está envolvido, a qual compreende um novo composto tendo um esqueleto benzimidazol ou imidazopiridina como um heterociclo bicíclico ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo
10 como um ingrediente ativo. Especificamente, a presente invenção refere-se a um fármaco para o tratamento ou a profilaxia de doenças tais como dor neuropática, dor nociceptiva, disúria, esclerose múltipla entre outras.

Antecedentes da Técnica

 Em 1952, Hodgkin e Huxley mostraram que o principal corpo da
15 atividade neural é um canal de Na, e para esse canal de Na bloqueadores foram desenvolvidos como antiarrítmicos ou anestésicos tópicos. Em 1961, foi descoberto que a lidocaína, que é um dos bloqueadores do canal de Na, proporciona um efeito analgésico, e teve início a aplicação química da mesma como analgésico. No entanto, como o canal de Na também está presente em tecidos não neurais tais como músculo, coração entre outros, efeitos
20 colaterais por administração sistêmica tornaram-se um problema.

 Com o avanço da biologia molecular, subtipos do canal de Na foram ser elucidados um depois do outro, e atualmente sabemos que a subunidade α do canal de Na que forma o poro inclui 10 tipos. Um canal de sódio
25 específico para o neurônio sensorial (canal de Na específico para o nervo sensorial), isto é, SNS, é uma dessas subunidades α do canal de Na, é um canal de Na resistente à tetrodotoxina (TTX) localizado na célula de diâmetro pequeno (fibra C) do gânglio da raiz dorsal envolvido na percepção nerval, e também é denominado SCN10A, PN3 ou Nav1.8 (documentos não patentários 1, 2). Já foi reportado que o camundongo nocauteado para SNS é insensível a estímulos mecânicos, e que a administração de fármaco antisenso para SNS para dor neuropática ou modelos de dor inflamatória atenua
30 a hipersensibilidade e a percepção anormal.

membros substituído ou não substituído (de preferência um grupo cicloalquila não substituído de 3 a 8 membros),

R^4 é um átomo de hidrogênio ou um grupo metila,

R^{5a} e R^{5b} são cada um independentemente um átomo de hidrogênio ou um grupo metila (de preferência R^{5a} é um átomo de hidrogênio, e R^{5b} é um grupo metila), e

R^6 e R^7 é um átomo de hidrogênio,

é mais preferido.

O composto da presente invenção de preferência o composto (2) ou o composto (3) ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, mais preferivelmente o composto (2) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Exemplos específicos preferidos dos mesmos incluem os compostos a seguir e um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

Exemplos específicos dos mesmos incluem um composto onde

R^1 é

(1) um átomo de hidrogênio,

(2) um átomo de halogênio (de preferência um átomo de flúor, um átomo de cloro),

(3) um grupo C_{1-6} alquila (de preferência metila) ou

(4) um grupo C_{1-6} haloalquila (de preferência trifluormetila),

L é

(1) uma ligação simples,

(2) -O- ou

(3) $-CH_2O-$,

R^2 é

(1) um grupo C_{6-10} arila (o grupo C_{6-10} arila sendo opcionalmente condensado com um C_{3-6} cicloalcano) (de preferência fenila, indanila, mais preferivelmente fenila) opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes

selecionados de

(a) um átomo de halogênio (de preferência um átomo de flúor, um átomo de cloro),

composto onde

R^1 é

(1) um átomo de hidrogênio,

(2) um átomo de halogênio (de preferência um átomo de flúor,

5 um átomo de cloro), ou

(3) um grupo C_{1-6} alquila (de preferência metila),

L é

(1) uma ligação simples, ou

(2) -O-,

10 R^2 é um grupo C_{6-10} arila (o grupo C_{6-10} arila sendo opcionalmen-
te condensado com um C_{3-6} cicloalcano) (de preferência fenila, indanila,
mais preferivelmente fenila) opcionalmente substituído com 1 a 3 substituin-
tes selecionados de

(a) um átomo de halogênio (de preferência um átomo de flúor,

15 um átomo de cloro),

(b) um grupo C_{1-6} alquila (de preferência metila, etila, isopropila,
terc-butila),

(c) um grupo C_{1-6} haloalquila (de preferência trifluormetila),

(d) um grupo C_{1-6} alcóxi (de preferência metóxi, etóxi),

20 (e) um grupo C_{1-6} haloalcóxi (de preferência trifluormetóxi), e

(f) um grupo ciano,

X é um átomo de carbono,

R^3 é

25 (1) um grupo C_{1-6} alquila (de preferência metila, etila, propila, i-
sopropila, isobutila) opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes sele-
cionados de

(a) um grupo C_{1-6} alcóxi (de preferência metóxi, etóxi, isopropóxi),

(b) um grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 membros
(de preferência um grupo heterocíclico alifático saturado de 5 ou 6 membros,

30 mais preferivelmente tetra-hidropiranila, tetra-hidrofurila), e

(c) um grupo hidroxila,

(2) um grupo C_{3-8} cicloalquila (de preferência ciclopropila, ciclo-

Portanto, é considerado que um inibidor de SNS representa um fármaco terapêutico ou profilático mostrando um efeito analgésico para doenças tais como dor neuropática, dor nociceptiva entre outros, que acompanham dor, entorpecimento, sensação de queimação, dor maçante entre outros, todos envolvendo a fibra C. Além disso, como o SNS não é expresso em tecidos não neurais e no sistema nervoso central, um medicamento que inibe seletivamente o é considerado um medicamento livre de efeitos colaterais derivados de tecidos não neurais ou do sistema nervoso central.

Na disúria, ademais, foi esclarecido que a micção frequente, seu principal sintoma, é causado que hiperatividade da fibra C; em outras palavras, uma disfunção da via nervosa sensorial aferente do trato urinário inferior está envolvida na bexiga hiperativa e cistalgia, e a supressão do nervo sensorial de fibra C da bexiga é eficaz neste caso (documento não patentário 3). Portanto, esperamos que um medicamento que inibe o SNS causando principalmente a atividade neural da fibra C seja um fármaco terapêutico ou profilático para disúria, que tem um novo ponto de ação.

Por outro lado, um trabalho recente documentou que o SNS encontrado somente na fibra C é expresso ectopicamente na célula Purkinje cerebelar de pacientes com esclerose múltipla, e está envolvido na ocorrência de um padrão de queimação anormal no cerebelo (documento não patentário 4). Assim sendo, esperamos que um inibidor de SNS seja a primeira fármaco terapêutica ou profilática para a indução de sintomas causados por queimação anormal associada à expressão de SNS no neurônio cerebelar, tal como ataxia entre outros na esclerose múltipla.

A seguir mostramos as condições de tratamento atuais das doenças mencionadas acima na prática clínica.

(1) dor neuropática

Dor neuropática refere-se a uma dor incluindo dor espontânea e dor crônica desenvolvida devido a uma lesão nervosa ou estimulação nervosa mesmo quando um trauma está ausente e inflamação do tecido está ausente depois da recuperação completa. Exemplos da mesma incluem neuralgia após cirurgia lombar, neuropatia diabética, neuralgia pós-herpes zós-

ter, distrofia simpática reflexa, dor do membro-fantasma, lesão de cordão espinhal, dor carcinomatosa de estágio terminal, e dor pós-operatória prolongada. NSAIDS (fármacos anti-inflamatórias não esteroides) tais como aspirina entre outras são completamente ineficazes para dor neuropática, e opióides tais como morfina entre outros são problemáticas no que diz respeito à resistência ao fármaco e indução de sintomas psicológicos.

No momento, um único medicamento no mercado, que é sabidamente eficaz contra dor neuropática, é o mexiletino aplicável à neuropatia diabética. Como o mexiletino não tem seletividade para o canal de Na, embora ele proporcione um efeito analgésico, há riscos de efeitos colaterais e sua administração a uma dose alta não está disponível. Alguns outros medicamentos são clinicamente aplicados como adjuvantes. Exemplos dos mesmos incluem antidepressivos (sulpirida, trazodona, fluvoxatina, milnaciprano), agonista de adrenalina (clonidina, dexmedetomidina), antagonistas do receptor de NMDA (cloridrato de cetamina, dextrometorfano), fármacos anti-ansiedade (diazepam, lorazepam, etizolam, cloridrato de hidroxizina), anti-convulsivante (carbamazepina, fenitoína, valproato de sódio, zonisamida), antagonistas de cálcio (nifedipina, cloridrato de verapamila, cloridrato de lomerizina) entre outros, todos eles sendo usados como adjuvantes. Pelo acima exposto, um fármaco terapêutico livre de efeitos colaterais derivados de tecido não neural ou do sistema nervoso central e especificamente eficaz contra dor é desejada.

(2) dor nociceptiva

Dor nociceptiva refere-se a uma dor causada pela ativação de um nociceptor (Aδ, fibra C) por um estímulo mecânico, hipertérmico ou químico nocivo devido à lesão tecidual, entre outros. O nociceptor é sensibilizado por um estímulo químico endógeno (substância algésica) tal como serotonina, substância P, bradiquinina, prostaglandina e histamina. Exemplos de dor nociceptiva incluem lumbago, dor abdominal, e dor devida à artrite reumatoide ou osteoartrite. Na prática clínica, NSAIDS (ácido acetilsalicílico, acetaminofeno, diclofenaco sódico, indometacina, mofezolac, flurbiprofeno, loxoprofeno sódico, ampiroxica), fármacos esteroides (prednisolona, metil-

prednisolona, dexametasona, betametasona), PGE₁ (prostaglandina E1) (alprostadila, lipo alprostadila, limaprost alprostadil) e PGI₂ (beraprost sódico) são usados.

(3) disúria (distúrbio urinário)

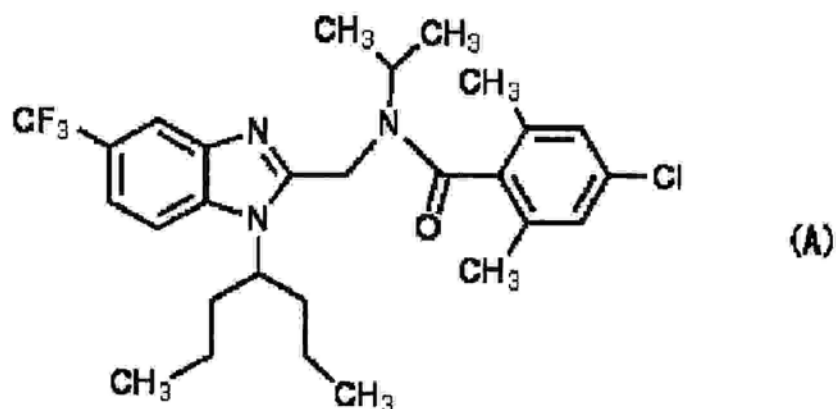
5 Disúria é uma doença que apresenta principalmente frequência urinária, uorreia, sensação de urina residual e urodinia como sintomas principais. No momento, o principal tratamento medicamentoso para a bexiga hiperativa usa um inibidor do receptor muscarínico que suprime a via do nervo parassimpático da bexiga. No entanto, sua limitação também foi esclarecida. Já foi reportado que a capsaicina e a toxina resinífera, que são estimulantes do receptor vaniloide, agem especificamente na fibra C para suprimir sua função. No entanto, ainda não foi encontrado um medicamento que age no SNS localizado na fibra C.

(4) esclerose múltipla

15 Esclerose múltipla é um tipo de doença desmielinizante, que apresenta focos espalhados de desmielinização na substância branca do sistema nervoso central, com várias lesões antigas e novas. As lesões aparecem mais comumente na substância branca da periferia do ventrículo cerebral lateral, nervo ótico, tronco cerebral, cordão espinhal, entre outros. Histo-
20 logicamente, a bainha de mielina é destruída e o axônio e a célula nervosa não são danificados. Como sintomas clínicos, sintomas tais como neurite ótica, visão dupla, deterioração dos movimentos do globo ocular tal como nistagmo, paralisia convulsiva, crise convulsiva tônica dolorosa, síndrome de Lhermitte, ataxia, logopatia, distúrbio retal da bexiga entre outros surgem em
25 várias combinação. Sua etiologia é desconhecida, embora tenham sido propostas a teoria de doença autoimune, a teoria de infecção, entre outras. No momento, um fármaco profilático ou terapêutico para esclerose múltipla é altamente desejado.

O documento de patente 1 que será mencionado mais adiante
30 refere-se a um modulador seletivo do receptor de CRF1 e descreve especificamente um composto representado pela fórmula (A) abaixo (Exemplo 5, k). Os compostos abrangidos pelo documento de patente têm como caracterís-

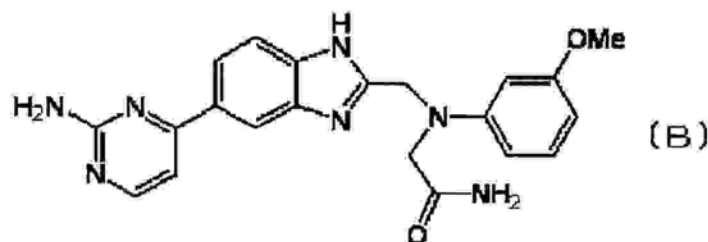
fica uma ligação amida no metileno no anel imidazol, e são diferentes do composto da presente invenção tendo um grupo amino no metileno do anel imidazol. Além disso, o documento de patente 1 não contém qualquer descrição sugerindo a presente invenção.



5

O documento de patente 2 que será mencionado mais adiante refere-se a um inibidor da quinase Rho, e especificamente descreve um composto representado pela fórmula (B) abaixo (Exemplo 321). Os compostos abrangidos pelo documento de patente não possuem um substituinte no átomo de nitrogênio do anel imidazol, e são diferentes do composto da presente invenção tendo essencialmente um substituinte. Além disso, o documento de patente 2 não contém qualquer descrição sugerindo a presente invenção.

10



15 Lista de Documentos

Documento de Patente

Documento de Patente 1: WO 02/28839

Documento de Patente 2: WO 2009/79011

Documento Não Patentário

20

Documento Não Patentário 1: Nature 379: 257, 1996

Documento Não Patentário 2: Pain 78: 107, 1998

Documento Não Patentário 3: Urology 57: 116, 2001

Documento Não Patentário 4: Brain Research 959: 235, 2003

Sumário da Invenção

5 Problemas a serem resolvidos pela invenção

O problema da presente invenção é oferecer um fármaco para a profilaxia ou o tratamento de patologias em geral nas quais o SNS está envolvido, especificamente, doenças tais como dor neuropática, dor nociceptiva, disúria, esclerose múltipla entre outros.

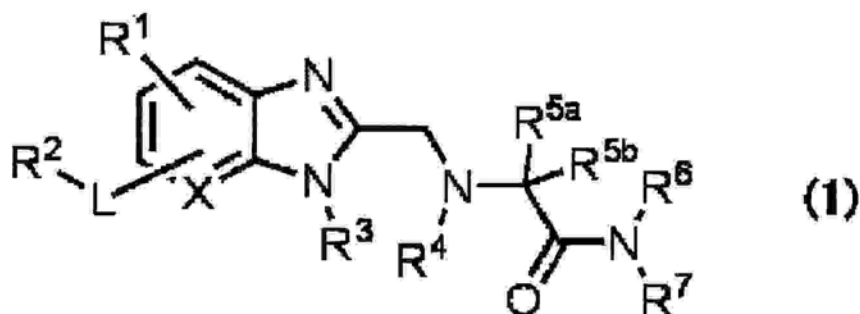
10 Meios para resolver os problemas

Os presentes inventores conduziram intensos estudos na tentativa de resolver o problema mencionado acima e descobriram que um composto bicíclico tendo um anel imidazol ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo inibe o canal de Na resistente a TTX na célula expressando o gene SNS humano, a saber, ele tem uma atividade inibitória de SNS, e é útil como um fármaco terapêutico ou profilático para doenças tais como dor neuropática, dor nociceptiva, disúria, esclerose múltipla entre outros, o que resultou na conclusão da presente invenção.

Por conseguinte, a presente invenção oferece o seguinte.

20 [1] um composto representado pela fórmula (1) a seguir ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo (doravante às vezes denominado "composto da presente invenção"):

um composto representado por



25 em que

R¹ é um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila tendo 1 a 6 átomos de carbono, um grupo haloalquila tendo 1 a 6 á-

tomos de carbono, um grupo alcóxi tendo 1 a 6 átomos de carbono ou um grupo haloalcóxi tendo 1 a 6 átomos de carbono (R^1 pode substituir o anel benzeno ou o anel piridina em qualquer posição substituível no mesmo),

5 L é uma ligação simples, -O- ou -CH₂O- (L pode substituir o anel benzeno ou o anel piridina em qualquer posição substituível no mesmo),

R^2 é um grupo arila de 6 a 10 membros substituído ou não substituído, ou um grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 membros substituído ou não substituído,

10 X é um átomo de carbono ou um átomo de nitrogênio,
 R^3 é um grupo alquila substituído ou não substituído tendo 1 a 6 átomos de carbono, um grupo alquenila substituído ou não substituído tendo 2 a 6 átomos de carbono, um grupo alquinila substituído ou não substituído tendo 2 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquila de 3 a 8 membros substituído ou não substituído, um grupo cicloalquenila de 4 a 8 membros substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 membros substituído ou não substituído, ou um grupo heterocíclico alifático insaturado de 5 a 10 membros substituído ou não substituído,

15 R^4 é um átomo de hidrogênio, um grupo alquila substituído ou não substituído tendo 1 a 6 átomos de carbono, ou um grupo cicloalquila de 3 a 8 membros substituído ou não substituído,

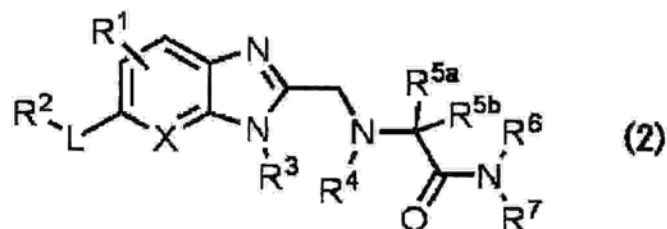
20 R^{5a} e R^{5b} são cada um independentemente um átomo de hidrogênio, ou um grupo alquila substituído ou não substituído tendo 1 a 6 átomos de carbono, ou R^4 e R^{5a} são opcionalmente ligados para formar, junto com o átomo de nitrogênio ao qual R^4 está ligado, um heterociclo alifático saturado de 4 a 8 membros contendo nitrogênio (neste caso, R^{5b} é um átomo de hidrogênio),

25 R^6 e R^7 são cada um independentemente um átomo de hidrogênio, um grupo alquila substituído ou não substituído tendo 1 a 6 átomos de carbono, um grupo haloalquila tendo 1 a 6 átomos de carbono, um grupo alquenila substituído ou não substituído tendo 2 a 6 átomos de carbono, um grupo alquinila substituído ou não substituído tendo 2 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquila de 3 a 8 membros substituído ou não substituído,

um grupo cicloalquenila de 4 a 8 membros substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 membros substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico alifático insaturado de 5 a 10 membros substituído ou não substituído, um grupo arila de 6 a 10 membros substituído ou não substituído, ou um grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 membros substituído ou não substituído, ou R^6 e R^7 são opcionalmente ligados para formar, junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo alifático saturado de 4 a 8 membros contendo nitrogênio substituído ou não substituído, ou um heterociclo alifático insaturado de 5 a 10 membros contendo nitrogênio substituído ou não substituído (o heterociclo alifático saturado ou insaturado contendo nitrogênio contém 0 a 2 átomos de oxigênio, 0 a 2 átomos de enxofre e 1 a 3 átomos de nitrogênio)

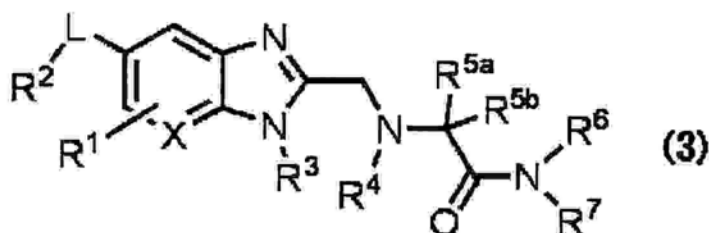
(doravante às vezes denominado "composto (1)") ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo;

[2] o composto do item [1], que é representado pela fórmula a seguir (2):



em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} , R^{5b} , R^6 , R^7 , L e X têm a definição dada no item [1] (doravante às vezes denominado "composto (2)") ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo;

[3] o composto do item [1], que é representado pela fórmula a seguir (3):



em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} , R^{5b} , R^6 , R^7 , L e X têm a definição dada no item

[1] (doravante às vezes denominado "composto (3)") ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo;

[4] o composto de qualquer um dos itens [1] a [3], onde R^2 é um grupo fenila substituído ou não substituído, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo;

[5] o composto de qualquer um dos itens [1] a [4], onde R^3 é um grupo alquila substituído ou não substituído tendo 1 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquila de 3 a 8 membros substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 membros substituído ou não substituído, ou um grupo heterocíclico alifático insaturado de 5 a 10 membros substituído ou não substituído, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo;

[6] o composto de qualquer um dos itens [1] a [5], onde R^6 e R^7 são cada um independentemente um átomo de hidrogênio, um grupo alquila substituído ou não substituído tendo 1 a 6 átomos de carbono, um grupo haloalquila tendo 1 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquila de 3 a 8 membros substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 membros substituído ou não substituído, ou um grupo heterocíclico alifático insaturado de 5 a 10 membros substituído ou não substituído, ou R^6 e R^7 são opcionalmente ligados para formar, junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo alifático saturado de 4 a 8 membros contendo nitrogênio substituído ou não substituído, ou um heterociclo alifático insaturado de 5 a 10 membros contendo nitrogênio substituído ou não substituído (o heterociclo alifático saturado ou insaturado contendo nitrogênio contém 0 a 2 átomos de oxigênio, 0 a 2 átomos de enxofre e 1 a 3 átomos de nitrogênio), ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo;

[7] o composto de qualquer um dos itens [1] a [6], onde R^4 é um átomo de hidrogênio, ou um grupo alquila substituído ou não substituído tendo 1 a 6 átomos de carbono, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo;

[8] o composto de qualquer um dos itens [1] a [7], onde R^{5a} e R^{5b}

são cada um independentemente um átomo de hidrogênio, ou um grupo alquila substituído ou não substituído tendo 1 a 6 átomos de carbono, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

[9] o composto de qualquer um dos itens [1] a [8], onde X é um átomo de carbono, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

[10] o composto de qualquer um dos itens [1] a [9], onde R¹ é um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

[11] o composto de qualquer um dos itens [1] a [10], onde L é uma ligação simples, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

[12] o composto de qualquer um dos itens [1] a [10], onde L é -O-, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

[13] o composto de qualquer um dos itens [1] a [10], onde L é -CH₂O-, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

[14] N²-{[1-(2-etoxietil)-6-(4-fluorfenóxi)-1H-benzimidazol-2-il]metil}glicinamida,

N²-{[1-(2-etoxietil)-6-(4-fluorfenóxi)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-2-metilalaninamida,

N²-{[1-ciclopropil-6-(4-fluorfenóxi)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,

N²-{[1-ciclobutil-6-(4-fluorfenóxi)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,

N²-{[6-(4-clorofenóxi)-1-(2-etoxietil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,

N²-{[6-(4-fluorfenóxi)-1-(2-hidróxi-2-metilpropil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,

N²-{[1-(2-etoxietil)-6-(4-fluorfenóxi)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,

N²-{[6-(4-fluorfenóxi)-1-(3-metoxipropil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,

N²-{[6-(2-cloro-4-fluorfenóxi)-1-(2-etoxietil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,

N²-{[1-etil-6-(4-metilfenóxi)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,

N²-{[6-(2,4-difluorfenóxi)-1-(2-hidróxi-2-metilpropil)-1H-benzimidazol-2-

il]metil}-L-alaninamida,

N^2 -{[1-(2-etoxietil)-5-fluor-6-(4-fluorfenil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,

N^2 -{[1-etil-5-flúor-6-(4-fluorfenil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,

5 N^2 -{[1-(3-metoxipropil)-6-(4-metilfenóxi)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,

N^2 -{[6-(4-metilfenóxi)-1-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,

N^2 -{[5-cloro-1-(2-etoxietil)-6-(4-fluorfenil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida, ou

N^2 -{[5-cloro-6-(3,4-difluorfenil)-1-(2-etoxietil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

[15] um medicamento compreendendo o composto de qualquer um dos itens [1] a [14] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo como um ingrediente ativo;

[16] o medicamento do item [15], que é um agente para a profilaxia ou o tratamento de dor neuropática, dor nociceptiva, disúria ou esclerose múltipla;

20 [17] um inibidor de SNS compreendendo o composto de qualquer um dos itens [1] a [14] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo como um ingrediente ativo;

[18] uma composição farmacêutica compreendendo o composto de qualquer um dos itens [1] a [14] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um veículo farmacêutica-mente aceitável.

Efeito da Invenção

A presente invenção oferece um inibidor de SNS compreendendo um novo composto bicíclico ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. O inibidor de SNS da presente invenção é útil como um fármaco para o tratamento ou a profilaxia de patologias em geral nas quais o SNS está envolvido, e é especificamente aplicável a pacientes com dor neuropática, dor nociceptiva, disúria, esclerose múltipla entre outros.

Descrição de Modalidades

No presente relatório descritivo, exemplos do "átomo de halogênio" incluem um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo e um átomo de iodo.

- 5 O "grupo alquila" significa um grupo alquila de cadeia reta ou ramificada tendo 1 a 6 átomos de carbono, e exemplos específicos do mesmo incluem grupo metila, um grupo etila, um grupo propila (grupo 1-propila), um grupo isopropila (2-propila), um grupo butila (grupo 1-butila), um grupo sec-butil (grupo 2-butila), um grupo isobutil (grupo 2-metil-1-propila), um grupo
10 terc-butil (grupo 2-metil-2-propila), um grupo pentila (grupo 1-pentila), um grupo hexila (grupo 1-hexila) entre outros. O grupo alquila é de preferência um grupo alquila tendo 1 a 4 átomos de carbono.

- O "grupo haloalquila" significa um grupo alquila de cadeia reta ou ramificada tendo 1 a 6 átomos de carbono, que é substituído por 1 a 5
15 átomos de halogênio iguais ou diferentes, e exemplos específicos do mesmo incluem grupo trifluormetila, um grupo 2,2-difluoretila, um grupo 2,2,2-trifluoretila, um grupo 2-cloroetila, um grupo pentafluoretila, um grupo 3,3,3-trifluorpropila entre outros. O grupo haloalquila é de preferência um grupo haloalquil tendo 1 a 4 átomos de carbono.

- 20 O "grupo alquenila" significa um grupo alquenila de cadeia reta ou ramificada tendo 2 a 6 átomos de carbono, e exemplos específicos do mesmo incluem grupo vinila, um grupo 1-propenila, um grupo 2-propenila, um grupo 1-metilvinila, um grupo 1-butenila, um grupo 1-etilvinila, um grupo 1-metil-2-propenila, um grupo 2-butenila, um grupo 3-butenila, um grupo 2-
25 metil-1-propenila, um grupo 2-metil-2-propenila, um grupo 1-pentenila, um grupo 1-hexenila entre outros. O grupo alquenila é de preferência um grupo alquenila tendo 2 a 4 átomos de carbono.

- O "grupo alquinila" significa um grupo alquinila de cadeia reta ou ramificada tendo 2 a 6 átomos de carbono, um grupo e exemplos específicos
30 do mesmo incluem grupo etinila, um grupo 1-propinila, um grupo 2-propinila, um grupo 1-butinila, um grupo 1-metil-2-propinila, um grupo 3-butinila, um grupo 1-pentinila, um grupo 1-hexinila entre outros. O grupo alquinila é de

preferência um grupo alquinila tendo 2 a 4 átomos de carbono.

O "grupo alcóxi" significa um grupo alcóxi de cadeia reta ou ramificada tendo 1 a 6 átomos de carbono, e exemplos específicos do mesmo incluem grupo metóxi, um grupo etóxi, um grupo propóxi, um grupo 1-metilóxi, um grupo butóxi, um grupo 1-metilpropóxi, um grupo 2-metilpropóxi, um grupo 1,1-dimetiletóxi, um grupo pentilóxi, um grupo hexilóxi entre outros. O grupo alcóxi é de preferência um grupo alcóxi tendo 1 a 4 átomos de carbono.

O "grupo haloalcóxi" significa um grupo alcóxi de cadeia reta ou ramificada tendo 1 a 6 átomos de carbono, que é substituído por 1 a 5 átomos de halogênio iguais ou diferentes, e exemplos específicos do mesmo incluem grupo trifluormetóxi, um grupo 2,2-difluoretóxi, um grupo 2,2,2-trifluoretóxi, um grupo 2-cloroetóxi, um grupo pentafluoretóxi, um grupo 3,3,3-trifluorpropóxi entre outros. O grupo haloalcóxi é de preferência um grupo haloalcóxi tendo 1 a 4 átomos de carbono.

O "grupo cicloalquila" significa um grupo cicloalquila monocíclico ou bicíclico de 3 a 8 membros, e exemplos específicos do mesmo incluem grupo ciclopropila, um grupo ciclobutila, um grupo ciclopentila, um grupo ciclohexila, um grupo cicloheptila, um grupo ciclo-octil entre outros. O grupo cicloalquila é de preferência um grupo cicloalquila de 4 a 6 membros.

O "grupo cicloalquenila" significa um grupo cicloalquenila monocíclico ou bicíclico de 4 a 8 membros, e exemplos específicos do mesmo incluem grupo ciclobutenila, um grupo ciclopentenila, um grupo ciclo-hexenila, um grupo ciclo-heptenila e grupo ciclo-octenila. A posição da ligação dupla não é particularmente limitada. O grupo cicloalquenila é de preferência um grupo cicloalquenila de 5 ou 6 membros.

O "grupo heterocíclico alifático saturado" significa um grupo heterocíclico alifático saturado monocíclico ou bicíclico de 4 a 8 membros contendo 1 a 3 heteroátomos selecionados de um átomo de nitrogênio, um átomo de oxigênio e um átomo de enxofre (contanto que o número de átomos de oxigênio e de átomos de enxofre contidos no heterociclo alifático saturado seja, cada um, de até 2). A posição do heteroátomo não é particularmente

limitada contanto que o grupo heterocíclico alifático saturado seja quimicamente estável. Exemplos específicos do mesmo incluem grupo azetidinila, um grupo pirrolidinila, um grupo piperidila, um grupo piperidino, um grupo piperazinila, um grupo azepanila, um grupo azocanila, um grupo tetra-hidro-
 5 furila, um grupo tetra-hidrotienila, um grupo tetra-hidropiranila, um grupo morfolinila, um grupo morfolino, um grupo tiomorfolinila, um grupo 1,4-dioxanila, um grupo 1,2,5-tiadiazinila, um grupo 1,4-oxazepanila, um grupo 1,4-diazepanila entre outros.

O "grupo heterocíclico alifático insaturado" significa um grupo
 10 heterocíclico alifático insaturado monocíclico ou bicíclico de 5 a 10 membros contendo 1 a 3 ligações duplas e 1 a 3 heteroátomos selecionados de um átomo de nitrogênio, um átomo de oxigênio e um átomo de enxofre (contanto que o número de átomos de oxigênio e de átomos de enxofre contidos no heterociclo alifático insaturado seja, cada um, de até 2). As posições do heteroátomo e da ligação dupla não são particularmente limitadas contanto que
 15 o grupo heterocíclico alifático insaturado seja quimicamente estável. Exemplos específicos do mesmo incluem grupo pirrolinila, um grupo imidazolinila, um grupo tetra-hidroisoquinolila entre outros, e o grupo 2-pirrolinila e o grupo 2-imidazolinila sendo preferidos.

O "heterociclo alifático saturado contendo nitrogênio" significa um heterociclo alifático saturado monocíclico ou bicíclico de 4 a 8 membros contendo pelo menos um átomo de nitrogênio e opcionalmente contendo ainda 1 a 3 heteroátomos selecionados de um átomo de nitrogênio, um átomo de oxigênio e um átomo de enxofre (contanto que o número de átomos
 25 de oxigênio e de átomos de enxofre contidos no heterociclo alifático saturado seja, cada um, de até 2). A posição do heteroátomo não é particularmente limitada contanto que o heterociclo alifático saturado contendo nitrogênio seja quimicamente estável. Exemplos específicos do mesmo incluem azetidina, anel pirrolidina, anel imidazolidina, anel pirazolidina, anel piperidina,
 30 anel piperazina, anel azepano, anel azocano, anel morfolina, anel tiomorfolina, anel oxazolidina, anel tiazolidina entre outros.

O "heterociclo alifático insaturado contendo nitrogênio" significa

um heterociclo alifático insaturado monocíclico ou bicíclico de 4 a 8 membros contendo pelo menos um átomo de nitrogênio e opcionalmente contendo ainda 1 a 3 heteroátomos selecionados de um átomo de nitrogênio, um átomo de oxigênio e um átomo de enxofre (contanto que o número de átomos de oxigênio e de átomos de enxofre contidos no heterociclo alifático insaturado seja, cada um, de até 2). A posição do heteroátomo não é particularmente limitada contanto que o heterociclo alifático insaturado contendo nitrogênio seja quimicamente estável. Exemplos específicos do mesmo incluem anel pirrolina, anel piperidina, anel imidazolina, anel pirazolina, anel oxazolina, anel tiazolina, anel tetra-hidroquinolina, anel tetra-hidroisoquinolina entre outros.

O "grupo arila" um grupo arila monocíclica ou bicíclica de 6 a 10 membros, e exemplos específicos do mesmo incluem grupo fenila, um grupo 1-naftila, um grupo 2-naftila entre outros.

O "grupo heterocíclico aromático" significa um grupo heterocíclico aromático monocíclico ou bicíclico de 5 a 10 membros contendo 1 a 4 heteroátomos selecionados de um átomo de nitrogênio, um átomo de oxigênio e um átomo de enxofre (contanto que o número de átomos de oxigênio e de átomos de enxofre contidos no grupo heterocíclico aromático seja, cada um, de até 2). A posição do heteroátomo não é particularmente limitada contanto que o heterociclo aromático seja quimicamente estável. Exemplos específicos do mesmo incluem grupo furila, um grupo tienila, um grupo pirrolila, um grupo oxazolila, um grupo isoxazolila, um grupo tiazolila, um grupo isotiazolila, um grupo imidazolila, um grupo pirazolila, um grupo furazanila, um grupo oxadiazolila, um grupo triazolila, um grupo piridila, um grupo pirimidinila, um grupo pirazinila, um grupo indolila, um grupo quinolila, um grupo isoquinolila, um grupo quinazolinila, um grupo imidazo[2,1-b][1,3]tiazolil entre outros.

O "grupo alquiltio" significa um grupo alquiltio de cadeia reta ou ramificada 1 a 6 átomos de carbono, e exemplos específicos do mesmo incluem grupo metiltio, um grupo etiltio, um grupo propiltio, um grupo 1-metiletiltio, um grupo butiltio, um grupo 1-metilpropiltio, um grupo 2-metilpropiltio,

um grupo 1,1-dimetiletílio, um grupo pentílio, um grupo hexílio entre outros. O grupo alquílio é de preferência um grupo alquílio tendo 1 a 4 átomos de carbono.

Exemplos do alquila do "grupo alquilcarbonila" incluem aqueles semelhantes ao grupo alquila mencionado acima. Exemplos preferidos do grupo alquilcarbonila incluem grupo acetila, um grupo propionila, um grupo butirila entre outros.

O grupo "alquilcarbonilóxi" significa um grupo onde o átomo de oxigênio está ligado ao carbono do carbonila do "grupo alquilcarbonila" mencionado acima.

Exemplos do alquila do "grupo alquilsulfonila" incluem aqueles semelhantes ao "grupo alquila" mencionado acima. Exemplos preferidos do grupo alquilsulfonila incluem grupo metilsulfonila, um grupo etilsulfonila, um grupo propilsulfonila entre outros.

Exemplos do alcóxi do "grupo alcóxicarbonila" incluem aqueles semelhantes ao "grupo alcóxi". Exemplos preferidos do grupo alcóxicarbonila incluem grupo metóxicarbonila, um grupo etóxicarbonila, um grupo propóxicarbonila, um grupo butóxicarbonila, um grupo terc-butoxicarbonila entre outros.

Exemplos do grupo alquila do "grupo amino opcionalmente substituído com um grupo alquila ou dois grupos alquila iguais ou diferentes", "grupo carbamoila opcionalmente substituído com um grupo alquila ou dois grupos alquila iguais ou diferentes" e "grupo sulfamoila opcionalmente substituído com um grupo alquila ou dois grupos alquila iguais ou diferentes" incluem aqueles semelhantes ao "grupo alquila" mencionado acima.

Exemplos preferidos do "grupo amino opcionalmente substituído com um grupo alquila ou dois grupos alquila iguais ou diferentes" incluem grupo metilamino, um grupo etilamino, um grupo propilamino, um grupo dimetilamino, um grupo dietilamino, um grupo metiletilamino entre outros.

Exemplos preferidos do "grupo carbamoila opcionalmente substituído com um grupo alquila ou dois grupos alquila iguais ou diferentes" incluem grupo metilcarbamoila, um grupo etilcarbamoila, um grupo propilcar-

bamoila, um grupo isopropilcarbamoila, um grupo dimetilcarbamoila, um grupo dietilcarbamoila, um grupo metiletilcarbamoila entre outros.

Exemplos preferidos do "grupo sulfamoila opcionalmente substituído com um grupo alquila ou dois grupos alquila iguais ou diferentes" incluem grupo metilsulfamoila, um grupo etilsulfamoila, um grupo propilsulfamoila, um grupo dimetilsulfamoila, um grupo dietilsulfamoila, um grupo metiletilsulfamoila entre outros.

Exemplos do "grupo alcóxicarbonila" do "grupo amidino opcionalmente substituído com um grupo alcóxicarbonila ou dois grupos alcóxicarbonila iguais ou diferentes" incluem aqueles semelhantes ao "grupo alcóxicarbonila" mencionado acima. Exemplos preferidos do "grupo amidino opcionalmente substituído com um grupo alcóxicarbonila ou dois grupos alcóxicarbonila iguais ou diferentes" incluem grupo metoxycarbonilamidino, um grupo etoxycarbonilamidino, um grupo propoxycarbonilamidino entre outros.

O grupo arila do "grupo arilóxi", do "grupo arilcarbonila" e do "grupo arilsulfonila" tem a definição dada para o "grupo arila" mencionado acima.

O grupo heterocíclico aromático do "grupos heterociclilóxi aromático", do "grupo heterociclilcarbonila aromática" e do "grupo heterociclilsulfonila aromática" tem a definição dada para o "grupo heterocíclico aromático" mencionado acima.

O substituinte para o "grupo alquila", para o "grupo alquenila" e para o "grupo alquinila" é selecionado do grupo que consiste nos itens (i) a (v) a seguir, e vários substituintes iguais ou diferentes podem estar presentes:

(i) um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo carboxila e um grupo ciano;

(ii) um grupo amino substituído ou não substituído, um grupo carbamoila substituído ou não substituído, e um grupo sulfamoil substituído ou não substituído;

(iii) um grupo alcóxi, um grupo haloalcóxi, um grupo alquilcarbonila, um grupo alquilcarbonilóxi, um grupo alcóxicarbonila, um grupo alquiltio

e um grupo alquilsulfonila

[estes grupos sendo opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados de um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo carboxila, um grupo amino opcionalmente substituído com um grupo alquila ou dois grupos alquila iguais ou diferentes, um grupo alcóxi, um grupo haloalcóxi, um grupo alcóxicarbonila, um grupo arila opcionalmente substituído e um grupo heterocíclico aromático opcionalmente substituído. Exemplos do substituinte para o grupo arila e para o grupo heterocíclico aromático incluem um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo carboxila, um grupo alquila, um grupo haloalquila, um grupo alcóxi, um grupo haloalcóxi, um grupo alcóxicarbonila, um grupo nitro, um grupo ciano e um grupo carbamoila];

(iv) um grupo cicloalquila, um grupo cicloalquenila, e um grupo heterocíclico alifático saturado ou insaturado

[estes grupos sendo opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados de um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo carboxila, um grupo oxo, um grupo tioxo, um grupo amino opcionalmente substituído com um grupo alquila ou dois grupos alquila iguais ou diferentes, um grupo carbamoila opcionalmente substituído com um grupo alquila ou dois grupos alquila iguais ou diferentes, um grupo alcóxi, um grupo haloalcóxi, um grupo alcóxicarbonila opcionalmente, um grupo alquilcarbonila opcionalmente, um grupo alquilsulfonila opcionalmente, um grupo alquila opcionalmente substituído, um grupo arila opcionalmente substituído e um grupo heterocíclico aromático opcionalmente substituído. Exemplos do substituinte para o grupo alcóxicarbonila, para o grupo alquilcarbonila, para o grupo alquilsulfonila e para o grupo alquila incluem um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo carboxila, um grupo alcóxi, um grupo haloalcóxi e um grupo carbamoila. Exemplos do substituinte para o grupo arila e para o grupo heterocíclico aromático incluem um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo carboxila, um grupo alquila, um grupo haloalquila, um grupo alcóxi, um grupo haloalcóxi, um grupo alcóxicarbonila, um grupo nitro, um grupo ciano e um grupo carbamoila];

(v) um grupo arila, um grupo heterocíclico aromático, um grupo arilóxi, um grupo heterocicilóxi aromático, um grupo arilcarbonila, um grupo heterocicilcarbonila aromático, um grupo arilsulfonila e um grupo heterocicilsulfonila aromático

5 [estes grupos sendo opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados de um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo carboxila, um grupo amino substituído ou não substituído, um grupo carbamoila substituído ou não substituído, um grupo sulfamoil substituído ou não substituído, um grupo alcóxi, um grupo haloalcóxi, um grupo
10 alcoxicarbonila, um grupo alquila opcionalmente substituído, um grupo arila opcionalmente substituído e um grupo heterocíclico aromático opcionalmente substituído. Exemplos do substituinte para o grupo alquila incluem um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo carboxila, um grupo alcóxi e um grupo haloalcóxi. Exemplos do substituinte para o grupo arila e para o
15 grupo heterocíclico aromático incluem um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo carboxila, um grupo alquila, um grupo haloalquila, um grupo alcóxi, um grupo haloalcóxi, um grupo alcoxicarbonila, um grupo nitro, um grupo ciano e um grupo carbamoila].

O substituinte para o "grupo cicloalquila", "grupo cicloalquenila",
20 "grupo heterocíclico alifático saturado", "grupo heterocíclico alifático insaturado", "heterociclo alifático saturado contendo nitrogênio" e "heterociclo alifático insaturado contendo nitrogênio" é um substituinte ou dois ou mais substituintes iguais ou diferentes, que são selecionados do grupo que consiste nos itens (vi) a (x):

25 (vi) um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo carboxila, um grupo ciano, um grupo oxo, um grupo tioxo, e um grupo amidino opcionalmente substituído com um grupo alcoxicarbonila ou dois grupos alcoxicarbonila iguais ou diferentes;

(vii) um grupo amino substituído ou não substituído, um grupo
30 carbamoila substituído ou não substituído, e um grupo sulfamoila substituído ou não substituído;

(viii) um grupo alquila, um grupo haloalquila, um grupo alcóxi, um

grupo haloalcóxi, um grupo alquilcarbonila, um grupo alquilcarbonilóxi, um grupo alcoxicarbonila, um grupo alquiltio e um grupo alquilsulfonila

[estes grupos sendo opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados de um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo carboxila, um grupo carbamoila opcionalmente substituído com um grupo alquila ou dois grupos alquila iguais ou diferentes, um grupo alcóxi opcionalmente substituído com grupo(s) alcóxi e/ou um grupo carbamoila(s), um grupo haloalcóxi, um grupo alquiltio, um grupo alcovicarbonila, um grupo arilóxi opcionalmente substituído, um grupo heterociclilóxi aromático opcionalmente substituído, um grupo arila opcionalmente substituído, um grupo heterocíclico aromático opcionalmente substituído e um grupo amino opcionalmente substituído. Exemplos do substituinte para o grupo arilóxi, para o grupo heterociclilóxi aromático, para o grupo arila e para o grupo heterocíclico aromático incluem um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo carboxila, um grupo alquila, um grupo haloalquila, um grupo alcóxi, um grupo haloalcóxi, um grupo alcovicarbonila, um grupo nítro, um grupo ciano and um grupo carbamoila. Exemplos do substituinte para o grupo amino incluem um grupo alquila opcionalmente substituído, um grupo alquilcarbonila opcionalmente substituído, um grupo alquilsulfonila opcionalmente substituído, e um grupo carbamoila opcionalmente substituído com um grupo alquila ou dois grupos alquila iguais ou diferentes. Exemplos do substituinte para o grupo alquila do grupo alquila, do grupo alquilcarbonila, do grupo alquilsulfonila e do grupo carbamoila incluem um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo carboxila, um grupo alcóxi, um grupo haloalcóxi e um grupo carbamoila];

(ix) um grupo cicloalquila, um grupo cicloalquenila, e um grupo heterocíclico alifático saturado ou insaturado

[estes grupos sendo opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados de um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo carboxila, um grupo oxo, um grupo tioxo, um grupo amino opcionalmente substituído com um grupo alquila ou dois grupos alquila iguais ou diferentes, um grupo alcóxi, um grupo haloalcóxi, um grupo alcovicarboni-

la, um grupo alquila opcionalmente substituído, um grupo arila opcionalmente substituído e um grupo heterocíclico aromático opcionalmente substituído. Exemplos do substituinte para o grupo alquila incluem um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo carboxila, um grupo alcóxi e um grupo haloalcóxi. Exemplos do substituinte para o grupo arila e para o grupo heterocíclico aromático incluem um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo carboxila, um grupo alquila, um grupo haloalquila, um grupo alcóxi, um grupo haloalcóxi, um grupo alcoxicarbonila, um grupo nitro, um grupo ciano e um grupo carbamoila];

10 (x) um grupo arila, um grupo heterocíclico aromático, um grupo arilóxi, um grupo heterociclíloxi aromático, um grupo arilcarbonila, um grupo heterociclílcarbonila aromático, um grupo arilsulfonila e um grupo heterociclílsulfonila aromático

[estes grupos sendo opcionalmente substituídos com um ou
15 mais substituintes selecionados de um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo carboxila, um grupo ciano, um grupo amino substituído ou não substituído, um grupo carbamoila substituído ou não substituído, um grupo sulfamoila substituído ou não substituído, um grupo alcóxi, um grupo haloalcóxi, um grupo alcoxicarbonila, um grupo alquila opcionalmente substituído,
20 um grupo arila opcionalmente substituído e um grupo heterocíclico aromático opcionalmente substituído. Exemplos do substituinte para o grupo alquila incluem um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo carboxila, um grupo alcóxi e um grupo haloalcóxi. Exemplos do substituinte para o grupo arila e para o grupo heterocíclico aromático incluem um átomo de halogênio,
25 um grupo hidroxila, um grupo carboxila, um grupo alquila, um grupo haloalquila, um grupo alcóxi, um grupo haloalcóxi, um grupo alcoxicarbonila, um grupo nitro, um grupo ciano e um grupo carbamoila].

O substituinte para o "grupo fenila", para o "grupo arila" e para o "grupo heterocíclico aromático" é 1 a 5 substituintes selecionados do grupo
30 que consiste nos itens (xi) a (xv):

(xi) um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo carboxila, um grupo ciano, um grupo nitro, um grupo metilenodióxi, um grupo

etilenodióxi e $-(CH_2)_n-$ (n é um inteiro de 3 a 5);

(xii) um grupo amino substituído ou não substituído, um grupo carbamoila substituído ou não substituído, e um grupo sulfamoila substituído ou não substituído;

- 5 (xiii) um grupo alquila, um grupo haloalquila, um grupo alquenila, um grupo alquinila, um grupo alcóxi, um grupo haloalcóxi, um grupo alquilcarbonila, um grupo alquilcarbonilóxi, um grupo alcoxycarbonila, um grupo alquiltio e um grupo alquilsulfonila

[estes grupos sendo opcionalmente substituídos com um ou
10 mais substituintes selecionados de um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo carboxila, um grupo amino opcionalmente substituído com um grupo alquila ou dois grupos alquila iguais ou diferentes, um grupo alcóxi opcionalmente substituído, um grupo haloalcóxi, um grupo alcoxycarbonila, um grupo arila opcionalmente substituído e um grupo heterocíclico aromático
15 opcionalmente substituído. Exemplos do substituinte para o grupo alcóxi, para o grupo arila e para o grupo heterocíclico aromático incluem um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo carboxila, um grupo alquila, um grupo haloalquila, um grupo alcóxi, um grupo haloalcóxi, um grupo alcoxycarbonila, um grupo nitro, um grupo ciano e um grupo carbamoila];

- 20 (xiv) um grupo cicloalquila, um grupo cicloalquenila, e um grupo heterocíclico alifático saturado ou insaturado

[estes grupos sendo opcionalmente substituídos com um ou
mais substituintes selecionados de um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo carboxila, um grupo oxo, um grupo tioxo, um grupo amino op-
25 cionalmente substituído com um grupo alquila ou dois grupos alquila iguais ou diferentes, um grupo alcóxi, um grupo haloalcóxi, um grupo alcoxycarbonila, um grupo alquila opcionalmente substituído, um grupo arila opcionalmen-
te substituído e um grupo heterocíclico aromático opcionalmente substituído. Exemplos do substituinte para o grupo alquila incluem um átomo de halogê-
30 nio, um grupo hidroxila, um grupo carboxila, um grupo alcóxi e um grupo haloalcóxi. Exemplos do substituinte para o grupo arila e para o grupo heterocíclico aromático incluem um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um

grupo carboxila, um grupo alquila, um grupo haloalquila, um grupo alcóxi, um grupo haloalcóxi, um grupo alcoxicarbonila, um grupo nitro, um grupo ciano e um grupo carbamoila];

- (xv) um grupo arila, um grupo heterocíclico aromático, um grupo arilóxi, um grupo heterociclilóxi aromático, um grupo arilcarbonila, um grupo heterociclilcarbonila aromático, um grupo arilsulfonila e um grupo heterociclilsulfonila aromático

[estes grupos sendo opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados de um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo carboxila, um grupo amino substituído ou não substituído, um grupo carbamoila substituído ou não substituído, um grupo sulfamoila substituído ou não substituído, um grupo alcóxi, um grupo haloalcóxi, um grupo alcoxicarbonila, um grupo alquila opcionalmente substituído, um grupo arila opcionalmente substituído e um grupo heterocíclico aromático opcionalmente substituído. Exemplos do substituinte para o grupo alquila incluem um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo carboxila, um grupo alcóxi e um grupo haloalcóxi. Exemplos do substituinte para o grupo arila e para o grupo heterocíclico aromático incluem um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo carboxila, um grupo alquila, um grupo haloalquila, um grupo alcóxi, um grupo haloalcóxi, um grupo alcoxicarbonila, um grupo nitro, um grupo ciano e um grupo carbamoila].

