

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

(21) **PI 0712305-1 A2**

(22) Data de Depósito: 11/06/2007  
(43) Data da Publicação: 17/01/2012  
(RPI 2141)



(51) *Int.Cl.:*

C07D 401/06  
A61K 31/4184  
A61K 31/454  
A61P 1/00  
A61P 23/00  
A61P 25/16  
A61P 25/22  
A61P 25/28  
A61P 35/00  
A61P 9/00  
C07D 235/08  
C07D 403/06  
C07D 413/14  
C07D 417/14

(54) **Título:** COMPOSTO, USO DO MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODOS PARA A TERAPIA DE DISTÚRBIOS GASTROINTESTINAIS FUNCIONAIS E DA SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL EM UM ANIMAL DE SANGUE QUENTE E PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO

(57) **Resumo:** COMPOSTO, USO DO MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODOS PARA A TERAPIA DE DISTÚRBIOS GASTROINTESTINAIS FUNCIONAIS E DA SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL EM UM ANIMAL DE SANGUE QUENTE E PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO compostos da fórmula I ou sais destes farmacêuticamente aceitáveis: em que X, A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são como definidos no relatório descritivo assim como sais e composições farmacêuticas incluindo os compostos são preparados. Eles são úteis em terapia, em particular no controle da dor.

(30) **Prioridade Unionista:** 13/06/2006 US 60/804599

(73) **Titular(es):** Astrazeneca AB

(72) **Inventor(es):** Christopher Walpole, Daniel Page, Hua Yang, Sanjay Srivastava, William Brown, Zhong-Yong Wei

(74) **Procurador(es):** Momsen, Leonardos & CIA.

(86) **Pedido Internacional:** PCT SE2007000562 de 11/06/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/145563de 21/12/2007



“COMPOSTO, USO DO MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODOS PARA A TERAPIA DE DISTÚRBIOS GASTROINTESTINAIS FUNCIONAIS E DA SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL EM UM ANIMAL DE SANGUE QUENTE E PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO”

## FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

### 1. Campo da invenção

A invenção é relacionada a compostos terapêuticos, composições farmacêuticas que contenham estes compostos, processos de fabricação destes e usos destes. Particularmente, a presente invenção está relacionada a compostos que podem ser eficazes no tratamento da dor, câncer, esclerose múltipla, Mal de Parkinson, Coréia de Huntington, Mal de Alzheimer, distúrbios de ansiedade, distúrbios gastrointestinais e/ou distúrbios cardiovasculares.

### 2. Debate da Tecnologia Relevante

O controle da dor tem sido um campo importante de estudo por muitos anos. É bem conhecido que os ligandos do receptor de canabinóide (por exemplo, o receptor CB<sub>1</sub>, receptor CB<sub>2</sub>) incluindo agonistas, antagonistas e agonistas inversos produzem alívio da dor em uma variedade de modelos de animal pela interação com receptores de CB<sub>1</sub> e/ou CB<sub>2</sub>. No geral, os receptores de CB<sub>1</sub> estão localizados predominantemente no sistema nervoso central, ao passo que os receptores CB<sub>2</sub> estão localizados primariamente na periferia e são primariamente restritos às células e tecidos derivados do sistema imune.

Embora os agonistas do receptor de CB<sub>1</sub>, tais como  $\Delta^9$ -tetraidrocanabinol ( $\Delta^9$ -THC) e anadamida, são úteis em modelos anti-nocicepção em animais, eles tendem a exercer efeitos colaterais sobre o CNS indesejáveis, por exemplo, efeitos colaterais psicoativos, o potencial de abuso, dependência e tolerância de medicamento, etc. Estes efeitos colaterais

indesejados são conhecidos serem mediados pelos receptores de CB<sub>1</sub> localizados no CNS. Existem linhas de evidência, entretanto, sugerindo que os agonistas de CB<sub>1</sub> que atuam em sítios periféricos ou com exposição ao CNS limitada podem controlar a dor em seres humanos ou animais com perfil in vivo global muito melhorado.

Portanto, existe uma necessidade quanto a novos ligandos do receptor de CB<sub>1</sub> tais como agonistas que podem ser úteis no controle da dor ou tratamento de outros sintomas ou doenças relacionados com efeitos colaterais ao CNS indesejáveis reduzidos ou mínimos.

## 10 DESCRIÇÃO DAS FORMAS DE REALIZAÇÃO

A presente invenção fornece ligandos do receptor de CB<sub>1</sub> que podem ser úteis no tratamento da dor e/ou outros sintomas ou doenças relacionados.

15 A menos que de outro modo especificado dentro deste relatório descritivo, a nomenclatura usada neste relatório descritivo no geral segue os exemplos e regras estabelecidas no Nomenclature of Organic Chemistry, Seções A, B, C, D, E, F e H, Pergamon Press, Oxford, 1979, que é aqui incorporada por referência quanto ao seu nome de estrutura química exemplares e regras na nomeação de estruturas químicas.