O substituinte para o "grupo amino", para o "grupo carbamoila" e para o "grupo sulfamoila" é um substituinte ou dois substituintes iguais ou diferentes, que selecionados do grupo que consiste nos itens (xvi) - (xviii) a seguir:

(xvi) um grupo alquila, um grupo haloalquila, um grupo alquenila, um grupo alquinila, um grupo alquilcarbonila, um grupo alquilsulfonila e um grupo alcoxicarbonila

[estes grupos sendo opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados de um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo carboxila, um grupo amino opcionalmente substituído com um grupo alquila ou dois grupos alquila iguais ou diferentes, um grupo carbamoi-

la, um grupo alcóxi, um grupo haloalcóxi, um grupo alcoxycarbonila, um grupo heterocíclico alifático saturado ou insaturado, um grupo arila opcionalmente substituído e um grupo heterocíclico aromático opcionalmente substituído. Exemplos do substituinte para o grupo arila e para o grupo heterocíclico aromático incluem um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo carboxila, um grupo alquila, um grupo haloalquila, um grupo alcóxi, um grupo haloalcóxi, um grupo alcoxycarbonila, um grupo nitro, um grupo ciano e um grupo carbamoila];

(xvii) um grupo cicloalquila, um grupo cicloalquenila, e um grupo heterocíclico alifático saturado ou insaturado

[estes grupos sendo opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados de um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo carboxila, um grupo oxo, um grupo tioxo, um grupo amino opcionalmente substituído com um grupo alquil ou dois grupos alquil iguais ou diferentes, um grupo alcóxi, um grupo haloalcóxi, um grupo alcoxycarbonila, um grupo alquil opcionalmente substituído, um grupo arila opcionalmente substituído e um grupo heterocíclico aromático opcionalmente substituído. Exemplos do substituinte para o grupo alquila incluem um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo carboxila, um grupo alcóxi e um grupo haloalcóxi. Exemplos do substituinte para o grupo arila e para o grupo heterocíclico aromático incluem um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo carboxila, um grupo alquila, um grupo haloalquila, um grupo alcóxi, um grupo haloalcóxi, um grupo alcoxycarbonila, um grupo nitro, um grupo ciano e um grupo carbamoila];

(xviii) um grupo arila, um grupo heterocíclico aromático, um grupo arilcarbonila, um grupo heterociclicarbonila aromático, um grupo arilsulfonila e um grupo heterociclicsulfonila aromático

[estes grupos sendo opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados de um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo carboxila, um grupo amino opcionalmente substituído com um grupo alquila ou dois grupos alquila iguais ou diferentes, um grupo carbamoila opcionalmente substituído com um grupo alquila ou dois grupos alquil i-

guais ou diferentes, um grupo sulfamoila opcionalmente substituído com um grupo alquila ou dois grupos alquila iguais ou diferentes, um grupo alcóxi, um grupo haloalcóxi, um grupo alcóxicarbonila, um grupo alquila opcionalmente substituído, um grupo arila opcionalmente substituído e um grupo heterocíclico aromático opcionalmente substituído. Exemplos do substituinte para o grupo alquila incluem um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo carboxila, um grupo alcóxi and um grupo haloalcóxi. Exemplos do substituinte para o grupo arila e para o grupo heterocíclico aromático incluem um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo carboxila, um grupo alquila, um grupo haloalquila, um grupo alcóxi, um grupo haloalcóxi, um grupo alcóxicarbonila, um grupo nitro, um grupo ciano e um grupo carbamoila].

Além disso, os dois substituintes para o "grupo amino", o "grupo carbamoila" ou o "grupo sulfamoila" são opcionalmente ligados para formar, junto com o átomo de nitrogênio adjacente, um heterociclo alifático de 5 a 10 membros contendo nitrogênio.

Exemplos do heterociclo alifático contendo nitrogênio incluem um anel pirrolidina, um anel piperidina, um anel azepano, um anel azocano, um anel piperazina, um anel morfolina, um anel tiomorfolina e um anel tetra-hidroisoquinolina. Além disso, o heterociclo alifático contendo nitrogênio é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo carboxila, um grupo alquila opcionalmente substituído, um grupo haloalquila, um grupo alcóxi e um grupo haloalcóxi. Exemplos do substituinte para o grupo alquila incluem um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo carboxila, um grupo alcóxi, um grupo haloalcóxi e um grupo carbamoila.

No composto da presente invenção representado pela fórmula (1), cada um dos grupos é de preferência um daqueles mencionados a seguir.

R^1 é um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila tendo 1 a 6 átomos de carbono, um grupo haloalquila tendo 1 a 6 átomos de carbono, um grupo alcóxi tendo 1 a 6 átomos de carbono ou um grupo haloalcóxi tendo 1 a 6 átomos de carbono, de preferência um átomo

de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila tendo 1 a 6 átomos de carbono ou um grupo haloalquila tendo 1 a 6 átomos de carbono, mais preferivelmente um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio ou um grupo alquila tendo 1 a 6 átomos de carbono, mais preferivelmente um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio, particularmente de preferência um átomo de hidrogênio. R^1 pode estar presente no anel benzeno ou no anel piridina em qualquer posição substituível.

Exemplos específicos de R^1 incluem um átomo de hidrogênio, um átomo de flúor, um átomo de cloro, um grupo metila, um grupo etila, um grupo propila, um grupo trifluormetila entre outros. Entre eles, um átomo de hidrogênio, um átomo de flúor e um átomo de cloro são preferidos, e um átomo de hidrogênio é mais preferido.

L é uma ligação simples, -O- ou -CH₂O-, de preferência, uma ligação simples ou -O-, mais preferivelmente -O-. L pode estar presente no anel benzeno ou no anel piridina em qualquer posição substituível. Quando L é -CH₂O-, o átomo de oxigênio de -CH₂O- é ligado ao anel benzeno ou ao anel piridina, e a cadeia metileno é ligada a R^2 .

R^2 é um grupo arila de 6 a 10 membros substituído ou não substituído, ou um grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 membros substituído ou não substituído, de preferência um grupo arila de 6 a 10 membros substituído ou não substituído, mais preferivelmente um grupo fenila substituído ou não substituído.

Exemplos preferidos do substituinte do grupo arila ou do grupo heterocíclico aromático para R^2 incluem um átomo de halogênio, um grupo alquila substituído ou não substituído (de preferência um grupo alquila não substituído tendo 1 a 6 átomos de carbono), um grupo haloalquila (de preferência um grupo haloalquila tendo 1 a 6 átomos de carbono), um grupo alcóxi (de preferência um grupo alcóxi tendo 1 a 6 átomos de carbono), um grupo haloalcóxi (de preferência um grupo haloalcóxi tendo 1 a 6 átomos de carbono), um grupo ciano entre outros, especificamente, um átomo de flúor, um átomo de cloro, um grupo metila, um grupo etila, um grupo isopropila, um grupo terc-butila, um grupo trifluormetila, um grupo trifluormetóxi, um grupo

metóxi, um grupo etóxi, um grupo ciano entre outros. Entre eles, um átomo de flúor, um grupo metila and um grupo trifluormetóxi são preferidos.

Exemplos específicos do grupo arila substituído ou não substituído para R^2 incluem um grupo fenila e um grupo fenila substituído com substituintes preferidos para o grupo arila mencionado acima, entre outros.

Exemplos específicos do grupo heterocíclico aromático para R^2 incluem um grupo piridila, um grupo furila, um grupo tienila, um grupo pirimidinila, um grupo pirazinila entre outros. Entre eles, um grupo piridila e um grupo furila são preferidos.

R^3 é um grupo alquila substituído ou não substituído tendo 1 a 6 átomos de carbono, um grupo alquenila substituído ou não substituído tendo 2 a 6 átomos de carbono, um grupo alquinila substituído ou não substituído tendo 2 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquila de 3 a 8 membros substituído ou não substituído, um grupo cicloalquenila de 4 a 8 membros substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 membros substituído ou não substituído, ou um grupo heterocíclico alifático insaturado de 5 a 10 membros substituído ou não substituído, de preferência um grupo ilaalkila substituído ou não substituído tendo 1 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquila de 3 a 8 membros substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 membros substituído ou não substituído, ou um grupo heterocíclico alifático insaturado de 5 a 10 membros substituído ou não substituído, mais preferivelmente um grupo alquila substituído ou não substituído tendo 1 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquila de 3 a 8 membros substituído ou não substituído, ou um grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 membros substituído ou não substituído, ainda mais preferivelmente um grupo alquila substituído ou não substituído tendo 1 a 6 átomos de carbono, ou um grupo cicloalquila de 3 a 8 membros substituído ou não substituído.

Exemplos preferidos do substituinte para o grupo alquila para R^3 incluem um grupo hidroxila, um grupo alcóxi (de preferência um grupo alcóxi tendo 1 a 6 átomos de carbono), um grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 membros entre outros, especificamente, um grupo hidroxila, um grupo

metóxi, um grupo etóxi, um grupo isopropóxi, um grupo tetra-hidrofurila, um grupo tetra-hidropiranila entre outros.

Exemplos preferidos do substituinte para o grupo heterocíclico alifático saturado para R^3 incluem um grupo alquilcarbonila, um grupo alcoxi-carbonila, um grupo alquilsulfonila, um grupo monoalquilcarbamoila (a por-
 5 ção alquila tendo de preferência 1 a 6 átomos de carbono) entre outros, es-
 pecificamente, um grupo acetila, um grupo terc-butoxicarbonila, um grupo metilsulfonila, e um grupo isopropilcarbamoila entre outros.

Exemplos específicos de R^3 incluem um grupo etila, um grupo
 10 isopropila, um grupo ciclopropila, um grupo ciclobutila, um grupo ciclopentila,
 um grupo metoxietila, um grupo etoxietila, um grupo isopropoxietila, um gru-
 po hidroxietila, um grupo metoxipropila, um grupo etoxipropila, um grupo hi-
 droxipropila, um grupo tetra-hidropiranila, um grupo tetra-hidrofurila, um gru-
 po 2,2-dimetil-2-hidroxietila, um grupo tetra-hidropiranilmetila, um grupo te-
 15 tra-hidrofurilmetila, um grupo 4-piperidila, um grupo 1-(terc-butoxicarbonil)
 piperidin-4-ila, um grupo 1-isopropilcarbamoilpiperidin-4-ila, um grupo 1-ace-
 tilpiperidin-4-ila, um grupo 1-metilsulfonilpiperidin-4-il entre outros. R^3 é mais
 preferido a ciclobutila, um grupo 2-etoxietila ou um grupo etila.

R^4 é um átomo de hidrogênio, um grupo alquila substituído ou
 20 não substituído tendo 1 a 6 átomos de carbono, ou um grupo cicloalquila de
 3 a 8 membros substituído ou não substituído, de preferência um átomo de
 hidrogênio, ou um grupo alquila substituído ou não substituído tendo 1 a 6
 átomos de carbono, mais preferivelmente um átomo de hidrogênio.

Exemplos preferidos do substituinte para o alquila e para o grupo
 25 cicloalquila para R^4 incluem um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um
 grupo alcóxi (de preferência um grupo alcóxi tendo 1 a 6 átomos de carbo-
 no), um grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 membros entre outros,
 especificamente, um átomo de flúor, um átomo de cloro, um grupo hidroxila,
 um grupo metóxi, um grupo etóxi, um grupo tetra-hidrofurila, um grupo tetra-
 30 hidropiranila entre outros.

Exemplos específicos de R^4 incluem um átomo de hidrogênio,
 um grupo metila, um grupo ciclopropila entre outros. Entre eles, um átomo

de hidrogênio e um grupo metila são preferidos, e um átomo de hidrogênio é mais preferido.

R^{5a} e R^{5b} são cada um independentemente um átomo de hidrogênio, ou um grupo alquila substituído ou não substituído tendo 1 a 6 átomos de carbono, ou R^4 e R^{5a} são opcionalmente ligados para formar, junto com o átomo de nitrogênio ao qual R^4 estão ligados, um heterociclo alifático saturado de 4 a 8 membros contendo nitrogênio (neste caso, R^{5b} é um átomo de hidrogênio), de preferência cada um é independentemente um átomo de hidrogênio, ou um grupo alquila substituído ou não substituído tendo 1 a 6 átomos de carbono. Exemplos preferidos do substituinte para o grupo alquil para R^{5a} ou R^{5b} incluem um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo alcóxi (de preferência um grupo alcóxi tendo 1 a 6 átomos de carbono), um grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 membros entre outros, especificamente, um átomo de flúor, um átomo de cloro, um grupo hidroxila, um grupo metóxi, um grupo etóxi, um grupo tetra-hidrofurila, um grupo tetra-hidropiranila entre outros.

Exemplos específicos de R^{5a} e R^{5b} incluem independentemente um do outro um átomo de hidrogênio, um grupo metila, um grupo etila e um grupo isopropila (de preferência R^{5a} é um átomo de hidrogênio, um grupo metila, um grupo etila ou um grupo isopropila, e R^{5b} é um grupo metila, um grupo etila ou um grupo isopropila). Entre eles, um átomo de hidrogênio e um grupo metila são preferidos (de preferência R^{5a} é um átomo de hidrogênio, e R^{5b} é um grupo metila).

Quando R^{5a} e R^{5b} são diferentes um do outro, o átomo de carbono ao qual eles estão ligados é um átomo de carbono assimétrico, e a configuração estérica é de preferência a configuração S- devido à fácil disponibilidade dos materiais de partida.

Exemplos específicos do heterociclo alifático saturado de 4 a 8 membros contendo nitrogênio formado por R^4 e R^{5a} que estão ligados um ao outro, junto com o átomo de nitrogênio ao qual R^4 está ligado, incluem um anel azetidina, um anel pirrolidina, um anel piperidina entre outros. Entre eles, o anel pirrolidina é preferido.

R^6 e R^7 são cada um independentemente um átomo de hidrogênio, um grupo alquila substituído ou não substituído tendo 1 a 6 átomos de carbono, um grupo haloalquil tendo 1 a 6 átomos de carbono, um grupo alquenila substituído ou não substituído tendo 2 a 6 átomos de carbono, um grupo alquinila substituído ou não substituído tendo 2 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquila de 3 a 8 membros substituído ou não substituído, um grupo cicloalquenila de 4 a 8 membros substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 membros substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico alifático insaturado de 5 a 10 membros substituído ou não substituído, um grupo arila de 6 a 10 membros substituído ou não substituído, ou um grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 membros substituído ou não substituído, ou R^6 e R^7 são opcionalmente ligados para formar, junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo alifático saturado de 4 a 8 membros contendo nitrogênio substituído ou não substituído, ou um heterociclo alifático insaturado de 5 a 10 membros contendo nitrogênio substituído ou não substituído (o heterociclo alifático saturado ou insaturado contendo nitrogênio contém 0 a 2 átomos de oxigênio, 0 a 2 átomos de enxofre e 1 a 3 átomos de nitrogênio), de preferência independentemente um do outro um átomo de hidrogênio, um grupo alquila substituído ou não substituído tendo 1 a 6 átomos de carbono, um grupo haloalquila tendo 1 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquila de 3 a 8 membros substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 membros substituído ou não substituído, ou um grupo heterocíclico alifático insaturado de 5 a 10 membros substituído ou não substituído, mais preferivelmente independentemente um do outro um átomo de hidrogênio, ou um grupo alquila substituído ou não substituído tendo 1 a 6 átomos de carbono, mais preferivelmente um átomo de hidrogênio.

Exemplos preferidos do substituinte para o grupo alquila para R^6 ou R^7 incluem um grupo hidroxila, um grupo alcóxi (de preferência um grupo alcóxi tendo 1 a 6 átomos de carbono), um grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 membros entre outros, especificamente, um grupo hidroxila, um grupo metóxi, um grupo etóxi, um grupo tetra-hidrofurila, um grupo tetra-

hidropirânica, um grupo pirrolidinila, um grupo piperidila, um grupo piperidino, um grupo piperazinila, um grupo morfolino entre outros. Exemplos específicos do alquila grupo substituído para R^6 ou R^7 incluem um grupo metoxietila, um grupo 2,2-dimetil-2-hidroxietila, um grupo morfolinoetila entre outros.

- 5 Exemplos específicos preferidos de R^6 ou R^7 incluem um átomo de hidrogênio, um grupo metila, um grupo etila, um grupo isopropila entre outros. Entre eles, um átomo de hidrogênio e um grupo metila são preferidos, e um átomo de hidrogênio é mais preferido.

- 10 Exemplos específicos do heterociclo alifático saturado de 4 a 8 membros contendo nitrogênio substituído ou não substituído e do heterociclo alifático insaturado de 5 a 10 membros contendo nitrogênio substituído ou não substituído, que são formados por R^6 e R^7 que estão ligados um ao outro, junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, incluem um
15 anel morfolina, um anel pirrolidina, um anel piperidina, um anel piperazina entre outros. Entre eles, um anel morfolina e um anel piperazina são preferidos.

- Exemplos preferidos do substituinte para o heterociclo alifático saturado contendo nitrogênio e para o heterociclo alifático insaturado contendo nitrogênio mencionados acima incluem um grupo oxo, um grupo ciano,
20 um grupo haloalquila (de preferência um grupo haloalquila tendo 1 a 6 átomos de carbono) entre outros. Entre eles, um grupo oxo, um grupo ciano e um grupo trifluormetila são preferidos.

Exemplos preferidos composto (1) incluem os compostos a seguir e um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

- 25 Modalidades preferidas dos mesmos incluem um composto onde
 R^1 é um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio,
 L é uma ligação simples ou $-O-$,
 R^2 é um grupo fenila substituído ou não substituído,
 X é um átomo de carbono,
 30 R^3 é um grupo alquila substituído ou não substituído tendo 1 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquila de 3 a 8 membros substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 membros

substituído ou não substituído, ou um grupo heterocíclico alifático insaturado de 5 a 10 membros substituído ou não substituído,

R^4 é um átomo de hidrogênio, ou um grupo alquila substituído ou não substituído tendo 1 a 6 átomos de carbono,

5 R^{5a} e R^{5b} são cada um independentemente um átomo de hidrogênio, ou um grupo alquila substituído ou não substituído tendo 1 a 6 átomos de carbono, e

R^6 e R^7 são cada um independentemente um átomo de hidrogênio, um grupo alquila substituído ou não substituído tendo 1 a 6 átomos de carbono, um grupo haloalquila tendo 1 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquila de 3 a 8 membros substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 membros substituído ou não substituído, ou um grupo heterocíclico alifático insaturado de 5 a 10 membros substituído ou não substituído, ou

15 R^6 e R^7 são opcionalmente ligados para formar, junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo alifático saturado de 4 a 8 membros contendo nitrogênio substituído ou não substituído, ou um heterociclo alifático insaturado de 5 a 10 membros contendo nitrogênio substituído ou não substituído (o heterociclo alifático saturado ou insaturado contendo nitrogênio contém 0 a 2 átomos de oxigênio, 0 a 2 átomos de enxofre e 1 a 3 átomos de nitrogênio).

Outras modalidades preferidas dos mesmos incluem um composto onde

25 R^1 é um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio ou um grupo alquila tendo 1 a 6 átomos de carbono,

L é uma ligação simples ou $-O-$,

R^2 é um grupo arila de 6 a 10 membros substituído ou não substituído (o substituinte é de preferência um átomo de halogênio, um grupo alquila tendo 1 a 6 átomos de carbono ou um grupo haloalcóxi tendo 1 a 6 átomos de carbono, mais preferivelmente um átomo de flúor, um grupo metila ou um grupo trifluormetóxi),

X é um átomo de carbono,

R^3 é um grupo alquila substituído ou não substituído tendo 1 a 6 átomos de carbono (o substituinte é de preferência um grupo hidroxila, um grupo alcóxi tendo 1 a 6 átomos de carbono ou um grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 membros, mais preferivelmente um grupo hidroxila, um grupo metóxi, um grupo etóxi, um grupo isopropóxi, um grupo tetra-
 5 hidrofurila ou um grupo tetra-hidropiranila), um grupo cicloalquila de 3 a 8 membros substituído ou não substituído (de preferência um grupo cicloalquila não substituído de 3 a 8 membros), um grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 membros substituído ou não substituído (de preferência um
 10 grupo heterocíclico alifático saturado não substituído de 4 a 8 membros), ou um grupo heterocíclico alifático insaturado de 5 a 10 membros substituído ou não substituído (de preferência um grupo heterocíclico alifático insaturado não substituído de 5 a 10 membros),

R^4 é um átomo de hidrogênio, ou um grupo alquila substituído ou não substituído tendo 1 a 6 átomos de carbono (de preferência um grupo alquila não substituído tendo 1 a 6 átomos de carbono),

R^{5a} e R^{5b} são cada um independentemente um átomo de hidrogênio, ou um grupo alquila substituído ou não substituído tendo 1 a 6 átomos de carbono (de preferência um grupo alquila não substituído tendo 1 a 6 á-
 20 tomos de carbono), e

R^6 e R^7 são cada um independentemente um átomo de hidrogênio, ou um grupo alquila substituído ou não substituído tendo 1 a 6 átomos de carbono (de preferência um grupo alquila não substituído tendo 1 a 6 átomos de carbono).

25 Entre eles, um composto onde

R^1 é um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio,

L é uma ligação simples ou -O-,

R^2 é um grupo fenila substituído ou não substituído (o substituinte é de preferência um átomo de halogênio, um grupo alquila tendo 1 a 6 átomos de carbono ou um grupo haloalcóxi tendo 1 a 6 átomos de carbono, mais preferivelmente um átomo de flúor, um grupo metila ou um grupo triflu-
 30 ormetóxi),

X é um átomo de carbono,

R³ é um grupo alquila substituído ou não substituído tendo 1 a 6 átomos de carbono (o substituinte é de preferência um grupo hidroxila, um grupo alcóxi tendo 1 a 6 átomos de carbono ou um grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 membros, mais preferivelmente um grupo hidroxila, um grupo metóxi, um grupo etóxi, um grupo isopropóxi, um grupo tetra-hidrofurila ou um grupo tetra-hidropiranila), ou um grupo cicloalquila de 3 a 8 membros substituído ou não substituído (de preferência um grupo cicloalquila não substituído de 3 a 8 membros),

10 R⁴ é um átomo de hidrogênio ou um grupo metila,

R^{5a} e R^{5b} são cada um independentemente um átomo de hidrogênio, um grupo metila, um grupo etila ou um grupo isopropila (de preferência R^{5a} é um átomo de hidrogênio, um grupo metila, um grupo etila ou um grupo isopropila, e R^{5b} é um grupo metila, um grupo etila ou um grupo isopropila), e

R⁶ e R⁷ é um átomo de hidrogênio,

é preferido, e

um composto onde

R¹ é um átomo de hidrogênio,

20 L é -O-,

R² é um grupo fenila substituído ou não substituído (o substituinte é de preferência um átomo de halogênio, um grupo alquila tendo 1 a 6 átomos de carbono ou um grupo haloalcóxi tendo 1 a 6 átomos de carbono, mais preferivelmente um átomo de flúor, um grupo metila ou um grupo trifluorometóxi),

X é um átomo de carbono,

R³ é um grupo alquila substituído ou não substituído tendo 1 a 6 átomos de carbono (o substituinte é de preferência um grupo hidroxila, um grupo alcóxi tendo 1 a 6 átomos de carbono ou um grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 membros, mais preferivelmente um grupo hidroxila, um grupo metóxi, um grupo etóxi, um grupo isopropóxi, um grupo tetra-hidrofurila ou um grupo tetra-hidropiranila), ou um grupo cicloalquila de 3 a 8

membros substituído ou não substituído (de preferência um grupo cicloalquila não substituído de 3 a 8 membros),

R^4 é um átomo de hidrogênio ou um grupo metila,

R^{5a} e R^{5b} são cada um independentemente um átomo de hidrogênio ou um grupo metila (de preferência R^{5a} é um átomo de hidrogênio, e R^{5b} é um grupo metila), e

R^6 e R^7 é um átomo de hidrogênio,

é mais preferido.

O composto da presente invenção de preferência o composto (2) ou o composto (3) ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, mais preferivelmente o composto (2) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Exemplos específicos preferidos dos mesmos incluem os compostos a seguir e um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

Exemplos específicos dos mesmos incluem um composto onde

R^1 é

(1) um átomo de hidrogênio,

(2) um átomo de halogênio (de preferência um átomo de flúor, um átomo de cloro),

(3) um grupo C_{1-6} alquila (de preferência metila) ou

(4) um grupo C_{1-6} haloalquila (de preferência trifluormetila),

L é

(1) uma ligação simples,

(2) -O- ou

(3) -CH₂O-,

R^2 é

(1) um grupo C_{6-10} arila (o grupo C_{6-10} arila sendo opcionalmente condensando com um C_{3-6} ciclopropano) (de preferência fenila, indanila, mais preferivelmente fenila) opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados de

(a) um átomo de halogênio (de preferência um átomo de flúor, um átomo de cloro),

- (b) um grupo C₁₋₆ alquila (de preferência metila, etila, isopropila, terc-butila),
- (c) um grupo C₁₋₆ haloalquila (de preferência trifluormetila),
- (d) um grupo C₁₋₆ alcóxi (de preferência metóxi, etóxi),
- 5 (e) um grupo C₁₋₆ haloalcóxi (de preferência trifluormetóxi) e
- (f) um grupo ciano, ou
- (2) um grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 membros (de preferência um grupo heterocíclico aromático de 5 ou 6 membros, mais preferivelmente piridila, furila),
- 10 X é um átomo de carbono ou um átomo de nitrogênio,
- R³ é
- (1) um grupo C₁₋₆ alquila (de preferência metila, etila, propila, isopropila, isobutila) opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados de
- 15 (a) um grupo C₁₋₆ alcóxi (de preferência metóxi, etóxi, isopropóxi),
- (b) um grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 membros (de preferência um grupo heterocíclico alifático saturado de 5 ou 6 membros, mais preferivelmente tetra-hidropiranila, tetra-hidrofurila), e
- 20 (c) um grupo hidroxila,
- (2) um grupo C₃₋₈ cicloalquila (de preferência ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila), ou
- (3) um grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 membros (de preferência um grupo heterocíclico alifático saturado de 5 ou 6 membros, mais preferivelmente tetra-hidropiranila, piperidil) opcionalmente substituído
- 25 com 1 a 3 substituintes selecionados de
- (a) um grupo C₁₋₆ alquil-carbonila (de preferência acetila),
- (b) um grupo C₁₋₆ alcóxi-carbonila (de preferência terc-butoxi-carbonila),
- 30 (c) um grupo C₁₋₆ alquilsulfonila (de preferência metilsulfonila), e
- (d) um grupo carbamoila opcionalmente monossubstituído ou dissustituído com grupos C₁₋₆ alquila (de preferência isopropila),

R^4 é

- (1) um átomo de hidrogênio, ou
- (2) um grupo C_{1-6} alquila (de preferência metila),

R^{5a} e R^{5b} são cada um independentemente

- 5 (1) um átomo de hidrogênio, ou
- (2) um grupo C_{1-6} alquila (de preferência metila, etila, isopropila),

ou

- R^4 e R^{5a} são opcionalmente ligados para formar, junto com o átomo de nitrogênio ao qual R^4 está ligado, um heterociclo alifático saturado
- 10 de 4 a 8 membros contendo nitrogênio (de preferência um heterociclo alifático saturado de 5 ou 6 membros contendo nitrogênio, mais preferivelmente pirrolidina) (neste caso, R^{5b} é um átomo de hidrogênio), e

R^6 e R^7 são cada um independentemente

- (1) um átomo de hidrogênio, ou
- 15 (2) um grupo C_{1-6} alquila (de preferência etila, isobutila) opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados de

(a) um grupo hidroxila,

(b) um grupo C_{1-6} alcóxi (de preferência metóxi), e

- (c) um grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 membros
- 20 (de preferência um grupo heterocíclico alifático saturado de 5 ou 6 membros, mais preferivelmente morfolinila), ou

- R^6 e R^7 são opcionalmente ligados para formar, junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo alifático saturado de 4 a 8 membros contendo nitrogênio (de preferência um heterociclo
- 25 alifático saturado de 5 ou 6 membros contendo nitrogênio, mais preferivelmente morfolina, piperazina) opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados de

(a) um grupo oxo,

(b) um grupo ciano, e

- 30 (c) um grupo C_{1-6} haloalquila (de preferência trifluormetila).

Exemplos específicos preferidos dos mesmos incluem um composto onde

R^1 é

(1) um átomo de hidrogênio, ou

(2) um átomo de halogênio (de preferência um átomo de flúor, um átomo de cloro),

5 L é

(1) uma ligação simples, ou

(2) -O-,

R^2 é um grupo fenila opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados de

10 (a) um átomo de halogênio (de preferência um átomo de flúor, um átomo de cloro),

(b) um grupo C_{1-6} alquila (de preferência metila, etila, isopropila, terc-butila),

(c) um grupo C_{1-6} haloalquila (de preferência trifluormetila),

15 (d) um grupo C_{1-6} alcóxi (de preferência metóxi, etóxi),

(e) um grupo C_{1-6} haloalcóxi (de preferência trifluormetóxi), e

(f) um grupo ciano,

X é um átomo de carbono,

R^3 é

20 (1) um grupo C_{1-6} alquila (de preferência metila, etila, propila, isopropila, isobutila) opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados de

(a) um grupo C_{1-6} alcóxi (de preferência metóxi, etóxi, isopropóxi),

(b) um grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 membros
25 (de preferência um grupo heterocíclico alifático saturado de 5 ou 6 membros, mais preferivelmente tetra-hidropiranila, tetra-hidrofurila), e

(c) um grupo hidroxila,

(2) um grupo C_{3-8} cicloalquila (de preferência ciclopropila, ciclo-butila, ciclopentila), ou

30 (3) um grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 membros (de preferência um grupo heterocíclico alifático saturado de 5 ou 6 membros, mais preferivelmente tetra-hidropiranila, piperidila) opcionalmente substituído

com 1 a 3 substituintes selecionados de

- (a) um grupo C₁₋₆ alquil-carbonila (de preferência acetila),
- (b) um grupo C₁₋₆ alcóxi-carbonila (de preferência terc-butoxi-carbonila),
- 5 (c) um grupo C₁₋₆ alquilsulfonila (de preferência metilsulfonila), e
- (d) um grupo carbamoila opcionalmente monossustituído ou dissustituído com grupos C₁₋₆ alquila (de preferência isopropila),

R⁴ é

- (1) um átomo de hidrogênio, ou
 - 10 (2) um grupo C₁₋₆ alquila (de preferência metila),
- R^{5a} e R^{5b} são cada um independentemente
- (1) um átomo de hidrogênio, ou
 - (2) um grupo C₁₋₆ alquila (de preferência metila, etila, isopropila), e
 - R⁶ e R⁷ são cada um independentemente

- 15 (1) um átomo de hidrogênio, ou
- (2) um grupo C₁₋₆ alquila (de preferência etila, isobutila) opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados de

- (a) um grupo hidroxila,
- (b) um grupo C₁₋₆ alcóxi (de preferência metóxi), e
- 20 (c) um grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 membros (de preferência um grupo heterocíclico alifático saturado de 5 ou 6 membros, mais preferivelmente morfolinila), ou

- R⁶ e R⁷ são opcionalmente ligados para formar, junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo alifático saturado de 4 a 8 membros contendo nitrogênio (de preferência um heterociclo alifático saturado de 5 ou 6 membros contendo nitrogênio, mais preferivelmente morfolina, piperazina) opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados de

- (a) um grupo oxo,
- 30 (b) um grupo ciano, e
- (c) um grupo C₁₋₆ haloalquila (de preferência trifluormetila).

Outros exemplos específicos preferidos dos mesmos incluem um

composto onde

R^1 é

(1) um átomo de hidrogênio,

(2) um átomo de halogênio (de preferência um átomo de flúor,
5 um átomo de cloro), ou

(3) um grupo C_{1-6} alquila (de preferência metila),

L é

(1) uma ligação simples, ou

(2) -O-,

10 R^2 é um grupo C_{6-10} arila (o grupo C_{6-10} arila sendo opcionalmen-
te condensando com um C_{3-6} ciclopropano) (de preferência fenila, indanila,
mais preferivelmente fenila) opcionalmente substituído com 1 a 3 substituin-
tes selecionados de

(a) um átomo de halogênio (de preferência um átomo de flúor,
15 um átomo de cloro),

(b) um grupo C_{1-6} alquila (de preferência metila, etila, isopropila,
terc-butila),

(c) um grupo C_{1-6} haloalquila (de preferência trifluormetila),

(d) um grupo C_{1-6} alcóxi (de preferência metóxi, etóxi),

20 (e) um grupo C_{1-6} haloalcóxi (de preferência trifluormetóxi), e

(f) um grupo ciano,

X é um átomo de carbono,

R^3 é

(1) um grupo C_{1-6} alquila (de preferência metila, etila, propila, i-
25 sopropila, isobutila) opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes sele-
cionados de

(a) um grupo C_{1-6} alcóxi (de preferência metóxi, etóxi, isopropóxi),

(b) um grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 membros
(de preferência um grupo heterocíclico alifático saturado de 5 ou 6 membros,
30 mais preferivelmente tetra-hidropiranila, tetra-hidrofurila), e

(c) um grupo hidroxila,

(2) um grupo C_{3-8} cicloalquila (de preferência ciclopropila, ciclo-

butila, ciclopentila), ou

(3) um grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 membros (de preferência um grupo heterocíclico alifático saturado de 5 ou 6 membros, mais preferivelmente tetra-hidropiridila, piperidila) opcionalmente substituído

5 com 1 a 3 substituintes selecionados de

(a) um grupo C_{1-6} alquil-carbonila (de preferência acetila),

(b) um grupo C_{1-6} alcóxi-carbonila (de preferência terc-butoxi-carbonila),

(c) um grupo C_{1-6} alquilsulfonila (de preferência metilsulfonila), e

10 (d) um grupo carbamoila opcionalmente monossustituído ou dissustituído com grupos C_{1-6} alquila (de preferência isopropila),

R^4 é

(1) um átomo de hidrogênio, ou

(2) um grupo C_{1-6} alquila (de preferência metila),

15 R^{5a} e R^{5b} são cada um independentemente

(1) um átomo de hidrogênio, ou

(2) um grupo C_{1-6} alquila (de preferência metila, etila, isopropila), e

R^6 e R^7 são cada um independentemente

(1) um átomo de hidrogênio, ou

20 (2) um grupo C_{1-6} alquila (de preferência etila, isobutila) opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados de

(a) um grupo hidroxila,

(b) um grupo C_{1-6} alcóxi (de preferência metóxi), e

25 (c) um grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 membros (de preferência um grupo heterocíclico alifático saturado de 5 ou 6 membros, mais preferivelmente morfolinila).

Entre eles, um composto onde

R^1 é

(1) um átomo de hidrogênio, ou

30 (2) um átomo de halogênio (de preferência um átomo de flúor, um átomo de cloro),

L é

(1) uma ligação simples, ou

(2) $-O-$,

R^2 é um grupo fenila opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados de

5 (a) um átomo de halogênio (de preferência um átomo de flúor, um átomo de cloro),

(b) um grupo C_{1-6} alquila (de preferência metila, etila, isopropila, terc-butila),

(c) um grupo C_{1-6} haloalquila (de preferência trifluormetila),

10 (d) um grupo C_{1-6} alcóxi (de preferência metóxi, etóxi),

(e) um grupo C_{1-6} haloalcóxi (de preferência trifluormetóxi), e

(f) um grupo ciano,

X é um átomo de carbono,

R^3 é

15 (1) um grupo C_{1-6} alquila (de preferência metila, etila, propila, isopropila, isobutila) opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados de

(a) um grupo C_{1-6} alcóxi (de preferência metóxi, etóxi, isopropóxi),

(b) um grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 membros
20 (de preferência um grupo heterocíclico alifático saturado de 5 ou 6 membros, mais preferivelmente tetra-hidropirana, tetra-hidrofurila), e

(c) um grupo hidroxila, ou

(2) um grupo C_{3-8} cicloalquila (de preferência ciclopropila, ciclo-butila, ciclopentila),

25 R^4 é um átomo de hidrogênio ou um grupo metila,

R^{5a} e R^{5b} são cada um independentemente um átomo de hidrogênio, um grupo metila, um grupo etila ou um grupo isopropila (de preferência R^{5a} é um átomo de hidrogênio, um grupo metila, um grupo etila ou um grupo isopropila, e R^{5b} é um grupo metila, um grupo etila ou um grupo iso-
30 propila), e

R^6 e R^7 é um átomo de hidrogênio,

é preferido, e

um composto onde

R^1 é um átomo de hidrogênio,

L é -O-,

R^2 é um grupo fenila opcionalmente substituído com 1 a 3 substi-

5 tuintes selecionados de

(a) um átomo de halogênio (de preferência um átomo de flúor, um átomo de cloro),

(b) um grupo C_{1-6} alquila (de preferência metila, etila, isopropila, terc-butila),

10 (c) um grupo C_{1-6} haloalquila (de preferência trifluormetila),

(d) um grupo C_{1-6} alcóxi (de preferência metóxi, etóxi),

(e) um grupo C_{1-6} haloalcóxi (de preferência trifluormetóxi), e

(f) um grupo ciano,

X é um átomo de carbono,

15 R^3 é

(1) um grupo C_{1-6} alquila (de preferência metila, etila, propila, isopropila, isobutila) opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados de

(a) um grupo C_{1-6} alcóxi (de preferência metóxi, etóxi, isopropóxi),

20 (b) um grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 membros (de preferência um grupo heterocíclico alifático saturado de 5 ou 6 membros, mais preferivelmente tetra-hidropirânica, tetra-hidrofurila), e

(c) um grupo hidroxila, ou

25 (2) um grupo C_{3-8} cicloalquila (de preferência ciclopropila, ciclo-butila, ciclopentila),

R^4 é um átomo de hidrogênio ou um grupo metila, e

R^{5a} e R^{5b} são cada um independentemente um átomo de hidrogênio ou um grupo metila (de preferência R^{5a} é um átomo de hidrogênio, e R^{5b} é um grupo metila), e

30 R^6 e R^7 é um átomo de hidrogênio,

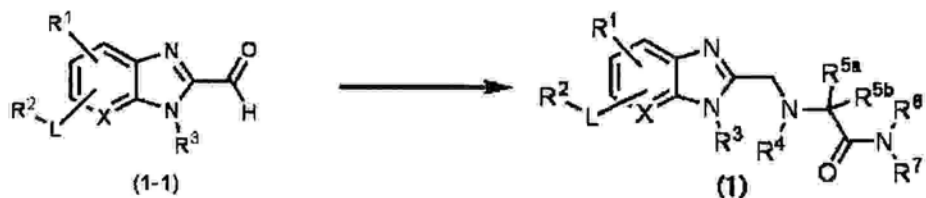
é mais preferido.

Outros exemplos específicos preferidos dos mesmos incluem

- N^2 -{[1-(2-etoxietil)-6-(4-fluorfenóxi)-1H-benzimidazol-2-il]metil}glicinamida,
 N^2 -{[1-(2-etoxietil)-6-(4-fluorfenóxi)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-2-
 metilalaninamida,
 N^2 -{[1-ciclopropil-6-(4-fluorfenóxi)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,
 5 N^2 -{[1-ciclobutil-6-(4-fluorfenóxi)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,
 N^2 -{[6-(4-clorofenóxi)-1-(2-etoxietil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-
 alaninamida,
 N^2 -{[6-(4-fluorfenóxi)-1-(2-hidróxi-2-metilpropil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-
 alaninamida,
 10 N^2 -{[1-(2-etoxietil)-6-(4-fluorfenóxi)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-
 alaninamida, N^2 -{[6-(4-fluorfenóxi)-1-(3-metoxipropil)-1H-benzimidazol-2-il]
 metil}-L-alaninamida,
 N^2 -{[6-(2-cloro-4-fluorfenóxi)-1-(2-etoxietil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-
 alaninamida,
 15 N^2 -{[1-etil-6-(4-metilfenóxi)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,
 N^2 -{[6-(2,4-difluorfenóxi)-1-(2-hidróxi-2-metilpropil)-1H-benzimidazol-2-
 il]metil}-L-alaninamida,
 N^2 -{[1-(2-etoxietil)-5-fluor-6-(4-fluorfenil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-
 alaninamida,
 20 N^2 -{[1-etil-5-fluor-6-(4-fluorfenil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,
 N^2 -{[1-(3-metoxipropil)-6-(4-metilfenóxi)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-
 alaninamida,
 N^2 -{[6-(4-metilfenóxi)-1-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-
 L-alaninamida,
 25 N^2 -{[5-cloro-1-(2-etoxietil)-6-(4-fluorfenil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-
 alaninamida, e
 N^2 -{[5-cloro-6-(3,4-difluorfenil)-1-(2-etoxietil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-
 alaninamida, e

sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

- 30 O composto (1) pode ser preparado, por exemplo, de acordo com o método mostrado abaixo.

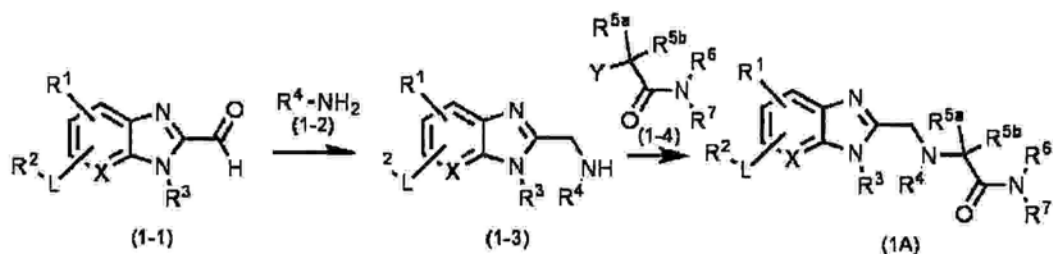
Esquema Reacional 1

onde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} , R^{5b} , R^6 , R^7 , L e X têm a definição dada acima.

O composto (1) pode ser preparado submetendo-se o composto (1-1) a uma aminação redutora com o composto amina correspondente.

- 5 Como o solvente, solventes tipo éter tais como tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano entre outros, solventes halogenados tais como diclorometano, clorofórmio, 1,2-dicloroetano entre outros, solventes tipo álcool tais como metanol, etanol entre outros, acetato de etila, N,N-dimetilformamida, acetonitrila entre outros podem ser usados. Entre eles, tetra-hidrofurano, diclorometano e metanol
- 10 são preferidos. Como o agente redutor, boroidreto de sódio, triacetoxiboroi-dreto de sódio, cianoboroidreto de sódio entre outros podem ser usados. A temperatura reacional varia de -20°C - temperatura de refluxo do solvente da reação, e particularmente de preferência de 0°C a próximo da temperatura ambiente. Peneiras moleculares ou sulfato de sódio podem ser adicionados
- 15 como agentes desidratantes. Ácido acético ou ácido clorídrico podem ser adicionados como um aditivo.

O composto (1A), que é o composto (1) onde R^4 e R^{5a} não estão ligados, também pode ser preparado a partir do composto (1-1) de acordo com o método mostrado no Esquema Reacional 2 abaixo.

20 Esquema Reacional 2

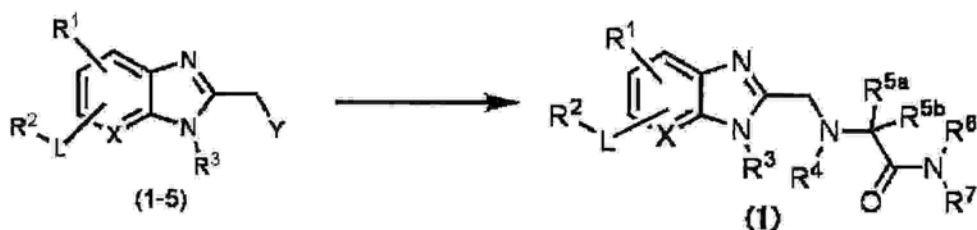
onde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} , R^{5b} , R^6 , R^7 , L e X têm a definição dada acima com a diferença que R^4 e R^{5a} não estão ligados, e Y é um grupo deslocável tal

como um átomo de halogênio, um grupo mesilóxi, um grupo tosilóxi entre outros.

O composto (1-1) é submetido a uma aminação redutora com o composto (1-2) para dar o composto (1-3), e o composto (1-3) é reagido com o composto (1-4) na presença de uma base, em um solvente tal como um solvente tipo éter (por exemplo, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano entre outros), um solvente halogenado (por exemplo, diclorometano, clorofórmio, 1,2-dicloroetano entre outros), acetato de etila, N,N-dimetilformamida, acetonitrila entre outros, a uma temperatura entre 0°C e a temperatura de refluxo do solvente da reação para dar o composto (1A). Embora a base não seja particularmente limitada, bases inorgânicas tais como carbonato de potássio, carbonato de cézio, hidróxido de sódio, hidreto de sódio, hidreto de potássio, terc-butóxido de potássio entre outras, e bases orgânicas tais como trietilamina, di-isopropiletilamina entre outras podem ser usadas.

Além disso, o composto (1) também pode ser preparado de acordo com o método mostrado no Esquema Reacional 3 abaixo.

Esquema Reacional 3



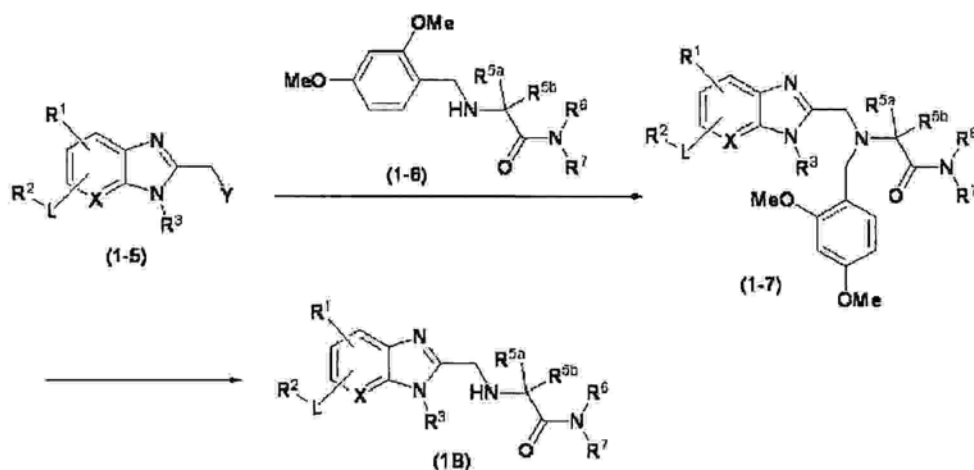
onde R¹, R², R³, R⁴, R^{5a}, R^{5b}, R⁶, R⁷, L, Y e X têm a definição dada acima.

O composto (1) pode ser preparado por reação do composto (1-5) com o composto amina correspondente na presença de uma base, em um solvente tal como um solvente tipo éter (por exemplo, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano entre outros), um solvente halogenado (por exemplo, diclorometano, clorofórmio, 1,2-dicloroetano entre outros), acetato de etila, N,N-dimetilformamida, acetonitrila entre outros, a uma temperatura entre 0°C e a temperatura de refluxo do solvente da reação. Embora a base não seja particularmente limitada, bases inorgânicas tais como carbonato de potássio, carbonato de cézio, hidróxido de sódio, hidreto de sódio, hidreto de potássio, terc-

butóxido de potássio entre outras, e bases orgânicas tais como trietilamina, di-isopropiletilamina entre outras podem ser usadas.

O composto (1B), que é o composto (1) onde R^4 é um átomo de hidrogênio, pode ser preparado, por exemplo, pelo método mostrado no Esquema Reacional 4 abaixo.

Esquema Reacional 4



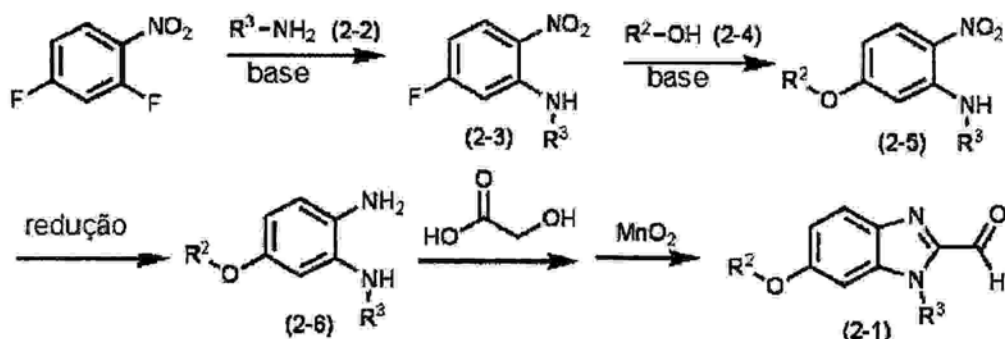
onde R^1 , R^2 , R^3 , R^{5a} , R^{5b} , R^6 , R^7 , L , Y e X têm a definição dada acima.

O composto (1B) pode ser preparado por reação do composto (1-7), que é obtido a partir do composto (1-5) e do composto (1-6) da mesma maneira que no Esquema Reacional 3, em um solvente ácido tal como ácido trifluoracético, ácido trifluormetanossulfônico, ácido clorídrico, ácido sulfúrico entre outros, a uma temperatura entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do solvente da reação. A reação é mais preferivelmente realizada em ácido trifluoracético em torno de 50°C.

Os compostos (1-1) e (1-5) mencionados acima podem ser preparados pelo método mostrado abaixo e por um método análogo ao mesmo.

Do composto (1-1) mencionado acima, o composto (2-1) pode ser preparado, por exemplo, pelo método mostrado no Esquema Reacional 5 abaixo.

Esquema Reacional 5



onde R^2 e R^3 têm a definição dada acima.

O composto (2-3) pode ser preparado por reação de 2,4-difluornitrobenzeno com o composto (2-2) na presença de uma base, em um solvente tal como um solvente tipo éter (por exemplo, tetra-hidrofurano, dimetoxietano, 1,4-dioxano entre outros), N,N-dimetilformamida, acetonitrila entre outros, a uma temperatura entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do solvente da reação. Como a base, carbonato de potássio, carbonato de cézio, hidróxido de sódio, hidreto de sódio, hidreto de potássio, terc-butóxido de potássio entre outras podem ser usadas, e carbonato de potássio é de preferência usado. Como o solvente, 1,4-dioxano é preferido.

O composto (2-5) pode ser preparado por reação do composto (2-3) com o composto (2-4) na presença de uma base, em um solvente tal como um solvente tipo éter (por exemplo, tetra-hidrofurano, dimetoxietano, 1,4-dioxano entre outros), N,N-dimetilformamida, acetonitrila entre outros, a uma temperatura entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do solvente da reação. Como a base, carbonato de potássio, carbonato de cézio, hidróxido de sódio, hidreto de sódio, hidreto de potássio, terc-butóxido de potássio entre outros podem ser usados, e carbonato de cézio é de preferência usado. Como o solvente, 1,4-dioxano é preferido.

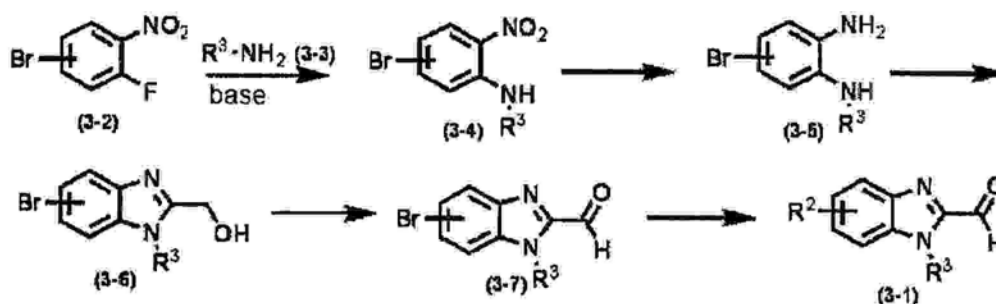
O composto (2-6) pode ser preparado por redução do grupo nitro do composto (2-5) para um grupo amino. A redução a ser usada nesta reação pode ser efetuada por condições de redução convencionais. Preferidas são a redução catalítica por paládio-carvão entre outros, a redução usando um metal tal como ferro entre outros, entre outras. O solvente a ser usado

para a redução é de preferência selecionado de acordo com as condições de redução. Por exemplo, para redução catalítica, metanol, etanol, tetra-hidrofurano, acetato de etila entre outros são de preferência selecionados e, para redução usando um metal tal como ferro entre outros, tetra-hidrofurano, ácido acético, metanol, etanol, água entre outros são selecionados. A redução catalítica é de preferência efetuada à temperatura ambiente, e a redução usando um metal tal como ferro entre outros é de preferência efetuada a uma temperatura entre 50°C e a temperatura de refluxo do solvente da reação.

O composto (2-1) pode ser preparado por misturação do composto (2-6) com ácido glicólico e aquecimento dos mesmos de 100°C para 150°C, e por oxidação do grupo hidroxila do composto cíclico correspondente obtido. A oxidação a ser usada para esta reação pode ser efetuada em condições de oxidação convencionais. Exemplos da mesma incluem oxidação com dióxido de manganês, cromo entre outros, e oxidação com um oxidante orgânico representado por dimetil sulfóxido. A oxidação com dióxido de manganês e a oxidação de Swern são preferidas. Destas, a oxidação com dióxido de manganês é particularmente preferida. O solvente a ser usado para a oxidação é de preferência selecionado de acordo com as condições de oxidação. Por exemplo, para oxidação com um metal, solventes halogenados tais como diclorometano, clorofórmio entre outros, e solventes tipo éter tais como tetra-hidrofurano, dimetoxietano, 1,4-dioxano entre outros são de preferência selecionados. Para oxidação com um oxidante orgânico, solventes halogenados tais como diclorometano, clorofórmio entre outros são preferidos. A oxidação com metal é de preferência efetuada à temperatura ambiente, e a oxidação com um oxidante orgânico é de preferência efetuada a uma temperatura entre -78°C e a temperatura ambiente.

No composto (1-1) acima mencionado, o composto (3-1) também pode ser preparado, por exemplo, pelo método mostrado no Esquema Reacional 6 abaixo.

Esquema Reacional 6



onde R^2 e R^3 têm a definição dada acima.

O composto (3-4) pode ser preparado por reação do composto (3-2) com o composto (3-3) na presença de uma base, em um solvente tal como um solvente tipo éter (por exemplo, tetra-hidrofurano, dimetoxietano, 1,4-dioxano entre outros), N,N-dimetilformamida, acetonitrila entre outros, a uma temperatura entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do solvente da reação. Como a base, carbonato de potássio, carbonato de césio, hidróxido de sódio, hidreto de sódio, hidreto de potássio, terc-butóxido de potássio entre outros podem ser usados, e carbonato de potássio é de preferência usado. Como o solvente, 1,4-dioxano é preferido.

O composto (3-5) pode ser preparado por redução do grupo nitro do composto (3-4) para um grupo amino. A redução a ser usada nesta reação é de preferência uma redução usando um metal tal como ferro, estanho etc., entre outros. Um solvente a ser usado para a redução é de preferência tetra-hidrofurano, ácido acético, metanol, etanol, água entre outros. A redução usando um metal é de preferência efetuada a uma temperatura entre 50°C e a temperatura de refluxo do solvente da reação.

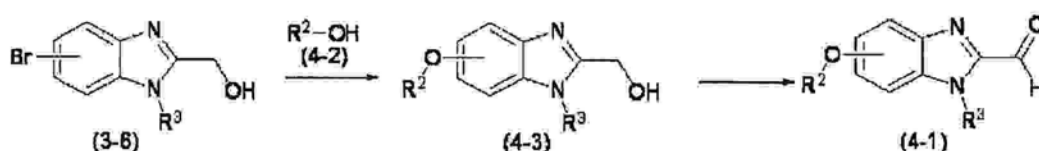
O composto (3-6) pode ser preparado por misturação do composto (3-5) com ácido glicólico e aquecimento dos mesmos de 100°C para 150°C. O composto (3-7) pode ser preparado por oxidação do grupo hidroxila do composto (3-6). A oxidação a ser usada para esta reação pode ser efetuada em condições de oxidação convencionais. Exemplos da mesma incluem oxidação com dióxido de manganês, cromo entre outros, e oxidação com um oxidante orgânico representado por dimetil sulfoxido. A oxidação com dióxido de manganês e a oxidação de Swern são preferidas. Destas, a oxi-

dação com dióxido de manganês é particularmente preferida. O solvente a ser usado para a oxidação é de preferência selecionado de acordo com as condições de oxidação. Por exemplo, para oxidação com um metal, solventes halogenados tais como diclorometano, clorofórmio entre outros, e solventes tipo éter tais como tetra-hidrofurano, dimetoxietano, 1,4-dioxano entre outros são de preferência selecionados e, para oxidação com um oxidante orgânico, solventes halogenados tais como diclorometano, clorofórmio entre outros são preferidos. A oxidação com metal é de preferência efetuada à temperatura ambiente, e a oxidação com um oxidante orgânico é de preferência efetuada a uma temperatura entre -78°C e a temperatura ambiente.

O composto (3-1) pode ser preparado por reação do composto (3-7) com o composto ácido borônico correspondente usando um catalisador à base de paládio, e um ligando e uma base, em um solvente tal como dimetoxietano, 1,4-dioxano, tolueno, etanol entre outros, a uma temperatura entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do solvente. Exemplos do catalisador à base de paládio incluem, porém sem limitação particular, acetato de paládio, tetracistrifenilfosfina paládio, trisbenzilidenoacetona dipaládio entre outros. Embora o ligando não seja particularmente limitado, exemplos do mesmo incluem trifenilfosfina, tri-*o*-tolilfosfina, tri-*terc*-butilfosfina entre outros. Embora a base não seja particularmente limitada, exemplos da mesma incluem carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cézio entre outros.

No composto (1-1) mencionado acima, o composto (4-1) pode ser preparado, por exemplo, de acordo com o método mostrado no Esquema Reacional 7 abaixo.

Esquema Reacional 7



onde R² e R³ têm a definição dada acima.

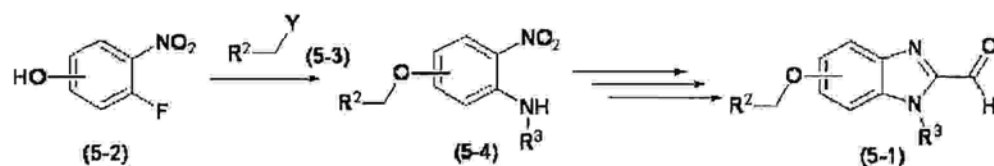
O composto (4-3) pode ser preparado por reação do composto

(3-6) com o composto (4-2) usando um catalisador à base de cobre, um ligando e uma base, em um solvente tal como N-metilpirrolidinona, 1,4-dioxano, dimetil sulfóxido, N,N-dimetilformamida entre outros, a uma temperatura entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do solvente.

- 5 Embora o catalisador à base de cobre não seja particularmente limitado, exemplos do mesmo incluem iodeto de cobre, brometo de cobre, cloreto de cobre entre outros. Embora o ligando não seja particularmente limitado, exemplos do mesmo incluem 2,2,6,6-tetrametil-heptano-3,5-diona, N,N-dimetilglicina entre outros. Embora a base não seja particularmente limitada, 10 exemplos da mesma incluem carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de célio entre outros.

- O composto (4-1) pode ser preparado por oxidação do grupo hidroxila do composto (4-3). A oxidação a ser usada para esta reação pode ser efetuada em condições de oxidação convencionais. Exemplos da mesma 15 incluem oxidação com dióxido de manganês, cromo entre outros, e oxidação com um oxidante orgânico representado por dimetil sulfóxido. A oxidação com dióxido de manganês e a oxidação de Swern são preferidas. Destas, a oxidação com dióxido de manganês é particularmente preferida. O solvente a ser usado para a oxidação é de preferência selecionado de acordo com as 20 condições de oxidação. Por exemplo, para oxidação com um metal, solventes halogenados tais como diclorometano, clorofórmio entre outros, e solventes tipo éter tais como tetra-hidrofurano, dimetoxietano, 1,4-dioxano entre outros são de preferência selecionados. Para oxidação com um oxidante orgânico, solventes halogenados tais como diclorometano, clorofórmio entre 25 outros são preferidos. A oxidação com metal é de preferência efetuada à temperatura ambiente, e a oxidação com um oxidante orgânico é de preferência efetuada a uma temperatura entre -78°C e a temperatura ambiente.

- No composto (1-1) mencionado acima, o composto (5-1) pode ser preparado, por exemplo, pelo método mostrado no Esquema Reacional 8 30 abaixo.

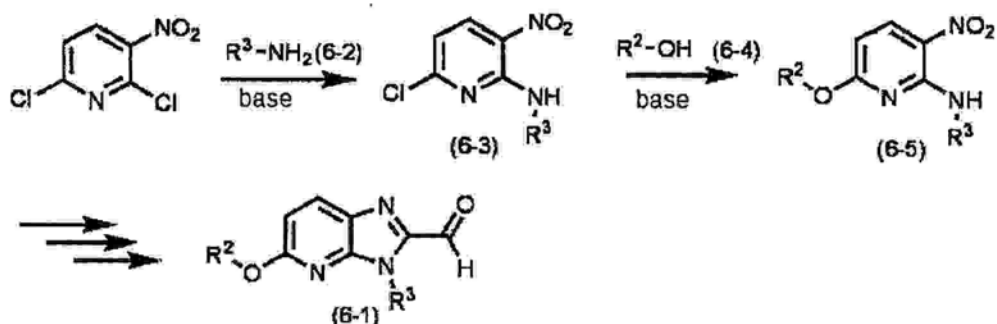
Esquema Reacional 8

onde R^2 , R^3 e Y têm a definição dada acima.

O composto (5-4) pode ser preparado por reação do composto (5-2) com o composto (5-3) na presença de uma base, em um solvente tal como um solvente tipo éter (por exemplo, tetra-hidrofurano, dimetoxietano, 1,4-dioxano entre outros), N,N-dimetilformamida entre outros, a uma temperatura entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do solvente da reação. Como a base, carbonato de potássio, carbonato de cézio, hidróxido de sódio, hidreto de sódio, hidreto de potássio, terc-butóxido de potássio entre outros podem ser usados, e carbonato de potássio é de preferência usado. Como o solvente, N,N-dimetilformamida é preferido.

O composto (5-1) pode ser obtido a partir do composto (5-4) da mesma maneira que no Esquema Reacional 5.

No composto (1-1) mencionado acima, o composto (6-1) pode ser preparado, por exemplo, de acordo com o Esquema Reacional 9 abaixo.

Esquema Reacional 9

onde R^2 e R^3 têm a definição dada acima.

O composto (6-3) pode ser preparado por reação de 2,6-dicloro-3-nitropiridina com o composto (6-2) na presença de uma base, em um solvente tal como um solvente tipo éter (por exemplo, tetra-hidrofurano, dimetoxietano, 1,4-dioxano entre outros), N,N-dimetilformamida, acetonitrila entre

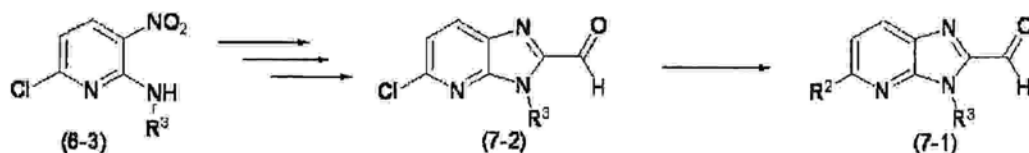
outros, a uma temperatura entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do solvente da reação. Como a base, carbonato de potássio, carbonato de cério, hidróxido de sódio, hidreto de sódio, hidreto de potássio, terc-butóxido de potássio entre outros podem ser usados, e carbonato de potássio é de preferência usado. Como o solvente, 1,4-dioxano é preferido.

O composto (6-5) pode ser preparado por reação do composto (6-3) com composto (6-4) na presença de uma base, em um solvente tal como um solvente tipo éter (por exemplo, tetra-hidrofurano, dimetoxietano, 1,4-dioxano entre outros), N,N-dimetilformamida, acetonitrila entre outros, a uma temperatura entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do solvente da reação. Como a base, carbonato de potássio, carbonato de cério, hidróxido de sódio, hidreto de sódio, hidreto de potássio, terc-butóxido de potássio entre outros podem ser usados, e carbonato de cério é de preferência usado. Como o solvente, 1,4-dioxano é preferido.

O composto (6-1) pode ser obtido a partir do composto (6-5) da mesma maneira que no Esquema Reacional 5.

No composto (1-1) mencionado acima, o composto (7-1) pode ser preparado, por exemplo, pelo método mostrado no Esquema Reacional 10 abaixo.

Esquema Reacional 10



em que R^2 e R^3 têm a definição dada acima.

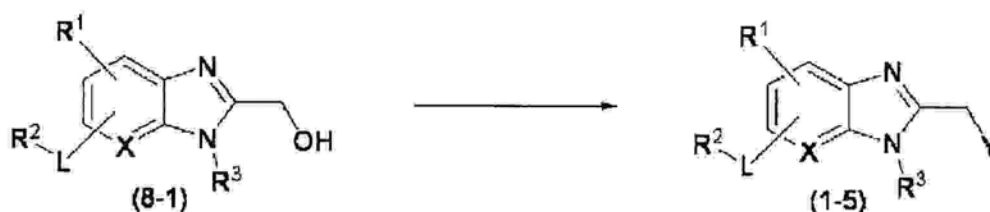
O composto (7-2) pode ser obtido a partir do composto (6-3) da mesma maneira que no Esquema Reacional 6.

O composto (7-1) pode ser preparado por reação do composto (7-2) com o composto ácido borânico correspondente usando um catalisador à base de paládio, um ligando e uma base, em um solvente tal como dimetoxietano, 1,4-dioxano, tolueno, etanol entre outros, a uma temperatura entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do solvente. Exemplos

do catalisador à base de paládio incluem, porém sem limitação particular, acetato de paládio, tetracistrifenilfosfina paládio, trisbenzilidenoacetona dipaládio entre outros. Embora o ligando não seja particularmente limitado, exemplos do mesmo incluem trifenilfosfina, tri-*o*-tolilfosfina, tri-*terc*-butilfosfina entre outros. Embora a base não seja particularmente limitada, exemplos da mesma incluem carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cézio entre outros.

O composto (1-5) mencionado acima pode ser preparado a partir do composto (8-1), por exemplo, pelo método mostrado no Esquema Reacional 11 abaixo.

Esquema Reacional 11



onde R^1 , R^2 , R^3 , L, X e Y têm a definição dada acima.

Como uma etapa de conversão para um grupo deslocável, quando o grupo deslocável Y é um grupo mesilóxi ou um grupo tosilóxi, o cloreto correspondente (cloreto de mesila, cloreto de tosila) é reagido na presença de uma base tal como trietilamina, piridina entre outros para dar a forma mesílica ou tosílica correspondente. Quando o grupo deslocável Y é um átomo de halogênio, os métodos descritos em Comprehensive Organic Transformation [R.C. Larock, VCH Publishers Inc. (1989)], 4th Edition Jikken Kagaku Kouza (Maruzen), Shinjikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (Maruzen) entre outros pode ser empregado. Por exemplo, o brometo correspondente pode ser obtido por adição de tribrometo de fósforo em tetra-hidrofurano.

Cada uma das reações mencionadas acima pode ser efetuada de acordo com os métodos descritos nos Exemplos do presente relatório descritivo, Comprehensive Organic Transformation [R.C. Larock, VCH Publi-

shers Inc. (1989)], 4th Edition Jikken Kagaku Kouza (Maruzen), Shinjikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (Maruzen).

Além disso, os compostos usados como material de partida a serem usados nos métodos de produção mencionados acima podem ser apropriadamente preparados usando um produto comercialmente disponível ou de acordo com um método conhecido pelos versados na técnica.

Além disso, quando o composto da presente invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é preparado, um grupo funcional tal como um grupo hidroxila, um grupo carboxila, um grupo amino entre outros pode ser protegido ou desprotegido em qualquer etapa, quando necessário. O tipo de grupo protetor e o método de proteção e desproteção podem ser aqueles bastante conhecidos pelos versados na técnica. Por exemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis (T.W. Greene et al., John Wiley & Sons, Inc. publicado em 1991)" entre outros pode ser consultado.

Quando o composto (1) tem um grupo capaz de formar um sal na estrutura, ele pode ser convertido, quando necessário, em um sal de adição de ácido com um ácido inorgânico ou com um ácido orgânico, ou um sal de adição de álcali, que seja aceitável como medicamento. Exemplos do sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável incluem sais de ácidos inorgânicos tais como cloridrato, bromidrato, sulfato, fosfato entre outros, sais com ácido carboxílico orgânico tais como formiato, acetato, fumarato, maleato, oxalato, citrato, malato, tartarato, aspartato, glutamato entre outros, sais com ácido sulfônico tais como metanossulfonato, benzenossulfonato, p-toluenossulfonato, hidroxibenzenossulfonato, di-hidroxibenzenossulfonato entre outros, e exemplos do sal de adição de álcali farmaceuticamente aceitável incluem sal de amônio, sal de lítio, sal de sódio, sal de potássio, sal de cálcio, sal de magnésio entre outros.

Além disso, a presente invenção também abrange um hidrato, e um solvato tal como etanolato entre outros, do composto (1) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Além disso, a presente invenção abrange qualquer tautômero e estereoisômero tal como isômero ótico entre outros, e qualquer forma cristalina, do composto (1). Estes podem ser apro-

priadamente purificados por um método bastante conhecido pelos versados na técnica, tal como cromatografia em coluna de sílica-gel, HPLC, cromatografia por troca iônica, recristalização entre outros.

Para obter o isômero ótico mencionado acima em uma forma pura, um método de resolução ótica conhecido pelos especialistas na técnica pode ser usado. Para ser mais específico, quando o composto da presente invenção ou um intermediário do mesmo tem um grupo funcional básico, ele pode formar um sal com um ácido oticamente ativo (por exemplo, ácidos monocarboxílicos tais como ácido mandélico, N-benziloxialanina, ácido láctico entre outros, ácidos dicarboxílicos tais como ácido tartárico, ácido o-diisopropilidenotartárico, ácido málico entre outros, ácidos sulfônicos tais como ácido canforassulfônico, ácido bromocanforassulfônico entre outros) em um solvente inerte. Além disso, quando o composto da presente invenção ou um intermediário do mesmo tem um grupo funcional ácido, ele também pode formar um sal com uma amina oticamente ativa (por exemplo, aminas orgânicas tais como α -fenetilamina, quinina, quinidina, cinchonidina, cinchonina, estricnina entre outros). A temperatura para a formação do sal varia da temperatura ambiente à temperatura de ebulição do solvente.

O novo composto tendo um heterociclo bicíclico da presente invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo tem uma atividade inibitória de SNS e podem ser usados como um fármaco terapêutico ou profilático para dor neuropática e dor nociceptiva. Exemplos de dor neuropática nesta invenção incluem neuralgia pós-cirurgia lombar, neuropatia diabética, neuralgia pós-herpes zóster, distrofia simpática reflexa, dor do membro-fantasma, lesão de cordão espinhal, dor carcinomatosa de estágio terminal e dor pós-operatória prolongada. Exemplos de dor nociceptiva incluem lombago, dor abdominal, artrite reumatoide, dor devido à osteoartrite entre outras. Além disso, o composto da presente invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo também pode ser usado como um fármaco terapêutico ou profilático para disúria. Exemplos da disúria neste relatório incluem micção frequente, cistalgia devido à hiperplasia benigna da próstata entre outros. Além disso, ele também pode ser usado como um fármaco tera-

pêutico ou profilático para suprimir queimação nervosa anormal no cerebelo em esclerose múltipla. Um composto tendo uma atividade inibitória seletiva para SNS é mais preferido como um medicamento livre de efeitos colaterais derivados de tecido não neural ou do sistema nervoso central.

5 O fármaco terapêutico ou profilático da presente invenção para dor neuropática, dor nociceptiva, disúria ou esclerose múltipla pode conter vários componentes adicionais para preparação tais como carreadores, aglutinantes, estabilizantes, excipientes, diluentes, agentes tamponantes de pH, desintegrantes, solubilizantes, adjuvantes de dissolução e agentes isotônicos convencionais, entre outros, que são farmacologicamente aceitáveis. Além disso, estas fármacos terapêuticas ou profiláticas podem ser administradas por via oral ou parenteral. Isto é, para administração oral, o fármaco pode ser administrado por via oral na forma geralmente empregada, por exemplo, em formas de dosagem tais como comprimido, pílula, pó, grânulo, cápsula, xarope, emulsão, suspensão entre outros. Para administração parenteral, o fármaco pode ser formulado como uma preparação na forma de, por exemplo, injeção intravenosa (infusão por gotejamento), injeção intramuscular, injeção subcutânea, embrocção, colírio, pomada oftálmica entre outros.

15 Uma preparação sólida tal como comprimido é preparada por misturação do ingrediente ativo com um veículo ou excipiente geralmente farmacologicamente aceitável tal como lactose, sacarose, amido de milho entre outros, um aglutinante tal como celulose cristalina, hidroxipropilcelulose, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulose entre outros, um desintegrante tal como carboximetilcelulose sódica, glicolato de amido sódico entre
20 outros, um lubrificante tal como ácido esteárico, estearato de magnésio entre outros, um conservante entre outros.

 Para administração parenteral, o ingrediente ativo pode ser dissolvido ou suspenso em um veículo fisiologicamente aceitável tal como água, solução salina, óleo, solução aquosa de glicose entre outros, e pode
30 ter acrescentado um emulsificante, um estabilizante, um sal para ajuste da pressão osmótica ou um agente tamponante como adjuvantes, quando necessário.

A preparação do composto da presente invenção pode ser feita de acordo com um método convencional. Por exemplo, um comprimido pode ser preparado por misturação do composto do Exemplo 1 (20 mg), lactose (100 mg), celulose cristalina (25 mg) e estearato de magnésio (1 mg), e ta-
5 bletagem da mistura obtida.

Embora a dose e a frequência de administração variem dependendo do método de administração, e da idade, do peso corporal e da doença dos pacientes, entre outros fatores, um método de administração tópica à parte lesionada causada pela doença é preferida. Também é preferível ad-
10 ministrar a fármaco uma ou duas vezes ao dia. Quando administrado duas ou mais vezes, a administração consecutiva ou administração repetida em intervalos adequados é desejável.

A dose varia de 10 µg - 2 g, de preferência de 1 mg - 1 g, mais preferivelmente de 10 - 100 mg, na quantidade do ingrediente ativo para um
15 paciente adulto por cada administração, que pode ser feita de uma só vez ou em várias porções durante o dia. Para administração parenteral, a dose pode variar de 0,1 - 100 mg/dia, mais preferivelmente de 0,3 - 50 mg/dia, para um paciente adulto, que pode ser administrada de uma só vez ou em várias porções durante o dia. Para reduzir a frequência de administração, uma pre-
20 paração de liberação sistemática também pode ser usada.

Além disso, o fármaco terapêutico ou profilático da presente invenção para dor neuropática, dor nociceptiva, disúria ou esclerose múltipla também pode ser utilizada como um fármaco para animais.

Exemplos

25 A presente invenção está explicada de forma mais detalhada a seguir com referência aos Exemplos de Referência e aos Exemplos; no entanto, o escopo técnico da presente invenção não está limitado a tais Exemplos e outros. Os compostos foram identificados pelo espectro de absorção de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (¹H-RMN) entre outros.

30 A seguir, as abreviações mostradas abaixo podem ser às vezes usadas para simplificar a descrição do presente relatório descritivo.

Me: metila, Et: etila, Pr: propila, iPr: isopropila, Ph: fenila, Ac: aceti-

la, Boc: terc-butoxicarbonila, Bn: benzila, TBDMS: terc-butildimetilsilila, PiBOP: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-óxi-tris(pirrolidino)fosfônio, J: constante de ligação, s: singlete, d: dublete, dd: dublete duplo, ddd: 4 dubletos, td: 3 dubletos, t: tripleto, dt: tripleto duplo, q: quarteto, quint: quinteto, br: largo, m: multipeto.

A menos que de outra forma especificado, os compostos usados como material de partida, os reagentes reacionais e os solventes eram produtos comercialmente disponíveis.

Exemplo de Referência 1:



A uma solução de 2,4-difluornitrobenzeno (15 g, 94 mmol) em dioxano (300 mL) foram adicionados carbonato de potássio (14,4 g, 104 mmol) e 2-etoxietilamina (8,4 g, 104 mmol), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por uma noite. Água foi adicionada à mistura reacional, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada, secada sobre sulfato de sódio, e concentrada à pressão reduzida para dar o produto desejado (21 g, 98%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,25 (t, J = 7,1Hz, 3H), 3,43 (q, J = 5,2Hz, 2H), 3,58 (q, J = 7,1Hz, 2H), 3,72 (t, J = 5,2Hz, 2H), 6,37 (ddd, J = 9,5, 7,3, 2,5Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 11,5, 2,5Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 9,5, 6,1Hz, 1H), 8,38 (br, 1H).

Exemplo de Referência 2:

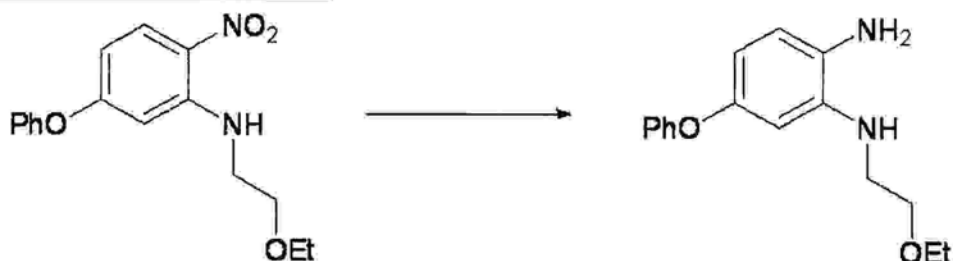


A uma solução (60 mL) do composto (3,0 g, 13,2 mmol) obtido

no Exemplo de Referência 1 em dioxano foram adicionados carbonato de
césio (6,4 g, 19,7 mmol) e fenol (1,5 g, 15,8 mmol), e a mistura foi aquecida
até 80°C. Depois de agitar por 7 horas, água foi adicionada à mistura reacio-
nal, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi la-
vada com água e salmoura saturada, secada sobre sulfato de sódio, e con-
centrada à pressão reduzida para dar o produto desejado (4,1 g, 100%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,23 (t, J = 7,0Hz, 3H), 3,34 (q, J = 5,2Hz, 2H), 3,55 (q, J = 7,0Hz, 2H), 3,67 (t, J = 5,2Hz, 2H), 6,22 (dd, J = 9,4, 2,5Hz, 1H), 6,29 (d, J = 2,5Hz, 1H), 7,07-7,12 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,35-7,45 (m, 2H), 8,16 (d, J = 9,4Hz, 1H), 8,39 (br, 1H).

Exemplo de Referência 3-1:



A uma solução (50 mL) do composto (1,8 g, 6,0 mmol) obtido no
Exemplo de Referência 2 em etanol foi adicionado 10% de paládio sobre
carvão (1 g), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas em
uma atmosfera de hidrogênio. A mistura reacional foi filtrada através de celi-
te, e o filtrado foi concentrado e secado à pressão reduzida para dar o pro-
duto desejado (1,4 g, 86%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,22 (t, J = 7,0Hz, 3H), 3,21 (t, J = 5,2Hz, 2H), 3,23 (br, 2H), 3,53 (q, J = 7,0Hz, 2H), 3,67 (t, J = 5,2Hz, 2H), 6,34 (dd, J = 8,3, 2,6Hz, 1H), 6,40 (d, J = 2,6Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,3Hz, 1H), 6,92-7,04 (m, 3H), 7,24-7,30 (m, 2H).

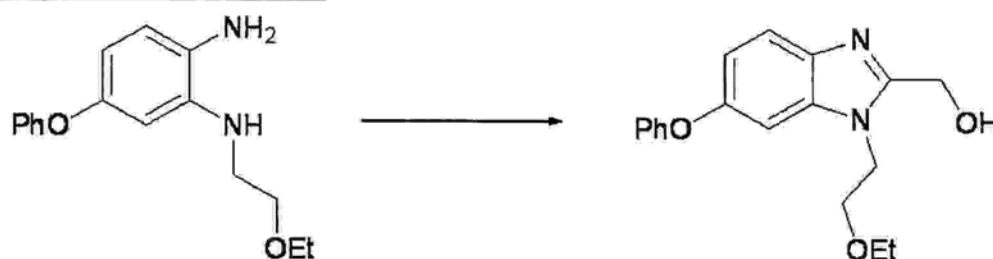
Exemplo de Referência 3-2:

O produto desejado mencionado acima também pode ser prepa-
rado pelo seguinte método.

A uma suspensão (3:2:1, 120 mL) de ferro (13,9 g, 0,25 mol) e
cloreto de amônio (6,6 g, 0,12 mol) em tetra-hidrofurano-metanol-água foi
adicionada em gotas uma solução (60 mL) do composto (9,8 g, 32 mmol)

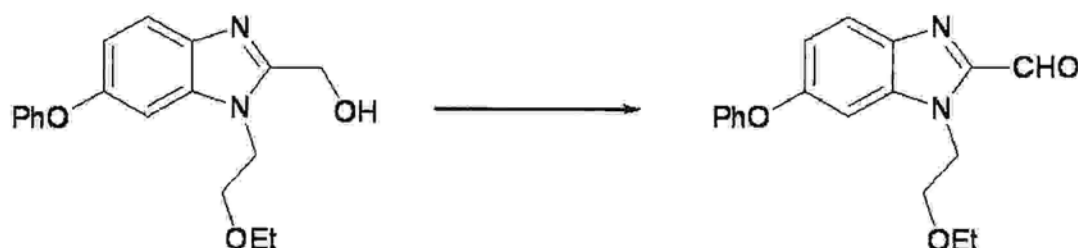
obtido no Exemplo de Referência 2 em um solvente misto (3:2:1) de tetra-
hidrofurano-metanol-água com refluxo e com aquecimento. Depois de agitar
por 2 horas, a mistura reacional foi deixada esfriar, e filtrada através de celi-
te. Água foi adicionada ao filtrado, e a mistura foi extraída com acetato de
5 etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada, secada
sobre sulfato de sódio, e concentrada à pressão reduzida para dar o produto
desejado (8,7 g, 100%).

Exemplo de Referência 4:



Ao composto (5,0 g, 18,4 mmol) obtido no Exemplo de Referên-
cia 3 foi adicionado ácido glicólico (8 g), e a mistura foi agitada a 120°C por
10 30 minutos. Depois de esfriar, água e clorofórmio foram adicionados à mistu-
ra reacional, e a mistura foi neutralizada uma solução aquosa de hidróxido
de sódio a 30% com resfriamento com gelo. A camada orgânica foi extraída,
secada sobre sulfato de sódio, e concentrada à pressão reduzida. O resíduo
15 foi purificado por uma coluna de sílica-gel (clorofórmio:metanol=50:1 - 30:1)
para dar o produto bruto desejado (4,1 g).

Exemplo de Referência 5:

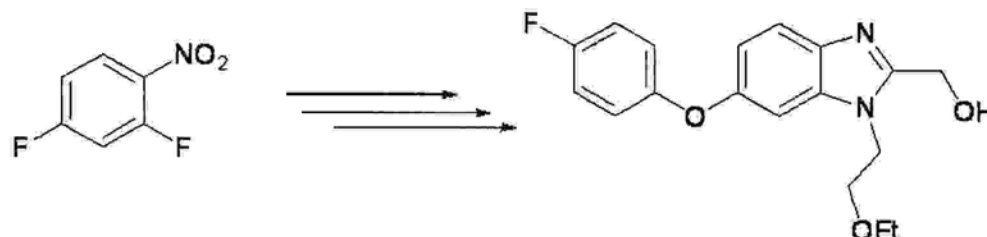


A uma solução do composto (4,1 g) obtido no Exemplo de Referên-
cia 4 em diclorometano (100 mL) foi adicionado dióxido de manganês (8
20 g), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente. Depois de agitar por 2
horas, a mistura reacional foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concen-
trado. O resíduo foi purificado por uma coluna de sílica-gel (acetato de eti-

la:hexano=1:2) para dar o produto desejado (3,5 g, 61%, 2 etapas).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,03 (t, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 3,37 (q, $J = 7,0\text{Hz}$, 2H), 3,73 (t, $J = 5,3\text{Hz}$, 2H), 4,66 (t, $J = 5,3\text{Hz}$, 2H), 7,04-7,20 (m, 5H), 7,34-7,41 (m, 2H), 7,86 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H), 10,05 (s, 1H).

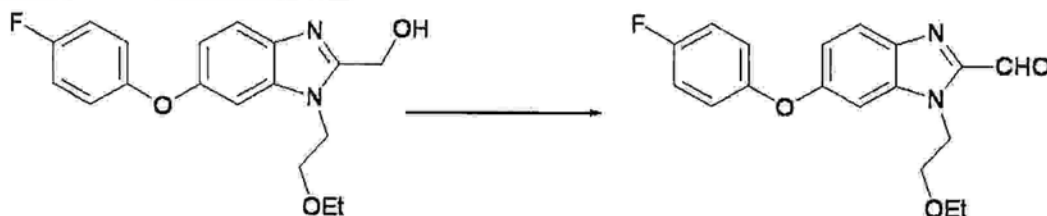
5 Exemplo de Referência 6:



O produto bruto desejado obtido a partir de 2,4-difluornitrobenzeno (20,0 g, 126 mmol) e 4-fluorfenol da mesma maneira que nos Exemplos de Referência 1 – 4 foi recristalizado a partir de clorofórmio/hexano e ainda recristalizado a partir de acetonitrila para dar o produto desejado (23,3 g, 56%, 4 etapas).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,05(t, $J=7,0\text{Hz}$, 3H), 3,37(q, $J=7,0\text{Hz}$, 2H), 3,70(t, $J=5,1\text{Hz}$, 2H), 4,34(t, $J=5,1\text{Hz}$, 2H), 4,89(s, 2H), 6,89-7,03(m, 6H), 7,58(m, 1H).

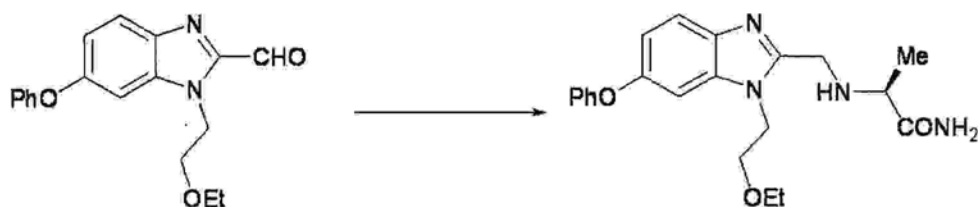
Exemplo de Referência 7:



15 O produto desejado foi obtido da mesma maneira que no Exemplo de Referência 5 a partir do composto obtido no Exemplo de Referência 6.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 0,99(t, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 3,33(q, $J = 7,0\text{Hz}$, 2H), 3,69(t, $J = 5,1\text{Hz}$, 2H), 4,62(t, $J = 5,1\text{Hz}$, 2H), 6,92-7,09(m, 6H), 7,81(m, 1H), 10,00(s, 1H).

20 Exemplo 1: N^2 -{[1-(2-etoxietil)-6-fenóxi-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida

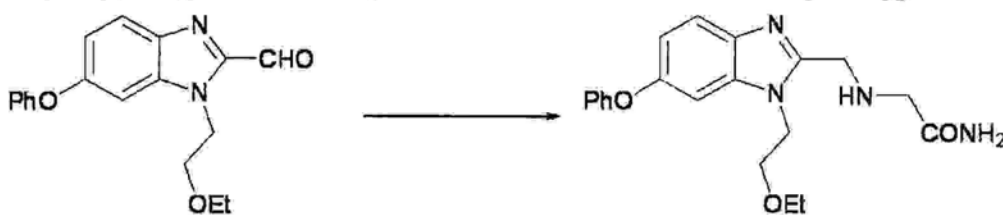


A uma solução do composto (2,0 g, 6,5 mmol) obtido no Exemplo de Referência 5 em diclorometano (50 mL) foi adicionado cloridrato de (L)-alaninamida (0,96 g, 7,7 mmol), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente. Depois de agitar por 1 hora, triacetoxiboroidreto de sódio (1,6 g, 7,7 mmol) foi adicionado à mesma, e a mistura foi agitada por 2 horas. A mistura reacional foi despejada em uma solução aquosa saturada de carbonato ácido de sódio, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi extraída, lavada com água e salmoura saturada, secada sobre sulfato de sódio, e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por uma coluna de sílica-gel (clorofórmio :metanol=50:1 - 10:1) para dar o produto desejado (0,59 g, 24%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,08(t, $J = 7,1\text{Hz}$, 3H), 1,41(d, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 3,33(q, $J = 7,0\text{Hz}$, 1H), 3,38(q, $J = 7,1\text{Hz}$, 2H), 3,68(t, $J = 5,1\text{Hz}$, 2H), 4,04(d, $J = 14,7\text{Hz}$, 1H), 4,12(d, $J = 14,7\text{Hz}$, 1H), 4,17-4,32(m, 2H), 5,50(brs, 1H), 6,98-7,02(m, 4H), 7,09(m, 1H), 7,28-7,36(m, 3H), 7,68(m, 1H).

O composto mencionado acima também pode ser preparado pelo seguinte método.

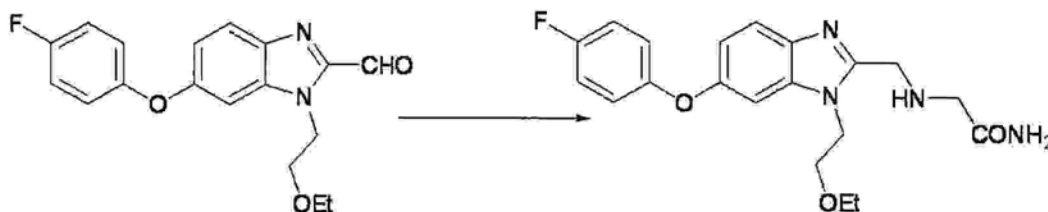
A uma solução do composto (0,15 g, 0,48 mmol) obtido no Exemplo de Referência 5 em tetra-hidrofurano (10 mL) foram adicionados cloridrato de (L)-alaninamida (0,18 g, 1,45 mmol), sulfato de sódio (3 g) e trietilamina (0,20 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente. Depois de agitar por 30 minutos, cianoboroidreto de sódio (45 mg, 0,72 mmol) foi adicionado à mesma, e a mistura foi agitada por 2 horas. A mistura reacional foi despejada em uma solução aquosa saturada de carbonato ácido de sódio, e a mistura foi extraída com clorofórmio. A camada orgânica foi extraída, lavada com salmoura saturada, secada sobre sulfato de sódio, e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por uma coluna de sílica-gel (clorofórmio:metanol=50:1 - 10:1) para dar o produto desejado (0,09 g, 49%).

Exemplo 2: N²-{[1-(2-etoxietil)-6-fenóxi-1H-benzimidazol-2-il]metil}glicinamida

A uma solução do composto (44 mg, 0,14 mmol) obtido no Exemplo de Referência 5 em metanol (3 mL) foi adicionado cloridrato de glicinamida (31 mg, 0,28 mmol), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente.

- 5 Depois de agitar por 1 hora, cianoboroidreto de sódio (18 mg, 0,28 mmol) foi adicionado à mesma, e a mistura foi agitada por uma noite. A mistura reacional foi despejada em uma solução aquosa saturada de carbonato ácido de sódio, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi extraída, lavada com água e salmoura saturada, secada sobre sulfato de
- 10 sódio, e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por uma coluna de sílica-gel (clorofórmio:metanol=50:1 - 10:1) para dar o produto desejado (23 mg, 43%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,08(t, J = 7,0Hz, 3H), 3,38(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,42(s, 2H), 3,68(t, J = 5,1Hz, 2H), 4,10(s, 2H), 4,26(t, J = 5,1Hz, 2H), 5,72(brs, 1H), 6,96-7,02(m, 4H), 7,08(m, 1H), 7,21(brs, 1H), 7,28-7,36(m, 2H), 7,68(m, 1H).

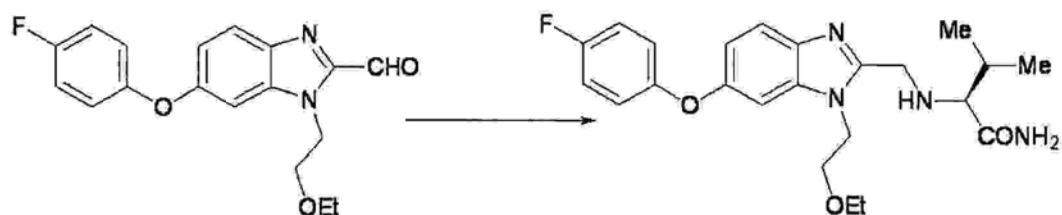
Exemplo 3: N²-{[1-(2-etoxietil)-6-(4-fluorfenóxi)-1H-benzimidazol-2-il]metil}glicinamida

- O produto desejado foi obtido da mesma maneira que no Exemplo 2 a partir do composto obtido no Exemplo de Referência 7.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,09 (t, J = 7,0Hz, 3H), 3,39 (q, J = 7,0Hz, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,69 (t, J = 5,0Hz, 2H), 4,10 (s, 2H), 4,26 (t, J = 5,0Hz, 2H), 5,54 (brs, 1H), 6,93-7,05 (m, 6H), 7,18 (brs, 1H), 7,67 (m, 1H).

Exemplo 4: N²-{[1-(2-etoxietil)-6-(4-fluorfenóxi)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-

valinamida

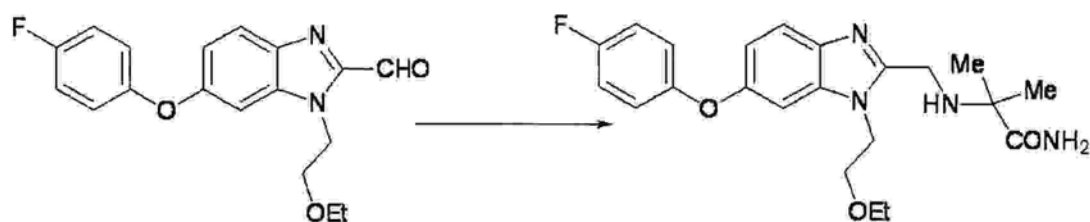


O produto desejado foi obtido da mesma maneira que no Exemplo 1 a partir do composto obtido no Exemplo de Referência 7 e cloridrato de (L)-valinamida.

5 ^1H -RMN (CDCl_3) δ 0,99(d, J = 7,0Hz, 3H), 1,02(d, J = 7,0Hz, 3H), 1,08(t, J = 7,0Hz, 3H), 2,08(m, 1H), 2,97(d, J = 5,5Hz, 1H), 3,38(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,68(t, J = 5,1Hz, 2H), 3,98(d, J = 14,5Hz, 1H), 4,15(d, J = 14,5Hz, 1H), 4,17-4,40(m, 2H), 5,56(brs, 1H), 6,93-7,01(m, 7H), 7,67(m, 1H).

Exemplo 5: N^2 -[[1-(2-etoxietil)-6-(4-fluorfenóxi)-1H-benzimidazol-2-il]metil]-2-metilalaninamida

10



O produto desejado foi obtido da mesma maneira que no Exemplo 1 a partir do composto obtido no Exemplo de Referência 7 e 2-metilalaninamida que é um composto conhecido.

15 ^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,09(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,46(s, 6H), 3,38(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,69(t, J = 5,1Hz, 2H), 4,02(s, 2H), 4,24(t, J = 5,1Hz, 2H), 5,43(brs, 1H), 6,93-7,05(m, 6H), 7,48(brs, 1H), 7,68(m, 1H).

Exemplos 6 - 58:

Os compostos dos Exemplos 6 – 58 mostrados na Tabela 1 - Tabela 9 foram preparados da mesma maneira que nos Exemplos de Referência 1 – 7, Exemplo 1 ou no Exemplo 2 a partir de 2,4-difluornitrobenzeno e usando compostos comercialmente disponíveis ou conhecidos.

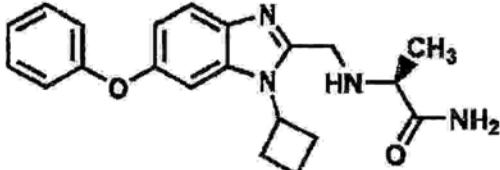
20

[Tabela 1-1]

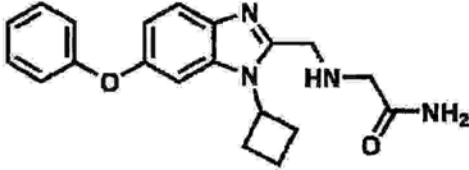
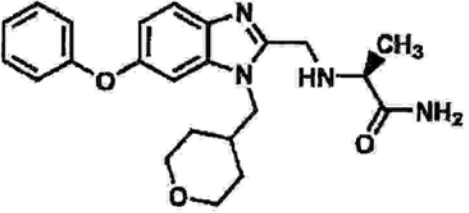
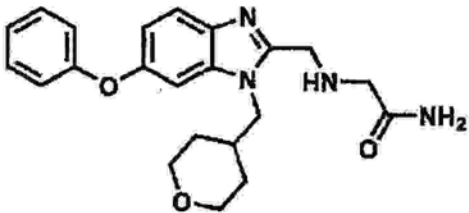
Exem- plo	fórmula estrutural	$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$ δ
6		1,40(d, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 1,79-1,88(m, 2H), 2,42-2,58(m, 2H), 3,28(q, $J = 7,0\text{Hz}$, 1H), 3,51-3,58(m, 2H), 4,03(d, $J = 14,8\text{Hz}$, 1H), 4,11(d, $J = 14,8\text{Hz}$, 1H), 4,13-4,19(m, 2H), 4,48(m, 1H), 5,45(brs, 1H), 6,91-7,05(m, 6H), 7,26(brs, 1H), 7,67(d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H).
7		0,98-1,05(m, 2H), 1,15-1,27(m, 2H), 1,44(d, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 3,18(m, 1H), 3,35(q, $J = 7,0\text{Hz}$, 1H), 4,09(d, $J = 15,6\text{Hz}$, 1H), 4,17(d, $J = 15,6\text{Hz}$, 1H), 5,35(brs, 1H), 6,91-7,05(m, 5H), 7,14(d, $J = 2,4\text{Hz}$, 1H), 7,25(brs, 1H), 7,63(d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H).
8		1,47(s, 6H), 1,80-1,86(m, 2H), 2,44-2,58(m, 2H), 3,50-3,59(m, 2H), 4,01(s, 2H), 4,14-4,19(m, 2H), 4,43(m, 1H), 5,84(brs, 1H), 6,90-7,04(m, 5H), 7,16(brs, 1H), 7,26(d, $J = 2,0\text{Hz}$, 1H), 7,66(d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H).
9		1,40(d, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 1,58(d, $J = 7,0\text{Hz}$, 6H), 3,30(q, $J = 7,0\text{Hz}$, 1H), 4,01(d, $J = 14,7\text{Hz}$, 1H), 4,08(d, $J = 14,7\text{Hz}$, 1H), 4,69(m, 1H), 6,10(brs, 1H), 6,92-7,02(m, 3H), 7,07(m, 1H), 7,15(brs, 1H), 7,21(m, 1H), 7,27-7,37(m, 2H), 7,65(d, $J = 8,6\text{Hz}$, 1H).

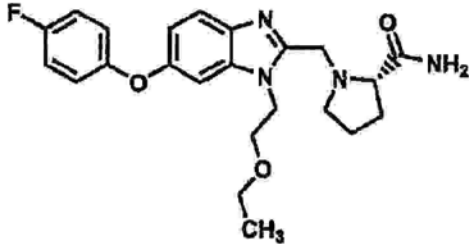
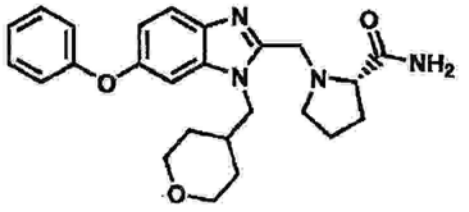
[Tabela 1-2]

10		1,58(d, $J = 7,0\text{Hz}$, 6H), 3,43(s, 2H), 4,07(s, 2H), 4,69(m, 1H), 6,15(brs, 1H), 6,91-7,01(m, 4H), 7,04(m, 1H), 7,11(brs, 1H), 7,20(d, $J = 1,9\text{Hz}$, 1H), 7,29-7,36(m, 2H), 7,64(d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H).
----	--	---

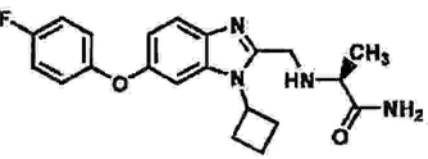
11		1,42 (d, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 1,82-2,04 (m, 2H), 2,44-2,58 (m, 2H), 2,76-2,91 (m, 2H), 3,30 (q, $J = 7,0\text{Hz}$, 1H), 3,99 (d, $J = 14,1\text{Hz}$, 1H), 4,06 (d, $J = 14,1\text{Hz}$, 1H), 4,87 (m, 1H), 5,52 (brs, 1H), 6,94-7,11 (m, 4H), 7,13 (brs, 1H), 7,30-7,37 (m, 3H), 7,66 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H).
----	---	---

[Tabela 2-1]

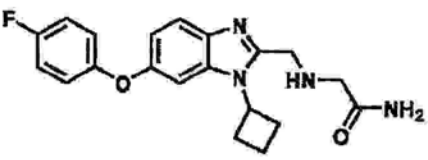
Exemplo	fórmula estrutural	$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$ δ
12		1,88-2,04 (m, 2H), 2,46-2,59 (m, 2H), 2,76-2,92 (m, 2H), 3,44 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 4,88 (m, 1H), 5,50 (brs, 1H), 6,95-7,12 (m, 5H), 7,30-7,36 (m, 3H), 7,66 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H).
13		1,30-1,54 (m, 4H), 1,43 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H), 2,06 (m, 1H), 3,22-3,37 (m, 3H), 3,86-4,10 (m, 6H), 5,51 (brs, 1H), 6,96-7,13 (m, 6H), 7,29-7,35 (m, 2H), 7,67 (m, 1H).
14		1,32-1,54 (m, 4H), 2,06 (m, 1H), 3,30 (td, $J = 11,5, 2,6\text{Hz}$, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,92-4,00 (m, 4H), 4,06 (s, 2H), 5,57 (brs, 1H), 6,96-7,12 (m, 6H), 7,30-7,37 (m, 2H), 7,67 (m, 1H).