20 Os termos “C<sub>m-n</sub>” ou “grupo C<sub>m-n</sub>” usados sozinhos ou como um prefixo, refere-se a qualquer grupo tendo de m a n átomos de carbono.

O termo “hidrocarboneto” usado sozinho ou como um sufixo ou prefixo, refere-se a qualquer estrutura que compreenda apenas átomos de carbono e hidrogênio até 14 átomos de carbono.

25 Os termos “radical de hidrocarboneto” ou “hidrocarbila” usados sozinhos ou como um sufixo ou prefixo, referem-se a qualquer estrutura como um resultado da remoção de um ou mais hidrogênios de um hidrocarboneto.

O termo “alquila” usado sozinho ou como um sufixo ou

prefixo, refere-se a um radical de hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada saturado monovalente que de 1 a cerca de 12 átomos de carbono. Os exemplos ilustrativos de alquilas incluem, mas não são limitados a, grupos alquila  $C_{1-6}$ , tais como metila, etila, propila, isopropila, 2-metil-1-propila, 2-metil-2-propila, 2-metil-1-butila, 3-metil-1-butila, 2-metil-3-butila, 2,2-dimetil-1-propila, 2-metil-1-pentila, 3-metil-1-pentila, 4-metil-1-pentila, 2-metil-2-pentila, 3-metil-2-pentila, 4-metil-2-pentila, 2,2-dimetil-1-butila, 3,3-dimetil-1-butila, 2-etil-1-butila, butila, isobutila, t-butila, pentila, isopentila, neopentila e hexila e grupos alquila mais longos, tais como heptila e octila.

10 Um alquila pode ser não substituído ou substituído com um ou dois substituintes adequados.

O termo “alquilenos” usado sozinho ou como sufixo ou prefixo, refere-se a radicais de hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada bivalente que compreende de 1 a cerca de 12 átomos de carbono, que servem para ligar duas estruturas juntas.

15

O termo “alquenila” usado sozinho ou como sufixo ou prefixo, refere-se a um radical de hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada monovalente tendo pelo menos uma ligação dupla de carbono-carbono e que compreende pelo menos 2 até cerca de 12 átomos de carbono. A ligação dupla de um alquenila pode ser não conjugada ou conjugada com um outro grupo não saturado. Os grupos alquenila adequados incluem, mas não são limitados a grupos alquenila  $C_{2-6}$ , tais como vinila, alila, butenila, pentenila, hexenila, butadienila, pentadienila, hexadienila, 2-etilhexenila, 2-propil-2-butenila, 4-(2-metil-3-butenil)-pentenila. Um alquenila pode ser não substituído ou substituído com um ou dois substituintes adequados.

20

25

O termo “alquinila” usado sozinho ou como sufixo ou prefixo, refere-se a um radical de hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada monovalente tendo pelo menos uma ligação tripla de carbono-carbono e que compreende pelo menos 2 até cerca de 12 átomos de carbono. A ligação tripla

de um grupo alquinila pode ser não conjugada ou conjugada com um outro grupo não saturado. Os grupos alquinila adequados incluem, mas não são limitados a, grupos alquinila  $C_{2-6}$ , tais como etinila, propinila, butinila, pentinila, hexinila, metil-propinila, 4-metil-1-butinila, 4-propil-2-pentinila e 4-butil-2-hexinila. Um alquinila pode ser não substituído ou substituído com um ou dois substituintes adequados.

O termo “cicloalquila” usado sozinho ou como sufixo ou prefixo, refere-se a um radical de hidrocarboneto contendo anel saturado monovalente que compreende pelo menos 3 até cerca de 12 átomos de carbono. Os exemplos de cicloalquilas incluem, mas não são limitados a, grupos cicloalquila  $C_{3-7}$ , tais como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila e cicloheptila e terpenos cíclicos e bicíclicos saturados. Um cicloalquila pode ser não substituído ou substituído por um ou dois substituintes adequados. Preferivelmente, o cicloalquila é um anel monocíclico ou anel bicíclico.

O termo “cicloalquenila” usado sozinho ou como sufixo ou prefixo, refere-se a um radical de hidrocarboneto contendo anel monovalente tendo pelo menos uma ligação dupla de carbono-carbono e que compreende pelo menos 3 até cerca de 12 átomos de carbono.

O termo “cicloalquinila” usado sozinho ou como sufixo ou prefixo, refere-se a um radical de hidrocarboneto contendo anel monovalente tendo pelo menos uma ligação tripla de carbono-carbono e que compreende cerca de 7 até cerca de 12 átomos de carbono.