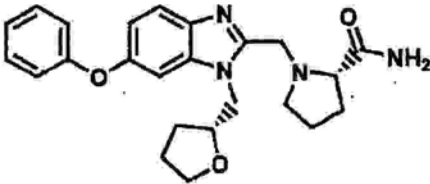
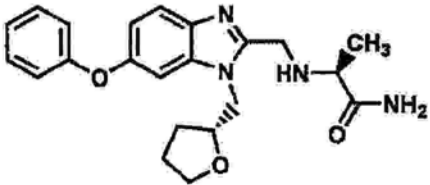
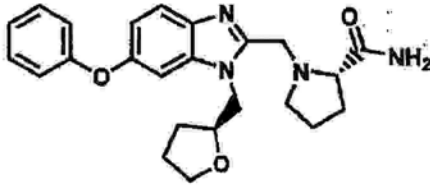
15		1,08 (t, J = 7,0Hz, 3H), 1,78-2,05 (m, 3H), 2,29 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,28-3,42 (m, 3H), 3,70 (t, J = 5,2Hz, 2H), 3,94 (d, J = 14,3Hz, 1H), 4,21 (d, J = 14,3Hz, 1H), 4,27-4,38 (m, 2H), 5,39 (brs, 1H), 6,93-7,06 (m, 6H), 7,64 (brs, 1H), 7,68 (d, J = 9,4Hz, 1H).
16		1,32-1,52 (m, 4H), 1,80-2,35 (m, 5H), 2,59 (q, J = 8,4Hz, 1H), 3,20-3,36 (m, 4H), 3,88-4,18 (m, 6H), 5,50 (brs, 1H), 6,96-7,12 (m, 5H), 7,28-7,38 (m, 2H), 7,44 (brs, 1H), 7,68 (m, 1H).

[Tabela 2-2]

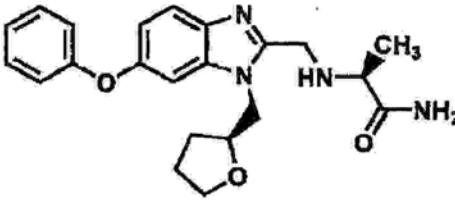
17		1,42 (d, J = 6,8Hz, 3H), 1,86-2,04 (m, 2H), 2,47-2,57 (m, 2H), 2,78-2,88 (m, 2H), 3,30 (q, J = 6,8Hz, 1H), 3,99 (d, J = 15,0Hz, 1H), 4,06 (d, J = 15,0Hz, 1H), 4,87 (m, 1H), 5,45 (brs, 1H), 6,90-7,06 (m, 5H), 7,12 (brs, 1H), 7,27 (d, J = 2,2Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,8Hz, 1H).
----	---	---

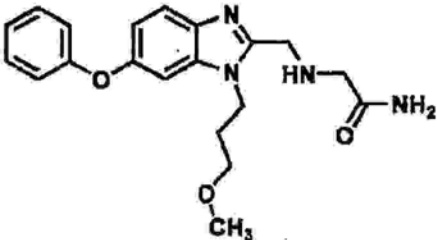
[Tabela 3-1]

Exemplo	fórmula estrutural	$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$ δ
18		1,86-2,06 (m, 2H), 2,30-2,58 (m, 2H), 2,75-2,90 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 4,87 (m, 1H), 5,59 (brs, 1H), 6,90-7,10 (m, 6H), 7,27 (m, 1H), 7,65 (d, J = 8,8Hz, 1H).

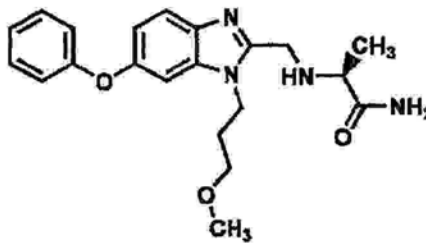
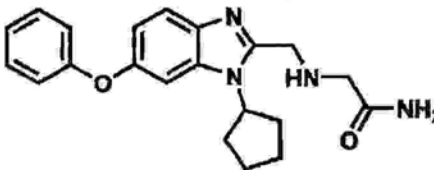
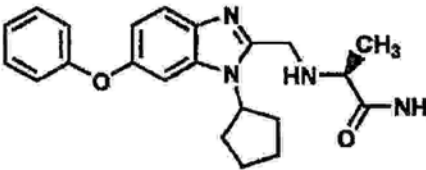
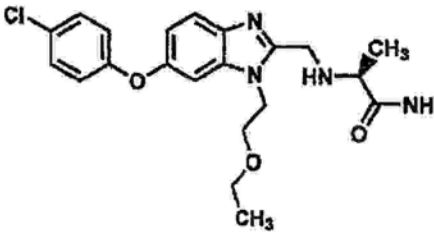
19		1,56 (m, 1H), 1,80-2,06 (m, 6H), 2,29 (m, 1H), 2,58 (q, J = 8,5Hz, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,32 (dd, J = 9,8, 5,4Hz, 1H), 3,67-3,82 (m, 2H), 3,95 (d, J = 14,4Hz, 1H), 4,11-4,34 (m, 4H), 5,28 (brs, 1H), 6,96-7,10 (m, 5H), 7,29-7,35 (m, 2H), 7,67 (brs, 1H), 7,68 (d, J = 8,5Hz, 1H).
20		1,41 (d, J = 7,1Hz, 3H), 1,55 (m, 1H), 1,80-1,93 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 3,35 (q, J = 7,1Hz, 1H), 3,67-3,83 (m, 2H), 4,00-4,30 (m, 5H), 5,41 (brs, 1H), 6,85-7,10 (m, 5H), 7,25-7,35 (m, 3H), 7,67 (d, J = 8,5Hz, 1H).
21		1,55 (m, 1H), 1,80-2,08 (m, 6H), 2,28 (m, 1H), 2,61 (q, J = 8,6Hz, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,33 (dd, J = 9,7, 5,4Hz, 1H), 3,67-3,81 (m, 2H), 3,98 (d, J = 14,6Hz, 1H), 4,15-4,24 (m, 4H), 5,33 (brs, 1H), 6,96-7,10 (m, 5H), 7,29-7,35 (m, 2H), 7,55 (brs, 1H), 7,68 (d, J = 8,5Hz, 1H).

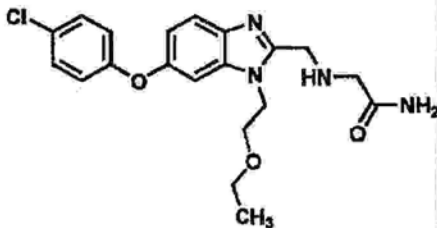
[Tabela 3-2]

22		1,41 (d, J = 6,8Hz, 3H), 1,56 (m, 1H), 1,85-1,95 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 3,32 (q, J = 6,8Hz, 1H), 3,67-3,84 (m, 2H), 4,03-4,22 (m, 5H), 5,36 (brs, 1H), 6,80-7,10 (m, 5H), 7,24-7,34 (m, 3H), 7,67 (d, J = 8,5Hz, 1H).
23		2,02(m, 2H), 3,27-3,34(m, 5H), 3,45(s, 2H), 4,07(s, 2H), 4,21(t, J = 6,8Hz, 2H), 5,78(brs, 1H), 6,98-7,10(m, 5H), 7,21(brs, 1H), 7,30-7,35(m, 2H),

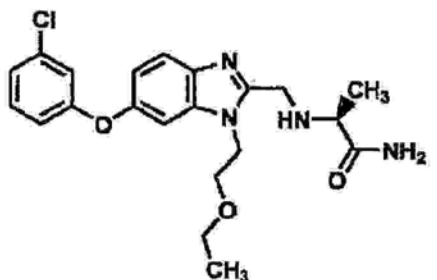
		7,67(m, 1H).
--	---	--------------

[Tabela 4-1]

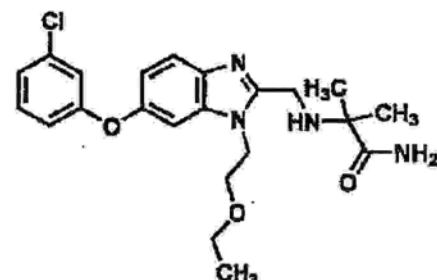
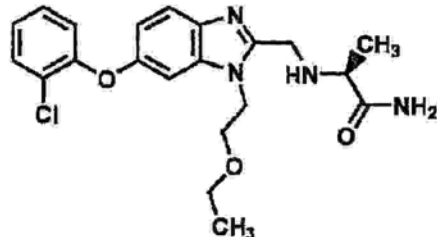
Exemplo	fórmula estrutural	¹ H-RMN(CDCl ₃) δ
24		1,42(d, J = 6,8Hz, 3H), 2,00-2,26(m, 2H), 3,28(s, 3H), 3,28-3,36(m, 3H), 4,01(d, J = 14,5Hz, 1H), 4,07(d, J = 14,5Hz, 1H), 4,28(t, J = 6,8Hz, 2H), 5,47(brs, 1H), 6,97-7,10(m, 5H), 7,23(brs, 1H), 7,29-7,34(m, 2H), 7,67(m, 1H).
25		1,74-2,38(m, 8H), 3,44(s, 2H), 4,09(s, 2H), 4,78(m, 1H), 5,93(brs, 1H), 6,93-7,68(m, 9H).
26		1,40-1,42(m, 3H), 1,74-2,21(m, 8H), 3,30(q, J = 6,8Hz, 1H), 4,00-4,11(m, 2H), 4,72-4,77(m, 1H), 5,76(brs, 1H), 6,94-7,68(m, 9H).
27		1,09 (t, J = 7,0Hz, 3H), 1,41 (d, J = 7,0Hz, 3H), 3,34 (q, J = 7,0Hz, 1H), 3,38 (q, J = 7,0Hz, 2H), 3,68 (t, J = 5,1Hz, 2H), 4,04 (d, J = 14,8Hz, 1H), 4,12 (d, J = 14,8Hz, 1H), 4,19-4,26 (m, 2H), 5,40 (brs, 1H), 6,90-7,00 (m, 4H), 7,23 (brs, 1H), 7,24-7,30 (m, 2H), 7,69 (m, 1H).

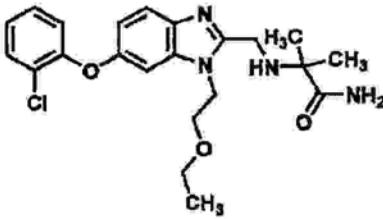
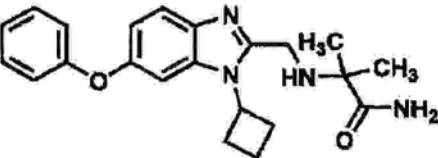
28		1,09 (t, J = 7,0Hz, 3H), 3,39 (q, J = 7,0Hz, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,69 (t, J = 5,0Hz, 2H), 4,10 (s, 2H), 4,27 (t, J = 5,0Hz, 2H), 6,90-7,00 (m, 4H), 7,18 (brs, 1H), 7,24-7,30 (m, 3H), 7,68 (m, 1H).
----	---	---

[Tabela 4-2]

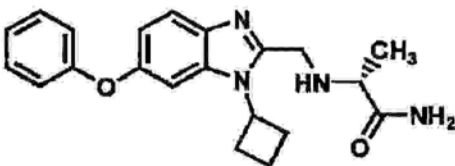
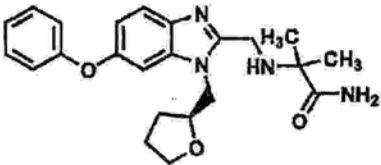
29		1,08(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,41(d, J = 6,8Hz, 3H), 3,30-3,42(m, 3H), 3,68-3,70(m, 2H), 4,04(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,13(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,21-4,32(m, 2H), 5,73(brs, 1H), 6,86-7,05(m, 5H), 7,20-7,27(m, 2H), 7,71(m, 1H).
----	---	---

[Tabela 5-1]

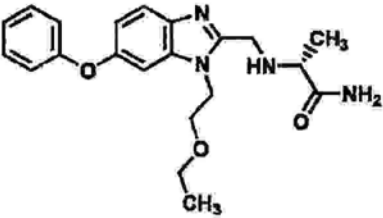
Exemplo	fórmula estrutural	¹ H-RMN(CDCI ₃) δ
30		1,09(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,47(s, 6H), 3,39(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,70(t, J = 5,0Hz, 2H), 4,04(s, 2H), 4,27(t, J = 5,0Hz, 2H), 5,49(brs, 1H), 6,85-7,06(m, 5H), 7,23(t, J = 8,1Hz, 1H), 7,48(brs, 1H), 7,71(d, J = 8,4Hz, 1H).
31		1,10(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,41(d, J = 7,0Hz, 3H), 3,33(q, J = 7,0Hz, 1H), 3,38(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,68(t, J = 5,0Hz, 2H), 4,03(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,12(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,22(dt, J = 15,1, 5,0Hz, 1H), 4,28(dt, J = 15,1, 5,0Hz, 1H), 5,63(brs, 1H), 6,89-7,19(m, 5H), 7,26(brs, 1H), 7,47(dd, J = 7,9, 1,6Hz, 1H), 7,68(dd, J = 8,4, 0,7Hz, 1H).

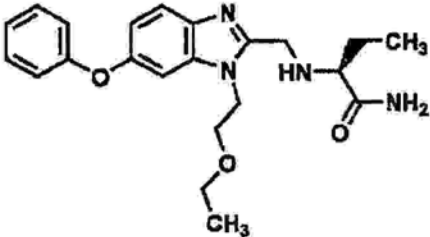
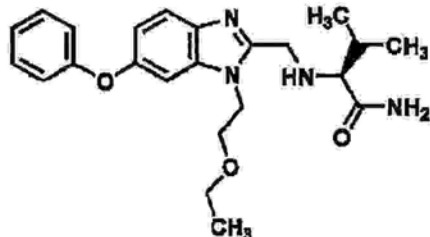
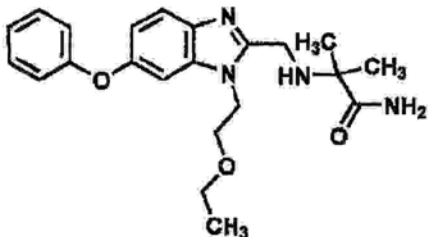
32		1,09(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,46(s, 6H), 3,38(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,69(t, J = 5,1Hz, 2H), 4,03(s, 2H), 4,25(t, J = 5,1Hz, 2H), 5,55(brs, 1H), 6,89-7,18(m, 5H), 7,45-7,48(m, 2H), 7,68(d, J = 8,4Hz, 1H).
33		1,47 (s, 6H), 1,86-2,04 (m, 2H), 2,45-2,57 (m, 2H), 2,77-2,92 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 4,85 (m, 1H), 5,46 (brs, 1H), 6,94-7,11 (m, 4H), 7,29-7,37 (m, 4H), 7,67 (d, J = 8,8Hz, 1H).

[Tabela 5-2]

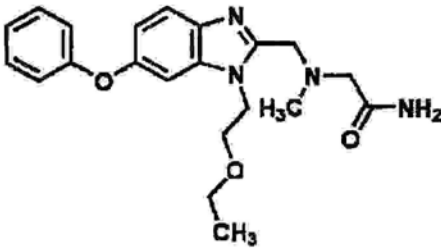
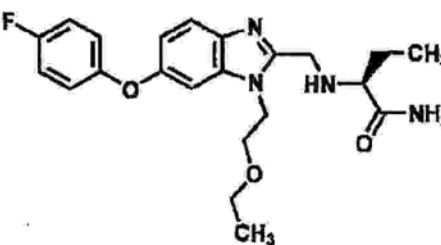
34		1,42 (d, J = 7,0Hz, 3H), 1,82-2,04 (m, 2H), 2,44-2,58 (m, 2H), 2,76-2,91 (m, 2H), 3,30 (q, J = 7,0Hz, 1H), 3,99 (d, J = 14,1Hz, 1H), 4,06 (d, J = 14,1Hz, 1H), 4,87 (m, 1H), 5,52 (brs, 1H), 6,94-7,11 (m, 4H), 7,13 (brs, 1H), 7,30-7,37 (m, 3H), 7,66 (d, J = 8,8Hz, 1H).
35		1,46 (s, 6H), 1,57 (m, 1H), 1,82-2,10 (m, 3H), 3,67-3,84 (m, 2H), 3,96-4,25 (m, 5H), 5,36 (brs, 1H), 6,96-7,11 (m, 5H), 7,28-7,35 (m, 2H), 7,48 (brs, 1H), 7,68 (d, J = 8,6Hz, 1H).

[Tabela 6-1]

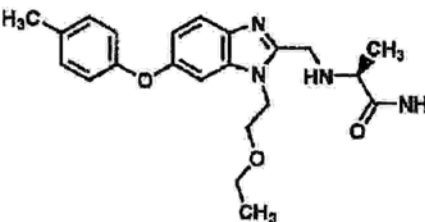
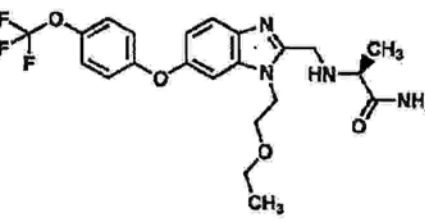
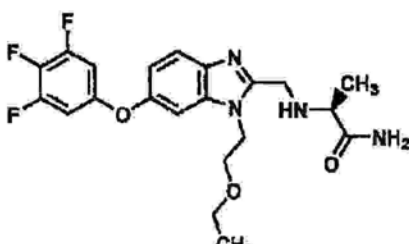
Exemplo	fórmula estrutural	¹ H-RMN(CDCl ₃) δ
36		1,08(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,40(d, J = 7,0Hz, 3H), 3,33(q, J = 7,0Hz, 1H), 3,38(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,68(t, J = 5,0Hz, 2H), 4,03(d, J = 14,7Hz, 1H), 4,12(d, J = 14,7Hz, 1H), 4,17-4,32(m, 2H), 5,95(brs, 1H), 6,98-7,10(m, 5H), 7,29-7,35(m, 3H), 7,68(m, 1H).

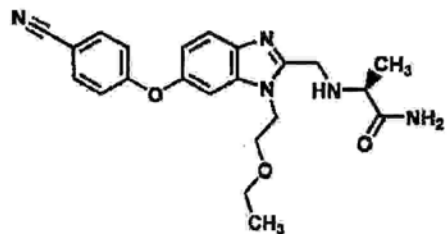
37		1,01(t, $J = 7,3\text{Hz}$, 3H), 1,08(t, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 1,70-1,84(m, 2H), 3,15(t, $J = 6,3\text{Hz}$, 1H), 3,37(q, $J = 7,3\text{Hz}$, 2H), 3,68(t, $J = 5,2\text{Hz}$, 2H), 4,01(d, $J = 14,6\text{Hz}$, 1H), 4,13(d, $J = 14,6\text{Hz}$, 1H), 4,21(dt, $J = 15,2, 5,2\text{Hz}$, 1H), 4,30(dt, $J = 15,2, 5,2\text{Hz}$, 1H), 5,56(brs, 1H), 6,98-7,11(m, 5H), 7,18(brs, 1H), 7,27-7,35(m, 2H), 7,68(m, 1H).
38		0,99(d, $J = 6,9\text{Hz}$, 3H), 1,02(d, $J = 6,9\text{Hz}$, 3H), 1,08(t, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 2,08(m, 1H), 2,97(d, $J = 5,3\text{Hz}$, 1H), 3,37(q, $J = 7,0\text{Hz}$, 2H), 3,68(t, $J = 5,2\text{Hz}$, 2H), 3,99(d, $J = 14,4\text{Hz}$, 1H), 4,14(d, $J = 14,4\text{Hz}$, 1H), 4,22(dt, $J = 15,2, 5,2\text{Hz}$, 1H), 4,35(dt, $J = 15,2, 5,2\text{Hz}$, 1H), 5,80(brs, 1H), 6,97-7,11(m, 6H), 7,27-7,35(m, 2H), 7,68(m, 1H).
39		1,09(t, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 1,46(s, 6H), 3,39(q, $J = 7,0\text{Hz}$, 2H), 3,68(t, $J = 5,0\text{Hz}$, 2H), 4,03(s, 2H), 4,24(t, $J = 5,0\text{Hz}$, 2H), 5,76(brs, 1H), 6,97-7,10(m, 5H), 7,27-7,35(m, 2H), 7,51(brs, 1H), 7,69(m, 1H).

[Tabela 6-2]

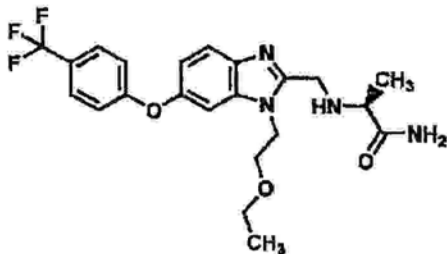
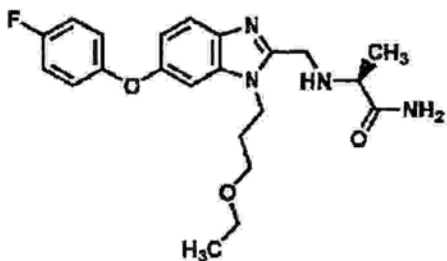
40		1,08(t, J = 7,0Hz, 3H), 2,43(s, 3H), 3,20(s, 2H), 3,38(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,71(t, J = 5,2Hz, 2H), 3,96(s, 2H), 4,37(t, J = 5,2Hz, 2H), 5,84(brs, 1H), 6,98-7,11(m, 5H), 7,27-7,35(m, 2H), 7,38(brs, 1H), 7,69(m, 1H).
41		1,01(t, J = 7,4Hz, 3H), 1,08(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,69-1,86(m, 2H), 3,15(t, J = 6,3Hz, 1H), 3,37(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,68(t, J = 5,0Hz, 2H), 4,00(d, J = 14,6Hz, 1H), 4,12(d, J = 14,6Hz, 1H), 4,19-4,33(m, 2H), 5,79(brs, 1H), 6,94-7,05(m, 6H), 7,18(brs, 1H), 7,67(m, 1H).

[Tabela 7-1]

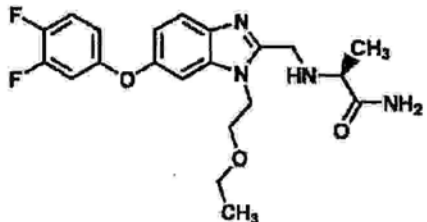
Exemplo	fórmula estrutural	¹ H-RMN(CDCl ₃) δ
42		1,08(t, J=7,0Hz, 3H), 1,41(d, J=6,9Hz, 3H), 2,33(s, 3H), 3,33(q, J=6,9Hz, 1H), 3,37(q, J=7,0Hz, 2H), 3,67(t, J=5,1Hz, 2H), 4,03(d, J=14,7Hz, 1H), 4,11(d, J=14,7Hz, 1H), 4,18-4,32(m, 2H), 5,62(brs, 1H), 6,87-7,00(m, 4H), 7,09-7,16(m, 2H), 7,26(brs, 1H), 7,65(d, J=9,4Hz, 1H).
43		1,08(t, J=7,0Hz, 3H), 1,41(d, J=6,9Hz, 3H), 3,34(q, J=6,9Hz, 1H), 3,38(q, J=7,0Hz, 2H), 3,69(t, J=5,0Hz, 2H), 4,04(d, J=14,7Hz, 1H), 4,13(d, J=14,7Hz, 1H), 4,19-4,36(m, 2H), 5,75(brs, 1H), 6,94-7,04(m, 4H), 7,13-7,20(m, 2H), 7,25(brs, 1H), 7,69(d, J=8,6Hz, 1H).
44		1,09(t, J=7,0Hz, 3H), 1,41(d, J=7,0Hz, 3H), 2,27(brs, 1H), 3,34(q, J=7,0Hz, 1H), 3,39(q, J=7,0Hz, 2H), 3,70(t, J=5,0Hz, 2H), 4,05(d, J=14,8Hz, 1H), 4,14(d, J=14,8Hz, 1H), 4,23-4,35(m, 2H), 5,80(brs, 1H), 6,51-6,64(m, 2H), 6,92-7,08(m, 2H), 7,21(brs, 1H), 7,72(d, J=8,6Hz, 1H).

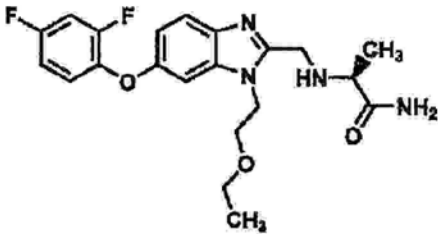
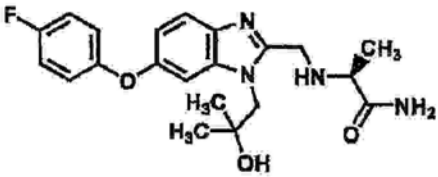
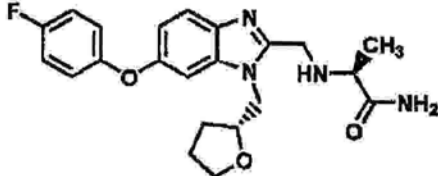
45		1,08(t, J=7,0Hz, 3H), 1,42(d, J=6,9Hz, 3H), 1,94(brs, 1H), 3,34(q, J=6,9Hz, 1H), 3,39(q, J=7,0Hz, 2H), 3,70(t, J=5,0Hz, 2H), 4,05(d, J=14,8Hz, 1H), 4,14(d, J=14,8Hz, 1H), 4,20-4,37(m, 2H), 5,63(brs, 1H), 6,95-7,03(m, 3H), 7,08(d, J=1,8Hz, 1H), 7,19(brs, 1H), 7,55-7,63(m, 2H), 7,74(d, J=8,8Hz, 1H).
----	---	--

[Tabela 7-2]

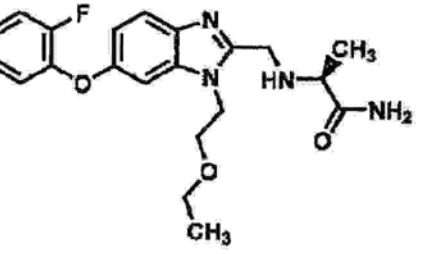
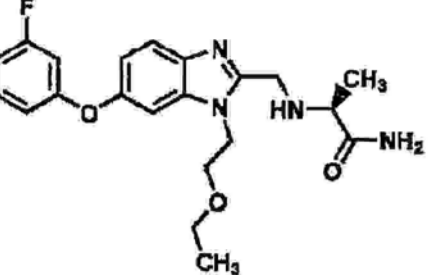
46		1,08(t, J=7,0Hz, 3H), 1,42(d, J=7,0Hz, 3H), 2,32(brs, 1H), 3,34(q, J=7,0Hz, 1H), 3,39(q, J=7,0Hz, 2H), 3,70(t, J=5,1Hz, 2H), 4,05(d, J=14,7Hz, 1H), 4,14(d, J=14,7Hz, 1H), 4,20-4,37(m, 2H), 5,64(brs, 1H), 6,97-7,08(m, 4H), 7,22(brs, 1H), 7,56(brd, J=8,4Hz, 2H), 7,72(d, J=8,6Hz, 1H).
47		1,14(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,39(d, J = 7,0Hz, 3H), 1,99(m, 2H), 3,28-3,41(m, 5H), 3,99(d, J = 14,6Hz, 1H), 4,05(d, J = 14,6Hz, 1H), 4,18(t, J = 7,0Hz, 2H), 5,41(brs, 1H), 6,71-7,02(m, 6H), 7,16(brs, 1H), 7,63(d, J = 8,6Hz, 1H).

[Tabela 8-1]

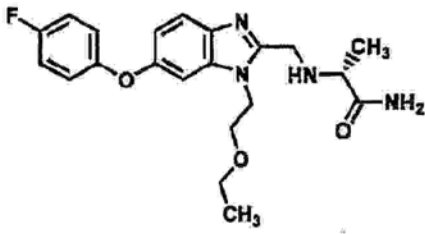
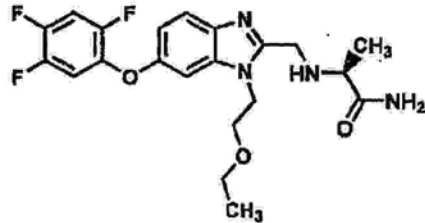
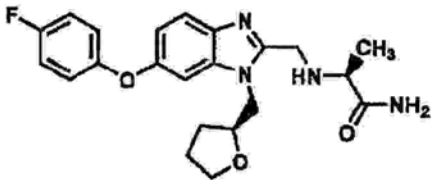
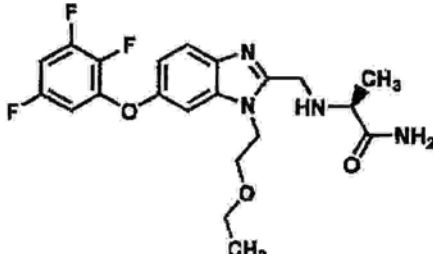
Exemplo	fórmula estrutural	¹ H-RMN(CDCl ₃) δ
48		1,09 (t, J = 7,0Hz, 3H), 1,41 (d, J = 7,0Hz, 3H), 3,33 (q, J = 7,0Hz, 1H), 3,39 (q, J = 7,0Hz, 2H), 3,69 (t, J = 5,1Hz, 2H), 4,04 (d, J = 14,8Hz, 1H), 4,12 (d, J = 14,8Hz, 1H), 4,20-4,33 (m, 2H), 5,43 (br, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,95-7,00 (m, 2H), 7,10 (q, J = 9,0Hz, 1H), 7,22 (br, 1H), 7,69 (d, J = 8,3Hz, 1H).

49		1,08 (t, J = 7,0Hz, 3H), 1,41 (d, J = 7,0Hz, 3H), 3,33 (q, J = 7,0Hz, 1H), 3,38 (q, J = 7,0Hz, 2H), 3,68 (t, J = 5,0Hz, 2H), 4,03 (d, J = 14,8Hz, 1H), 4,11 (d, J = 14,8Hz, 1H), 4,18-4,32 (m, 2H), 5,41 (br, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,91-7,05 (m, 4H), 7,22 (br, 1H), 7,65 (m, 1H).
50		1,21(s, 3H), 1,29(s, 3H), 1,33(d, J = 6,9Hz, 3H), 3,35(q, J = 6,9Hz, 1H), 4,04(d, J = 13,9Hz, 1H), 4,10(s, 2H), 4,11(d, J = 13,9Hz, 1H), 5,87(brs, 1H), 6,91-7,05(m, 6H), 7,09(brs, 1H), 7,63(d, J = 9,3Hz, 1H).
51		1,40(d, J = 7,0Hz, 3H), 1,55(m, 1H), 1,77-1,94(m, 2H), 1,97-2,12(m, 2H), 3,34(q, J = 7,0Hz, 1H), 3,65-3,83(m, 2H), 3,96-4,27(m, 5H), 5,67(brs, 1H), 6,91-7,06(m, 6H), 7,24(brs, 1H), 7,66(dd, J = 8,4, 0,6Hz, 1H).

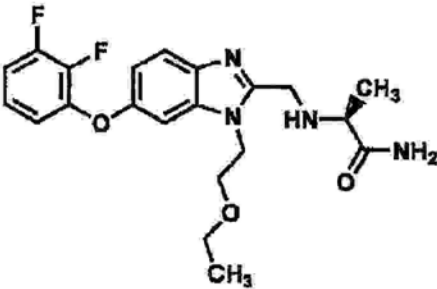
[Tabela 8-2]

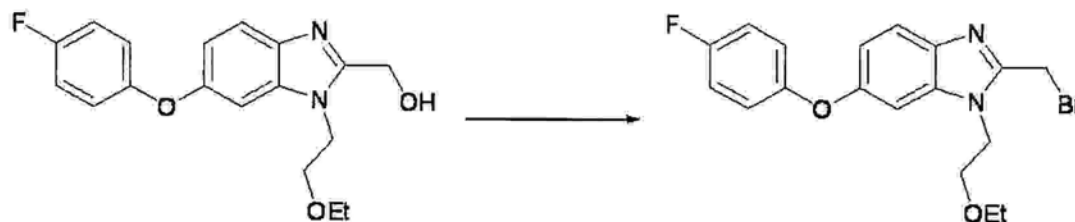
52		1,07 (t, J = 7,0Hz, 3H), 1,41 (d, J = 7,0Hz, 3H), 3,33 (q, J = 7,0Hz, 1H), 3,38 (q, J = 7,0Hz, 2H), 3,68 (t, J = 5,1Hz, 2H), 4,03 (d, J = 14,7Hz, 1H), 4,12 (d, J = 14,7Hz, 1H), 4,18-4,32 (m, 2H), 5,43 (br, 1H), 6,95-7,23 (m, 6H), 7,25 (br, 1H), 7,66 (m, 1H).
53		1,09 (t, J = 7,0Hz, 3H), 1,42 (d, J = 7,0Hz, 3H), 3,34 (q, J = 7,0Hz, 1H), 3,39 (q, J = 7,0Hz, 2H), 3,69 (t, J = 5,0Hz, 2H), 4,05 (d, J = 14,8Hz, 1H), 4,13 (d, J = 14,8Hz, 1H), 4,19-4,35 (m, 2H), 5,44 (br, 1H), 6,64-6,81 (m, 3H), 6,98-7,06 (m, 2H), 7,20-7,30 (m, 2H), 7,71 (d, J = 8,4Hz, 1H).

[Tabela 9-1]

Exemplo	fórmula estrutural	$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$ δ
54		1,09(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,41(d, J = 6,8Hz, 3H), 3,33(q, J = 6,8Hz, 1H), 3,38(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,68(t, J = 5,2Hz, 2H), 4,03(d, J = 14,7Hz, 1H), 4,12(d, J = 14,7Hz, 1H), 4,16-4,32(m, 2H), 5,41(brs, 1H), 6,93-7,05(m, 6H), 7,23(brs, 1H), 7,67(m, 1H).
55		1,09 (t, J = 7,0Hz, 3H), 1,41 (d, J = 7,0Hz, 3H), 3,33 (q, J = 7,0Hz, 1H), 3,39 (q, J = 7,0Hz, 2H), 3,69 (t, J = 5,0Hz, 2H), 4,04 (d, J = 14,8Hz, 1H), 4,12 (d, J = 14,8Hz, 1H), 4,19-4,34 (m, 2H), 5,35 (br, 1H), 6,79-7,13 (m, 4H), 7,20 (br, 1H), 7,69 (d, J = 8,6Hz, 1H).
56		1,41 (d, J = 6,8Hz, 3H), 1,50-2,10 (m, 4H), 3,32 (q, J = 6,8Hz, 1H), 3,66-3,84 (m, 2H), 4,01-4,23 (m, 5H), 5,44 (br, 1H), 6,93-7,05 (m, 6H), 7,25 (m, 1H), 7,66 (d, J = 6,4Hz, 1H).
57		1,08 (t, J = 7,0Hz, 3H), 1,42 (d, J = 6,8Hz, 3H), 3,34 (q, J = 6,8Hz, 1H), 3,39 (q, J = 7,0Hz, 2H), 3,70 (t, J = 5,1Hz, 2H), 4,05 (d, J = 14,8Hz, 1H), 4,13 (d, J = 14,8Hz, 1H), 4,20-4,35 (m, 2H), 5,47 (br, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 7,01 (dd, J = 8,8, 2,4Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,4Hz, 1H), 7,20 (br, 1H), 7,72 (d, J = 8,8Hz, 1H).

[Tabela 9-2]

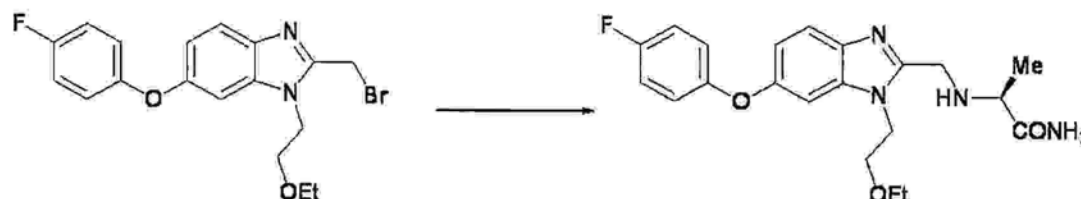
58		1,08 (t, J = 7,0Hz, 3H), 1,41 (d, J = 6,8Hz, 3H), 3,33 (q, J = 6,8Hz, 1H), 3,38 (q, J = 7,0Hz, 2H), 3,69 (t, J = 5,0Hz, 2H), 4,03 (d, J = 14,8Hz, 1H), 4,12 (d, J = 14,8Hz, 1H), 4,19-4,34 (m, 2H), 5,52 (br, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,87-7,04 (m, 4H), 7,23 (br, 1H), 7,68 (d, J = 8,6Hz, 1H).
----	---	--

Exemplo de Referência 8:

A uma solução do composto (0,22 g, 0,66 mmol) obtido no Exemplo de Referência 6 em tetra-hidrofurano (3 mL) foi adicionado tribrometo de fósforo (0,18 g, 0,66 mmol) com resfriamento com gelo. Depois de agitar por 1 hora, uma solução aquosa de carbonato ácido de sódio foi adicionada à mesma, e a mistura foi extraída com acetato de etila, secada sobre sulfato de magnésio, e concentrada à pressão reduzida. O concentrado foi usado diretamente na reação seguinte.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,08(t, J=7,0Hz, 3H), 3,39(q, J=7,0Hz, 2H), 3,70(t, J=5,1Hz, 2H), 4,37(t, J=5,1Hz, 2H), 4,81(s, 2H), 6,95-7,05(m, 6H), 7,69(m, 1H).

Exemplo 59: N²-[[1-(2-etoxietil)-6-(4-fluorfenóxi)-1H-benzimidazol-2-il]metil]-L-alaninamida



A uma solução do composto (107 mg, 0,27 mmol) obtido no E-

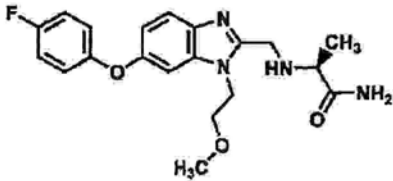
xemplo de Referência 8 em acetonitrila (3 mL) foram adicionados diisopropiletilamina (0,10 ml, 0,55 mmol) e N-(2,4-dimetoxibenzil)alaninamida (97,7 mg, 0,41 mmol). Depois de agitar a 50°C por 5 horas, uma solução aquosa de carbonato ácido de sódio foi adicionada à mesma, e a mistura foi extraída com clorofórmio. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio, e concentrada à pressão reduzida. Ácido trifluoracético (3 mL) foi adicionada à mesma, e a mistura foi ainda agitada a 50°C por 2 horas, neutralizada com uma solução aquosa de hidróxido de sódio, e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio, e concentrada à pressão reduzida. O resíduo obtido foi recristalizado a partir de clorofórmio/2-propanol para dar o produto desejado (75 mg, 70%).

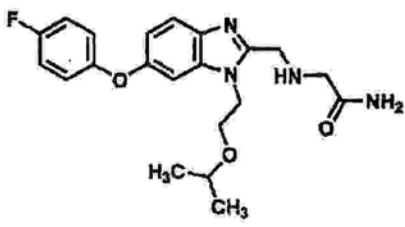
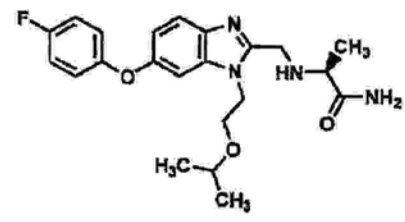
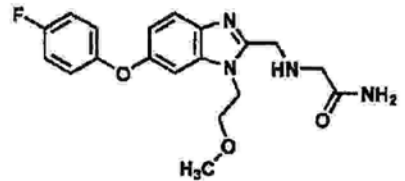
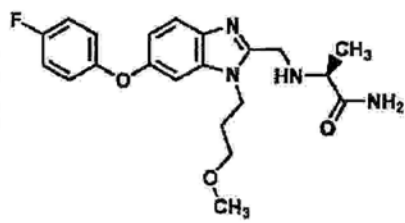
¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,08(t, J=7,0Hz, 3H), 1,41(d, J=6,8Hz, 3H), 3,33-3,41(m, 3H), 3,68(t, J=5,1Hz, 2H), 4,03(d, J=14,6Hz, 1H), 4,12(d, J=14,6Hz, 1H), 4,23-4,27(m, 2H), 5,58(brs, 1H), 6,94-7,05(m, 6H), 7,24(brs, 1H), 7,67(m, 1H).

Exemplos 60 - 65:

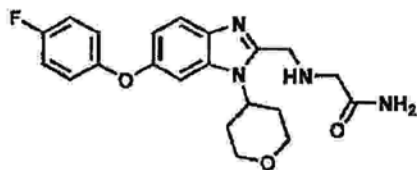
Os compostos dos Exemplos 60 – 65 mostrados na Tabela 10 foram preparados da mesma maneira que nos Exemplos de Referência 1 - 4, 8 e no Exemplo 59 a partir de 2,4-difluornitrobenzeno e compostos comercialmente disponíveis ou conhecidos.

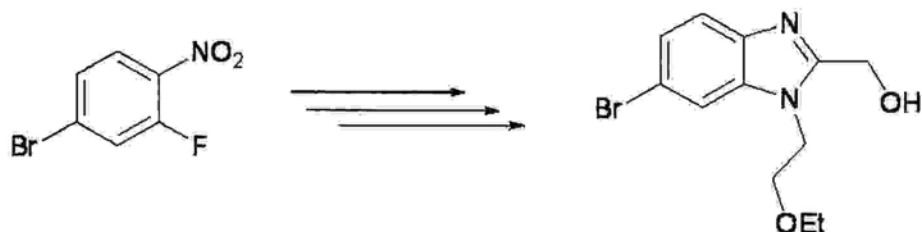
[Tabela 10-1]

Exemplo	fórmula estrutural	¹ H-RMN(CDCl ₃) δ
60		1,41(d, J = 7,0Hz, 3H), 3,26(s, 3H), 3,33(q, J = 7,0Hz, 1H), 3,65(t, J = 4,9Hz, 2H), 4,02(d, J = 14,6Hz, 1H), 4,10(d, J = 14,6Hz, 1H), 4,22-4,28(m, 2H), 5,34(brs, 1H), 6,94-7,05(m, 6H), 7,25(brs, 1H), 7,67(m, 1H).

61		1,02(d, J = 6,2Hz, 6H), 3,40-3,48(m, 3H), 3,68(t, J = 5,1Hz, 2H), 4,10(s, 2H), 4,24(t, J = 5,1Hz, 2H), 5,45(brs, 1H), 6,94-7,05(m, 6H), 7,21(brs, 1H), 7,67(m, 1H).
62		1,01(d, J = 6,0Hz, 6H), 1,41(d, J = 7,0Hz, 3H), 3,33(q, J = 7,0Hz, 1H), 3,43(m, 1H), 3,67(t, J = 5,1Hz, 2H), 4,04(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,12(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,22(m, 2H), 5,33(brs, 1H), 6,93-7,05(m, 6H), 7,26(brs, 1H), 7,67(m, 1H).
63		3,25(s, 3H), 3,40(s, 2H), 3,64(t, J = 5,0Hz, 2H), 4,08(s, 2H), 4,26(t, J = 5,0Hz, 2H), 6,34(brs, 1H), 6,93-7,04(m, 6H), 7,21(brs, 1H), 7,65(m, 1H).
64		1,42(d, J = 7,0Hz, 3H), 2,02(quint, J = 6,7Hz, 2H), 3,28(s, 3H), 3,27-3,37(m, 3H), 4,01(d, J = 14,6Hz, 1H), 4,07(d, J = 14,6Hz, 1H), 4,19(t, J = 6,7Hz, 2H), 5,36(brs, 1H), 6,93-7,05(m, 6H), 7,21(brs, 1H), 7,66(d, J = 8,8Hz, 1H).

[Tabela 10-2]

65		1,82-1,87(m, 2H), 2,43-2,57(m, 2H), 3,43(s, 2H), 3,51-3,59(m, 2H), 4,11(s, 2H), 4,14-4,19(m, 2H), 4,49(m, 1H), 5,46(brs, 1H), 6,80(brs, 1H), 6,91-7,05(m, 5H), 7,25(d, J = 2,0Hz, 1H), 7,67(d, J = 8,8Hz, 1H).
----	---	--

Exemplo de Referência 9:

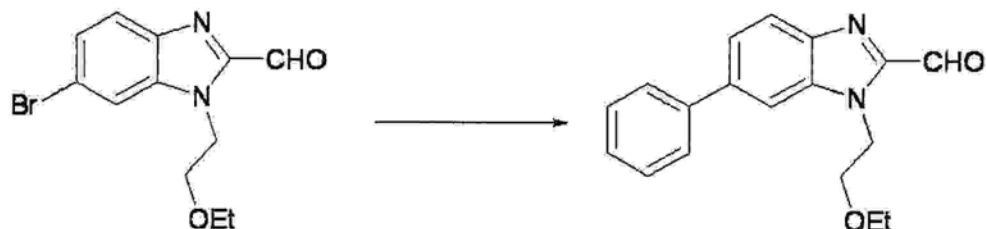
O produto desejado foi obtido da mesma maneira que nos Exemplos de Referência 1, 3 e 4 a partir de 2-flúor-4-bromonitrobenzeno.

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,12(t, J = 7,0Hz, 3H), 3,43(q, J = 7,0Hz, 2H),
 5 3,75(t, J = 5,1Hz, 2H), 4,37(t, J = 5,1Hz, 2H), 4,88(s, 2H), 7,36(dd, J = 8,6,
 1,8Hz, 1H), 7,49(d, J = 1,8Hz, 1H), 7,59(d, J = 8,6Hz, 1H).

Exemplo de Referência 10:

O produto desejado foi obtido da mesma maneira que no Exemplo de Referência 5 a partir do composto obtido no Exemplo de Referência 9.

10 ^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,02(t, J = 7,0Hz, 3H), 3,35(q, J = 7,0Hz, 2H),
 3,71(t, J = 5,1Hz, 2H), 4,64(t, J = 5,1Hz, 2H), 7,41(m, 1H), 7,68-7,73(m, 2H),
 10,05(s, 1H).

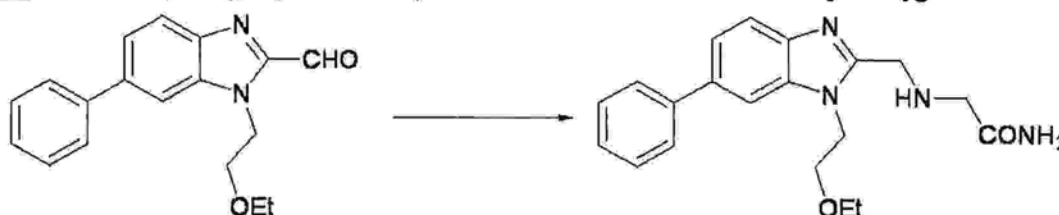
Exemplo de Referência 11:

15 A uma solução (4:1, 15 mL) do composto (200 mg, 0,67 mmol) obtido no Exemplo de Referência 10 em um solvente misto de dioxano-água foram adicionados carbonato de potássio (280 mg, 2,02 mmol), ácido fenilborônico (123 mg, 1,01 mmol) e tetracis(trifenilfosfina)paládio (154 mg, 0,13 mmol), e a mistura foi aquecida até 110°C. Depois de refluxar por 2 horas,

água foi adicionada à mesma, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, secada sobre sulfato de magnésio, e concentrada à pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por uma coluna de sílica-gel (hexano:acetato de etila=90:10 - 75:25 - 50:50) para dar o produto desejado (115 mg, 58%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,07(t, J=7,0Hz, 3H), 3,42(q, J=7,0Hz, 2H), 3,81(t, J=5,1Hz, 2H), 4,81(t, J=5,1Hz, 2H), 7,39(m, 1H), 7,48(t, J=7,6Hz, 2H), 7,63-7,67(m, 3H), 7,76(m, 1H), 7,96(d, J=8,6Hz, 1H), 10,11(s, 1H).

Exemplo 66: N^2 -[1-(2-etoxietil)-6-fenil-1H-benzimidazol-2-il]metilglicinamida



O produto desejado (31 mg, 38%) foi obtido da mesma maneira que no Exemplo 2 a partir do composto obtido no Exemplo de Referência 11 (68 mg, 0,23 mmol).

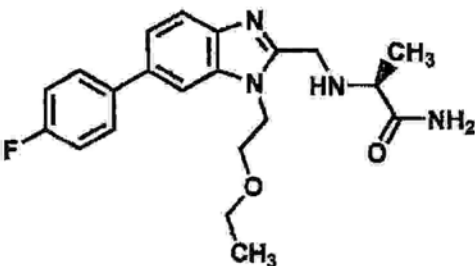
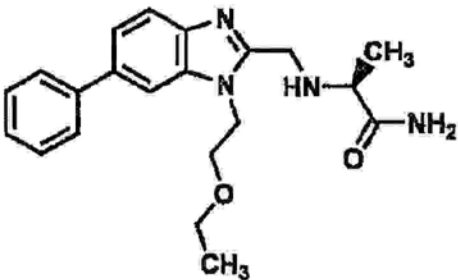
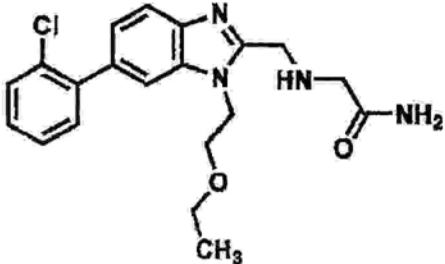
^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,08(t, J=7,1Hz, 3H), 3,38(q, J=7,1Hz, 2H), 3,41(s, 2H), 3,75(t, J=5,1Hz, 2H), 4,11(s, 2H), 4,35(t, J=5,1Hz, 2H), 5,68(brs, 1H), 7,22(brs, 1H), 7,33(m, 1H), 7,42-7,51(m, 4H), 7,61-7,63(m, 2H), 7,76(m, 1H).

Exemplos 67 - 73:

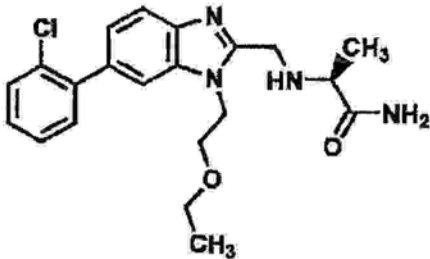
Os compostos dos Exemplos 67 – 73 mostrados na tabela 11 e na tabela 12 foram preparados da mesma maneira que nos Exemplos de Referência 9 - 11 e no Exemplo 66.

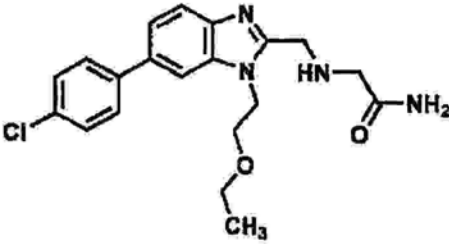
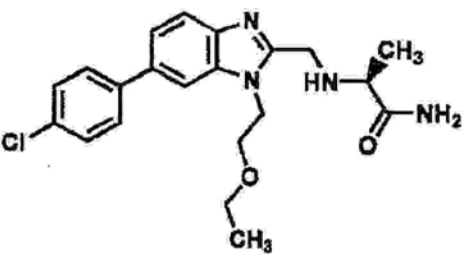
[Tabela 11]

Exemplo	fórmula estrutural	^1H -RMN(CDCl_3) δ
67		1,03(t, J = 7,1Hz, 3H), 3,29(q, J = 7,1Hz, 2H), 3,36(s, 2H), 3,70(t, J = 5,1Hz, 2H), 4,06(s, 2H), 4,30(t, J = 5,1Hz, 2H), 5,68(brs, 1H), 7,05-7,09(m, 2H), 7,16(brs, 1H), 7,37-7,39(m, 2H), 7,49-7,53(m, 2H), 7,70(m, 1H).