O termo “arila” usado sozinho ou como sufixo ou prefixo, refere-se a um radical de hidrocarboneto monovalente tendo um ou mais anéis de carbono poliinsaturados tendo caráter aromático, (por exemplo,  $4n + 2$  elétrons deslocalizados) e que compreende de 5 até cerca de 14 átomos de carbono.

O termo “arileno” usado sozinho ou como sufixo ou prefixo,

refere-se a um radical de hidrocarboneto bivalente tendo um ou mais anéis de carbono poliinsaturados tendo caráter aromático, (por exemplo,  $4n + 2$  elétrons deslocalizados) e que compreende de 5 até cerca de 14 átomos de carbono, que servem para ligar duas estruturas juntas.

5 O termo “heterociclo” usado sozinho ou como um sufixo ou prefixo, refere-se a uma estrutura ou molécula contendo anel tendo um ou mais heteroátomos multivalentes, independentemente selecionados de N, O, P e S, como uma parte da estrutura do anel e incluindo pelo menos de 3 e até cerca de 20 átomos no(s) anel(eis). O heterociclo pode ser saturado ou não saturado, contendo uma ou mais ligações duplas e heterociclo pode conter mais do que um anel. Quando um heterociclo contém mais do que um anel, os anéis podem ser fundidos ou não fundidos. Os anéis fundidos no geral referem-se a pelo menos dois anéis compartilham dois átomos entre eles. O heterociclo pode ter caráter aromático ou pode não ter caráter aromático.

10 saturado, contendo uma ou mais ligações duplas e heterociclo pode conter mais do que um anel. Quando um heterociclo contém mais do que um anel, os anéis podem ser fundidos ou não fundidos. Os anéis fundidos no geral referem-se a pelo menos dois anéis compartilham dois átomos entre eles. O heterociclo pode ter caráter aromático ou pode não ter caráter aromático.

15 O termo “heteroaromático” usado sozinho ou como um sufixo ou prefixo, refere-se a uma estrutura ou molécula contendo anel tendo um ou mais heteroátomos multivalentes, independentemente selecionados de N, O, P e S, como uma parte da estrutura do anel e incluindo pelo menos 3 e até cerca de 20 átomos no(s) anel(eis), em que estrutura ou molécula que contém anel tem um caráter aromático (por exemplo,  $4n + 2$  elétrons deslocalizados).

20 Os termos “grupo heterocíclico,” “porção heterocíclica,” “heterocíclico,” ou “heterociclo” usados sozinhos ou como um sufixo ou prefixo, referem-se a um radical derivado de um heterociclo para remoção de um ou mais hidrogênios destes.

25 O termo “heterociclila” usado sozinho ou como um sufixo ou prefixo, refere-se a um radical monovalente derivado de um heterociclo pela remoção de um hidrogênio deste.

O termo “heterociclileno” usado sozinho ou como um sufixo ou prefixo, refere-se a um radical bivalente derivado de um heterociclo pela

remoção de dois hidrogênios destes, que servem para ligar duas estruturas juntas.

O termo “de seis membros” usado como prefixo refere-se a um grupo tendo um anel que contém seis átomos no anel.

5 O termo “de cinco membros” usado como prefixo refere-se a um grupo tendo um anel que contém cinco átomos no anel.

Um anel de heteroarila de cinco membros é um heteroarila com um anel tendo cinco átomos no anel em que 1, 2 ou 3 átomos do anel são independentemente selecionados de N, O e S.

10 Heteroarilas de cinco membros no anel exemplares são tienila, furila, pirrolila, imidazolila, tiazolila, oxazolila, pirazolila, iso-tiazolila, isoxazolila, 1,2,3-triazolila, tetrazolila, 1,2,3-tiadiazolila, 1,2,3-oxadiazolila, 1,2,4-triazolila, 1,2,4-tiadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,3,4-triazolila, 1,3,4-tiadiazolila e 1,3,4-oxadiazolila.

15 Um anel de heteroarila de seis membros é um heteroarila com um anel tendo seis átomos no anel em que 1, 2 ou 3 átomos do anel são independentemente selecionados de N, O e S.

Heteroarilas de seis membros no anel exemplares são piridila, pirazinila, pirimidinila, triazinila e piridazinila.

20 O termo “heteroarila” usado sozinho ou como um sufixo ou prefixo, refere-se a um heterociclila tendo caráter aromático.