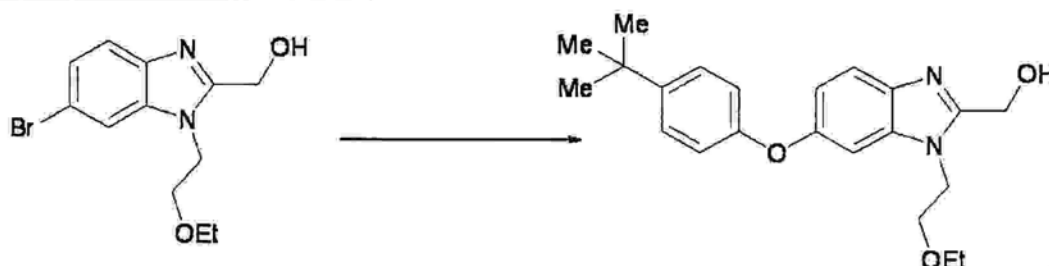
68		1,08(t, J = 7,1Hz, 3H), 1,39(d, J = 6,8Hz, 3H), 3,32(q, J = 6,8Hz, 1H), 3,37(q, J = 7,1Hz, 2H), 3,73(t, J = 5,0Hz, 2H), 4,04(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,13(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,31(dt, J = 15,9, 5,0Hz, 1H), 4,36(dt, J = 15,9, 5,0Hz, 1H), 5,61(brs, 1H), 7,10-7,14(m, 2H), 7,25(brs, 1H), 7,41-7,43(m, 2H), 7,54-7,57(m, 2H), 7,74(m, 1H).
69		1,08(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,39(d, J = 6,9Hz, 3H), 3,30(q, J = 6,9Hz, 1H), 3,37(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,73(t, J = 4,8Hz, 2H), 4,04(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,13(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,28-4,38(m, 2H), 5,73(brs, 1H), 7,28(brs, 1H), 7,33(m, 1H), 7,41-7,50(m, 4H), 7,60-7,63(m, 2H), 7,75(m, 1H).
70		1,10(t, J = 7,0Hz, 3H), 3,40(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,44(s, 2H), 3,75(t, J = 5,0Hz, 2H), 4,14(s, 2H), 4,36(t, J = 5,0Hz, 2H), 5,60(brs, 1H), 7,27-7,36(m, 4H), 7,40-7,43(m, 2H), 7,50(m, 1H), 7,78(m, 1H).

[Tabela 12]

Exemplo	fórmula estrutural	$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$ δ
71		1,10(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,42(d, J = 7,0Hz, 3H), 3,35(q, J = 7,0Hz, 1H), 3,39(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,74(t, J = 5,0Hz, 2H), 4,07(d, J = 14,7Hz, 1H), 4,16(d, J = 14,7Hz, 1H), 4,30(dt, J = 15,0, 5,0Hz, 1H), 4,37(dt, J = 15,0, 5,0Hz, 1H), 5,81(brs, 1H), 7,26-7,36(m, 4H), 7,39-7,42(m, 2H), 7,50(m, 1H), 7,78(m, 1H).

72		1,10(t, J = 7,0Hz, 3H), 3,40(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,43(s, 2H), 3,77(t, J = 5,1Hz, 2H), 4,13(s, 2H), 4,38(t, J = 5,1Hz, 2H), 5,65(bris, 1H), 7,21(bris, 1H), 7,41-7,49(m, 4H), 7,54-7,58(m, 2H), 7,78(m, 1H).
73		1,10(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,41(d, J = 7,0Hz, 3H), 3,35(q, J = 7,0Hz, 1H), 3,40(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,76(t, J = 5,0Hz, 2H), 4,06(d, J = 14,7Hz, 1H), 4,16(d, J = 14,7Hz, 1H), 4,31-4,44(m, 2H), 5,81(bris, 1H), 7,28(bris, 1H), 7,40-7,47(m, 4H), 7,53-7,57(m, 2H), 7,78(m, 1H).

Exemplo de Referência 12:

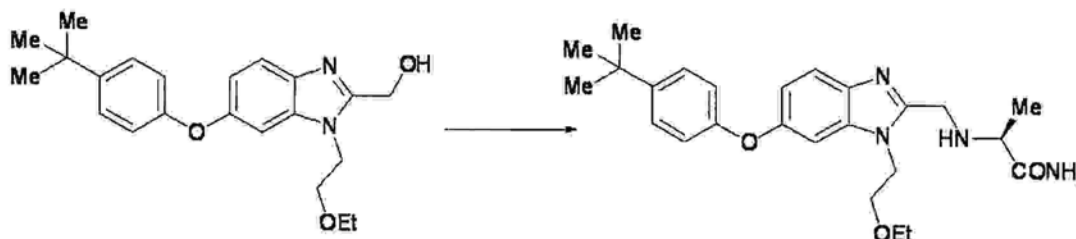


Em uma atmosfera de nitrogênio, a uma solução do composto (150 mg, 0,5 mmol) obtido no Exemplo de Referência 9 em N-metilpirrolidinona (5 mL) foram adicionados carbonato de cézio (489 mg, 1,5 mmol), 4-terc-butilfenol (225 mg, 1,5 mmol), 2,2,6,6-tetrametil-heptano-3,5-diona (52 µl, 0,25 mmol) e cloreto de cobre (I) (50 mg, 0,5 mmol), e a mistura foi aquecida até 120°C. Depois de agitar por 6 horas, a mistura reacional foi adicionada a ácido clorídrico 2 mol/L com resfriamento com gelo, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico 0,5 mol/L, uma solução aquosa de hidróxido de sódio 2 mol/L, água e salmoura saturada, secada sobre sulfato de sódio, e concentrada à pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por uma coluna de sílica-gel (hexano:acetato de etila=100:0 - 0:100) para dar o produto desejado (56

mg, 30%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,09(t, $J=7,0\text{Hz}$, 3H), 1,32(s, 9H), 3,41(q, $J=7,0\text{Hz}$, 2H), 3,72(t, $J=5,1\text{Hz}$, 2H), 4,35(t, $J=5,1\text{Hz}$, 2H), 4,89(s, 2H), 6,89-7,02(m, 4H), 7,31-7,36(m, 2H), 7,64(d, $J=8,5\text{Hz}$, 1H).

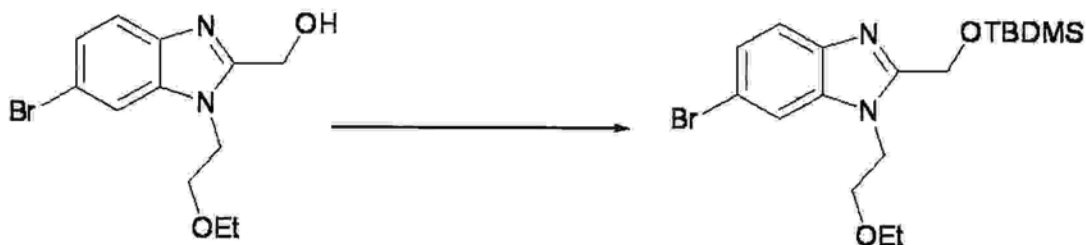
5 **Exemplo 74:** N^2 -[6-(4-terc-butilfenóxi)-1-(2-etoxietil)-1H-benzimidazol-2-il]metil-L-alaninamida



O produto desejado foi obtido da mesma maneira que no Exemplo de Referência 5 e no Exemplo 1 a partir do composto obtido no Exemplo de Referência 12.

10 ^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,09(t, $J=7,0\text{Hz}$, 3H), 1,32(s, 9H), 1,41(d, $J=6,9\text{Hz}$, 3H), 3,34(q, $J=6,9\text{Hz}$, 1H), 3,38(q, $J=7,0\text{Hz}$, 2H), 3,68(t, $J=5,1\text{Hz}$, 2H), 4,04(d, $J=14,9\text{Hz}$, 1H), 4,12(d, $J=14,9\text{Hz}$, 1H), 4,18-4,34(m, 2H), 5,47(brs, 1H), 6,89-6,95(m, 2H), 6,97-7,02(m, 2H), 7,29(brs, 1H), 7,31-7,36(m, 2H), 7,67(d, $J=8,5\text{ Hz}$, 1H).

15 **Exemplo de Referência 13:**

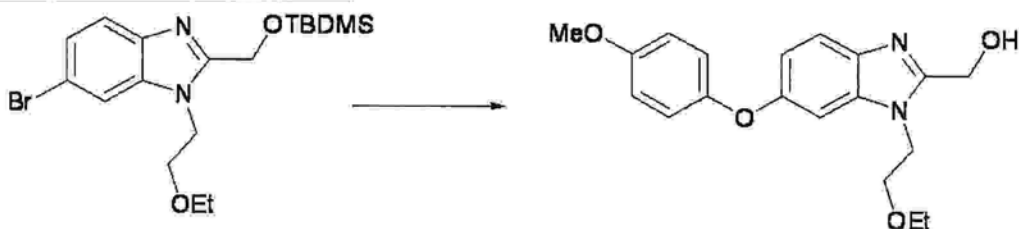


20 A uma solução do composto (1,20 g, 4 mmol) obtido no Exemplo de Referência 9 em N,N-dimetilformamida (15 mL) foram adicionados imidazol (1,36 g, 20 mmol) e cloreto de terc-butildimetilsilil (904 mg, 6 mmol). Depois de agitar à temperatura ambiente por 2 horas, água foi adicionada à mesma, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada, secada sobre sulfato de sódio, e concentrada à pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por uma coluna de sílica-gel (hexano:acetato de etila=100:0 - 85:15) para dar o produto

desejado (1,65 g, 100%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 0,11(s, 6H), 0,91(s, 9H), 1,12(t, $J=7,0\text{Hz}$, 3H), 3,41 (q, $J=7,0\text{Hz}$, 2H), 3,74(t, $J=5,5\text{Hz}$, 2H), 4,44(t, $J=5,5\text{Hz}$, 2H), 4,99(s, 2H), 7,34(dd, $J=1,9$, 8,5Hz, 1H), 7,56-7,62(m, 2H).

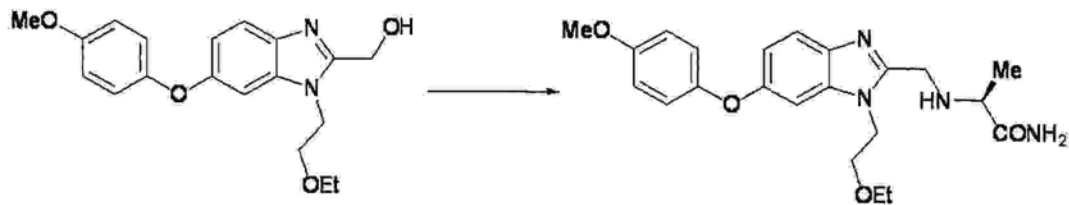
5 Exemplo de Referência 14:



Em uma atmosfera de nitrogênio, a uma solução do composto (207 mg, 0,5 mmol) obtido no Exemplo de Referência 13 em N-metilpirrolidinona (5 mL) foram adicionados carbonato de cério (489 mg, 1,5 mmol), 4-metoxifenol (186 mg, 1,5 mmol), 2,2,6,6-tetrametil-heptano-3,5-diona (52 μL , 0,25 mmol) e cloreto de cobre (I) (50 mg, 0,5 mmol), e a mistura foi aquecida até 120°C. Depois de agitar por 4 horas, a mistura reacional foi adicionada a ácido clorídrico 2 mol/L com resfriamento com gelo, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico 0,5 mol/L, uma solução aquosa de hidróxido de sódio 2 mol/L, água e salmoura saturada, secada sobre sulfato de sódio, e concentrada à pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por uma coluna de sílica-gel (hexano:acetato de etila=100:0 - 0:100) para dar o produto desejado (36 mg, 21%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,10(t, $J=7,0\text{Hz}$, 3H), 3,41(q, $J=7,0\text{Hz}$, 2H), 3,70(t, $J=5,0\text{Hz}$, 2H), 3,81(s, 3H), 4,32(t, $J=5,0\text{Hz}$, 2H), 4,88(s, 2H), 6,84-7,01(m, 6H), 7,63(d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H).

Exemplo 75: N^2 -{[1-(2-etoxietil)-6-(4-metoxifenóxi)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida



O produto desejado foi obtido da mesma maneira que no Exem-

plo de Referência 5 e no Exemplo 1 a partir do composto obtido no Exemplo de Referência 14.

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,09(t, $J=7,0\text{Hz}$, 3H), 1,41(d, $J=6,8\text{Hz}$, 3H), 3,33(q, $J=6,8\text{Hz}$, 1H), 3,37(q, $J=7,0\text{Hz}$, 2H), 3,67(t, $J=5,1\text{Hz}$, 2H), 3,81(s, 3H), 4,03(d, $J=14,7\text{Hz}$, 1H), 4,10(d, $J=14,7\text{Hz}$, 1H), 4,17-4,30(m, 2H), 5,32(brs, 1H), 6,85-7,00(m, 6H), 7,27(brs, 1H), 7,64(d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H).

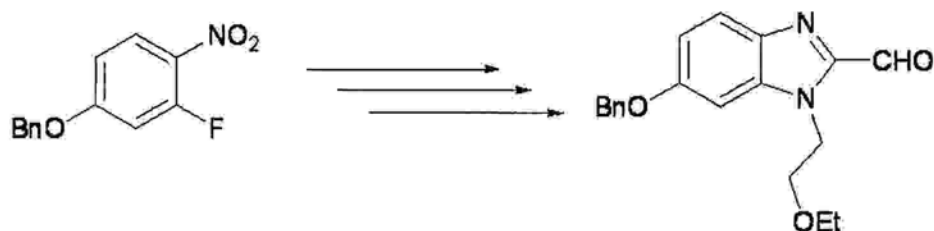
Exemplo de Referência 15:



A uma solução de 3-flúor-4-nitrofenol (2,5 g, 16,0 mmol) em N,N-dimetilformamida (30 mL) foram adicionados carbonato de potássio (3,3 g, 24,0 mmol) e brometo de benzila (2,1 mL, 17,6 mmol), e a mistura foi aquecida a 70°C . Depois de agitar por 1 hora, água foi adicionada à mesma, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, secada sobre sulfato de magnésio, e concentrada à pressão reduzida, e o resíduo obtido foi diretamente usado na reação seguinte.

^1H -RMN (CDCl_3) δ 5,14(s, 2H), 6,79-6,86(m, 2H), 7,38-7,43(m, 5H), 8,10(m, 1H).

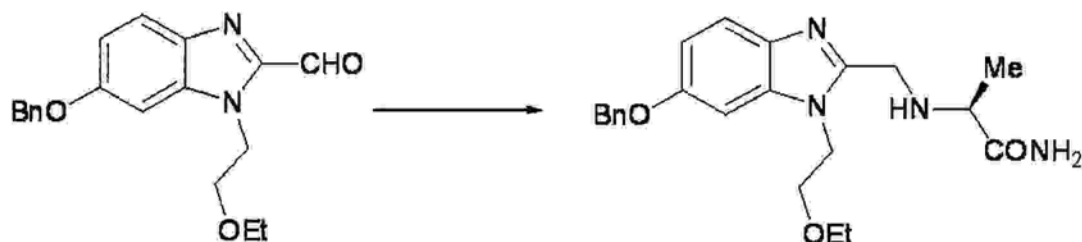
Exemplo de Referência 16:



O produto desejado foi obtido da mesma maneira que nos Exemplos de Referência 1 e 3 a 5 a partir do composto obtido no Exemplo de Referência 15.

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,08(t, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 3,40(q, $J = 7,0\text{Hz}$, 2H), 3,77(t, $J = 5,1\text{Hz}$, 2H), 4,71(t, $J = 5,1\text{Hz}$, 2H), 5,15(s, 2H), 7,04(d, $J = 2,4\text{Hz}$, 1H), 7,11(dd, $J = 9,0, 2,4\text{Hz}$, 1H), 7,35-7,49(m, 5H), 7,79(d, $J = 9,0\text{Hz}$, 1H), 10,01(s, 1H).

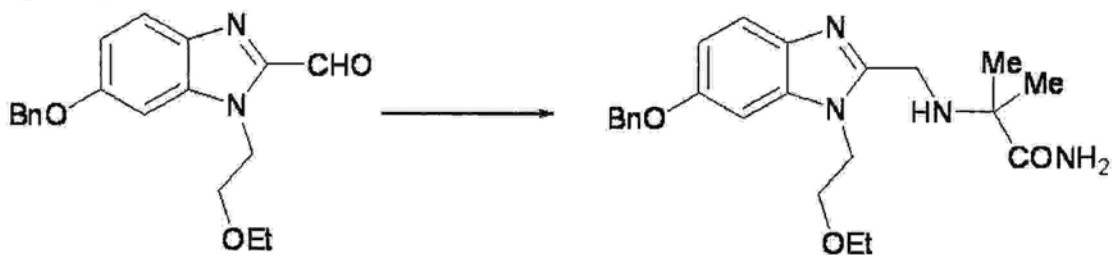
Exemplo 76: N²-{[6-(benzilóxi)-1-(2-etoxietil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida



O produto desejado foi obtido da mesma maneira que no Exemplo 2 a partir do composto obtido no Exemplo de Referência 16 e cloridrato de (L)-alaninamida.

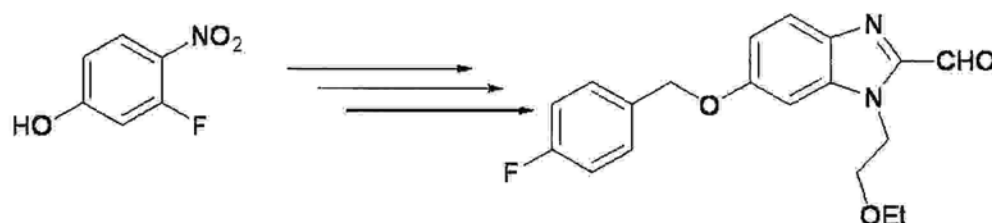
¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,09(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,39(d, J = 7,0Hz, 3H), 3,32(q, J = 7,0Hz, 1H), 3,37(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,68(t, J = 5,1Hz, 2H), 4,00(d, J = 14,6Hz, 1H), 4,09(d, J = 14,6Hz, 1H), 4,16-4,32(m, 2H), 5,11(s, 2H), 5,75(brs, 1H), 6,87(d, J = 2,2Hz, 1H), 6,98(dd, J = 8,8, 2,2Hz, 1H), 7,27-7,53(m, 6H), 7,61(d, J = 8,8Hz, 1H).

Exemplo 77: N²-{[6-(benzilóxi)-1-(2-etoxietil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-2-metilalaninamida



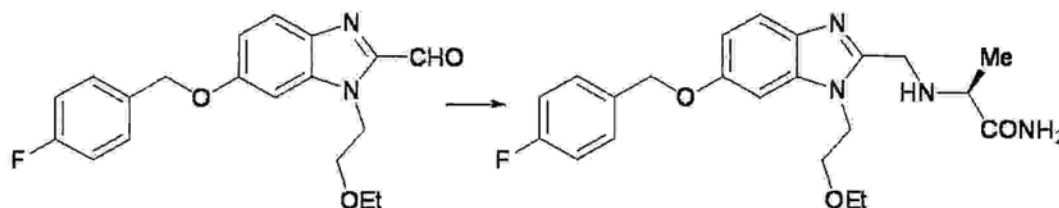
O produto desejado foi obtido da mesma maneira que no Exemplo 2 a partir do composto obtido no Exemplo de Referência 16 e 2-metilalaninamida.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,10(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,45(s, 6H), 3,37(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,69(t, J = 5,1Hz, 2H), 4,00(s, 2H), 4,24(t, J = 5,1Hz, 2H), 5,12(s, 2H), 5,47(brs, 1H), 6,86(d, J = 2,4Hz, 1H), 6,98(dd, J = 8,8, 2,4Hz, 1H), 7,31-7,48(m, 5H), 7,51(brs, 1H), 7,62(d, J = 8,8Hz, 1H).

Exemplo de Referência 17:

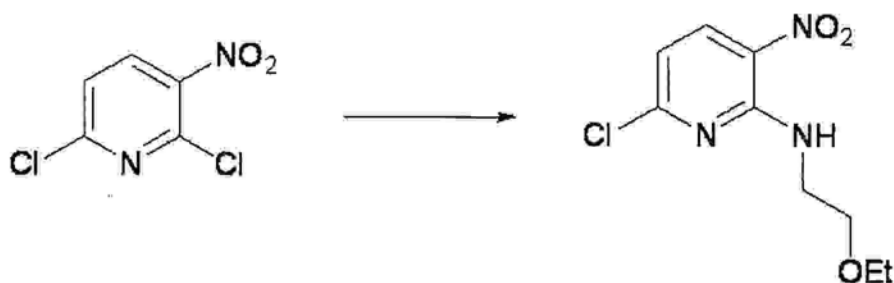
O produto desejado foi obtido da mesma maneira que nos Exemplos de Referência 15, 1 e 3 a 5 a partir de 3-fluoro-4-nitrofenol.

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,07(t, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 3,40(q, $J = 7,0\text{Hz}$, 2H),
 5 3,78(t, $J = 5,3\text{Hz}$, 2H), 4,71(t, $J = 5,3\text{Hz}$, 2H), 5,10(s, 2H), 7,03(d, $J = 2,2\text{Hz}$, 1H), 7,07-7,13(m, 3H), 7,42-7,47(m, 2H), 7,79(d, $J = 9,0\text{Hz}$, 1H), 10,01(s, 1H).

Exemplo 78: N^2 -({1-(2-etoxietil)-6-[(4-fluorobenzil)óxi]-1H-benzimidazol-2-il} metil)-L-alaninamida

10 O produto desejado foi obtido da mesma maneira que no Exemplo 2 a partir do composto obtido no Exemplo de Referência 17 e cloridrato de (L)-alaninamida.

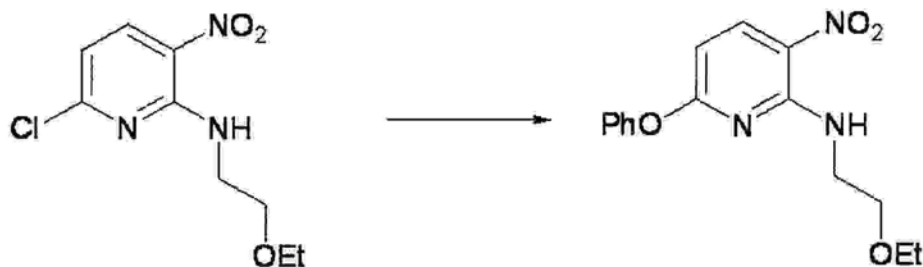
^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,10(t, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 1,40(d, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H),
 3,32(q, $J = 7,0\text{Hz}$, 1H), 3,38(q, $J = 7,0\text{Hz}$, 2H), 3,70(t, $J = 5,1\text{Hz}$, 2H), 4,01(d,
 15 $J = 14,6\text{Hz}$, 1H), 4,09(d, $J = 14,6\text{Hz}$, 1H), 4,20-4,32(m, 2H), 5,08(s, 2H), 5,39(brs, 1H), 6,86(d, $J = 2,2\text{Hz}$, 1H), 6,96(dd, $J = 8,8$, 2,2Hz, 1H), 7,06-7,10(m, 2H), 7,25(brs, 1H), 7,42-7,45(m, 2H), 7,62(d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H).

Exemplo de Referência 18:

A uma solução de 2,6-dicloro-3-nitropiridina (3,0 g, 15,5 mmols) em dioxano (50 mL) foram adicionados carbonato de potássio (2,4 g, 17,0 mmols) e 2-etoxietilamina (1,4 g, 17,0 mmols), e a mistura foi agitada a 50°C. Depois de agitar por 3 horas, carbonato de potássio (1,8 g, 13,0 mmols) e 2-etoxietilamina (0,9 g, 10,0 mmols) foram adicionados à mesma, e a mistura foi agitada a 50°C por 3 horas. Água foi adicionada à mistura reacional, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada, seca sobre sulfato de sódio, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por uma coluna de sílica-gel (acetato de etila:hexano=1:5) para dar o produto desejado (3,4 g, 89%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,24 (t, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 3,57 (q, $J = 7,0\text{Hz}$, 2H), 3,67 (t, $J = 5,2\text{Hz}$, 2H), 3,82 (q, $J = 5,2\text{Hz}$, 2H), 6,61 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 1H), 8,35 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 1H), 8,59 (br, 1H).

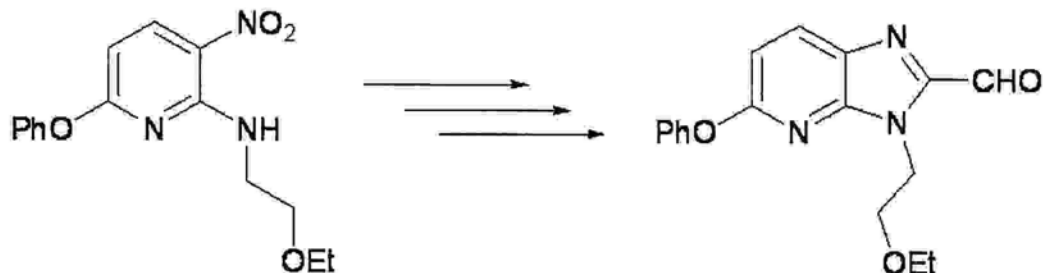
Exemplo de Referência 19:



O produto desejado foi obtido da mesma maneira que no Exemplo de Referência 2 a partir do composto obtido no Exemplo de Referência 18.

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,18 (t, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 3,39-3,50 (m, 6H), 6,20 (d, $J = 9,0\text{Hz}$, 1H), 7,12-7,17 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,37-7,44 (m, 2H), 8,42 (d, $J = 9,0\text{Hz}$, 1H), 8,66 (br, 1H).

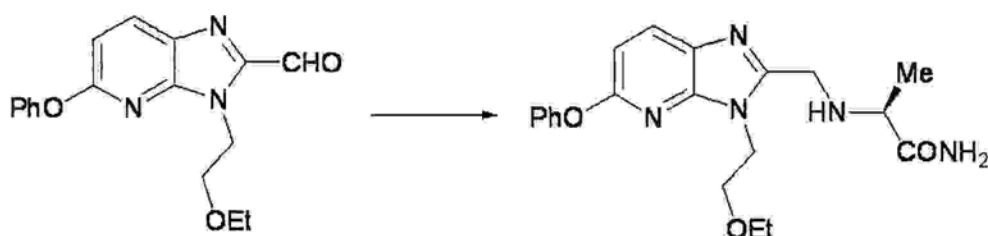
Exemplo de Referência 20:



O produto desejado foi obtido da mesma maneira que nos Exemplos de Referência 3 a 5 a partir do composto obtido no Exemplo de Referência 19.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,01 (t, J = 7,0Hz, 3H), 3,38 (q, J = 7,0Hz, 2H), 3,72 (t, J = 5,6Hz, 2H), 4,70 (t, J = 5,6Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,17-7,28 (m, 3H), 7,37-7,46 (m, 2H), 8,16 (d, J = 8,8Hz, 1H), 10,00 (s, 1H).

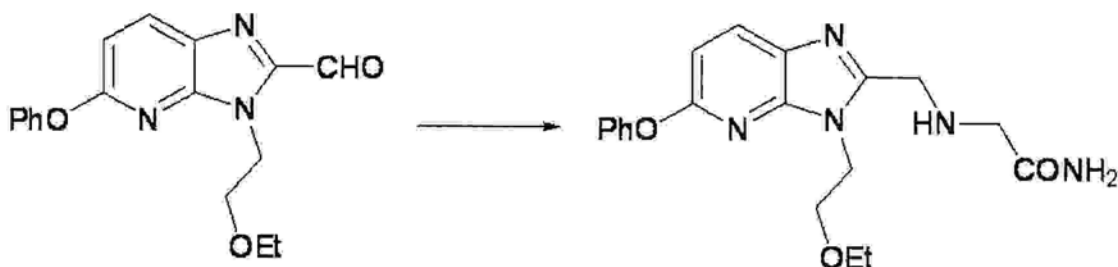
Exemplo 79: N²-{[3-(2-etoxietil)-5-fenóxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metil}-L-alaninamida



O produto desejado foi obtido da mesma maneira que no Exemplo 1 a partir do composto obtido no Exemplo de Referência 20.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,09(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,41(d, J = 7,0Hz, 3H), 3,35(q, J = 7,0Hz, 1H), 3,38(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,71(t, J = 5,1Hz, 2H), 4,06(d, J = 15,0Hz, 1H), 4,14(d, J = 15,0Hz, 1H), 4,32(t, J = 5,1Hz, 2H), 5,56(brs, 1H), 6,67(d, J = 8,6Hz, 1H), 7,11-7,21(m, 3H), 7,26(brs, 1H), 7,35-7,42(m, 2H), 7,95(d, J = 8,6Hz, 1H).

Exemplo 80: N²-{[3-(2-etoxietil)-5-fenóxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metil}glicinamida



O produto desejado foi obtido da mesma maneira que no Exemplo 2 a partir do composto obtido no Exemplo de Referência 20.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,08(t, J = 7,0Hz, 3H), 3,38(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,42(s, 2H), 3,72(t, J = 4,9Hz, 2H), 4,12(s, 2H), 4,33(t, J = 4,9Hz, 2H), 5,73(brs, 1H), 6,76(d, J = 8,4Hz, 1H), 7,11-7,22(m, 3H), 7,26(brs, 1H), 7,35-

7,42(m, 2H), 7,95(d, J = 8,4Hz, 1H).

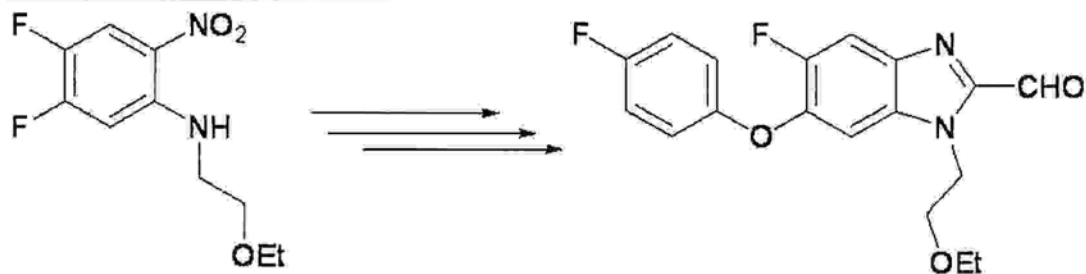
Exemplo de Referência 21:



O produto desejado foi obtido da mesma maneira que no Exemplo de Referência 1 a partir de 2,4,5-trifluornitrobenzeno.

- 5 ¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,25(t, J = 7,1Hz, 3H), 3,43(q, J = 5,1Hz, 2H), 3,57(q, J = 7,1Hz, 2H), 3,72(t, J = 5,1Hz, 2H), 6,66(dd, J = 12,4, 6,6Hz, 1H), 8,05(dd, J = 10,2, 8,6Hz, 1H), 8,29(br, 1H).

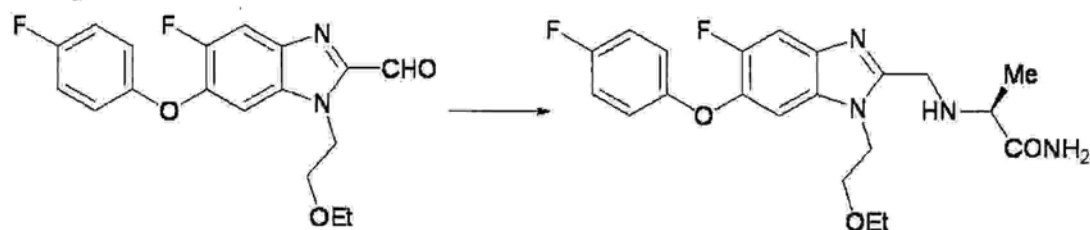
Exemplo de Referência 22:



- 10 O produto desejado foi obtido da mesma maneira que nos Exemplos de Referência 2 - 5 a partir do composto obtido no Exemplo de Referência 21.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 0,99(t, J = 7,0Hz, 3H), 3,33(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,71(t, J = 5,1Hz, 2H), 4,64(t, J = 5,1Hz, 2H), 7,00-7,10(m, 4H), 7,13(d, J = 7,1Hz, 1H), 7,66(d, J = 10,3Hz, 1H), 10,04(s, 1H).

- 15 Exemplo 81: N²-[1-(2-etoxietil)-5-fluor-6-(4-fluorfenóxi)-1H-benzimidazol-2-il]metil]-L-alaninamida

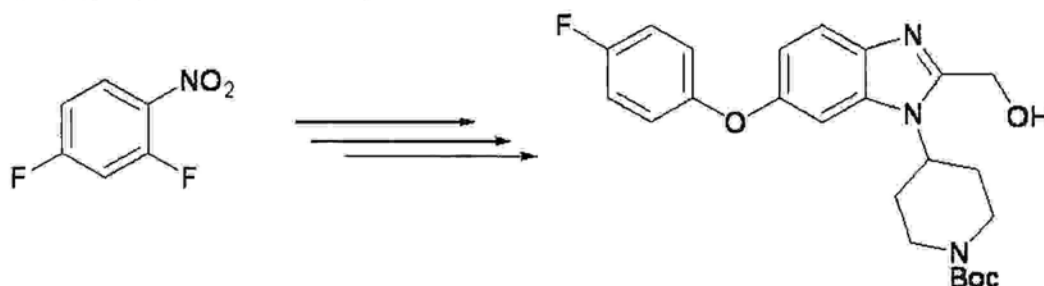


O produto desejado foi obtido da mesma maneira que no Exem-

plo 1 a partir do composto obtido no Exemplo de Referência 22.

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,07(t, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 1,41(d, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 3,32(q, $J = 7,0\text{Hz}$, 1H), 3,37(q, $J = 7,0\text{Hz}$, 2H), 3,66(t, $J = 5,1\text{Hz}$, 2H), 4,02(d, $J = 14,7\text{Hz}$, 1H), 4,11(d, $J = 14,7\text{Hz}$, 1H), 4,17-4,32(m, 2H), 5,38(brs, 1H),
5 6,90-7,05(m, 5H), 7,16(brs, 1H), 7,52(d, $J = 12,1\text{Hz}$, 1H).

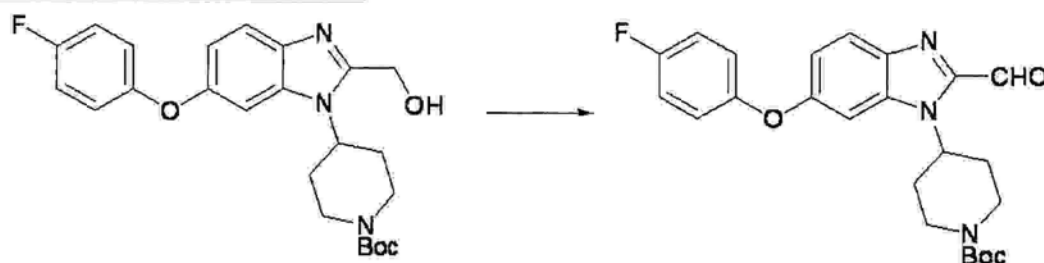
Exemplo de Referência 23:



O produto desejado foi obtido da mesma maneira que nos Exemplos de Referência 1 a 4 a partir de 2,4-difluornitrobenzeno, 4-amino-(1-terc-butoxicarbonil)piperidina e 4-fluorfenol.

10 ^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,48(s, 9H), 1,91-1,95(m, 2H), 2,22-2,37(m, 2H), 2,76-2,93(m, 2H), 4,30(br, 2H), 4,60(m, 1H), 4,86(s, 2H), 6,86-7,05(m, 5H), 7,14(d, $J = 2,0\text{Hz}$, 1H), 7,58(d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H).

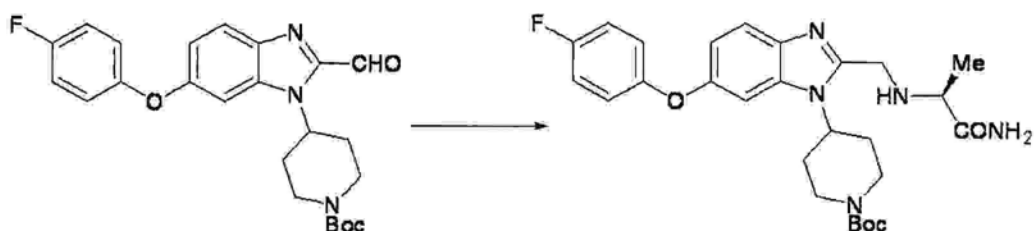
Exemplo de Referência 24:



15 O produto desejado foi obtido da mesma maneira que no Exemplo de Referência 5 a partir do composto obtido no Exemplo de Referência 23.

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,48(s, 9H), 1,89-1,93(m, 2H), 2,23-2,38(m, 2H), 2,85-2,94(m, 2H), 4,33(br, 2H), 5,63(m, 1H), 6,99-7,10(m, 5H), 7,18(d, $J = 2,0\text{Hz}$, 1H), 7,86(d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H), 10,04(s, 1H).

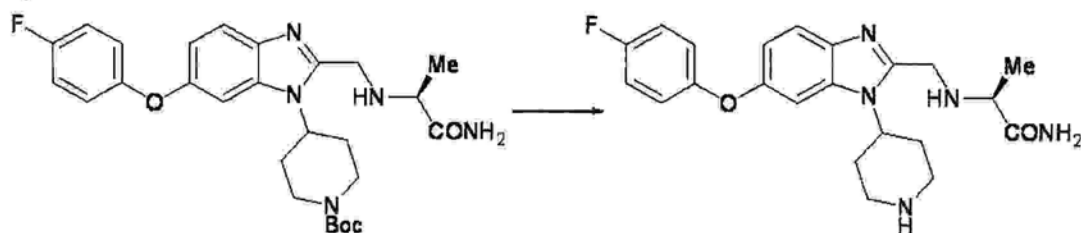
20 Exemplo 82: 4-[2-({[(2S)-1-amino-1-oxopropan-2-il]amino}metil)-6-(4-fluorfenóxi)-1H-benzimidazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butila



O produto desejado foi obtido da mesma maneira que no Exemplo 1 a partir do composto obtido no Exemplo de Referência 24.

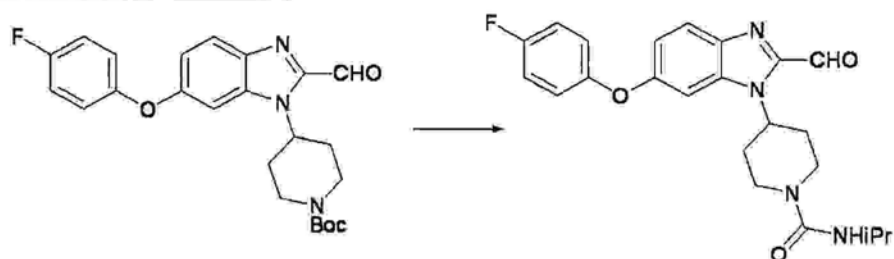
^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,38(d, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 1,48(s, 9H), 1,86-1,89(m, 2H), 2,30-2,34(m, 2H), 2,81-2,89(m, 2H), 3,28(q, $J = 7,0\text{Hz}$, 1H), 4,02(d, $J = 14,7\text{Hz}$, 1H), 4,10(d, $J = 14,7\text{Hz}$, 1H), 4,31-4,42(m, 3H), 6,02(brs, 1H), 6,87-7,04(m, 6H), 7,15(d, $J = 2,0\text{Hz}$, 1H), 7,64(d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H).

Exemplo 83: N^2 -{[6-(4-fluorfenóxi)-1-(piperidin-4-il)-1H-benzimidazol-2-il] metil} -L-alaninamida



A uma solução do composto (68 mg, 0,13 mmol) obtido no Exemplo 82 em diclorometano (1,3 mL) foi adicionado ácido trifluoracético (260 μL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. Uma solução aquosa de hidróxido de sódio foi adicionada à mistura reacional, e a mistura foi extraída com clorofórmio. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, seca sobre sulfato de magnésio, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por uma coluna de sílica-gel (acetato de etila:metanol=99:1 - 80:20) para dar o produto desejado (38 mg, 71%).

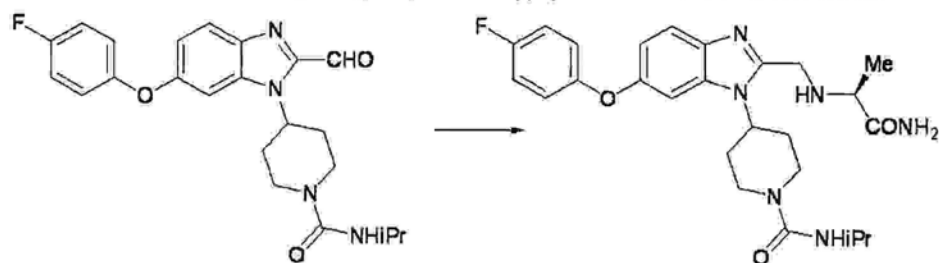
^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,41(d, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 1,86-1,89(m, 2H), 2,26-2,40(m, 2H), 2,72-2,81(m, 2H), 3,26-3,33(m, 3H), 4,02(d, $J = 14,7\text{Hz}$, 1H), 4,10(d, $J = 14,7\text{Hz}$, 1H), 4,30(m, 1H), 5,89(brs, 1H), 6,89-7,07(m, 6H), 7,33(d, $J = 2,0\text{Hz}$, 1H), 7,65(d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H).

Exemplo de Referência 25:

A uma solução do composto (300 mg, 0,68 mmol) obtido no Exemplo de Referência 24 em diclorometano (6,8 mL) foi adicionado ácido trifluoracético (1,4 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. Uma solução aquosa de hidróxido de sódio foi adicionada à mistura reacional, e a mistura foi extraída com clorofórmio. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, seca sobre sulfato de magnésio, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi dissolvido em diclorometano (6,8 mL), trietilamina (142 μ L, 1,02 mmol) e isocianato de isopropila (100 μ L, 1,02 mmol) foram adicionados ao mesmo, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. Água foi adicionada à mistura reacional, e a mistura foi extraída com clorofórmio. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, seca sobre sulfato de magnésio, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por uma coluna de sílica-gel (clorofórmio:metanol=99:1 - 85:15) para dar o produto desejado (280 mg, 97%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,18(d, J = 6,6Hz, 6H), 1,92-1,97(m, 2H), 2,28-2,42(m, 2H), 2,91-3,01(m, 2H), 4,01(m, 1H), 4,12-4,17(m, 2H), 4,33(m, 1H), 5,65(m, 1H), 6,97-7,10(m, 5H), 7,20(d, J = 2,0Hz, 1H), 7,86(d, J = 8,8Hz, 1H), 10,04(s, 1H).

Exemplo 84: 4-[2-({[(2S)-1-amino-1-oxopropan-2-il]amino}metil)-6-(4-fluorfenóxi)-1H-benzimidazol-1-il]-N-(propan-2-il)piperidina-1-carboxamida

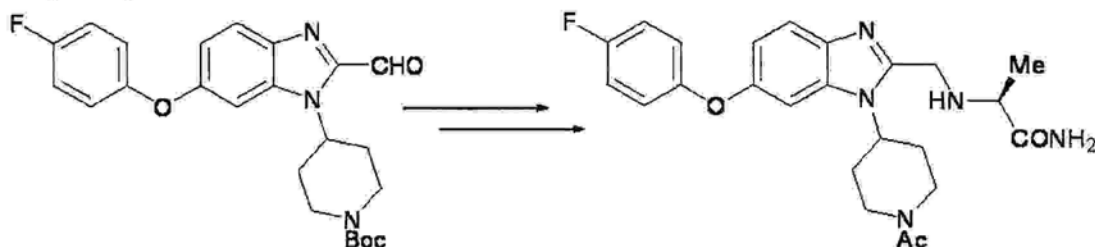


O produto desejado foi obtido da mesma maneira que no Exem-

plo 1 a partir do composto obtido no Exemplo de Referência 25.

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,17(d, $J = 6,6\text{Hz}$, 6H), 1,38(d, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 1,90-1,92(m, 2H), 2,30-2,40(m, 2H), 2,87-2,94(m, 2H), 3,27(q, $J = 7,0\text{Hz}$, 1H), 3,93-4,18(m, 5H), 4,36-4,45(m, 2H), 5,73(brs, 1H), 6,89-7,03(m, 6H), 7,16(d, $J = 2,0\text{Hz}$, 1H), 7,65(d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H).

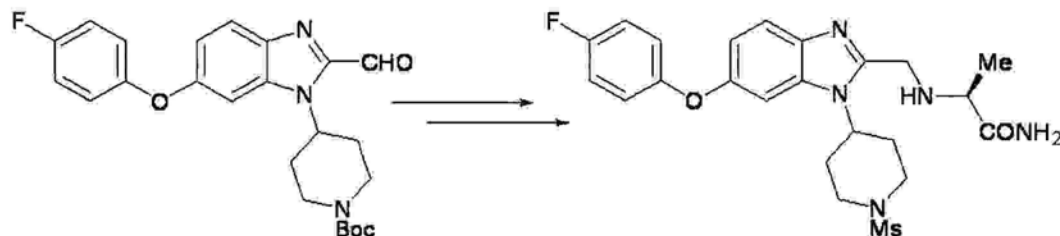
Exemplo 85: N^2 -{[1-(1-acetilpiperidin-4-il)-6-(4-fluorfenóxi)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida



O produto desejado foi obtido da mesma maneira que no Exemplo de Referência 25 e no Exemplo 1 a partir do composto obtido no Exemplo de Referência 24 e cloreto de acetila.

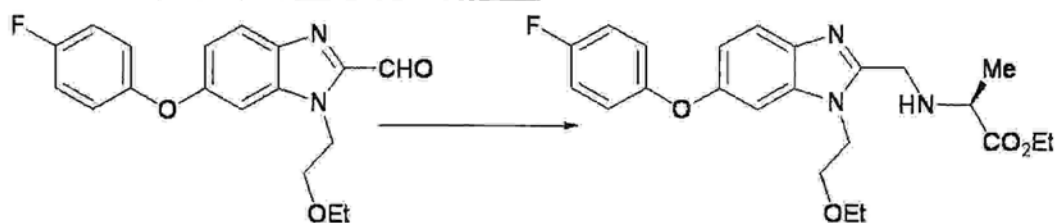
^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,38(d, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 1,89-2,46(m, 3H), 2,16(s, 3H), 2,67(m, 1H), 3,18-3,32(m, 2H), 3,65(m, 1H), 3,99-4,13(m, 3H), 4,52(m, 1H), 4,89(m, 1H), 5,85(brs, 1H), 6,88-7,05(m, 6H), 7,11(d, $J = 2,0\text{Hz}$, 1H), 7,65(d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H).

Exemplo 86: N^2 -{[6-(4-fluorfenóxi)-1-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida



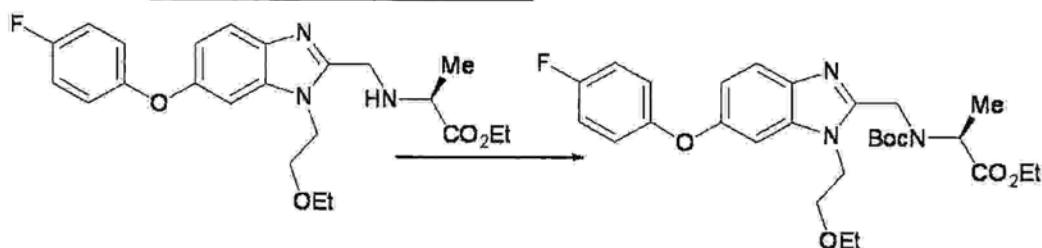
O produto desejado foi obtido da mesma maneira que no Exemplo de Referência 25 e no Exemplo 1 a partir do composto obtido no Exemplo de Referência 24 e cloreto de metanossulfonila.

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,37(d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H), 2,00-2,16(m, 3H), 2,48-2,61(m, 2H), 2,88(m, 1H), 2,86(s, 3H), 3,25(q, $J = 6,8\text{Hz}$, 1H), 3,99-4,16(m, 4H), 4,46(m, 1H), 5,87(brs, 1H), 6,81(brs, 1H), 6,89-7,05(m, 5H), 7,21(d, $J = 2,0\text{Hz}$, 1H), 7,65(d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H).

Exemplo de Referência 26:

A uma solução do composto (2,28 g, 6,9 mmols) obtido no Exemplo de Referência 7 em tetra-hidrofurano (70 mL) foram adicionados cloridrato de éster etílico de (L)-alanina (2,15 g, 14 mmols), trietilamina (1,95 mL, 14 mmols) e sulfato de sódio (10 g), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente. Depois de agitar por 1 hora, cianoboroidreto de sódio (503 mg, 8 mmols) foi adicionado à mesma, e a mistura foi agitada por 4 horas. A mistura reacional foi despejada em uma solução aquosa saturada de carbonato ácido de sódio, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi extraída, lavada com água e salmoura saturada, seca sobre sulfato de sódio, e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por uma coluna de sílica-gel (clorofórmio:metanol=100:0 - 95:5) para dar o produto desejado (1,78 g, 60%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,08(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,28(t, J = 7,1Hz, 3H), 1,35(d, J = 7,0 Hz, 3H), 3,38(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,48(q, J = 7,1Hz, 1H), 3,70(t, J = 5,3Hz, 2H), 4,02(d, J = 13,9Hz, 1H), 4,10-4,23(m, 3H), 4,31-4,42(m, 2H), 6,90-7,05(m, 6H), 7,66(d, J = 8,6Hz, 1H).

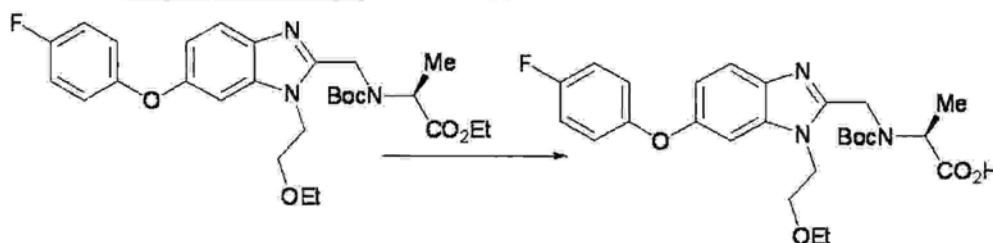
Exemplo de Referência 27:

A uma solução do composto (2,79 g, 6,5 mmols) obtido no Exemplo de Referência 26 em acetonitrila (65 mL) foi adicionado dicarbonato de di-t-butila (1,64 g, 7,5 mmols), e a mistura foi agitada com aquecimento a 60°C por 3 horas e a 100°C por 3 horas. Depois de esfriar para a temperatura ambiente, a mistura foi concentrada à pressão reduzida, e o resíduo foi

purificado por uma coluna de sílica-gel (hexano:acetato de etila =100:0 - 70:30) para dar o produto desejado (2,24 g, 65%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,00-1,18(m, 6H), 1,40(d, J = 7,1Hz, 3H), 1,44(s, 9H), 3,38(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,68(t, J = 5,9Hz, 2H), 3,86-4,12(m, 2H), 4,19-4,55(m, 3H), 4,75(d, J = 15,4Hz, 1H), 4,98(d, J = 15,4Hz, 1H), 6,90-7,08(m, 6H), 7,64(d, J = 8,8Hz, 1H).

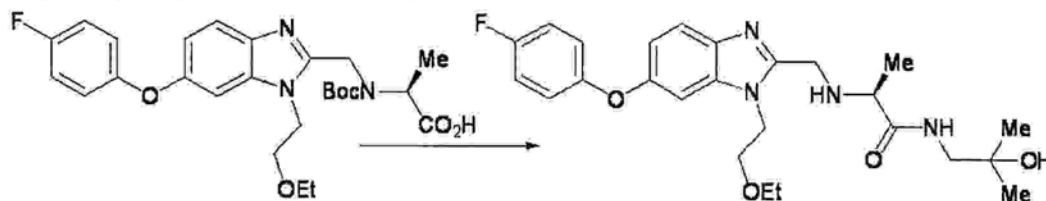
Exemplo de Referência 28:



A uma solução do composto (2,24 g, 4,2 mmols) obtido no Exemplo de Referência 27 em etanol (40 mL) foi adicionada uma solução aquosa de hidróxido de sódio 2 mol/L (4,2 ml, 8,4 mmols) em um banho de gelo. Depois de agitar por 30 minutos nas mesmas condições, água foi adicionada à mistura reacional, e a camada aquosa foi lavada com éter. A camada aquosa teve o pH ajustado em pH=4 com ácido clorídrico 2 mols/L, e a mistura foi extraída com clorofórmio. A camada orgânica foi extraída, lavada com salmoura saturada e seca sobre sulfato de sódio para dar o produto desejado (2,02 g, 96%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,11(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,49(s, 9H), 1,55(d, J = 7,2Hz, 3H), 3,30-3,50(m, 2H), 3,63-3,75(m, 2H), 3,90(brs, 1H), 4,13-4,29(m, 2H), 4,54(brs, 1H), 5,27(brs, 1H), 6,91-7,08(m, 6H), 7,63(d, J = 8,6Hz, 1H).

Exemplo 87: N^2 -[[1-(2-etoxietil)-6-(4-fluorfenóxi)-1H-benzimidazol-2-il]metil]-N-(2-hidróxi-2-metilpropil)-L-alaninamida



A uma solução do composto (53 mg, 0,1 mmol) obtido no Exemplo de Referência 28 em diclorometano (2 mL) foram adicionados 1-amino-2-

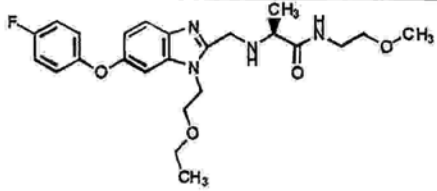
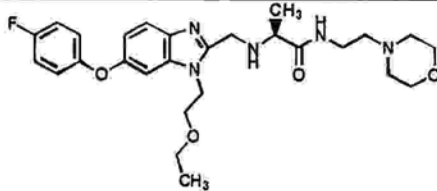
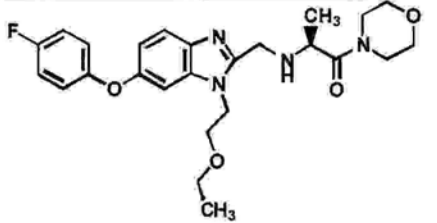
metilpropan-2-ol (18 mg, 0,2 mmol) e PyBOP [marca registrada, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-óxi-tris(pirrolidino)fosfônio (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-óxi-tris(pirrolidino)fosfônio)] (52 mg, 0,1 mmol), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente. Depois de 16 horas, uma solução aquo-
 5 sa de ácido cítrico a 10% foi adicionada à mistura reacional, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi extraída, lavada com água e salmoura saturada, e seca sobre sulfato de sódio. Depois de concentração sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por uma coluna de sílica-gel (clorofórmio:metanol=100:0 - 98:2) para dar o produto desejado (51
 10 mg, 89%). O produto foi dissolvido em acetato de etila (1 mL), uma solução de cloreto de hidrogênio-acetato de etila 4 mol/L (1 ml, 4 mmols) foi ao mesmo, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente. Depois de 14 horas, a mistura foi concentrada à pressão reduzida. Ao resíduo obtido foi adicionada uma solução aquosa de hidróxido de sódio 2 mols/L, e a mistura foi
 15 extraída com clorofórmio. A camada orgânica foi extraída, lavada com salmoura saturada, e seca sobre sulfato de sódio. Depois de concentração à pressão reduzida, o resíduo foi purificado por uma coluna de sílica-gel (clorofórmio:metanol=100:0 - 95:5) para dar o produto desejado (32 mg, 76%).

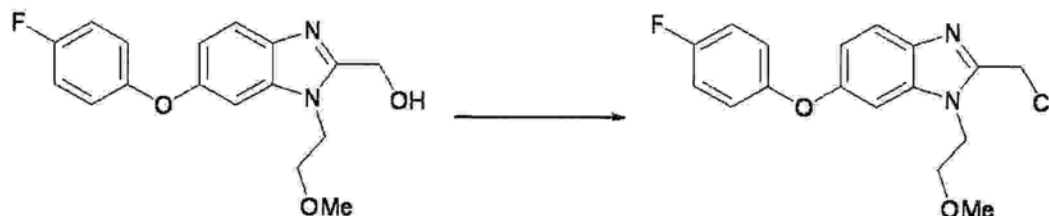
^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,10(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,29(s, 6H), 1,36(d, J = 6,8Hz, 3H), 3,21(dd, J= 5,3, 3,6Hz, 1H), 3,29-3,51(m, 4H), 3,61-3,73(m, 2H), 3,97(d, J = 14,3Hz, 1H), 4,11(d, J = 14,3Hz, 1H), 4,21(dt, J = 15,3, 4,2Hz, 1H), 4,33(m, 1H), 6,90-7,07(m, 6H), 7,68(dd, J = 8,3, 0,9Hz, 1H), 7,83(brt, J = 6,0Hz, 1H).

Exemplos 88 a 90:

25 Os compostos dos Exemplos 88 a 90 mostrados na tabela 13 foram preparados de acordo com os métodos descritos nos Exemplos de Referência e Exemplos mencionados acima ou por métodos análogos aos mesmos.

Tabela 13

Exemplo	fórmula estrutural	$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$ δ
88		1,08(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,37(d, J = 7,0Hz, 3H), 3,32(q, J = 7,0Hz, 1H), 3,35(s, 3H), 3,38(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,43-3,52(m, 4H), 3,67(t, J = 5,2Hz, 2H), 3,99(d, J = 14,7Hz, 1H), 4,08(d, J = 14,7Hz, 1H), 4,26(t, J = 5,2Hz, 2H), 6,91-7,07(m, 6H), 7,53 (brs, 1H), 7,64-7,69(m, 1H).
89		1,08(t, J = 7,1Hz, 3H), 1,37(d, J = 6,8Hz, 3H), 2,41-2,53(m, 6H), 3,25-3,45(m, 5H), 3,62-3,72(m, 6H), 4,00(d, J = 14,9Hz, 1H), 4,08(d, J = 14,9Hz, 1H), 4,17-4,33(m, 2H), 6,94-7,05(m, 6H), 7,48(brt, J = 5,2Hz, 1H), 7,66(m, 1H).
90		1,08(t, J = 7,1Hz, 3H), 1,19(d, J = 7,0Hz, 3H), 3,31-3,43(m, 3H), 3,44-3,80(m, 10H), 3,96(d, J = 14,1Hz, 1H), 4,11(d, J = 14,1Hz, 1H), 4,32(m, 1H), 4,46(m, 1H), 6,90-7,06(m, 6H), 7,63(d, J = 8,6 Hz, 1H).

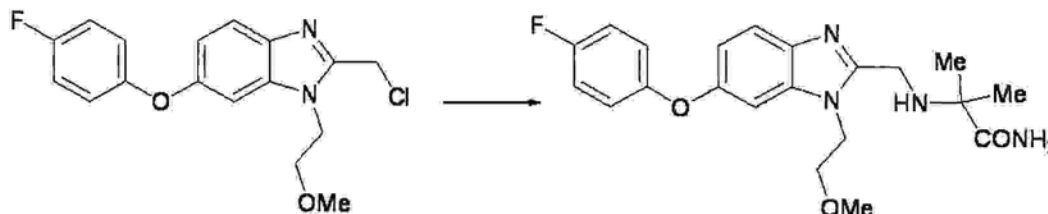
Exemplo de Referência 29:

A uma solução do álcool (500 mg, 1,58 mmol) obtido da mesma maneira que nos Exemplos de Referência 1 a 4 em diclorometano (16 mL) foi adicionado cloreto de tionila (342 μL , 4,74 mmols), e a mistura foi agitada

à temperatura ambiente por 2 horas. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo obtido foi dissolvido em clorofórmio, e uma solução aquosa de hidróxido de sódio foi adicionada ao mesmo. A mistura foi extraída com clorofórmio, e a camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, seca sobre sulfato de magnésio, e concentrada à pressão reduzida para dar o produto desejado (508 mg, 96%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 3,27(s, 3H), 3,67(t, $J = 5,1\text{Hz}$, 2H), 4,38(t, $J = 5,1\text{Hz}$, 2H), 4,92(s, 2H), 6,96-7,06(m, 6H), 7,58(d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H).

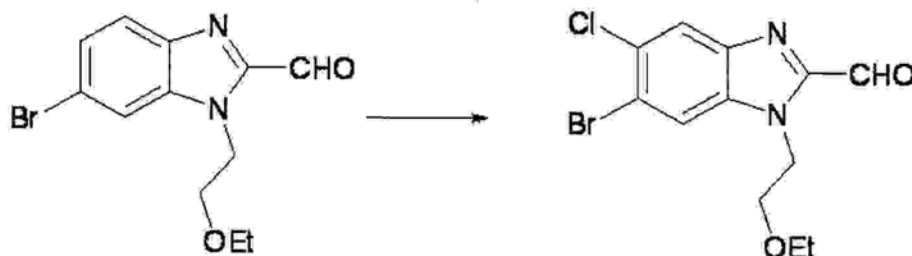
Exemplo 91: N^2 -[6-(4-fluorfenóxi)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-2-il]metil]-2-metilalaninamida



A uma solução do composto (300 mg, 0,90 mmol) obtido no Exemplo de Referência 29 em acetonitrila (4,5 mL) foram adicionados 2,2-dimetilglicina (138 mg, 1,35 mmol), di-isopropiletilamina (321 μL , 1,80 mmol) e iodeto de sódio (135 mg, 0,90 mmol), e a mistura foi aquecida até 50°C e agitada por uma noite. Água foi adicionada à mesma, a mistura foi extraída com clorofórmio, e a camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, seca sobre sulfato de magnésio, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por uma coluna de sílica-gel (acetato de etila:metanol = 99:1 - 80:20) para dar o produto desejado (169 mg, 47%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,45(s, 6H), 3,26(s, 3H), 3,66(t, $J = 5,0\text{Hz}$, 2H), 4,00(s, 2H), 4,25(t, $J = 5,0\text{Hz}$, 2H), 5,57(brs, 1H), 6,94-7,05(m, 6H), 7,46(brs, 1H), 7,67(m, 1H).

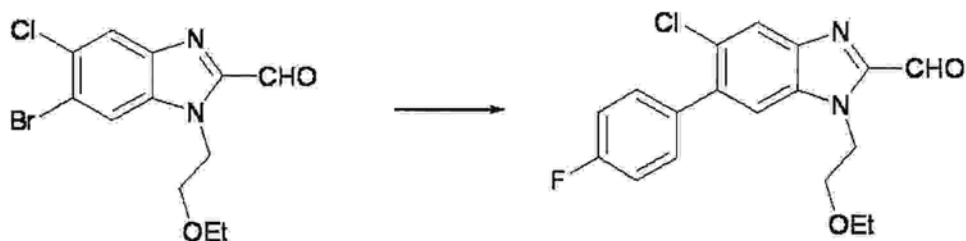
Exemplo de Referência 30:



A uma solução do composto (0,84 g, 2,8 mmols) obtido no Exemplo de Referência 10 em N,N-dimetilformamida (30 mL) foi adicionada N-clorossuccinimida (0,95 g, 7,1 mmols), e a mistura foi aquecida até 40°C. Depois de agitar por uma noite, água foi adicionada à mesma, a mistura foi extraída com acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, seca sobre sulfato de magnésio, concentrada à pressão reduzida e usada diretamente na reação seguinte.

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,07(t, J=7,0Hz, 3H), 3,39(q, J=7,0Hz, 2H), 3,76(t, J=5,1Hz, 2H), 4,72(t, J=5,1Hz, 2H), 8,01-8,02(m, 2H), 10,09(s, 1H).

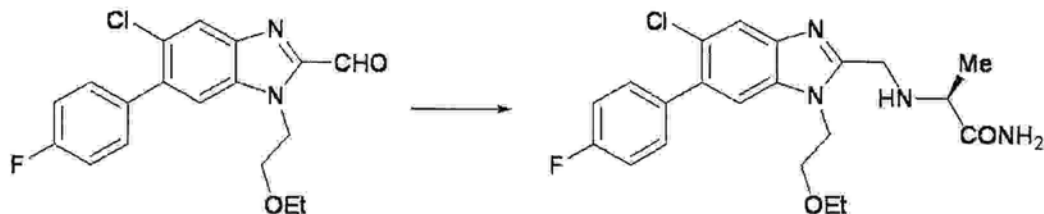
Exemplo de Referência 31:



O produto desejado foi obtido da mesma maneira que no Exemplo de Referência 11 a partir do composto obtido no Exemplo de Referência 30.

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,05(t, J = 7,0Hz, 3H), 3,38(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,77(t, J = 5,1Hz, 2H), 4,76(t, J = 5,1Hz, 2H), 7,12-7,20(m, 3H), 7,40-7,46(m, 2H), 8,02(s, 1H), 10,12(s, 1H).

Exemplo 92: N²-{[5-cloro-1-(2-etoxietil)-6-(4-fluorfenil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida



O produto desejado foi obtido da mesma maneira que no Exemplo 1 a partir do composto obtido no Exemplo de Referência 31.

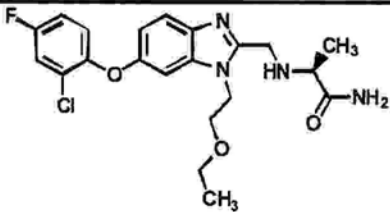
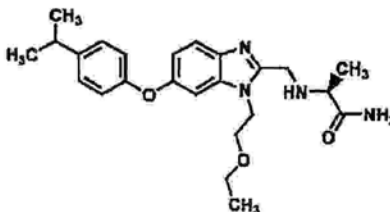
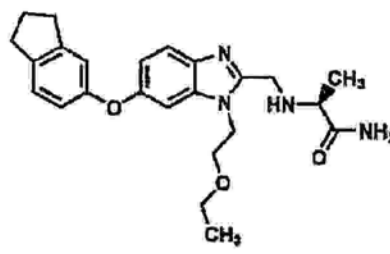
^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,09(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,41(t, J = 7,0Hz, 3H), 3,32-3,42(m, 3H), 3,71(t, J = 5,1Hz, 2H), 4,05(d, J = 14,6Hz, 1H), 4,14(d, J = 14,6Hz, 1H), 4,23-4,38(m, 2H), 5,39(brs, 1H), 7,11-7,17(m, 3H), 7,21(brs,

1H), 7,41-7,45(m, 2H), 7,83(s, 1H).

Exemplos 93 a 108:

Os compostos dos Exemplos 93 a 108 mostrados nas tabelas 14 a 16 foram preparados de acordo com os métodos descritos nos Exemplos de Referência e Exemplos mencionados acima ou por métodos análogos aos mesmos.

Tabela 14-1

Exemplo	fórmula estrutural	¹ H-RMN(CDCl ₃) δ
93		1,11(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,43(d, J = 7,0Hz, 3H), 3,32-3,45(m, 3H), 3,82(t, J = 5,1Hz, 2H), 4,07(d, J = 14,9Hz, 1H), 4,17(d, J = 14,9Hz, 1H), 4,65-4,68(m, 2H), 5,35(brs, 1H), 6,87-7,04(m, 6H), 7,58(d, J = 8,8Hz, 1H).
94		1,09(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,24(d, J = 7,0Hz, 6H), 1,41(d, J = 7,0Hz, 3H), 2,90(m, 1H), 3,31-3,40(m, 3H), 3,68(t, J = 5,1Hz, 2H), 4,04(d, J = 14,9Hz, 1H), 4,11(d, J = 14,9Hz, 1H), 4,20-4,29(m, 2H), 5,33(brs, 1H), 6,90-6,99(m, 4H), 7,16-7,19(m, 2H), 7,26(brs, 1H), 7,66(m, 1H).
95		1,09(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,41(d, J = 7,0Hz, 3H), 2,06-2,13(m, 2H), 2,85-2,90(m, 4H), 3,31-3,40(m, 3H), 3,68(t, J = 5,1Hz, 2H), 4,03(d, J = 14,6Hz, 1H), 4,11(d, J = 14,6Hz, 1H), 4,18-4,30(m, 2H), 5,33(brs, 1H), 6,79(d, J = 8,1Hz, 1H), 6,86(m, 1H), 6,97-6,99(m, 3H), 7,15(d, J = 8,3Hz, 1H), 7,65(d, J = 9,3Hz, 1H).

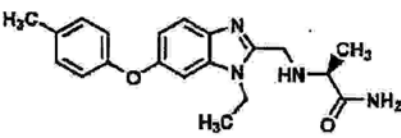
96		1,38 (t, J = 7,1Hz, 3H), 1,42 (d, J = 7,0Hz, 3H), 3,32 (q, J = 7,0Hz, 1H), 3,99 (d, J = 14,8Hz, 1H), 4,06 (d, J = 14,8Hz, 1H), 4,06-4,16 (m, 2H), 5,50 (br, 1H), 6,88-7,00 (m, 4H), 7,09-7,16 (m, 3H), 7,65 (m, 1H).
----	---	--

Tabela 14-2

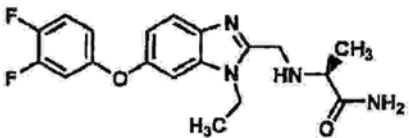
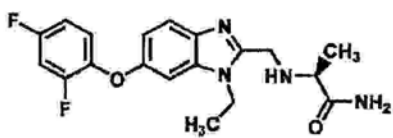
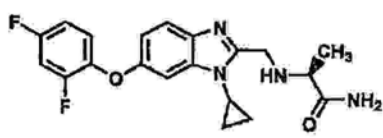
97		1,40 (t, J = 7,3Hz, 3H), 1,42 (d, J = 7,0Hz, 3H), 3,32 (q, J = 7,0Hz, 1H), 4,00 (d, J = 15,0Hz, 1H), 4,08 (d, J = 15,0Hz, 1H), 4,09-4,20 (m, 2H), 5,52 (br, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,87-7,15 (m, 4H), 7,69 (d, J = 8,6Hz, 1H).
----	---	--

Tabela 15

Exemplo	fórmula estrutural	$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$ δ
98		1,39 (t, J = 7,1Hz, 3H), 1,42 (d, J = 6,8Hz, 3H), 3,31 (q, J = 6,8Hz, 1H), 3,99 (d, J = 14,8Hz, 1H), 4,06 (d, J = 14,8Hz, 1H), 4,07-4,17 (m, 2H), 5,48 (br, 1H), 6,80-7,12 (m, 6H), 7,65 (m, 1H).
99		0,95-1,05 (m, 2H), 1,13-1,23 (m, 2H), 1,43 (d, J = 7,0Hz, 3H), 3,18 (m, 1H), 3,30 (q, J = 7,0Hz, 1H), 4,08 (d, J = 14,4Hz, 1H), 4,17 (d, J = 14,4Hz, 1H), 5,52 (br, 1H), 6,80-7,06 (m, 4H), 7,13 (d, J = 2,4Hz, 1H), 7,23 (br, 1H), 7,61 (d, J = 8,6Hz, 1H).

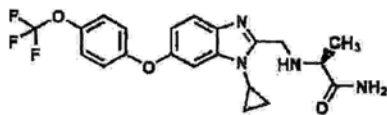
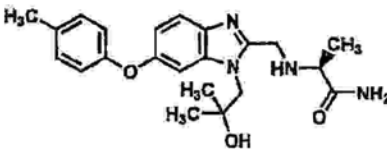
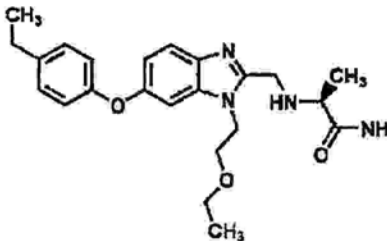
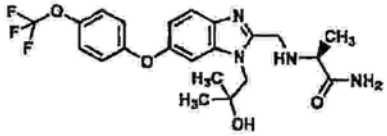
100		0,98-1,08 (m, 2H), 1,15-1,25 (m, 2H), 1,44 (d, J = 6,8Hz, 3H), 3,19 (m, 1H), 3,36 (q, J = 6,8Hz, 1H), 4,10 (d, J = 15,4Hz, 1H), 4,18 (d, J = 15,4Hz, 1H), 5,44 (br, 1H), 6,93-7,00 (m, 3H), 7,14-7,26 (m, 4H), 7,66 (d, J = 8,6Hz, 1H).
101		1,20(s, 3H), 1,29(s, 3H), 1,32(d, J = 6,9Hz, 3H), 2,33(s, 3H), 3,34(q, J = 6,9Hz, 1H), 4,03(d, J = 13,9Hz, 1H), 4,07-4,14(m, 3H), 5,91(brs, 1H), 6,84-6,91(m, 2H), 6,94-6,99(m, 2H), 7,08-7,15(m, 3H), 7,61(m, 1H).
102		1,06(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,22(t, J = 7,6Hz, 3H), 1,38(d, J = 6,8Hz, 3H), 2,61(q, J = 7,6Hz, 2H), 3,30-3,38(m, 3H), 3,65(t, J = 5,1Hz, 2H), 4,03(d, J = 14,6Hz, 1H), 4,09(d, J = 14,6Hz, 1H), 4,16-4,28(m, 2H), 5,41(brs, 1H), 6,89-6,96(m, 4H), 7,11-7,13(m, 2H), 7,21(brs, 1H), 7,62(m, 1H).

Tabela 16-1

Exemplo	fórmula estrutural	$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$ δ
103		(CD ₃ OD) 1,24(s, 3H), 1,25(s, 3H), 1,61(d, J = 7,1Hz, 3H), 4,14(q, J = 7,1Hz, 1H), 4,27(d, J = 15,3Hz, 1H), 4,32(d, J = 15,3Hz, 1H), 4,62(d, J = 15,1Hz, 1H), 4,67(d, J = 15,1Hz, 1H), 7,00-7,10(m, 3H), 7,22-7,28(m, 2H), 7,37(d, J = 2,0Hz, 1H), 7,73(d, J = 8,8Hz, 1H).

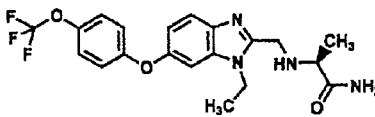
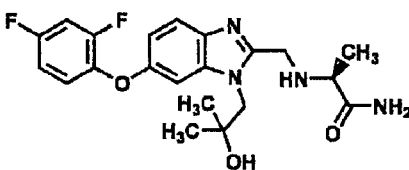
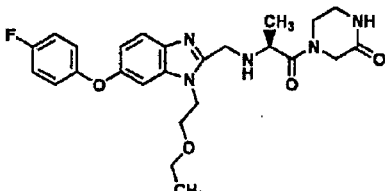
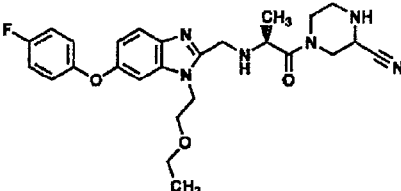
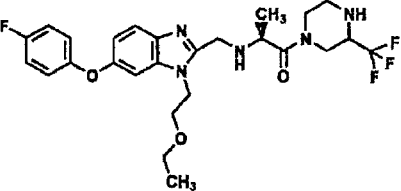
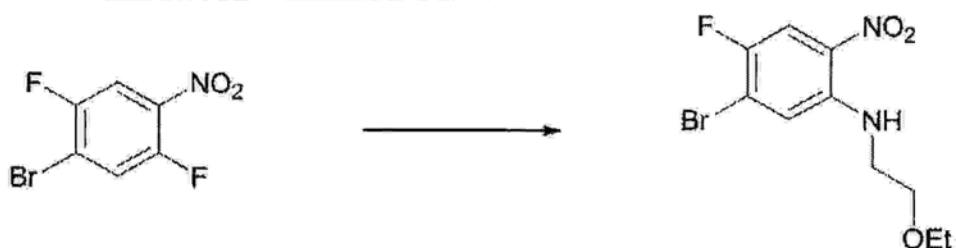
104		1,39(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,43(d, J = 7,0Hz, 3H), 3,33(q, J = 7,0Hz, 1H), 4,00(d, J = 14,9Hz, 1H), 4,03(d, J = 14,9Hz, 1H), 4,14(q, J = 7,0Hz, 2H), 5,63(bris, 1H), 6,94-7,03(m, 4H), 7,09(bris, 1H), 7,12-7,21(m, 2H), 7,69(d, J = 8,6Hz, 1H).
105		(CD ₃ OD) 1,20(s, 3H), 1,22(s, 3H), 1,30(d, J = 6,8Hz, 3H), 3,25-3,36(m, 1H), 4,03(d, J = 14,3Hz, 1H), 4,11 (d, J = 14,3Hz, 1H), 4,18(d, J = 15,0Hz, 1H), 4,25(d, J = 15,0Hz, 1H), 6,87-6,96(m, 2H), 7,03-7,18(m, 3H), 7,57(d, J = 8,8Hz, 1H).
106		1,08(t, J = 7,1Hz, 3H), 1,21(d, J = 7,0Hz, 3H), 3,17-3,84(m, 9H), 3,91-4,35(m, 5H), 4,45(m, 1H), 6,73-7,07(m, 7H), 7,61(t, J = 8,6Hz, 1H).

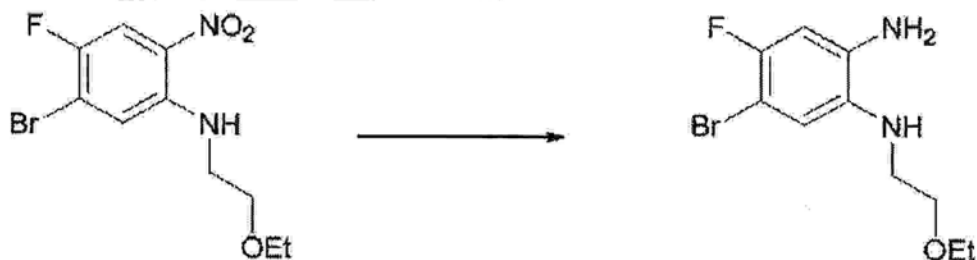
Tabela 16-2

107		1,08(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,23-1,32(m, 3H), 2,82-4,54(m, 16H), 6,88-7,08(m, 6H), 7,63(m, 1H).
108		1,08(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,13-1,23(m, 3H), 2,28(m, 1H), 2,57-3,46(m, 6H), 3,58-4,61(m, 9H), 6,90-7,06(m, 6H), 7,61(m, 1H).

Exemplo de Referência 32:

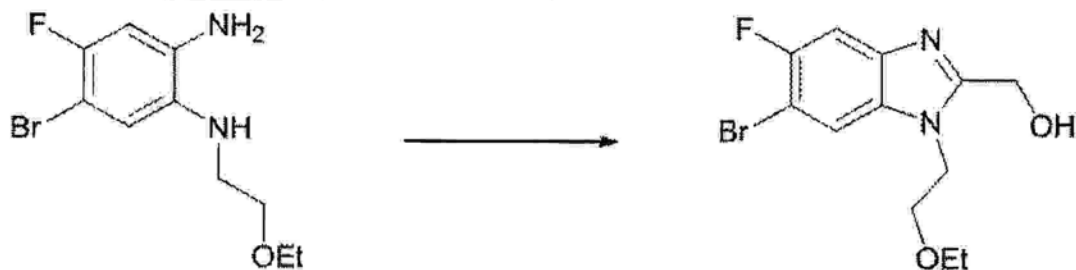
O produto desejado foi obtido da mesma maneira que no Exemplo de Referência 1 a partir de 4-bromo-2,5-difluornitrobenzeno.

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,23(t, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 3,43(q, $J = 5,2\text{Hz}$, 2H), 3,56(q, $J = 7,0\text{Hz}$, 2H), 3,70(t, $J = 5,2\text{Hz}$, 2H), 7,11(d, $J = 5,9\text{Hz}$, 1H), 7,93(d, $J = 8,6\text{Hz}$, 1H).

Exemplo de Referência 33:

O produto desejado foi obtido da mesma maneira que no Exemplo de Referência 3 a 2 a partir do composto obtido no Exemplo de Referência 32.

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,21(t, $J = 7,3\text{Hz}$, 3H), 3,51-3,58(m, 4H), 3,65(t, $J = 5,1\text{Hz}$, 2H), 6,49(d, $J = 9,5\text{Hz}$, 1H), 6,72(d, $J = 6,6\text{Hz}$, 1H).

Exemplo de Referência 34:

O produto desejado foi obtido da mesma maneira que no Exemplo de Referência 4 a partir do composto obtido no Exemplo de Referência 33.

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,12(t, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 3,43(q, $J = 7,0\text{Hz}$, 2H),

3,75(t, J = 5,0Hz, 2H), 4,38(t, J = 5,0Hz, 2H), 4,88(s, 2H), 7,45(d, J = 8,8Hz, 1H), 7,53(d, J = 5,9Hz, 1H).

Exemplo de Referência 35:



O produto desejado foi obtido da mesma maneira que no Exemplo de Referência 5 a partir do composto obtido no Exemplo de Referência 34.

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,07(t, J = 7,0Hz, 3H), 3,40(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,76(t, J = 5,0Hz, 2H), 4,73(t, J = 5,0Hz, 2H), 7,63(d, J = 8,5Hz, 1H), 7,87(d, J = 6,1Hz, 1H), 10,09(s, 1H).

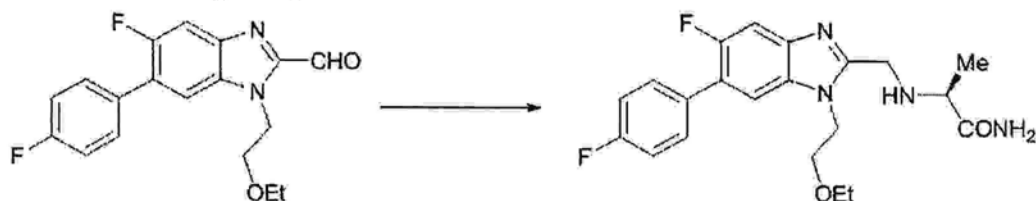
Exemplo de Referência 36:



O produto desejado foi obtido da mesma maneira que no Exemplo de Referência 11 a partir do composto obtido no Exemplo de Referência 35.

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,06(t, J = 7,0Hz, 3H), 3,40(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,78(t, J = 5,1Hz, 2H), 4,78(t, J = 5,1Hz, 2H), 7,15-7,27(m, 2H), 7,54-7,66(m, 4H), 10,11(s, 1H).

Exemplo 109: N^2 -[1-(2-etoxietil)-5-fluoro-6-(4-fluorofenil)-1H-benzimidazol-2-il]metil-L-alaninamida

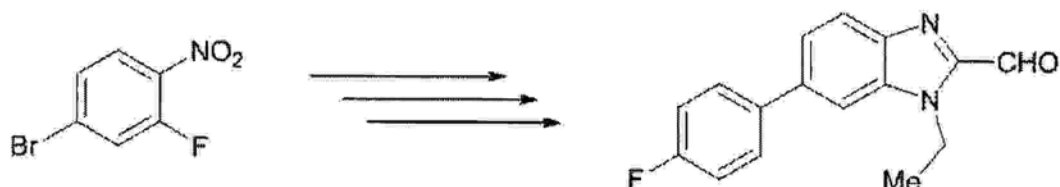


O produto desejado foi obtido da mesma maneira que no Exem-

plo 2 a partir do composto obtido no Exemplo de Referência 36 e cloridrato de (L)-alaninamida.

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,09(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,40(d, J = 7,0Hz, 3H), 3,31-3,41(m, 3H), 3,72(t, J = 5,0Hz, 2H), 4,04(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,12(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,26-4,38(m, 2H), 5,82(brs, 1H), 7,11-7,15(m, 2H), 7,22(brs, 1H), 7,27(d, J = 6,6Hz, 1H), 7,47(d, J = 10,7Hz, 1H), 7,49-7,53(m, 2H).

Exemplo de Referência 37:



O produto desejado foi obtido da mesma maneira que nos Exemplos de Referência 9 a 11 a partir de 4-bromo-2-fluornitrobenzeno, etilamina e ácido 4-fluorofenilborônico.

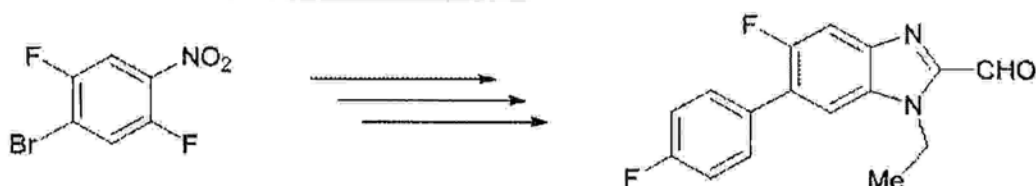
^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,49(t, J = 7,2Hz, 3H), 4,71(q, J = 7,2Hz, 2H), 7,18(t, J = 8,5Hz, 2H), 7,58-7,64(m, 4H), 7,98(d, J = 9,3Hz, 1H), 10,12(s, 1H).

Exemplo 110: N^2 -[[1-etil-6-(4-fluorofenil)-1H-benzimidazol-2-il]metil]-L-alaninamida



O produto desejado foi obtido da mesma maneira que no Exemplo 2 a partir do composto obtido no Exemplo de Referência 37 e cloridrato de (L)-alaninamida.

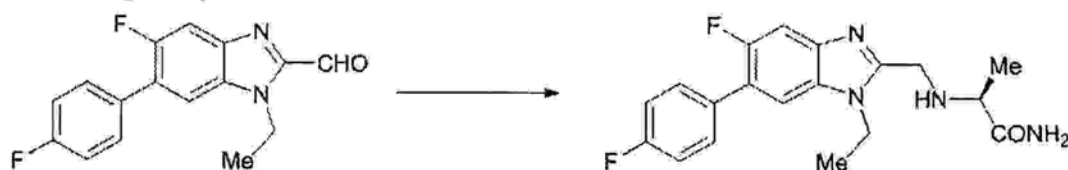
^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,42-1,48(m, 6H), 3,32(q, J = 7,0Hz, 1H), 4,03(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,11(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,24(q, J = 7,0Hz, 2H), 5,60(brs, 1H), 7,12-7,18(m, 3H), 7,43-7,46(m, 2H), 7,57-7,62(m, 2H), 7,77(m, 1H).

Exemplo de Referência 38:

O produto desejado foi obtido da mesma maneira que no Exemplo de Referência 37 a partir de 4-bromo-2,5-difluornitrobenzeno.

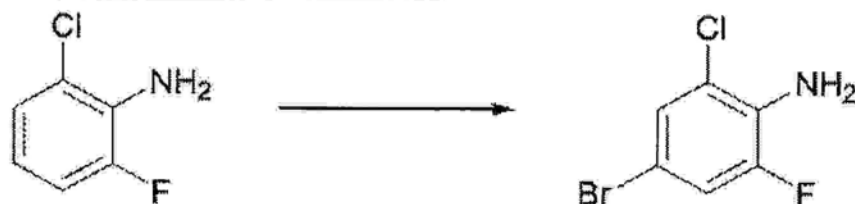
¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,48(t, J = 7,2Hz, 3H), 4,68(q, J = 7,2Hz, 2H), 7,14-7,20(m, 2H), 7,46(d, J = 6,6Hz, 1H), 7,53-7,59(m, 2H), 7,67(d, J = 10,5Hz, 1H), 10,11(s, 1H).

Exemplo 111: N²-[[1-etil-5-fluoro-6-(4-fluorofenil)-1H-benzimidazol-2-il]metil]-L-alaninamida



O produto desejado foi obtido da mesma maneira que no Exemplo 2 a partir do composto obtido no Exemplo de Referência 38 e cloridrato de (L)-alaninamida.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,42-1,46(m, 6H), 3,31(q, J = 7,0Hz, 1H), 4,01(d, J = 14,6Hz, 1H), 4,08(d, J = 14,6Hz, 1H), 4,20(q, J = 7,0Hz, 2H), 5,41(brs, 1H), 7,04(brs, 1H), 7,13-7,18(m, 2H), 7,28(d, J = 6,6Hz, 1H), 7,49(d, J = 11,0Hz, 1H), 7,52-7,55(m, 2H).

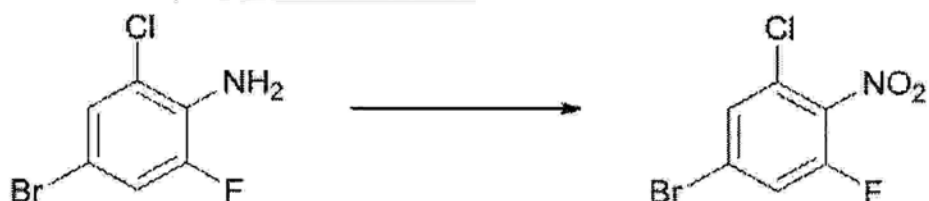
Exemplo de Referência 39:

A uma solução of 2-cloro-6-fluoroanilina (2,5 g, 17,2 mmols) em clorofórmio (40 mL) foi adicionado bromo (2,75 g, 17,2 mmols), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. A mistura reacional foi despejada em uma solução aquosa de tiosulfato de sódio, e a mistura foi extraída com clorofórmio. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura

saturada, seca sobre sulfato de sódio, e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por uma coluna de sílica-gel (hexano:acetato de etila =9:1 - 3:1) para dar o produto desejado (3,21 g, 83%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,07(dd, J = 10,0, 2,0Hz, 1H), 7,19(t, J = 2,0Hz, 1H).

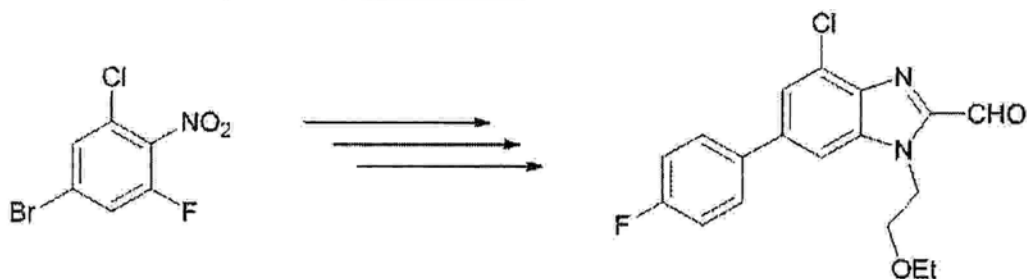
Exemplo de Referência 40:



Uma solução de peroxoborato de sódio tetra-hidratado (11,0 g, 71,5 mmols) em ácido acético (50 mL) foi aquecida até 55°C, e uma solução do composto (3,21 g, 14,3 mmols) obtido no Exemplo de Referência 39 em ácido acético (30 mL) foi adicionada em gotas durante 1 hora. Depois de agitar por 3 horas, a mistura foi deixada esfriar para a temperatura ambiente e o material insolúvel foi removido por filtração. O filtrado foi despejado em água, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada, seca sobre sulfato de sódio, e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por uma coluna de sílica-gel (hexano:acetato de etil =90:10 - 5:1) para dar o produto desejado (1,30 g, 36%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,39(dd, J = 8,3, 2,0Hz, 1H), 7,50(t, J = 2,0Hz, 1H).

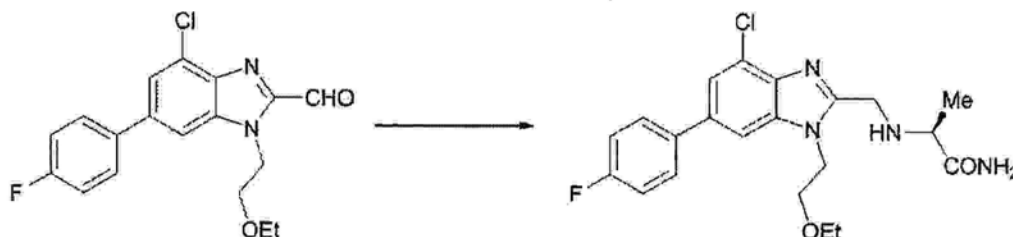
Exemplo de Referência 41:



O produto desejado foi obtido da mesma maneira que nos Exemplos de Referência 9 a 11 a partir do composto obtido no Exemplo de Referência 40 e ácido 4-fluorfenilborônico.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,04(t, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 3,38(q, $J = 7,0\text{Hz}$, 2H), 3,79(t, $J = 5,1\text{Hz}$, 2H), 4,79(t, $J = 5,1\text{Hz}$, 2H), 7,12-7,18(m, 2H), 7,51-7,62(m, 4H), 10,12(s, 1H).

Exemplo 112: N^2 -[4-cloro-1-(2-etoxietil)-6-(4-fluorofenil)-1H-benzimidazol-2-il]metil-L-alaninamida



O produto desejado foi obtido da mesma maneira que no Exemplo 2 a partir do composto obtido no Exemplo de Referência 41 e cloridrato de (L)-alaninamida.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,09(t, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 1,40(d, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 3,30-3,41(m, 3H), 3,74(t, $J = 5,0\text{Hz}$, 2H), 4,07(d, $J = 14,8\text{Hz}$, 1H), 4,15(d, $J = 14,8\text{Hz}$, 1H), 4,30-4,44(m, 2H), 5,65(brs, 1H), 7,11-7,16(m, 2H), 7,27(brs, 1H), 7,35(d, $J = 1,4\text{Hz}$, 1H), 7,46(d, $J = 1,4\text{Hz}$, 1H), 7,53-7,57(m, 2H).

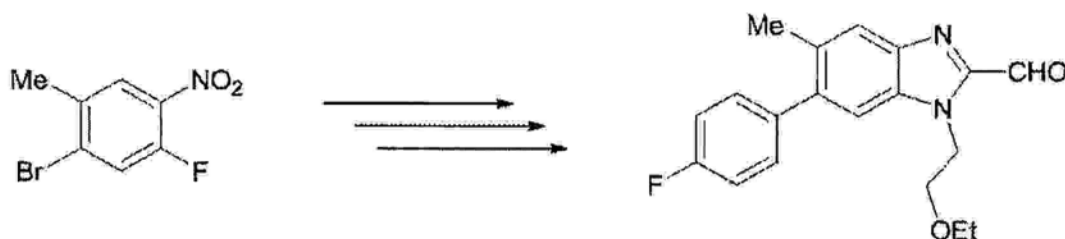
Exemplo de Referência 42:



O produto desejado foi obtido da mesma maneira que no Exemplo de Referência 40 a partir de 4-bromo-2-fluoro-5-metilanilina.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 2,43(s, 3H), 7,48(d, $J = 10,0\text{Hz}$, 1H), 7,93(d, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H).

Exemplo de Referência 43:

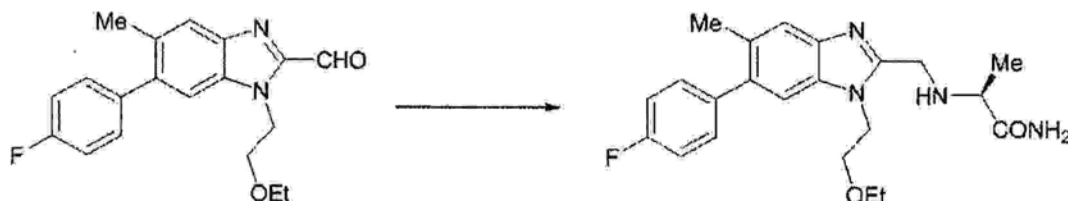


O produto desejado foi obtido da mesma maneira que no Exemplo de Referência 41 a partir do composto obtido no Exemplo de Referência

42.

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,05(t, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 2,34(s, 3H), 3,40(q, $J = 7,0\text{Hz}$, 2H), 3,77(t, $J = 5,4\text{Hz}$, 2H), 4,75(t, $J = 5,4\text{Hz}$, 2H), 7,11-7,16(m, 2H), 7,29-7,33(m, 2H), 7,40(s, 1H), 7,70(s, 1H), 10,10(s, 1H).

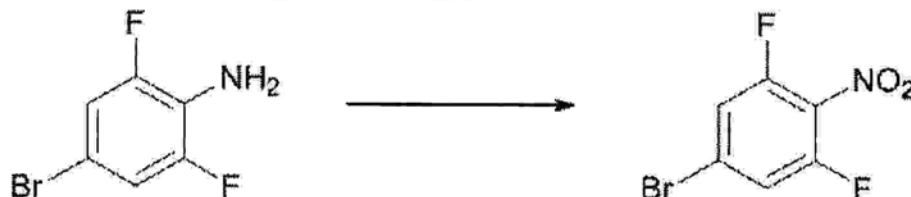
5 Exemplo 113: N^2 -[[1-(2-etoxietil)-6-(4-fluorofenil)-5-metil-1H-benzimidazol-2-il]metil]-L-alaninamida



O produto desejado foi obtido da mesma maneira que no Exemplo 2 a partir do composto obtido no Exemplo de Referência 43 e cloridrato de (L)-alaninamida.

10 ^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,09(t, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 1,41(d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H), 2,33(s, 3H), 3,30-3,42(m, 3H), 3,71(t, $J = 5,0\text{Hz}$, 2H), 4,05(d, $J = 14,8\text{Hz}$, 1H), 4,13(d, $J = 14,8\text{Hz}$, 1H), 4,22-4,38(m, 2H), 5,43(brs, 1H), 7,09-7,14(m, 3H), 7,29-7,34(m, 3H), 7,61(s, 1H).

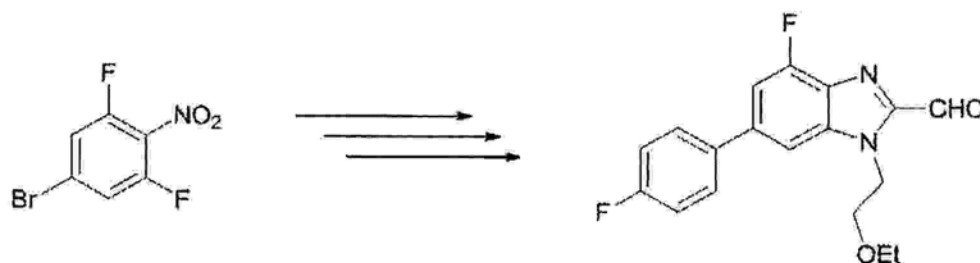
Exemplo de Referência 44:



15 O produto desejado foi obtido da mesma maneira que no Exemplo de Referência 40 a partir de 4-bromo-2,6-difluoranilina.

^1H -RMN (CDCl_3) δ 7,28-7,32(m, 2H).

Exemplo de Referência 45:

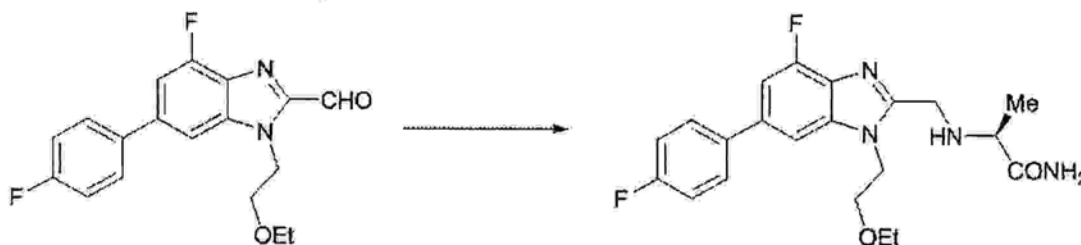


O produto desejado foi obtido da mesma maneira que no Exem-

plo de Referência 41 a partir do composto obtido no Exemplo de Referência 44.

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,06(t, J = 7,0Hz, 3H), 3,41(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,81(t, J = 5,3Hz, 2H), 4,81(t, J = 5,3Hz, 2H), 7,15-7,19(m, 2H), 7,27(dd, J = 11,0, 1,6Hz, 1H), 7,51(d, J = 1,6Hz, 1H), 7,57-7,61(m, 2H), 10,16(s, 1H).

Exemplo 114: N^2 -[1-(2-etoxietil)-4-fluoro-6-(4-fluorofenil)-1H-benzimidazol-2-il]metil-L-alaninamida



O produto desejado foi obtido da mesma maneira que no Exemplo 2 a partir do composto obtido no Exemplo de Referência 45 e cloridrato de (L)-alaninamida.

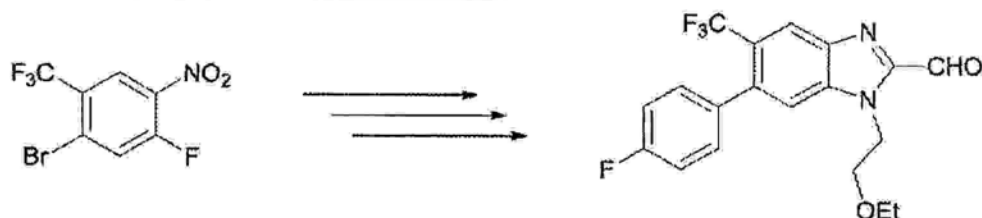
^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,11(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,42(d, J = 6,8Hz, 3H), 3,32-3,45(m, 3H), 3,77(t, J = 5,0Hz, 2H), 4,08(d, J = 14,6Hz, 1H), 4,18(d, J = 14,6Hz, 1H), 4,31-4,46(m, 2H), 6,00(brs, 1H), 7,12-7,29(m, 5H), 7,52-7,59(m, 2H).

Exemplo de Referência 46:



O produto desejado foi obtido da mesma maneira que no Exemplo de Referência 40 a partir de 4-bromo-6-fluoro-3-trifluorometilanilina.

Exemplo de Referência 47:



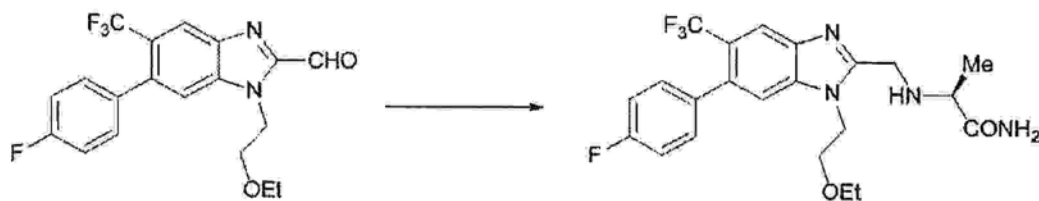
O produto desejado foi obtido da mesma maneira que no Exemplo de Referência 41 a partir do composto obtido no Exemplo de Referência

46.

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,03(t, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 3,38(q, $J = 7,0\text{Hz}$, 2H), 3,77(t, $J = 5,1\text{Hz}$, 2H), 4,78(t, $J = 5,1\text{Hz}$, 2H), 7,09-7,13(m, 2H), 7,31-7,35(m, 2H), 7,53(s, 1H), 8,32(s, 1H), 10,16(s, 1H).

5

Exemplo 115: N^2 -{[1-(2-etoxietil)-6-(4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida

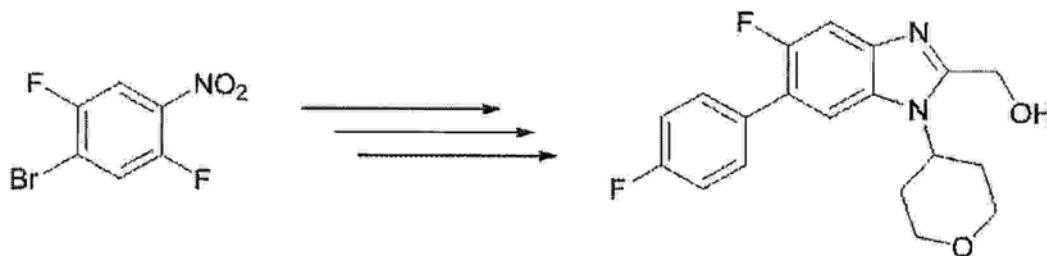


O produto desejado foi obtido da mesma maneira que no Exemplo 2 a partir do composto obtido no Exemplo de Referência 47 e cloridrato de (L)-alaninamida.

10

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,09(t, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 1,43(d, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 3,31-3,42(m, 3H), 3,71(t, $J = 5,0\text{Hz}$, 2H), 4,09(d, $J = 15,0\text{Hz}$, 1H), 4,18(d, $J = 15,0\text{Hz}$, 1H), 4,27-4,38(m, 2H), 5,34(brs, 1H), 7,10(t, $J = 8,7\text{Hz}$, 2H), 7,13(brs, 1H), 7,25(s, 1H), 7,31-7,36(m, 2H), 8,13(s, 1H).

Exemplo de Referência 48:

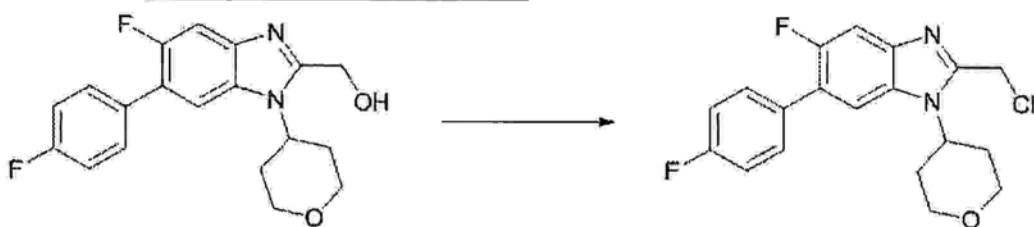


15

O produto desejado foi obtido da mesma maneira que nos Exemplos de Referência 1, 3, 4 e 11 a partir de 2,5-difluoro-4-bromonitrobenzeno, cloridrato de 4-aminotetra-hidropirano e ácido 4-fluorofenilborônico.

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,94(m, 2H), 2,58(m, 2H), 3,62(m, 2H), 4,20(m, 2H), 4,69(m, 1H), 4,92(s, 2H), 7,12-7,21(m, 2H), 7,45(d, 1H, $J=10,6\text{Hz}$), 7,48-7,57(m, 3H).

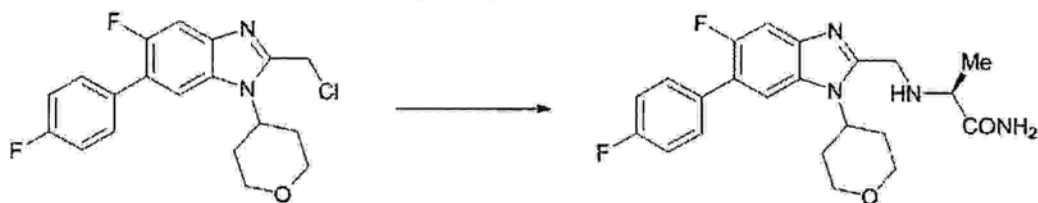
20

Exemplo de Referência 49:

A uma solução do composto (0,82 g, 2,38 mmols) obtido no Exemplo de Referência 48 em diclorometano (20 mL) foram adicionados diisopropiletilamina (2,12 mL, 11,9 mmols) e cloreto de tionila (solução de diclorometano 1 mol/L, 11,9 mL, 11,9 mmols). Depois de esquentar ao refluxo por 1 hora, a mistura foi resfriada para 0°C e água foi adicionada à mesma. A mistura foi neutralizada com uma solução aquosa de hidróxido de sódio 2 mol/L, e extraída com clorofórmio. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada, seca sobre sulfato de sódio, concentrada à pressão reduzida, e o resíduo obtido foi usado diretamente na reação seguinte.

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,96-2,05(m, 2H), 2,55-2,70(m, 2H), 3,58-3,66(m, 2H), 4,19-4,24(m, 2H), 4,61(m, 1H), 4,88(s, 2H), 7,15-7,22(m, 2H), 7,50-7,57(m, 4H).

Exemplo 116: N^2 -[[5-fluoro-6-(4-fluorofenil)-1-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-1H-benzimidazol-2-il]metil]-L-alaninamida



A uma solução do composto (0,16 g, 0,44 mmol) obtido no Exemplo de Referência 49 em tetra-hidrofurano (5 mL) foram adicionados N-(2,4-dimetoxibenzil)alaninamida (0,12 g, 0,49 mmol), diisopropiletilamina (0,12 mL, 0,66 mmol) e iodeto de sódio (0,07 g, 0,44 mmol). Depois de esquentar ao refluxo por 2 horas, a mistura foi deixada esfriar para a temperatura ambiente e água foi adicionada à mesma. A mistura foi extraída com clorofórmio, e a camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, seca sobre sulfato de sódio, e concentrada à pressão reduzida. Ácido trifluoracético (2 mL) foi adicionado ao resíduo e a mistura aquecida até 50°C. Depois

de agitar por 1 hora, a mistura foi resfriada para 0°C, clorofórmio foi adicionado à mesma, e a mistura foi neutralizada com uma solução aquosa de hidróxido de sódio 2 mol/L, e extraída com clorofórmio. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, seca sobre sulfato de sódio, e concentrada à pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por uma coluna de sílica-gel (clorofórmio:metanol=99:1 - 85:15) e recristalizado a partir de 1 acetato de etila-hexano para dar o produto desejado (0,09 mg, 50%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,40(d, J = 7,0Hz, 3H), 1,86-1,89(m, 2H), 2,49-2,64(m, 2H), 3,32(m, 1H), 3,53-3,61(m, 2H), 4,11-4,20(m, 4H), 4,53(m, 1H), 5,43(brs, 1H), 7,08(brs, 1H), 7,12-7,18(m, 2H), 7,43-7,52(m, 4H).

Exemplo de Referência 50:



O produto desejado foi obtido da mesma maneira que nos Exemplos de Referência 1 a 3 a partir de 2,4-difluornitrobenzeno, 2-aminoetanol e 4-fluorfenol.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 3,23 (t, J = 4,8Hz, 2H), 3,84 (t, J = 4,8Hz, 2H), 6,28 (d, J = 7,8Hz, 1H), 6,37 (d, J = 2,4Hz, 1H), 6,66 (d, J = 7,8Hz, 1H), 6,27-6,98(m, 4H).

Exemplo de Referência 51:



A uma solução do composto (2,7 g, 10,5 mmols) obtido no Exemplo de Referência 50 em N,N-dimetilformamida (50 mL) foram adicionados cloreto de t-butil-difenilsilila (3,6 ml, 12,6 mmols) e imidazol (1,1 g, 15,8 mmols), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente. Depois de agitar por 1 hora, água foi adicionada à mesma, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, seca sobre sulfato de magnésio, e concentrada à pressão reduzida, e o resíduo obtido foi diretamente usado na reação seguinte.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,05(s, 9H), 3,16 (t, J = 5,1Hz, 2H), 3,87 (t, J

= 5,1Hz, 2H), 6,24-6,28(m, 2H), 6,65 (d, J = 8,1Hz, 1H), 6,82-6,94 (m, 4H), 7,31-7,43 (m, 6H), 7,62-7,72(m, 4H).

Exemplo de Referência 52:



O produto desejado foi obtido da mesma maneira que nos Exemplos de Referência 4 e 5 e no Exemplo 2 a partir do composto obtido no Exemplo de Referência 51 e cloridrato de (L)-alaninamida.

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,02(s, 9H), 1,45(d, J = 6,8Hz, 3H), 3,34(q, J = 6,8Hz, 1H), 3,95(t, J = 5,4Hz, 2H), 4,09(d, J = 14,9Hz, 1H), 4,14(d, J = 14,9Hz, 1H), 4,23-4,36(m, 2H), 6,08(brs, 1H), 6,87-6,93(m, 3H), 7,00-7,05(m, 3H), 7,18(brs, 1H), 7,30-7,36(m, 4H), 7,41-7,47(m, 6H), 7,79(d, J = 8,8Hz, 1H).

Exemplo 117: N^2 -[[6-(4-fluorfenóxi)-1-(2-hidroxietil)-1H-benzimidazol-2-il]metil]-L-alaninamida

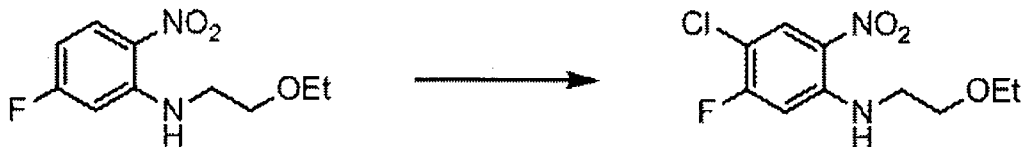


A uma solução (4 mL) do composto (1,2 g, 2,0 mmols) obtido no Exemplo de Referência 52 em THF foi adicionado fluoreto de tetrabutilamônio (solução de tetra-hidrofurano 1 mol/L, 3,0 ml, 3,0 mmols), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente. Depois de agitar por 1 hora, água foi adicionada à mesma, e a mistura foi extraída com clorofórmio. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, seca sobre sulfato de magnésio, e concentrada à pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por uma coluna de sílica-gel (clorofórmio:metanol=99:1 - 85:15) e recristalizado a partir de clorofórmio-hexano para dar o produto desejado (300 mg, 40%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,32(d, J = 7,0Hz, 3H), 3,33(q, J = 7,0Hz, 1H), 3,92-3,98(m, 2H), 4,03(d, J = 13,6Hz, 1H), 4,08(d, J = 13,6Hz, 1H), 4,30(t, J = 4,6Hz, 2H), 5,50(brs, 1H), 6,78(brs, 1H), 6,92-7,03(m, 6H), 7,64(d, J =

8,8Hz, 1H).

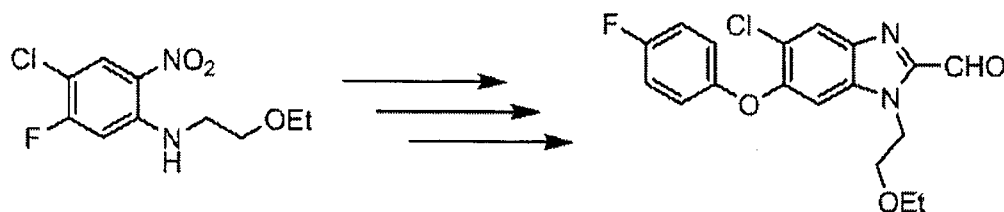
Exemplo de Referência 53:



A uma solução do composto (1,0 g, 4,4 mmols) obtido no Exemplo de Referência 1 em N,N-dimetilformamida (44 mL) foi adicionada N-clorossuccinimida (0,64 g, 4,8 mmols), e a mistura foi aquecida até 40°C. Depois de agitar por uma noite, a mistura foi deixada esfriar para a temperatura ambiente. Água foi adicionada à mesma, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, seca sobre sulfato de magnésio, e concentrada à pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por uma coluna de sílica-gel (hexano:etil acetato=95:5 - 90:10 - 75:25 - 50:50) para dar o produto desejado (0,82 g, 72%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,22 (t, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 3,41 (q, $J = 5,2\text{Hz}$, 2H), 3,55 (q, $J = 7,0\text{Hz}$, 2H), 3,69 (t, $J = 5,2\text{Hz}$, 2H), 6,62 (d, $J = 11,5\text{Hz}$, 1H), 8,27 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H), 8,31 (brs, 1H).

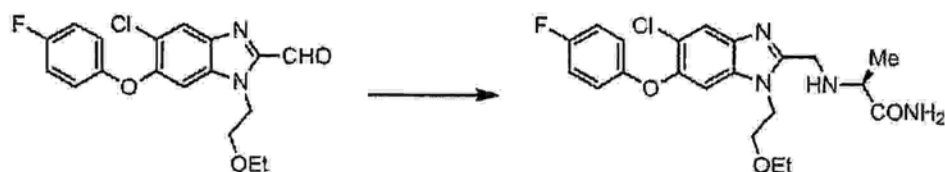
Exemplo de Referência 54:



O produto desejado foi obtido da mesma maneira que nos Exemplos de Referência 2 a 5 a partir do composto obtido no Exemplo de Referência 53.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 0,95(t, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 3,29 (q, $J = 7,0\text{Hz}$, 2H), 3,67 (t, $J = 5,0\text{Hz}$, 2H), 4,59 (t, $J = 5,0\text{Hz}$, 2H), 6,96-7,10 (m, 5H), 7,98 (s, 1H), 10,02 (s, 1H).

Exemplo 118: N^2 -{[5-cloro-1-(2-etoxietil)-6-(4-fluorfenóxi)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida



O produto desejado foi obtido da mesma maneira que no Exemplo 2 a partir do composto obtido no Exemplo de Referência 54 e cloridrato de (L)-alaninamida.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,05(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,40(d, J = 6,8Hz, 3H), 3,29-3,38(m, 3H), 3,63(t, J = 5,0Hz, 2H), 4,01(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,10(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,15-4,28(m, 2H), 5,68(brs, 1H), 6,87-6,91(m, 2H), 6,97-7,02(m, 3H), 7,16(brs, 1H), 7,80(s, 1H).

Exemplos 119 a 190:

Os compostos dos Exemplos 119 a 190 mostrados nas tabelas 17 a 31 foram preparados de acordo com os métodos descritos nos Exemplos de Referência e Exemplos mencionados acima ou por métodos análogos aos mesmos.

Tabela 17-1

Exemplo	fórmula estrutural	¹ H-RMN(CDCl ₃) δ
119		1,40 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,55 (m, 1H), 1,80-1,95 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 3,32 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 4,01-4,21 (m, 5H), 5,57 (brs, 1H), 6,87-7,01 (m, 4H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,27 (brs, 1H), 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H).
120		1,41 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,57 (m, 1H), 1,84-1,95 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 3,32 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 4,03-4,25 (m, 5H), 5,61 (brs, 1H), 6,94-7,00 (m, 3H), 7,03 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,23 (brs, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

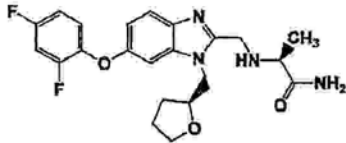
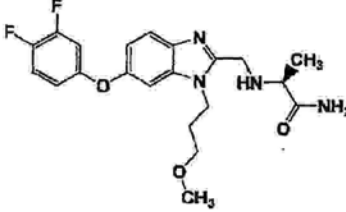
121		1,41 (d, J = 7,0Hz, 3H), 1,57 (m, 1H), 1,80-2,10 (m, 3H), 3,31 (q, J = 7,0Hz, 1H), 3,66-3,84 (m, 2H), 4,00-4,24 (m, 5H), 5,40 (br, 1H), 6,78-7,05 (m, 5H), 7,24 (br, 1H), 7,65 (d, J = 8,6Hz, 1H).
122		1,43 (d, J = 7,0Hz, 3H), 2,03 (m, 2H), 3,28-3,38 (m, 6H), 4,02 (d, J = 14,7Hz, 1H), 4,08 (d, J = 14,7Hz, 1H), 4,21 (t, J = 6,8Hz, 2H), 5,47 (br, 1H), 6,66-6,84 (m, 2H), 6,96 (dd, J = 8,6, 2,2Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,2Hz, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,20 (br, 1H), 7,69 (d, J = 8,8Hz, 1H).

Tabela 17-2

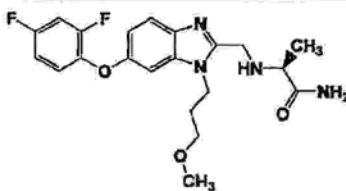
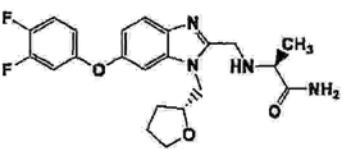
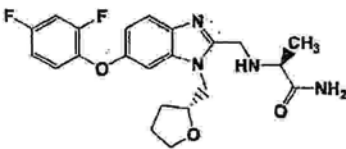
123		1,42 (d, J = 7,0Hz, 3H), 2,02 (m, 2H), 3,25-3,36 (m, 6H), 4,00 (d, J = 14,7Hz, 1H), 4,06 (d, J = 14,7Hz, 1H), 4,19 (t, J = 6,8Hz, 2H), 5,55 (br, 1H), 6,79-7,06 (m, 5H), 7,21 (br, 1H), 7,64 (d, J = 8,6Hz, 1H).
-----	--	--

Tabela 18-1

Exemplo	fórmula estrutural	¹ H-RMN(CDCl ₃) δ
124		1,41 (d, J = 6,8Hz, 3H), 1,55 (m, 1H), 1,75-2,10 (m, 3H), 3,35 (q, J = 6,8Hz, 1H), 3,66-3,84 (m, 2H), 4,00-4,30 (m, 5H), 5,45 (br, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,95 (dd, J = 8,6, 2,2Hz, 1H), 7,01 (d, J = 2,2Hz, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,21 (br, 1H), 7,68 (d, J = 8,6Hz, 1H).
125		1,40 (d, J = 7,0Hz, 3H), 1,55 (m, 1H), 1,80-2,10 (m, 3H), 3,34 (q, J = 7,0Hz, 1H), 3,66-3,83 (m, 2H), 3,98-4,28 (m, 5H), 5,44 (br, 1H), 6,79-7,05 (m, 5H), 7,22 (br, 1H), 7,64 (d, J = 8,6Hz, 1H).

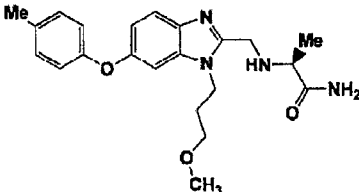
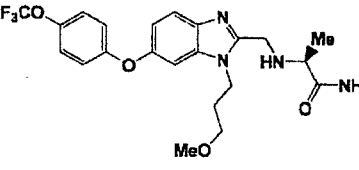
126		1,42 (d, J = 7,0Hz, 3H), 2,01 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,28 (m, 2H), 3,33 (q, J = 7,0Hz, 1H), 4,00 (d, J = 14,7Hz, 1H), 4,07 (d, J = 14,7Hz, 1H), 4,18 (t, J = 6,8Hz, 2H), 5,50 (br, 1H), 6,87-7,02 (m, 4H), 7,12 (m, 2H), 7,23 (br, 1H), 7,64 (d, J = 8,6Hz, 1H).
127		1,42 (d, J = 6,8Hz, 3H), 2,03 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,28-3,38 (m, 3H), 4,02 (d, J = 14,8Hz, 1H), 4,08 (d, J = 14,8Hz, 1H), 4,21 (t, J = 6,9Hz, 2H), 5,56 (br, 1H), 6,95-7,00 (m, 3H), 7,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,14-7,25 (m, 3H), 7,69 (d, J = 8,8Hz, 1H).

Tabela 18-2

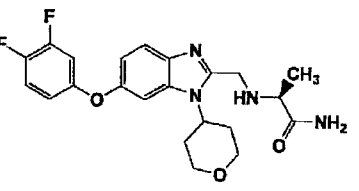
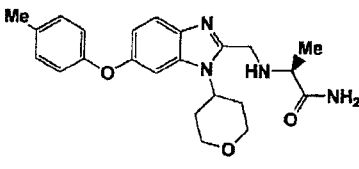
128		1,40 (d, J = 7,0Hz, 3H), 1,80-1,95 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 3,28 (q, J = 7,0Hz, 1H), 3,56 (m, 2H), 4,00-4,22 (m, 4H), 4,50 (m, 1H), 5,59 (br, 1H), 6,65-6,83 (m, 2H), 6,90 (br, 1H), 6,95 (dd, J = 8,8, 2,2Hz, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,28 (d, J = 2,2Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,8Hz, 1H).
-----	---	---

Tabela 19-1

Exemplo	fórmula estrutural	$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$ δ
129		1,40 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,78-1,86 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,43-2,58 (m, 2H), 3,28 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 3,50-3,59 (m, 2H), 4,00-4,19 (m, 4H), 4,47 (m, 1H), 5,72 (brs, 1H), 6,87-7,00 (m, 4H), 7,10-7,14 (m, 2H), 7,27 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 1H).

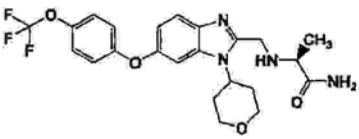
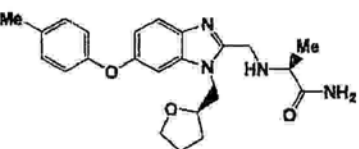
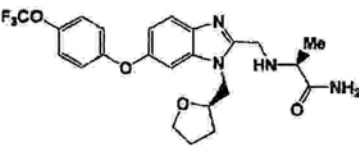
130		1,40 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,80-1,91 (m, 2H), 2,44-2,59 (m, 2H), 3,29 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 3,50-3,60 (m, 2H), 4,01-4,21 (m, 4H), 4,50 (m, 1H), 5,86 (brs, 1H), 6,92-7,00 (m, 4H), 7,14-7,20 (m, 2H), 7,31 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H).
131		1,40 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,55 (m, 1H), 1,78-1,89 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 3,34 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,98-4,27 (m, 5H), 5,57 (brs, 1H), 6,86-6,91 (m, 2H), 6,93-7,01 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,27 (brs, 1H), 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H).
132		1,41 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,56 (m, 1H), 1,79-1,95 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 3,35 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,99-4,21 (m, 4H), 4,25 (dd, J = 14,8, 2,8 Hz, 1H), 5,68 (brs, 1H), 6,94-7,00 (m, 3H), 7,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,13-7,19 (m, 2H), 7,22 (brs, 1H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H).

Tabela 19-2

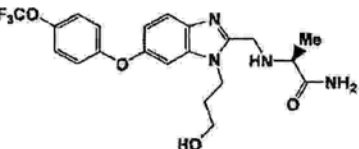
133		1,38(d, J = 6,8Hz, 3H), 2,03-2,09(m, 2H), 3,36-3,55(m, 3H), 4,06(d, J = 14,3Hz, 1H), 4,13(d, J = 14,3Hz, 1H), 4,22-4,41(m, 2H), 5,72(brs, 1H), 6,95-7,18(m, 7H), 7,68(d, J = 8,6Hz, 1H).
-----	---	---

Tabela 20

Exemplo	fórmula estrutural	¹ H-RMN(CDCI ₃) δ
---------	--------------------	--

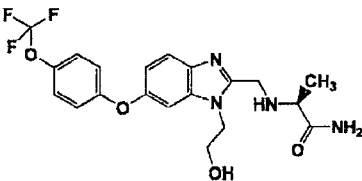
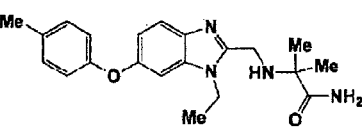
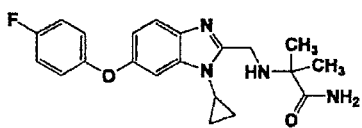
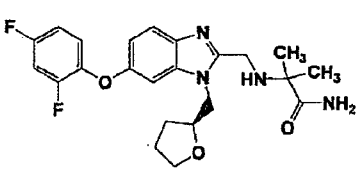
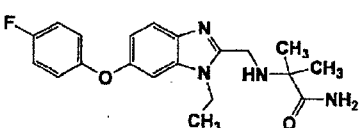
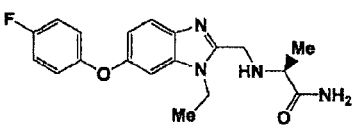
134		1,32(d, J = 7,0Hz, 3H), 3,35(q, J = 7,0Hz, 1H), 3,96(t, J = 4,8Hz, 2H), 4,04(d, J = 14,0Hz, 1H), 4,10(d, J = 14,0Hz, 1H), 4,32(t, J = 4,8Hz, 2H), 5,65(brs, 1H), 6,85(brs, 1H), 6,95-7,00(m, 4H), 7,15-7,18(m, 2H), 7,65(d, J = 9,4Hz, 1H).
135		1,38 (t, J = 7,2Hz, 3H), 1,47 (s, 6H), 2,34 (s, 3H), 3,97 (s, 2H), 4,10 (q, J = 7,2Hz, 2H), 5,45 (br, 1H), 6,85-7,00 (m, 4H), 7,13 (m, 2H), 7,32 (br, 1H), 7,65 (d, J = 8,8Hz, 1H).
136		1,00-1,28 (m, 4H), 1,48 (s, 6H), 3,18 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 5,58 (br, 1H), 6,90-7,05 (m, 5H), 7,15 (d, J = 2,4Hz, 1H), 7,42 (br, 1H), 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 1H).
137		1,46 (s, 6H), 1,57 (m, 1H), 1,80-2,10 (m, 3H), 3,67-3,84 (m, 2H), 3,96-4,25 (m, 5H), 5,33 (br, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,89-7,04 (m, 4H), 7,45 (br, 1H), 7,65 (d, J = 8,6Hz, 1H).
138		1,31 (t, J = 7,3Hz, 3H), 1,47 (s, 6H), 3,97 (s, 2H), 4,11 (q, J = 7,3Hz, 2H), 5,59 (br, 1H), 6,92-7,06 (m, 6H), 7,30 (br, 1H), 7,67 (m, 1H).

Tabela 21

Exemplo	fórmula estrutural	$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$ δ
139		1,39 (t, J = 7,1Hz, 3H), 1,42 (d, J = 6,8Hz, 3H), 3,32 (q, J = 6,8Hz, 1H), 3,39 (d, J = 14,8Hz, 1H), 4,06 (d, J = 14,8Hz, 1H), 4,12 (m, 2H), 5,50 (br, 1H), 6,92-7,14 (m, 7H),

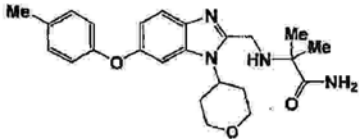
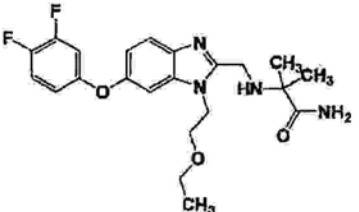
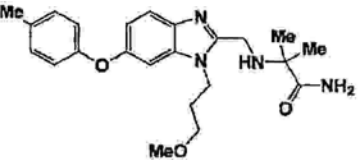
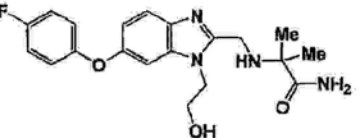
		7,67 (m, 1H).
140		1,47 (s, 6H), 1,78-1,86 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,44-2,58 (m, 2H), 3,48-3,58 (m, 2H), 4,00 (s, 2H), 4,12-4,20 (m, 2H), 4,41 (m, 1H), 5,65 (brs, 1H), 6,86-6,91 (m, 2H), 6,94 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,10-7,14 (m, 2H), 7,17 (brs, 1H), 7,26 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 1H).
141		1,09 (t, J = 7,0Hz, 3H), 1,47 (s, 6H), 3,39 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,70 (t, J = 5,0Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 4,26 (t, J = 5,0Hz, 2H), 5,41 (br, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,94-7,15 (m, 3H), 7,46 (br, 1H), 7,70 (d, J = 8,4Hz, 1H).
142		1,47 (s, 6H), 2,02 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,28 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 4,18 (t, J = 6,9Hz, 2H), 5,48 (br, 1H), 6,87-7,02 (m, 4H), 7,10 (d, J = 8,2Hz, 2H), 7,44 (br, 1H), 7,65 (d, J = 8,6Hz, 1H).
143		1,45(s, 6H), 3,96(t, J = 4,8Hz, 2H), 4,01(s, 2H), 4,30(t, J = 4,8Hz, 2H), 5,39(brs, 1H), 6,92-7,05(m, 7H), 7,65(d, J = 8,6Hz, 1H).

Tabela 22-1

Exemplo	fórmula estrutural	$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$ δ
---------	--------------------	--

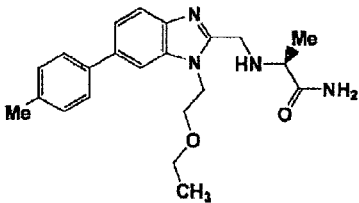
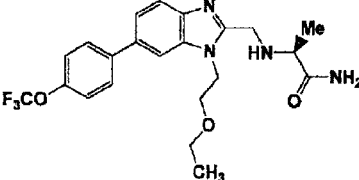
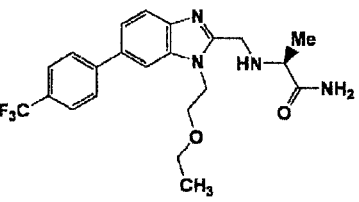
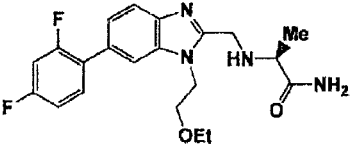
144		1,10(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,41(d, J = 6,8Hz, 3H), 2,38(s, 3H), 3,33-3,43(m, 3H), 3,74(t, J = 5,1Hz, 2H), 4,05(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,15(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,31-4,43(m, 2H), 5,89(brs, 1H), 7,26-7,32(m, 4H), 7,48-7,55(m, 3H), 7,76(d, J = 8,3Hz, 1H).
145		1,10(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,41(d, J = 7,0Hz, 3H), 3,32-3,42(m, 3H), 3,76(t, J = 5,1Hz, 2H), 4,07(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,15(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,30-4,41(m, 2H), 5,75(brs, 1H), 7,25-7,32(m, 3H), 7,45-7,47(m, 2H), 7,63-7,65(m, 2H), 7,78(d, J = 9,0Hz, 1H).
146		1,10(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,41(d, J = 6,8Hz, 3H), 3,32-3,42(m, 3H), 3,76(t, J = 5,0Hz, 2H), 4,07(d, J = 14,6Hz, 1H), 4,16(d, J = 14,6Hz, 1H), 4,31-4,43(m, 2H), 5,70(brs, 1H), 7,25(brs, 1H), 7,49-7,52(m, 2H), 7,68-7,74(m, 4H), 7,80(d, J = 8,3Hz, 1H).
147		1,10(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,41(d, J = 7,0Hz, 3H), 3,31-3,43(m, 3H), 3,75(t, J = 5,0Hz, 2H), 4,08(d, J = 14,7Hz, 1H), 4,17(d, J = 14,7Hz, 1H), 4,30-4,43(m, 2H), 5,73(brs, 1H), 6,90-7,00(m, 2H), 7,28-7,50(m, 4H), 7,79(d, J = 8,4Hz, 1H).

Tabela 22-2

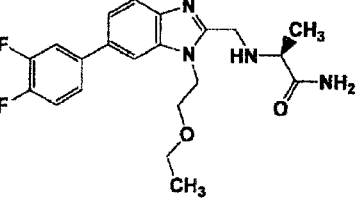
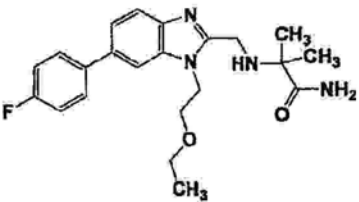
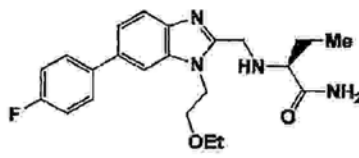
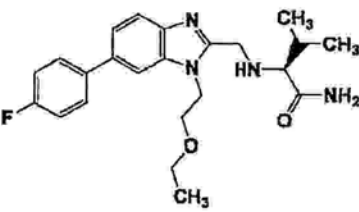
148		1,10(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,41(d, J = 7,0Hz, 3H), 3,34-3,43(m, 3H), 3,76(t, J = 5,0Hz, 2H), 4,08(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,15(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,29-4,43(m, 2H), 5,98(brs, 1H), 7,18-7,44(m, 6H), 7,77(d, J = 8,4Hz, 1H).
-----	---	--

Tabela 23-1

Exem- plo	fórmula estrutural	$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$ δ
149		1,11(t, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 1,47(s, 6H), 3,40(q, $J = 7,0\text{Hz}$, 2H), 3,77(t, $J = 5,0\text{Hz}$, 2H), 4,06(s, 2H), 4,36(t, $J = 5,0\text{Hz}$, 2H), 5,47(brs, 1H), 7,12-7,17(m, 2H), 7,44-7,46(m, 2H), 7,51(brs, 1H), 7,57-7,60(m, 2H), 7,78(m, 1H).
150		1,01(t, $J = 7,4\text{Hz}$, 3H), 1,10(t, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 1,69-1,87(m, 2H), 3,16(t, $J = 6,3\text{Hz}$, 1H), 3,39(q, $J = 7,0\text{Hz}$, 2H), 3,76(t, $J = 5,0\text{Hz}$, 2H), 4,04(d, $J = 14,6\text{Hz}$, 1H), 4,16(d, $J = 14,6\text{Hz}$, 1H), 4,30-4,45(m, 2H), 5,96(brs, 1H), 7,11-7,16(m, 2H), 7,21(brs, 1H), 7,43-7,46(m, 2H), 7,56-7,60(m, 2H), 7,77(m, 1H).
151		1,00(d, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 1,02(d, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 1,10(t, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 2,08(m, 1H), 2,98(d, $J = 5,6\text{Hz}$, 1H), 3,40(q, $J = 7,0\text{Hz}$, 2H), 3,76(q, $J = 5,2\text{Hz}$, 2H), 4,02(d, $J = 14,4\text{Hz}$, 1H), 4,18(d, $J = 14,4\text{Hz}$, 1H), 4,31-4,49(m, 2H), 5,66(brs, 1H), 7,09(brs, 1H), 7,12-7,17(m, 2H), 7,44-7,46(m, 2H), 7,57-7,60(m, 2H), 7,76(m, 1H).

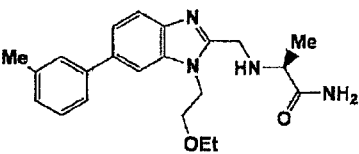
152		1,10(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,41(d, J = 6,8Hz, 3H), 2,45(s, 3H), 3,32-3,42(m, 3H), 3,76(t, J = 5,1Hz, 2H), 4,06(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,15(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,30-4,42(m, 2H), 5,68(brs, 1H), 7,16-7,52(m, 7H), 7,77(m, 1H).
-----	---	--

Tabela 23-2

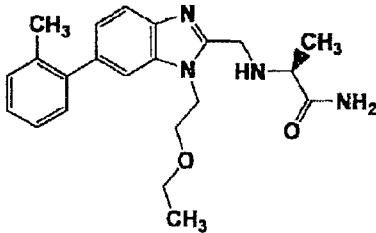
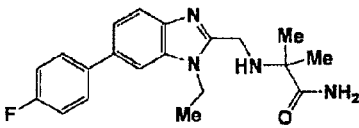
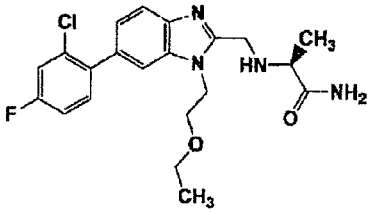
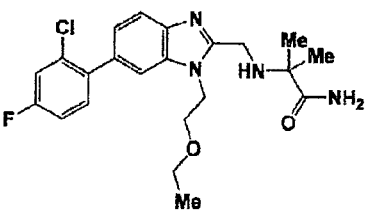
153		1,10(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,42(d, J = 7,0Hz, 3H), 2,29(s, 3H), 3,33-3,42(m, 3H), 3,73(t, J = 5,1Hz, 2H), 4,08(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,16(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,26-4,38(m, 2H), 5,66(brs, 1H), 7,22-7,30(m, 7H), 7,75(m, 1H).
-----	---	--

Tabela 24

Exemplo	fórmula estrutural	¹ H-RMN(CDCl ₃) δ
154		1,45(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,48(s, 6H), 4,01(s, 2H), 4,22(q, J = 7,0Hz, 2H), 5,82(brs, 1H), 7,11-7,17(m, 2H), 7,34(brs, 1H), 7,42-7,45(m, 2H), 7,56-7,61(m, 2H), 7,77(m, 1H).
155		1,10(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,42(d, J = 6,8Hz, 3H), 3,32-3,42(m, 3H), 3,74(t, J = 5,1Hz, 2H), 4,08(d, J = 14,6Hz, 1H), 4,16(d, J = 14,6Hz, 1H), 4,29-4,41(m, 2H), 5,41(brs, 1H), 7,06(m, 1H), 7,24-7,30(m, 3H), 7,35-7,39(m, 2H), 7,77(d, J = 8,3Hz, 1H).
156		1,10(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,47(s, 6H), 3,40(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,75(t, J = 5,1Hz, 2H), 4,07(s, 2H), 4,34(t, J = 5,1Hz, 2H), 5,37(brs, 1H), 7,06(m, 1H), 7,24-7,39(m, 5H), 7,77(d, J = 8,3Hz, 1H).

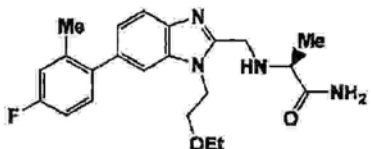
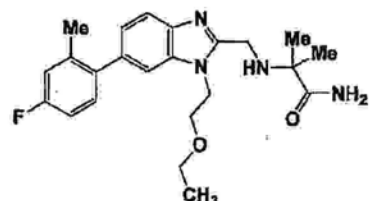
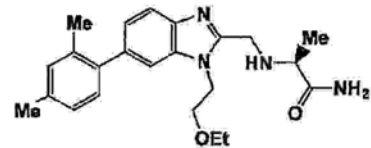
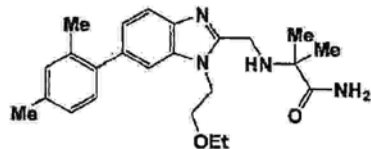
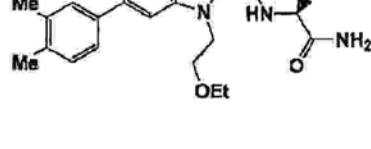
157		1,10(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,42(d, J = 7,0Hz, 3H), 2,27(s, 3H), 3,33-3,42(m, 3H), 3,73(t, J = 5,4Hz, 2H), 4,08(d, J = 15,4Hz, 1H), 4,15(d, J = 15,4Hz, 1H), 4,27-4,40(m, 2H), 5,35(brs, 1H), 6,92-7,01(m, 2H), 7,17-7,25(m, 3H), 7,29(brs, 1H), 7,34(d, J = 8,3Hz, 1H).
158		1,11(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,47(s, 6H), 2,26(s, 3H), 3,40(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,74(t, J = 5,0Hz, 2H), 4,07(s, 2H), 4,33(t, J = 5,0Hz, 2H), 5,47(brs, 1H), 6,92-7,01(m, 2H), 7,17-7,27(m, 3H), 7,54(brs, 1H), 7,75(d, J = 8,3Hz, 1H).

Tabela 25-1

Exemplo	fórmula estrutural	¹ H-RMN(CDCl ₃) δ
159		1,10(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,41(d, J = 7,0Hz, 3H), 2,26(s, 3H), 2,38(s, 3H), 3,32-3,42(m, 3H), 3,72(t, J = 5,1Hz, 2H), 4,07(d, J = 14,6Hz, 1H), 4,15(d, J = 14,6Hz, 1H), 4,26-4,38(m, 2H), 5,81(brs, 1H), 7,07-7,27(m, 5H), 7,33(brs, 1H), 7,73(d, J = 8,3Hz, 1H).
160		1,10(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,47(s, 6H), 2,26(s, 3H), 2,38(s, 3H), 3,39(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,73(t, J = 5,1Hz, 2H), 4,06(s, 2H), 4,32(t, J = 5,1Hz, 2H), 5,49(brs, 1H), 7,06-7,26(m, 5H), 7,55(brs, 1H), 7,75(d, J = 8,3Hz, 1H).
161		1,11(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,42(d, J = 6,8Hz, 3H), 2,32(s, 3H), 2,36(s, 3H), 3,31-3,43(m, 3H), 3,76(t, J = 5,0Hz, 2H), 4,07(d, J = 14,9Hz, 1H), 4,16(d, J = 14,9Hz, 1H), 4,29-4,44(m, 2H), 5,36(brs, 1H), 7,23(m, 1H), 7,36(brs, 1H), 7,30-7,51(m, 4H), 7,76(d, J = 9,0Hz, 1H).

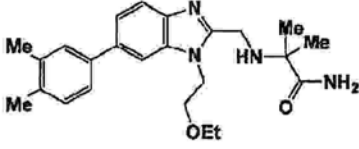
162		1,10(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,47(s, 6H), 2,32(s, 3H), 2,36(s, 3H), 3,39(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,77(t, J = 5,0Hz, 2H), 4,06(s, 2H), 4,36(t, J = 5,0Hz, 2H), 5,28(brs, 1H), 7,22(m, 1H), 7,37-7,51(m, 4H), 7,55(brs, 1H), 7,77(d, J = 8,6Hz, 1H).
-----	---	--

Tabela 25-2

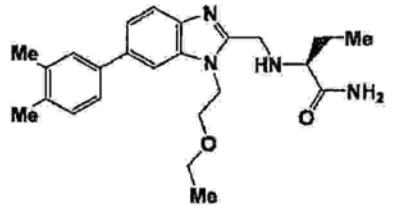
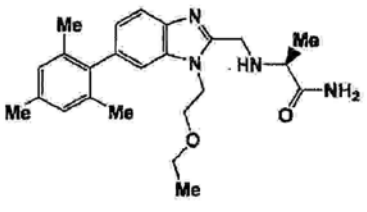
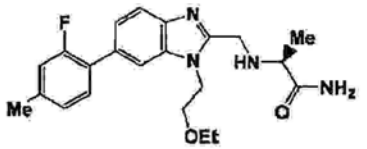
163		1,01(t, J = 7,5Hz, 3H), 1,10(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,65-1,85(m, 2H), 2,32(s, 3H), 2,36(s, 3H), 3,16(t, J = 6,3Hz, 1H), 3,39(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,76(t, J = 5,2Hz, 2H), 4,05(d, J = 14,7Hz, 1H), 4,16(d, J = 14,7Hz, 1H), 4,29-4,46(m, 2H), 5,42(brs, 1H), 7,22(m, 2H), 7,36-7,52(m, 4H), 7,76(d, J = 9,0Hz, 1H).
-----	---	---

Tabela 26-1

Exemplo	fórmula estrutural	$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$ δ
164		1,09(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,43(d, J = 7,1Hz, 3H), 2,01(s, 6H), 2,35(s, 3H), 3,33-3,41(m, 3H), 3,76(t, J = 5,0Hz, 2H), 4,07(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,14(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,24-4,36(m, 2H), 5,37(brs, 1H), 6,97(s, 2H), 7,04(dd, J = 8,0, 1,6Hz, 1H), 7,10(d, J = 1,6Hz, 1H), 7,32(brs, 1H), 7,76(d, J = 8,0Hz, 1H).
165		1,10(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,42(d, J = 7,0Hz, 3H), 2,41(s, 3H), 3,31-3,43(m, 3H), 3,75(t, J = 5,1Hz, 2H), 4,07(d, J = 14,7Hz, 1H), 4,16(d, J = 14,7Hz, 1H), 4,28-4,42(m, 2H), 5,33(brs, 1H), 6,98-7,06(m, 2H), 7,27(brs, 1H), 7,35-7,49(m, 3H), 7,78(d, J = 8,4Hz, 1H).

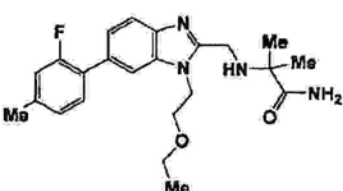
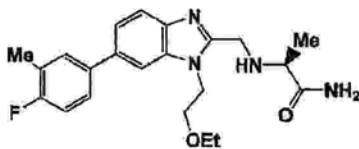
166		1,10(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,47(s, 6H), 2,41(s, 3H), 3,39(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,76(t, J = 5,1Hz, 2H), 4,07(s, 2H), 4,35(t, J = 5,1Hz, 2H), 5,31(brs, 1H), 6,96-7,05(m, 2H), 7,35-7,49(m, 3H), 7,52(brs, 1H), 7,78(d, J = 8,4Hz, 1H).
167		1,11(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,42(d, J = 7,0Hz, 3H), 2,36(s, 3H), 3,31-3,44(m, 3H), 3,76(t, J = 5,2Hz, 2H), 4,07(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,16(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,28-4,44(m, 2H), 5,37(brs, 1H), 7,08(t, J = 8,9Hz, 1H), 7,37-7,46(m, 5H), 7,77(d, J = 9,0Hz, 1H).

Tabela 26-2

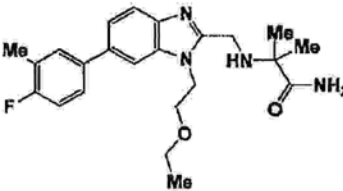
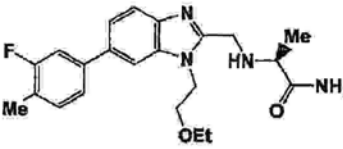
168		1,11(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,47(s, 6H), 2,36(s, 3H), 3,40(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,77(t, J = 5,0Hz, 2H), 4,06(s, 2H), 4,36(t, J = 5,0Hz, 2H), 5,30(brs, 1H), 7,08(t, J = 8,8Hz, 1H), 7,36-7,46(m, 4H), 7,51(brs, 1H), 7,77(d, J = 8,1Hz, 1H).
-----	--	--

Tabela 27-1

Exemplo	fórmula estrutural	¹ H-RMN(CDCI ₃) δ
169		1,11(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,42(d, J = 7,0Hz, 3H), 2,33(s, 3H), 3,31-3,44(m, 3H), 3,76(t, J = 5,0Hz, 2H), 4,07(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,16(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,29-4,44(m, 2H), 5,42(brs, 1H), 7,23-7,33(m, 4H), 7,42-7,49(m, 2H), 7,77(d, J = 8,8Hz, 1H).
170		1,11(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,47(s, 6H), 2,33(s, 3H), 3,40(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,77(t, J = 5,0Hz, 2H), 4,07(s, 2H), 4,36(t, J = 5,0Hz, 2H), 5,35(brs, 1H), 7,22-7,33(m, 4H), 7,46-7,49(m,

		2H), 7,78(d, J = 9,0Hz, 1H).
171		1,09(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,42(d, J = 6,8Hz, 3H), 3,34-3,42(m, 3H), 3,75(t, J = 5,1Hz, 2H), 4,09(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,16(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,29-4,41(m, 2H), 5,67(bris, 1H), 7,14- 7,16(m, 2H), 7,23-7,30(m, 2H), 7,41-7,52(m, 2H), 7,80(d, J = 8,5Hz, 1H).
172		1,10(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,41(d, J = 7,0Hz, 3H), 3,31-3,42(m, 3H), 3,74(t, J = 5,1Hz, 2H), 3,81(s, 3H), 4,07(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,15(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,28-4,40(m, 2H), 5,37(bris, 1H), 6,73-6,78(m, 2H), 7,28-7,41(m, 4H), 7,75(d, J = 8,3Hz, 1H).

Tabela 27-2

173		1,11(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,42(d, J = 7,0Hz, 3H), 3,32-3,43(m, 3H), 3,76(t, J = 5,0Hz, 2H), 3,98(s, 3H), 4,08(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,16(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,31-4,43(m, 2H), 5,40(bris, 1H), 7,13-7,20(m, 4H), 7,44-7,46(m, 2H), 7,78(d, J = 9,0Hz, 1H).
-----	--	---

Tabela 28

Exemplo	fórmula estrutural	$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$ δ
174		1,11(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,47(s, 6H), 3,39(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,75(t, J = 5,1Hz, 2H), 3,81(s, 3H), 4,06(s, 2H), 4,33(t, J = 5,1Hz, 2H), 5,36(bris, 1H), 6,72-6,78(m, 2H), 7,28-7,40(m, 3H), 7,53(bris, 1H), 7,75(d, J = 8,3Hz, 1H).

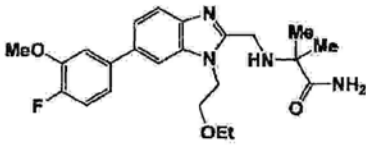
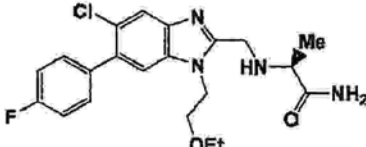
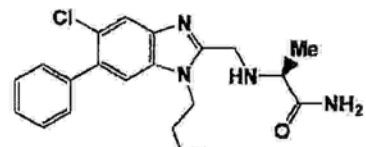
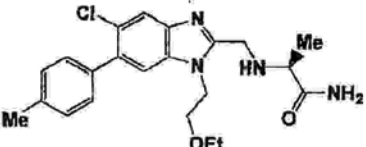
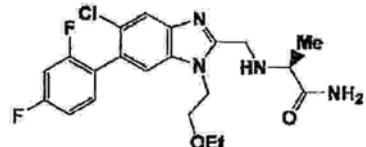
175		1,11(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,48(s, 6H), 3,39(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,77(t, J = 5,1Hz, 2H), 3,98(s, 3H), 4,07(s, 2H), 4,37(t, J = 5,1Hz, 2H), 5,29(brs, 1H), 7,14-7,20(m, 4H), 7,44-7,51(m, 2H), 7,78(d, J = 8,0Hz, 1H).
176		1,09(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,41(t, J = 7,0Hz, 3H), 3,32-3,42(m, 3H), 3,71(t, J = 5,1Hz, 2H), 4,05(d, J = 14,6Hz, 1H), 4,14(d, J = 14,6Hz, 1H), 4,23-4,38(m, 2H), 5,39(brs, 1H), 7,11-7,17(m, 3H), 7,21(brs, 1H), 7,41-7,45(m, 2H), 7,83(s, 1H).
177		1,10(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,42(d, J = 7,0Hz, 3H), 3,31-3,43(m, 3H), 3,71(t, J = 5,0Hz, 2H), 4,07(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,17(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,24-4,39(m, 2H), 5,60(brs, 1H), 7,24-7,47(m, 7H), 7,84(s, 1H).
178		1,10(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,43(d, J = 7,0Hz, 3H), 2,44(s, 3H), 3,32-3,42(m, 3H), 3,71(t, J = 5,0Hz, 2H), 4,07(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,15(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,25-4,38(m, 2H), 5,61(brs, 1H), 7,26-7,39(m, 6H), 7,83(s, 1H).

Tabela 29

Exemplo	fórmula estrutural	$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$ δ
179		1,08(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,41(d, J = 7,0Hz, 3H), 3,30-3,41(m, 3H), 3,70(t, J = 5,0Hz, 2H), 4,05(d, J = 15,1Hz, 1H), 4,13(d, J = 15,1Hz, 1H), 4,24-4,36(m, 2H), 5,67(brs, 1H), 6,90-6,98(m, 2H), 7,21(brs, 1H), 7,28-7,34(m, 2H), 7,84(s, 1H).

180		1,09(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,41(d, J = 7,0Hz, 3H), 3,30-3,41(m, 3H), 3,71(t, J = 5,0Hz, 2H), 4,05(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,13(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,25-4,37(m, 2H), 5,68(brs, 1H), 7,15-7,30(m, 5H), 7,81(s, 1H).
181		1,09(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,41(d, J = 7,0Hz, 3H), 3,30-3,42(m, 3H), 3,70(t, J = 5,0Hz, 2H), 4,05(d, J = 15,0Hz, 1H), 4,14(d, J = 15,0Hz, 1H), 4,23-4,38(m, 2H), 5,63(brs, 1H), 7,20(brs, 1H), 7,26-7,30(m, 3H), 7,47-7,50(m, 2H), 7,83(s, 1H).
182		1,10(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,42(d, J = 7,0Hz, 3H), 3,37-3,44(m, 3H), 3,72(t, J = 5,0Hz, 2H), 4,05(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,14(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,25-4,35(m, 2H), 7,31(m, 1H), 7,56-7,59(m, 2H), 7,70-7,73(m, 2H), 7,84(s, 1H).
183		1,10(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,42(d, J = 7,0Hz, 3H), 3,31-3,43(m, 3H), 3,74(t, J = 5,0Hz, 2H), 4,05(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,14(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,28-4,40(m, 2H), 5,54(brs, 1H), 7,18(brs, 1H), 7,21-7,29(m, 3H), 7,39(m, 1H), 7,49(s, 1H).

Tabela 30-1

Exemplo	fórmula estrutural	$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$ δ
184		1,10(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,42(d, J = 7,0Hz, 3H), 2,42(s, 3H), 3,31-3,42(m, 3H), 3,73(t, J = 5,0Hz, 2H), 4,05(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,13(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,26-4,38(m, 2H), 5,56(brs, 1H), 7,24(brs, 1H), 7,26-7,30(m, 3H), 7,46-7,50(m, 3H).

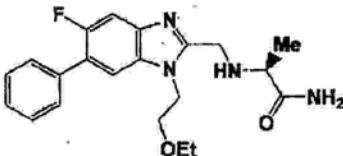
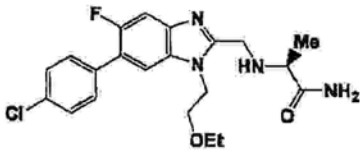
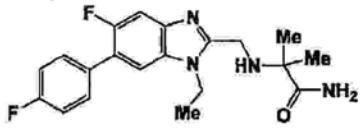
185		1,10(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,42(d, J = 7,0Hz, 3H), 3,31-3,42(m, 3H), 3,73(t, J = 5,0Hz, 2H), 4,05(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,13(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,27-4,39(m, 2H), 5,58(brs, 1H), 7,23(brs, 1H), 7,32(d, J = 6,3Hz, 1H), 7,39(m, 1H), 7,45-7,51(m, 3H), 7,57-7,59(m, 2H).
186		1,10(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,42(d, J = 6,8Hz, 3H), 3,31-3,42(m, 3H), 3,73(t, J = 5,0Hz, 2H), 4,05(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,13(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,27-4,39(m, 2H), 5,36(brs, 1H), 7,20(brs, 1H), 7,29(d, J = 6,6Hz, 1H), 7,42-7,44(m, 3H), 7,48-7,52(m, 2H).
187		1,45(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,48(s, 6H), 3,99(s, 2H), 4,20(q, J = 7,0Hz, 2H), 5,50(brs, 1H), 7,13-7,18(m, 2H), 7,28(d, J = 6,6Hz, 1H), 7,49(d, J = 11,0Hz, 1H), 7,52-7,56(m, 2H).

Tabela 30-2

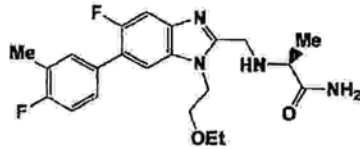
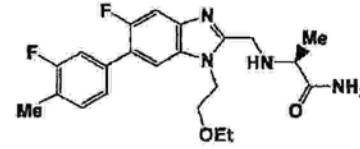
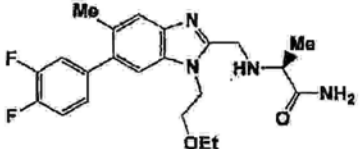
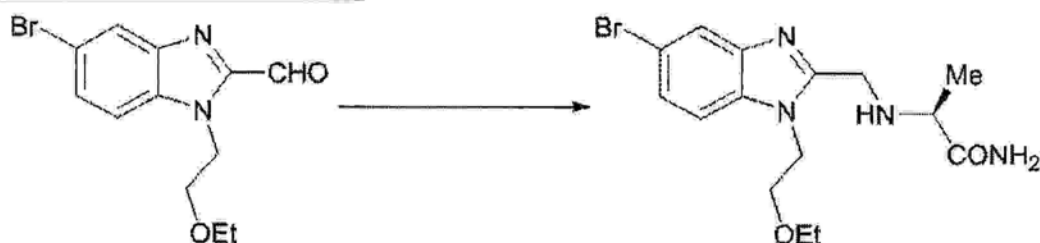
188		1,11(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,42(d, J = 7,0Hz, 3H), 2,35(s, 3H), 3,30-3,43(m, 3H), 3,73(t, J = 5,0Hz, 2H), 4,05(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,14(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,27-4,39(m, 2H), 5,35(brs, 1H), 7,09(t, J = 8,8Hz, 1H), 7,23(brs, 1H), 7,34-7,39(m, 3H), 7,48(d, J = 10,8Hz, 1H).
-----	---	---

Tabela 31

Exemplo	fórmula estrutural	$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$ δ
189		1,10(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,42(d, J = 6,8Hz, 3H), 2,34(s, 3H), 3,31-3,42(m, 3H), 3,73(t, J = 5,0Hz, 2H), 4,05(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,13(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,28-4,40(m, 2H), 5,42(brs, 1H), 7,22-7,31(m, 5H), 7,49(d, J = 10,7Hz, 1H).

190		1,09(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,41(d, J = 6,8Hz, 3H), 2,33(s, 3H), 3,31-3,41(m, 3H), 3,71(t, J = 5,0Hz, 2H), 4,05(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,13(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,24-4,36(m, 2H), 5,41(brs, 1H), 7,07-7,26(m, 5H), 7,60(s, 1H).
-----	---	---

Exemplo de Referência 55:

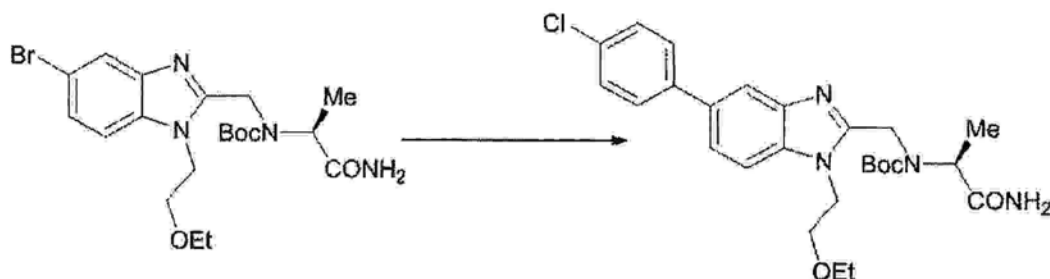
A uma solução do composto (1,4 g, 5,0 mmols) obtido da mesma maneira que nos Exemplos de Referência 9 e 10 a partir de 2-fluoro-5-bromo-nitrobenzeno em tetra-hidrofurano (30 mL) foram adicionados sulfato de sódio anidro (3,8 g, 26,8 mmols), trietilamina (2,1 mL, 15,4 mmols) e cloridrato de (L)-alaninamida (1,9 g, 15,2 mmols), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. Cianoboroidreto de sódio (0,33 g, 5,2 mmols) foi adicionado à mistura reacional, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por uma noite. A mistura reacional foi despejada em uma solução aquosa saturada de carbonato ácido de sódio, e a mistura foi extraída com clorofórmio. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, seca sobre sulfato de sódio, e concentrada. O resíduo foi purificado por uma coluna de sílica-gel (diclorometano:metanol=99:1 - 95:5) para dar o produto desejado (0,89 g, 51%).

Exemplo de Referência 56:

A uma solução do composto (0,48 g, 1,3 mmol) obtido no Exemplo de Referência 55 em dicloroetano (10 mL) foram adicionados bicarbonato de di-ter-butila (1,4 g, 6,5 mmols) e di-isopropiletilamina (0,33 mL, 1,95

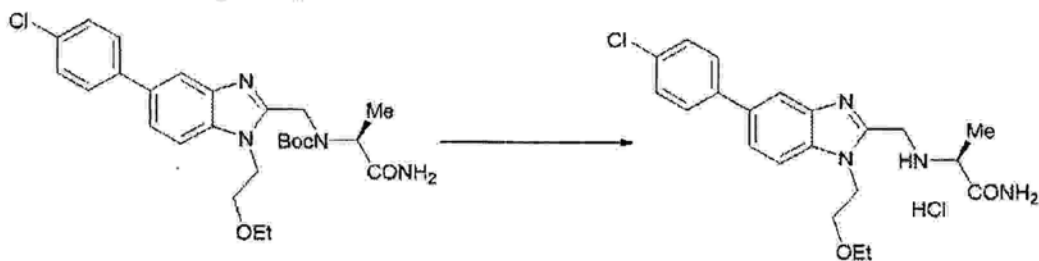
mmol), e a mistura foi agitada a 80°C por 14 horas. Diclorometano foi adicionado à mistura reacional, e a mistura foi lavada com água e salmoura saturada. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, e concentrada. O resíduo foi purificado por uma coluna de sílica-gel (diclorometano:metanol=99:1 - 97:3) para dar o produto desejado (500 mg, 82%).

Exemplo de Referência 57:



A uma solução (3:1, 4 mL) do composto (50 mg, 0,11 mmol) obtido no Exemplo de Referência 56 em acetonitrila aquosa foram adicionados ácido 4-clorofenilborânico (34 mg, 0,22 mmol), uma solução aquosa de carbonato ácido de sódio a 3 mol/L (90 µl) e tetrakis(trifenilfosfina)paládio (13 mg, 0,00112 mmol), e a mistura foi agitada a 85°C por 5 horas em uma atmosfera de argônio. A mistura reacional foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado. Acetato de etila e uma solução aquosa saturada de carbonato ácido de sódio foram adicionados para dividir o resíduo. A camada orgânica foi lavada com água, seca e concentrada. O resíduo foi purificado por uma coluna de sílica-gel (acetato de etila apenas) para dar o produto desejado (48 mg, 90%).

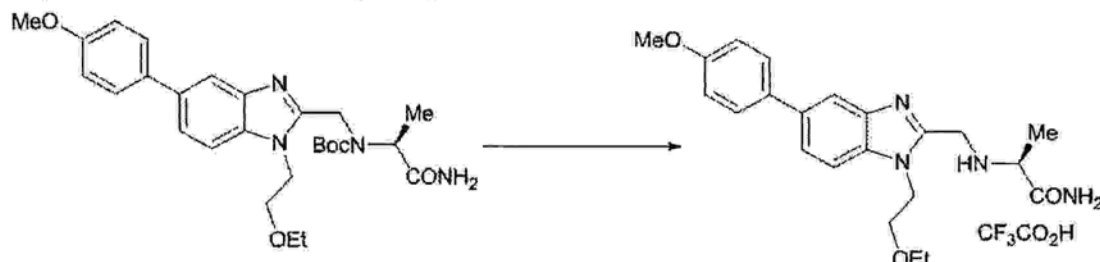
Exemplo 191: cloridrato de N²-{[5-(4-clorofenil)-1-(2-etoxietil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida



Uma solução (3 mL) do composto (48 mg, 0,10 mmol) obtido no Exemplo de Referência 57 em ácido clorídrico-dioxano foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura reacional foi concentrada, e o pó resul-

tante foi lavado com éter dietílico para dar o produto desejado (25 mg, 76%).

Exemplo 192: trifluoracetato de N²-[1-(2-etoxietil)-5-(4-metoxifenil)-1H-benzimidazol-2-il]metil]-L-alaninamida



A uma solução (3 mL) do composto (62 mg, 0,13 mmol) obtido no Exemplo de Referência mencionado acima em diclorometano foi adicionado ácido trifluoracético (0,3 mL) com resfriamento com gelo. A mistura foi deixada esquentar até a temperatura ambiente e foi agitada por 1 hora. A mistura reacional foi concentrada e recristalizada a partir de éter dietílico para dar o produto desejado (48 mg, 76%).

Exemplo 193 a 208:

Os compostos mostrados na tabela 32 foram preparados de acordo com os métodos descritos nos Exemplos de Referência e Exemplos mencionados acima ou por métodos análogos aos mesmos.

Os compostos foram identificados pelo espectro de LC/MS e pelo tempo de retenção de acordo com qualquer um dos métodos a seguir.

condições de análise 1

instrumento de detecção: LCMS/MS API2000 (produzido por Applied Biosystems)

coluna: Phenomenex Gemini C18 4,6X50 mm, 5 µm

comprimento de onda de detecção: 220 nm, 260 nm

taxa de fluxo: 1,2 mL/min

composição do solvente de eluição: SOLUÇÃO A: 0,05% de solução aquosa de TFA, 0,05% de solução aquosa de HCOOH ou solução aquosa de acetato de amônio a 10 mM, SOLUÇÃO B: gradiente de acetonitrila: 0-0,01 min B 10%, 0,01-1,50 min B 10% a 30%, 1,50-3,00 min B 30% a 90%, 3,00-4,00 min B 90%, 4,00-5,00 min B 90% a 10%

condições de análise 2

instrumento de detecção: LCMS/MS API2000 (produzido por Applied Biosystems)

coluna: Phenomenex Gemini C18 4,6X50 mm, 5 μ m

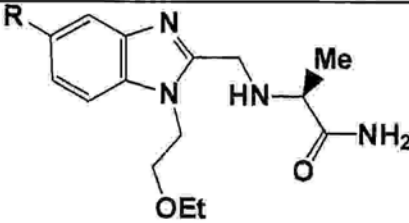
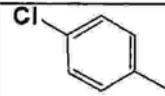
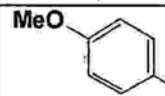
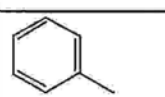
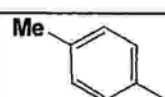
comprimento de onda de detecção: 220 nm, 260 nm

5

taxa de fluxo: 1 mL/min

composição do solvente de eluição: SOLUÇÃO A: 0,05% de solução aquosa de TFA, 0,05% de solução aquosa de HCOOH ou solução aquosa de acetato de amônio a 10 mM, SOLUÇÃO B: gradiente de acetonitrila: 0-0,01 min B 5%, 0,01-1,00 min B 5%, 1,00-7,00 min B 5% a 50%, 7,00-10,00 min B 50% a 90%, 10,00-11,00 min B 90%, 11,00-12,00 min B 90% a 5%

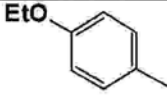
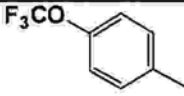
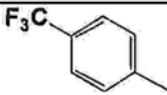
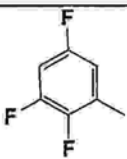
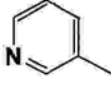
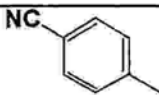
Tabela 32-1

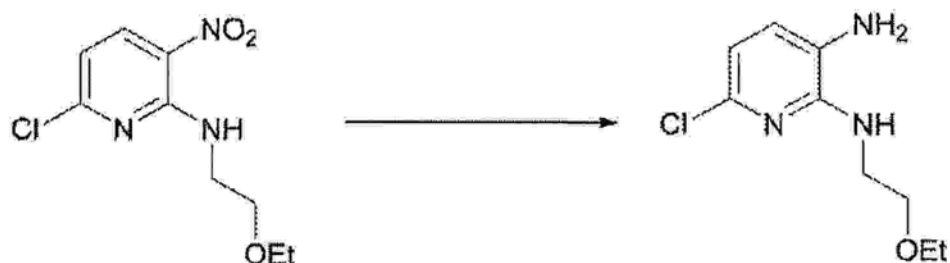
						
Exem- plo	R	sal	peso mo- lecular	m/e	tempo de retenção	condições de análise
191		HCl	400,1666	401,4	2,74	condições de análise 1 MeCN-TFA
192		CF ₃ CO ₂ H	396,2161	397,4	2,61	condições de análise 1 MeCN-TFA
193		HCl	366,2056	367,4	3,86	condições de análise 1 MeCN-TFA
194		CF ₃ CO ₂ H	380,2212	381,4	6,29	condições de análise 2 MeCN-TFA

Exem- plo	R	sal	peso mo- lecular	m/e	tempo de retenção	condições de análise
195		HCl	394,2369	395,4	2,77	condições de análise 1 MeCN-TFA
196		HCl	408,2525	409,4	2,84	condições de análise 1 MeCN-TFA
197		HCl	384,1962	385,2	5,94	condições de análise 2 MeCN-TFA
198		HCl	384,1962	385,2	5,94	condições de análise 2 MeCN-TFA

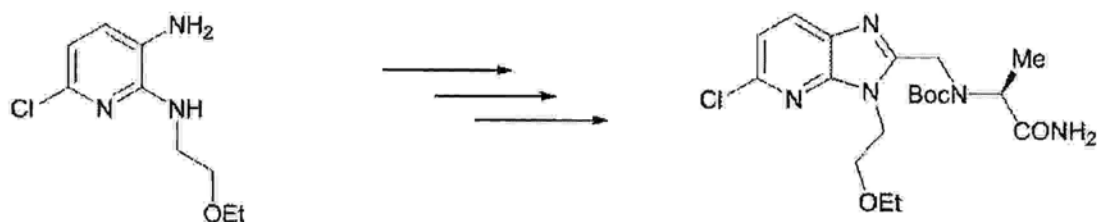
Tabela 32-2

199		HCl	402,1867	403,2	6,1	condições de análise 2 MeCN-TFA
200		CF ₃ CO ₂ H	402,1867	403,4	2,75	condições de análise 1 MeCN-TFA

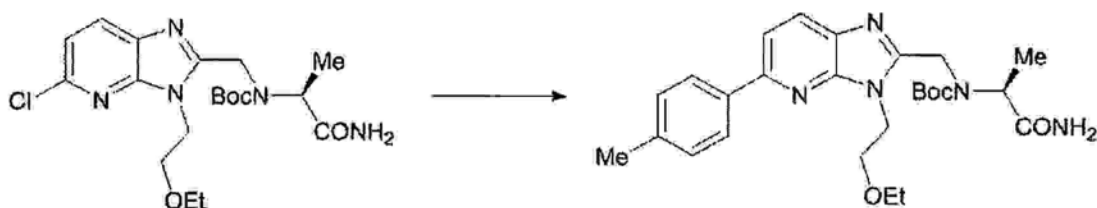
201		HCl	420,1773	421,4	2,76	condições de análise 1 MeCN-TFA
202		HCl	420,1773	421,2	6,25	condições de análise 2 MeCN-TFA
203		HCl	410,2318	411,4	2,7	condições de análise 1 MeCN-TFA
204		CF ₃ CO ₂ H	450,1879	451,2	2,78	condições de análise 1 MeCN-TFA
205		CF ₃ CO ₂ H	434,193	435,4	2,79	condições de análise 1 MeCN-TFA
206		HCl	420,1773	421,2	2,71	condições de análise 1 MeCN-TFA
207		HCl	367,2008	368,6	5,99	condições de análise 2 MeCN-TFA
208		HCl	391,2008	392,2	5,63	condições de análise 2 MeCN-TFA

Exemplo de Referência 58:

A uma solução (25 mL) de ferro (3,7 g, 66 mmols) e cloreto de amônio (1,04 g, 19 mmols) em um solvente misto (3:2:1) de tetra-hidrofurano-metanol-água foi adicionada em gotas uma solução (25 mL) do composto (1,7 g, 6,9 mmols) obtido no Exemplo de Referência 18 em um solvente misto (3:2:1) de tetra-hidrofurano-metanol-água a 70°C. Depois de 1,5 hora, a mistura foi deixada esfriar para a temperatura ambiente, e a mistura reacional foi filtrada através de celite. O filtrado foi concentrado, água foi adicionada ao mesmo, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, seca e concentrada para dar o produto desejado (1,32 g, 89%). O produto foi usado na reação seguinte sem purificação.

Exemplo de Referência 59:

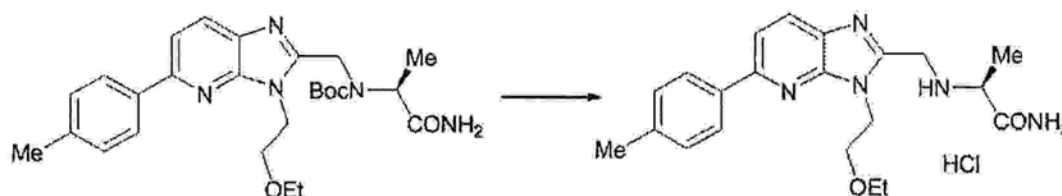
O produto desejado foi obtido da mesma maneira que nos Exemplos de Referência 4, 5, 55 e 56.

Exemplo de Referência 60:

A uma solução do composto (60 mg, 0,14 mmol) obtido no Exemplo de Referência 59 e ácido 4-metilfenilborônico (38 mg, 0,28 mmol) em

n-butanol (2 mL) foram adicionados fosfato de potássio (60 mg, 0,28 mmol), acetato de paládio (3,2 mg, 0,014 mmol) e S-fos (11,6 mg, 0,0038 mmol) e a mistura foi agitada a 100°C por 14 horas em uma atmosfera de argônio. Depois de esfriar, a mistura reacional foi filtrada através de celite, e lavada com metanol. O filtrado foi concentrado, acetato de etila foi adicionado ao mesmo, e a mistura foi lavada uma solução aquosa saturada de carbonato ácido de sódio e salmoura saturada, seca e concentrada. O resíduo foi purificado por uma coluna de sílica-gel (acetato de etila:hexano=65:35) para dar o produto desejado (43 mg, 52%).

Exemplo 209: cloridrato de N²-[[3-(2-etoxietil)-5-(4-metilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metil]-L-alaninamida



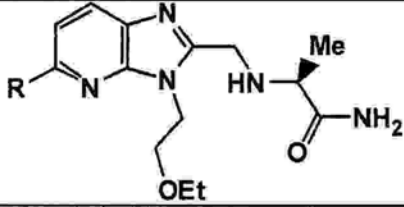
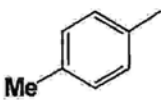
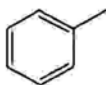
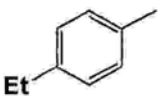
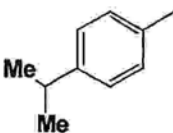
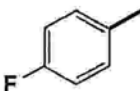
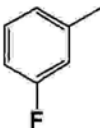
A uma solução do composto (34 mg) obtido no Exemplo de Referência 60 em dioxano (1 mL) foram adicionados 4 mol/L de ácido clorídrico-dioxano (2 mL) com resfriamento com gelo. A mistura foi deixada esquentar até a temperatura ambiente, e agitada por 10 horas. A mistura reacional foi concentrada, e o pó resultante foi lavado com éter dietílico para dar o produto desejado (28 mg, 95%).

Exemplos 210 - 226:

Os compostos mostrados na tabela 33 foram preparados de acordo com os métodos descritos nos Exemplos de Referência e Exemplos mencionados acima ou por métodos análogos aos mesmos.

Os compostos foram identificados pelo espectro de LC/MS e pelo tempo de retenção em condições semelhantes àsquelas descritas acima.

Tabela 33-1

						
Exem- xem- plo	R	sal	peso mo- lecular	m/e	tempo de retenção	condições de análise
209		HCl	381,2165	382,3	6,15	condições de análise 2 MeCN-TFA
210		HCl	367,2008	368,5	3,04	condições de análise 1 MeCN- NH ₄ OAc
211		HCl	395,2321	396,4	2,79	condições de análise 1 MeCN-TFA
212		HCl	409,2478	410,2	2,86	condições de análise 1 MeCN-TFA
213		HCl	385,1914	386,4	3,12	condições de análise 1 MeCN- NH ₄ OAc
214		HCl	385,1914	386,2	2,63	condições de análise 1 MeCN-TFA

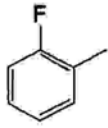
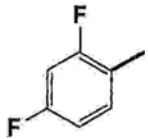
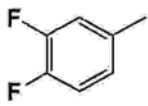
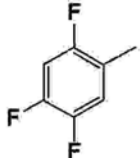
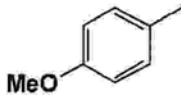
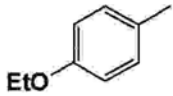
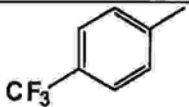
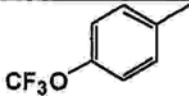
215		HCl	385,1914	386,2	2,63	condições de análise 1 MeCN-TFA
-----	---	-----	----------	-------	------	---------------------------------------

Tabela 33-2

216		HCl	403,182	404,2	2,6	condições de análise 1 MeCN-TFA
217		HCl	403,182	404,4	2,71	condições de análise 1 MeCN-TFA
218		HCl	421,1726	422,2	2,71	condições de análise 1 MeCN-TFA
219		HCl	421,1726	422,1	6,25	condições de análise 2 MeCN-TFA
220		HCl	397,2114	398,2	2,67	condições de análise 1 MeCN-TFA
221		HCl	411,227	412,4	6,22	condições de análise 2 MeCN-TFA
222		HCl	435,1882	436,6	2,79	condições de análise 1 MeCN-TFA
223		HCl	451,1831	452,2	6,85	condições de análise 2 MeCN-TFA

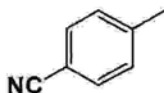
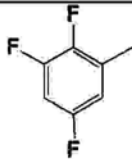
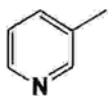
224		HCl	392,1961	393,4	2,61	condições de análise 1 MeCN-TFA
-----	---	-----	----------	-------	------	------------------------------------

Tabela 33-3

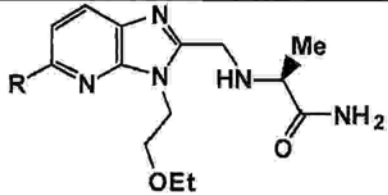
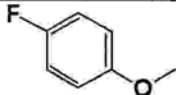
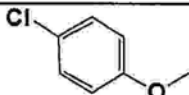
225		HCl	421,1726	422	2,65	condições de análise 1 MeCN-TFA
226		HCl	368,1961	369,6	5,34	condições de análise 2 MeCN-TFA

Exemplo 227 a 237:

Os compostos dos Exemplos 227 a 237 mostrados na tabela 34 e na tabela 35 foram preparados da mesma maneira que nos Exemplos de Referência 18 a 20 e no Exemplo 79.

Os compostos foram identificados pelo espectro de LC/MS e pelo tempo de retenção em condições semelhantes àsquelas descritas acima.

Tabela 34

					
Exem- xem- plo	R	peso mole- cular	m/e	tempo de retenção	condições de aná- lise
227		401,1863	402	2,64	condições de análise 1 MeCN-TFA
228		417,1568	418	2,72	condições de análise 1 MeCN-TFA

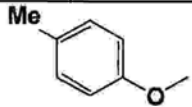
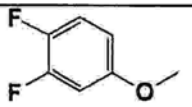
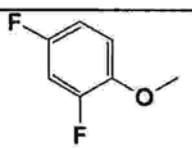
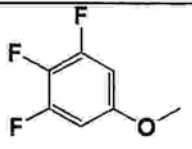
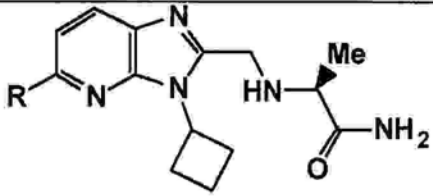
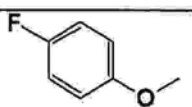
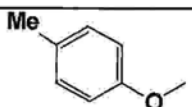
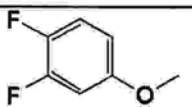
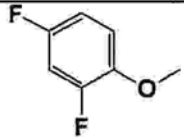
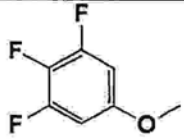
229		397,2114	398,2	2,67	condições de análise 1 MeCN-TFA
230		419,1769	420,2	2,68	condições de análise 1 MeCN-TFA
231		419,1769	420,2	2,67	condições de análise 1 MeCN-TFA
232		437,1675	438	2,68	condições de análise 1 MeCN-TFA

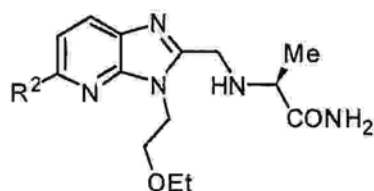
Tabela 35

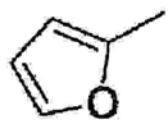
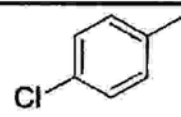
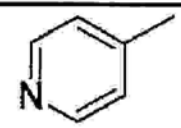
					
Exem- xem- plo	R	peso mole- cular	m/e	tempo de retenção	condições de aná- lise
233		383,1758	384,2	2,71	condições de análise 1 MeCN-TFA
234		379,2008	380,4	2,78	condições de análise 1 MeCN-TFA
235		401,1663	402,2	2,71	condições de análise 1 MeCN-TFA

236		401,1663	402,2	2,72	condições de análise 1 MeCN-TFA
237		419,1569	419,9	2,75	condições de análise 1 MeCN-TFA

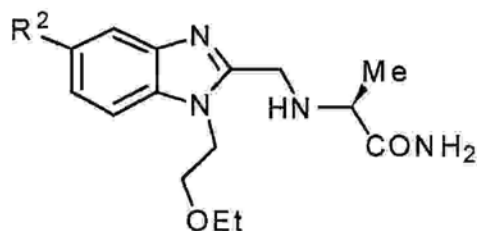
Os compostos mostrados nas tabelas 36 a 38 podem ser preparados de acordo com os métodos descritos nos Exemplos de Referência e Exemplos mencionados acima ou por métodos análogos aos mesmos.

Tabela 36



Nº	R ²	Nº	R ²	Nº	R ²
1		2		3	

5 Tabela 37



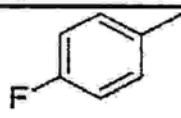
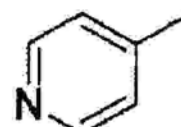
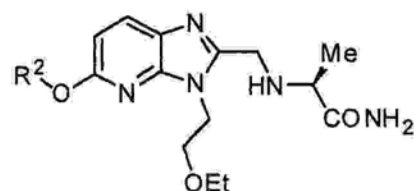
Nº	R ²	Nº	R ²	Nº	R ²
4		5		6	

Tabela 38



Nº	R ²	Nº	R ²	Nº	R ²
7		12		17	
8		13		18	
9		14		19	
10		15		20	
11		16		21	

Exemplo Experimental 1

experiência de inibição do canal de Na resistente a TTX em uma célula expressando o gene SNS humano

- 5 Uma célula expressando o gene SNS humano é obtida incorporando-se o gene SNS humano em uma célula de ovário de hamster chinês (CHO-K1) e deixando-se ocorrer uma expressão estável. Como a célula CHO-K1 não possui inerentemente um componente canal de Na resistente a TTX, o componente canal de Na resistente a TTX de células expressando o
- 10 gene SNS humano é SNS e o composto da presente invenção é considera-

do um inibidor de SNS.

1) construção de célula expressando SNS humano e confirmação da expressão da função SNS

A subunidade α do gene SNS humano de comprimento integral
 5 foi incorporada em um plasmídeo de expressão (pcDNA3,1Zeo(+)) contendo um gene de resistência à zeocina, e o gene da cadeia leve de anexina II de comprimento integral foi introduzido em um plasmídeo de expressão (pcDNA3,1 (+)) contendo um gene de resistência à neomicina. Estes dois genes foram introduzidos simultaneamente na célula CHO-K1 usando-se lipofectamina 2000, cultiva em meio F-12 contendo neomicina e zeocina, e uma célula resistente a ambos os fármacos, a saber, uma célula ancorando ambos os genes, foi selecionada. A cepa resistente aos dois fármacos foi submetida a uma diluição limitada duas vezes, e a célula incorporando o gene SNS foi clonada. SNS transgênico foi confirmado por RT-PCR, um componente resistente a TTX sensível à estimulação do canal de Na foi detectado com o uso de um indicador fluorescente sensível ao potencial de uma membrana, e a expressão funcional de SNS foi confirmada.

2) efeito farmacológico no canal de Na resistente a TTX da célula expressando o gene SNS humano

Usando a célula expressando SNS humano obtido no item 1 mencionado acima, a ação inibitória de SNS do composto da presente invenção foi avaliada. Para ser mais específico, o composto de teste foi adicionado antecipadamente a uma célula expressando SNS humano, veratridina (50 μ M), um estimulante do canal de Na, foi adicionada cerca de 30 minutos mais tarde na presença de TTX (1 μ M), o potencial da membrana foi aumentado via o canal de Na resistente a TTX, e a ação supressora do composto de teste no aumento do potencial da membrana foi avaliada.

3) método de avaliação farmacológica

A taxa de inibição de SNS do composto de teste foi determinada pela seguinte fórmula de cálculo.

Taxa de inibição de SNS (%) = $100 \times [(\text{valor máximo por estimulação com veratridina isolada sem o composto de teste}) - (\text{valor máximo por})]$

estimulação com veratridina isolada com o composto de teste)]/[(valor máximo por estimulação com veratridina isolada sem o composto de teste)- (valor de referência sem estimulação)]

4) resultados do teste

- 5 Os compostos obtidos nos exemplos foram avaliados quanto a uma ação inibitória (taxa de inibição de SNS) no canal de Na resistente a TTX da célula expressando SNS humano. Como resultado, foi observado que o composto da presente invenção mostra uma ação inibitória de SNS. A taxa de inibição de SNS (%) quando a concentração do composto era igual a
- 10 12,5 μ M está mostrada nas tabelas 39 a 47.

Tabela 39

composto	Taxa de inibição de SNS (%)	composto	Taxa de inibição de SNS (%)
Exemplo 1	45,8	Exemplo 16	96,2
Exemplo 2	8,4	Exemplo 17	89,3
Exemplo 3	12,9	Exemplo 18	14,2
Exemplo 4	66,8	Exemplo 19	100
Exemplo 5	59,3	Exemplo 20	7,2
Exemplo 6	77,8	Exemplo 21	100
Exemplo 7	83,1	Exemplo 22	16,4
Exemplo 8	90,4	Exemplo 23	0,8
Exemplo 9	28,9	Exemplo 24	5,8
Exemplo 10	16,3	Exemplo 25	0,0
Exemplo 11	63,0	Exemplo 26	26,6
Exemplo 12	17,0	Exemplo 27	78,2
Exemplo 13	29,8	Exemplo 28	27,4
Exemplo 14	16,4	Exemplo 29	27,0
Exemplo 15	95,7	Exemplo 30	31,5

Tabela 40

composto	Taxa de inibição de SNS (%)	composto	Taxa de inibição de SNS (%)
Exemplo 31	92,1	Exemplo 46	95,5
Exemplo 32	91,2	Exemplo 47	86,6
Exemplo 33	32,9	Exemplo 48	96,7
Exemplo 34	6,7	Exemplo 49	94,8
Exemplo 35	10,8	Exemplo 50	86,8
Exemplo 36	0,4	Exemplo 51	90,5
Exemplo 37	42,3	Exemplo 52	89,7
Exemplo 38	48,8	Exemplo 53	94,0
Exemplo 39	48,8	Exemplo 54	95,7
Exemplo 40	95,8	Exemplo 55	89,4
Exemplo 41	99,7	Exemplo 56	82,2
Exemplo 42	76,7	Exemplo 57	87,6
Exemplo 43	61,0	Exemplo 58	71,2
Exemplo 44	84,9	Exemplo 59	54,8
Exemplo 45	40,6	Exemplo 60	75,7

Tabela 41

composto	Taxa de inibição de SNS (%)	composto	Taxa de inibição de SNS (%)
Exemplo 61	26,1	Exemplo 76	18,8
Exemplo 62	93,8	Exemplo 77	16,0
Exemplo 63	9,2	Exemplo 78	22,2
Exemplo 64	82,7	Exemplo 79	3,5
Exemplo 65	47,8	Exemplo 80	2,5
Exemplo 66	16,8	Exemplo 81	69,1
Exemplo 67	30,8	Exemplo 82	30,7

Exemplo 68	16,0	Exemplo 83	0,0
Exemplo 69	22,3	Exemplo 84	76,8
Exemplo 70	11,2	Exemplo 85	24,9
Exemplo 71	73,7	Exemplo 86	8,3
Exemplo 72	7,3	Exemplo 87	90,1
Exemplo 73	8,0	Exemplo 88	83,5
Exemplo 74	58,2	Exemplo 89	83,0
Exemplo 75	0,0	Exemplo 90	96,1

Tabela 42

composto	Taxa de inibição de SNS (%)	composto	Taxa de inibição de SNS (%)
Exemplo 91	76,4	Exemplo 100	72,1
Exemplo 92	66,7	Exemplo 101	85,2
Exemplo 93	82,1	Exemplo 102	96,3
Exemplo 94	63,9	Exemplo 103	87,9
Exemplo 95	26,8	Exemplo 104	83,6
Exemplo 96	84,8	Exemplo 105	75,1
Exemplo 97	82,4	Exemplo 106	86,4
Exemplo 98	69,8	Exemplo 107	83,7
Exemplo 99	65,4	Exemplo 108	85,3

Tabela 43

composto	Taxa de inibição de SNS (%)	composto	Taxa de inibição de SNS (%)
Exemplo 109	89,3	Exemplo 124	87,8
Exemplo 110	9,8	Exemplo 125	95,9
Exemplo 111	88,4	Exemplo 126	56,9
Exemplo 112	0	Exemplo 127	93,9
Exemplo 113	64,7	Exemplo 128	85

Exemplo 114	6,5	Exemplo 129	90,3
Exemplo 115	3,5	Exemplo 130	42,1
Exemplo 116	33,2	Exemplo 131	55,9
Exemplo 117	78,8	Exemplo 132	86,4
Exemplo 118	64,5	Exemplo 133	91,7
Exemplo 119	87,2	Exemplo 134	95,7
Exemplo 120	92,4	Exemplo 135	57,8
Exemplo 121	94,3	Exemplo 136	28,7
Exemplo 122	100	Exemplo 137	90,7
Exemplo 123	96,8	Exemplo 138	93,1

Tabela 44

composto	Taxa de inibição de SNS (%)	composto	Taxa de inibição de SNS (%)
Exemplo 139	96	Exemplo 154	11,2
Exemplo 140	97,5	Exemplo 155	86,1
Exemplo 141	90,3	Exemplo 156	71,2
Exemplo 142	47,9	Exemplo 157	89,9
Exemplo 143	27,7	Exemplo 158	86,1
Exemplo 144	6,1	Exemplo 159	96,1
Exemplo 145	1,3	Exemplo 160	97
Exemplo 146	19,7	Exemplo 161	76,2
Exemplo 147	23,5	Exemplo 162	67,3
Exemplo 148	17	Exemplo 163	36,5
Exemplo 149	30,6	Exemplo 164	3,7
Exemplo 150	45,6	Exemplo 165	100
Exemplo 151	26,6	Exemplo 166	62,7
Exemplo 152	8,9	Exemplo 167	82,8
Exemplo 153	28,5	Exemplo 168	20,2

Tabela 45

composto	Taxa de inibição de SNS (%)	composto	Taxa de inibição de SNS (%)
Exemplo 169	68,1	Exemplo 184	87,9
Exemplo 170	14,2	Exemplo 185	64,6
Exemplo 171	38,3	Exemplo 186	55,6
Exemplo 172	50,9	Exemplo 187	53,3
Exemplo 173	27,1	Exemplo 188	87
Exemplo 174	33,4	Exemplo 189	97,7
Exemplo 175	5,9	Exemplo 190	34,3
Exemplo 176	68,8	Exemplo 191	23,3
Exemplo 177	22,5	Exemplo 192	11,9
Exemplo 178	16	Exemplo 193	22,3
Exemplo 179	67,4	Exemplo 194	19,7
Exemplo 180	4,5	Exemplo 195	20,1
Exemplo 181	0	Exemplo 196	23
Exemplo 182	0	Exemplo 197	9,3
Exemplo 183	72,3	Exemplo 198	10,2

Tabela 46

composto	Taxa de inibição de SNS (%)	composto	Taxa de inibição de SNS (%)
Exemplo 199	14,7	Exemplo 214	0,2
Exemplo 200	22,4	Exemplo 215	12,4
Exemplo 201	11,1	Exemplo 216	0,7
Exemplo 202	26	Exemplo 217	3,2
Exemplo 203	18,4	Exemplo 218	12,5
Exemplo 204	0	Exemplo 219	9,7
Exemplo 205	24,2	Exemplo 220	12,2

Exemplo 206	14,5	Exemplo 221	22
Exemplo 207	7	Exemplo 222	10,1
Exemplo 208	0	Exemplo 223	0
Exemplo 209	6,5	Exemplo 224	0
Exemplo 210	2,1	Exemplo 225	25,1
Exemplo 211	9,5	Exemplo 226	14
Exemplo 212	20,6	Exemplo 227	20,4
Exemplo 213	8,1	Exemplo 228	31

Tabela 47

composto	Taxa de inibição de SNS (%)
Exemplo 229	10,1
Exemplo 230	33,2
Exemplo 231	17,9
Exemplo 232	16,1
Exemplo 233	49,9
Exemplo 234	94,3
Exemplo 235	100
Exemplo 236	71
Exemplo 237	100

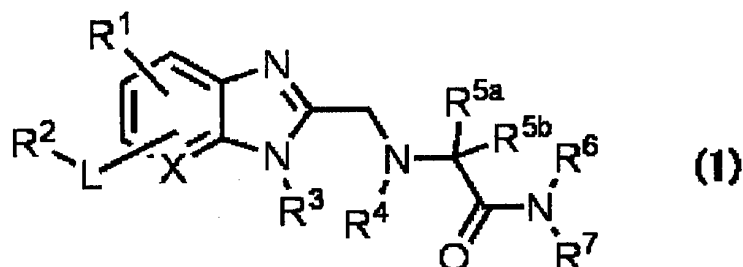
Aplicabilidade Industrial

- O novo composto heterocíclico bicíclico da presente invenção pode ser usado como um fármaco superior para o tratamento ou a profilaxia de patologias nas quais SNS está envolvido, especificamente, doenças tais como dor neuropática, dor nociceptiva, disúria, esclerose múltipla, e similares.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula

(1):



em que

5 R^1 é um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila tendo 1 a 6 átomos de carbono, um grupo haloalquila tendo 1 a 6 átomos de carbono, um grupo alcóxi tendo 1 a 6 átomos de carbono ou um grupo haloalcóxi tendo 1 a 6 átomos de carbono (R^1 pode substituir o anel benzeno ou o anel piridina em qualquer posição substituível no mesmo),

10 L é uma ligação simples, -O- ou -CH₂O- (L pode substituir o anel benzeno ou o anel piridina em qualquer posição substituível no mesmo),

R^2 é um grupo arila de 6 a 10 membros substituído ou não substituído, ou um grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 membros substituído ou não substituído,

15 X é um átomo de carbono ou um átomo de nitrogênio,

R^3 é um grupo alquila substituído ou não substituído tendo 1 a 6 átomos de carbono, um grupo alquenila substituído ou não substituído tendo 2 a 6 átomos de carbono, um grupo alquinila substituído ou não substituído tendo 2 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquila de 3 a 8 membros substituído ou não substituído, um grupo cicloalquenila de 4 a 8 membros substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 membros substituído ou não substituído, ou um grupo heterocíclico alifático insaturado de 5 a 10 membros substituído ou não substituído,

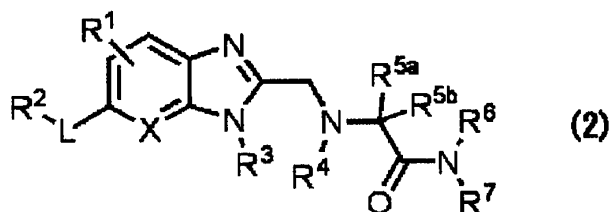
20 R^4 é um átomo de hidrogênio, um grupo alquila substituído ou não substituído tendo 1 a 6 átomos de carbono, ou um grupo cicloalquila de 3 a 8 membros substituído ou não substituído,

R^{5a} e R^{5b} são cada um independentemente um átomo de hidrogênio, ou um grupo alquila substituído ou não substituído tendo 1 a 6 átomos de carbono, ou R^4 e R^{5a} são opcionalmente ligados para formar, junto com o átomo de nitrogênio ao qual R^4 está ligado, um heterociclo alifático saturado de 4 a 8 membros contendo nitrogênio (neste caso, R^{5b} é um átomo de hidrogênio),

R^6 e R^7 são cada um independentemente um átomo de hidrogênio, um grupo alquila substituído ou não substituído tendo 1 a 6 átomos de carbono, um grupo haloalquila tendo 1 a 6 átomos de carbono, um grupo alquenila substituído ou não substituído tendo 2 a 6 átomos de carbono, um grupo alquinila substituído ou não substituído tendo 2 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquila de 3 a 8 membros substituído ou não substituído, um grupo cicloalquenila de 4 a 8 membros substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 membros substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico alifático insaturado de 5 a 10 membros substituído ou não substituído, um grupo arila de 6 a 10 membros substituído ou não substituído, ou um grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 membros substituído ou não substituído, ou R^6 e R^7 são opcionalmente ligados para formar, junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo alifático saturado de 4 a 8 membros contendo nitrogênio substituído ou não substituído, ou um heterociclo alifático insaturado de 5 a 10 membros contendo nitrogênio substituído ou não substituído (o heterociclo alifático saturado ou insaturado contendo nitrogênio contém 0 a 2 átomos de oxigênio, 0 a 2 átomos de enxofre e 1 a 3 átomos de nitrogênio),

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (2):



em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} , R^{5b} , R^6 , R^7 , L e X são como definido na reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que R^2 é um grupo fenila substituído ou não substituído, ou
5 um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que R^3 é um grupo alquila substituído ou não substituído tendo 1 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquila de 3 a 8 membros substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 membros substituído ou não substituído, ou um grupo heterocíclico alifático insaturado de 5 a 10 membros substituído ou não substituído, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.
10

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que R^6 e R^7 são cada um independentemente um átomo de hidrogênio, um grupo alquila substituído ou não substituído tendo 1 a 6 átomos de carbono, um grupo haloalquila tendo 1 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquila de 3 a 8 membros substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 membros substituído ou não substituído, ou um grupo heterocíclico alifático insaturado de 5 a 10 membros substituído ou não substituído, ou R^6 e R^7 são opcionalmente ligados para formar, junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo alifático saturado de 4 a 8 membros contendo nitrogênio substituído ou não substituído, ou um heterociclo alifático insaturado de 5 a 10 membros contendo nitrogênio substituído ou não substituído (o heterociclo alifático saturado ou insaturado contendo nitrogênio contém 0 a 2 átomos de oxigênio, 0 a 2 átomos de enxofre e 1 a 3 átomos de nitrogênio), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.
15
20
25

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que R^4 é um átomo de hidrogênio, ou um grupo alquila substituído ou não substituído tendo 1 a 6 átomos de carbono, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.
30

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1

a 6, caracterizado pelo fato de que R^{5a} e R^{5b} são cada um independentemente um átomo de hidrogênio, ou um grupo alquila substituído ou não substituído tendo 1 a 6 átomos de carbono, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

5 8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que X é um átomo de carbono, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que R^1 é um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

10 10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que L é -O-, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que é:

N^2 -{[1-(2-etoxietil)-6-(4-fluorofenóxi)-1H-benzimidazol-2-il]metil}glicinamida,

N^2 -{[1-(2-etoxietil)-6-(4-fluorofenóxi)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-2-metilalaninamida,

N^2 -{[1-ciclopropil-6-(4-fluorofenóxi)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-

20 alaninamida,

N^2 -{[1-ciclobutil-6-(4-fluorofenóxi)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,

N^2 -{[6-(4-clorofenóxi)-1-(2-etoxietil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,

N^2 -{[6-(4-fluorofenóxi)-1-(2-hidróxi-2-metilpropil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-

25 L-alaninamida,

N^2 -{[1-(2-etoxietil)-6-(4-fluorofenóxi)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,

N^2 -{[6-(4-fluorofenóxi)-1-(3-metoxipropil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,

30 N^2 -{[6-(2-cloro-4-fluorofenóxi)-1-(2-etoxietil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,

N^2 -{[1-etil-6-(4-metilfenóxi)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,

N^2 -{[6-(2,4-difluorofenóxi)-1-(2-hidróxi-2-metilpropil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,

N^2 -{[1-(2-etoxietil)-5-fluoro-6-(4-fluorofenil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,

5 N^2 -{[1-etil-5-fluoro-6-(4-fluorofenil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,

N^2 -{[1-(3-metoxipropil)-6-(4-metilfenóxi)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,

N^2 -{[6-(4-metilfenóxi)-1-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,

10 N^2 -{[5-cloro-1-(2-etoxietil)-6-(4-fluorofenil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida, ou

N^2 -{[5-cloro-6-(3,4-difluorofenil)-1-(2-etoxietil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

15 12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que é N^2 -{[1-(2-etoxietil)-6-(4-fluorofenóxi)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-2-metilalaninamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

20 13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que é N^2 -{[6-(2-cloro-4-fluorofenóxi)-1-(2-etoxietil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

25 14. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que é N^2 -{[1-etil-6-(4-metilfenóxi)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

30 15. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que é N^2 -{[1-(3-metoxipropil)-6-(4-metilfenóxi)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

16. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que é N^2 -{[6-(4-metilfenóxi)-1-(tetra-hidro-

2H-piran-4-il)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

- 5 17. Medicamento para o tratamento ou a profilaxia de dor neuropática, dor nociceptiva, disúria ou esclerose múltipla, caracterizado pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo como um ingrediente ativo.

- 10 18. Inibidor de SNS, caracterizado pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo como um ingrediente ativo.

19. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e um veículo farmacêuticamente aceitável.

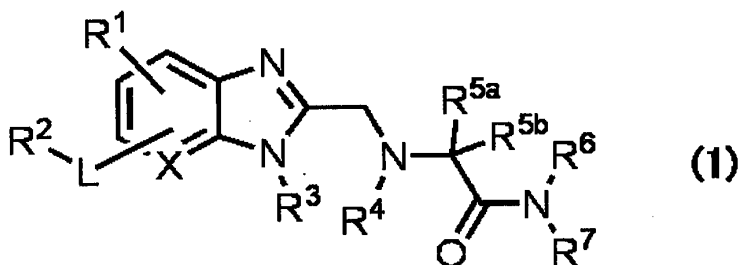
- 15 20. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é na preparação de um medicamento, um inibidor de SNS e/ou uma composição farmacêutica.

RESUMO

Patente de Invenção: "COMPOSTO HETEROCÍCLICO BICÍCLICO, MEDICAMENTO, INIBIDOR DE SNS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DO REFERIDO COMPOSTO".

5 A presente invenção refere-se a um fármaco para o tratamento ou a profilaxia de patologias em geral nas quais SNS está envolvido, especificamente doenças tais como dor neuropática, dor nociceptiva, disúria, esclerose múltipla, entre outras.

10 A presente invenção oferece um composto representado pela fórmula (1)



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R¹ é um átomo de hidrogênio entre outros, L é uma ligação simples, -O- entre outros, R² é um grupo fenila entre outros, X é um átomo de carbono ou um átomo de nitrogênio, e R³, R⁴, R^{5a}, R^{5b}, R⁶ e R⁷ são cada um independentemente um grupo alquila substituído ou não substituído entre outros.

15