O termo “heterocicloalquila” usado sozinho ou como um sufixo ou prefixo, refere-se a um anel monocíclico ou policíclico que compreende átomos de carbono e hidrogênio e pelo menos um heteroátomo, preferivelmente, de 1 a 3 heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre e não tendo nenhuma insaturação. Os exemplos de grupos de heterocicloalquila incluem pirrolidinila, pirrolidina, piperidinila, piperidina, piperazinila, piperazina, morfolinila, morfolino, tiomorfolinila, tiomorfolino e piranila. Um grupo heterocicloalquila pode ser não substituído ou substituído

25

com um ou dois substituintes adequados. Preferivelmente, o grupo heterocicloalquila é um anel monocíclico ou bicíclico, mais preferivelmente, um anel monocíclico, em que o anel compreende de 3 a 6 átomos de carbono e de 1 a 3 heteroátomos, aqui aludido como heterocicloalquila C<sub>3-6</sub>.

5 O heterociclo inclui, por exemplo, heterociclos mono-cíclicos tais como: aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, dioxolano, 2,3-diidrofurano de sulfolano, 2,5-diidrofurano tetraidrofurano, tiofano, piperidina, 1,2,3,6-tetraidro-piridina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, pirano, tiopirano, 2,3-  
10 diidropirano, tetraidropirano, 1,4-diidropiridina, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, dioxano, homopiperidina, 2,3,4,7-tetraidro-1H-azepina homopiperazina, 1,3-dioxepano, 4,7-diidro-1,3-dioxepino e óxido de hexametileno.

Além disso, o heterociclo inclui heterociclos aromáticos, por exemplo, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, tiofeno, furano, furazano,  
15 pirrol, imidazol, tiazol, oxazol, pirazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-triazol, tetrazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-triazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-triazol, 1,3,4-tiadiazol e 1,3,4- oxadiazol.

Adicionalmente, heterociclo abrange heterociclos policíclicos, por exemplo, indol, indolina, isoindolina, quinolina, tetra-hidroquinolina,  
20 isoquinolina, tetraidroisoquinolina, 1,4-benzodioxano, cumarina, diidrocumarina, benzofurano, 2,3-diidrobenzofurano, isobenzofurano, cromeno cromano, isocromano, xanteno, fenoxantina tiantreno, indolizina, iso-indol, indazol, purina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, fenantridina, perimidina, fenantrolina, fenazina,  
25 fenotiazina, fenoxazina, 1,2-benzisoxazol, benzotiofeno, benzoxazol, benzotiazol, benzimidazol, benzotriazol, tioxantina, carbazol, carbolina, acridina, pirolizidina e quinolizidina.

Além dos heterociclos policíclicos descritos acima, o heterociclo inclui heterociclos policíclicos em que a fusão de anel entre os dois

ou mais anéis inclui mais do que uma ligação comum a ambos os anéis e mais do que dois átomos comuns a ambos os anéis. Os exemplos de tais heterociclos ligados em ponte incluem quinuclidina, diazabicyclo-[2,2,1]heptano e 7-oxabicyclo[2,2,1]heptano.

5 A heterociclila inclui, por exemplo, heterociclilas monocíclicas, tais como: aziridinila, oxiranila, tiiranila, azetidinila, oxetanila, tietanila, pirrolidinila, pirrolinila, imidazolidinila, pirazolidinila, pirazolinila, dioxolanila, sulfolanila, 2,3-diidrofuranila, 2,5-diidro-furanila, tetraidrofuranila, tiofanila, piperidinila, 1,2,3,6-tetraidro-piridinila, 10 piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, piranila, tiopiranila, 2,3-diidropiranila, tetraidropiranila, 1,4-diidropiridinila, 1,4-dioxanila, 1,3-dioxanila, dioxanila, homopiperidinila, 2,3,4,7-tetraidro-1H-azepinila, homopiperazinila, 1,3-dioxepanila, 4,7-diidro-1,3-dioxepinila e hexametileno oxidila.

15 Além disso, heterociclila inclui heterociclilas aromáticas ou heteroarila, por exemplo, piridinila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, tienila, furila, furazanila, pirrolila, imidazolila, tiazolila, oxazolila, pirazolila, isotiazolila, isoxazolila, 1,2,3-triazolila, tetrazolila, 1,2,3-tiadiazolila, 1,2,3-oxadiazolila, 1,2,4-triazolila, 1,2,4-tiadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,3,4-20 triazolila, 1,3,4-tiadiazolila e 1,3,4 oxadiazolila.

Adicionalmente, heterociclila abrange heterociclilas policíclicas (incluindo tanto aromático quanto não aromático), por exemplo, indolila, indolinila, isoindolinila, quinolinila, tetraidro-quinolinila, isoquinolinila, tetraidroisoquinolinila, 1,4-benzodioxanila, cumarinaila, 25 diidro-cumarinaila, benzofuranila, 2,3-diidrobenzofuranila, isobenzofuranila, cromenila, cromanoíla, isocromanoíla, xantenila, fenoxatiinila, tiantrenila, indolizinila, isoindolila, indazolila, purinila, ftalazinila, naftiridinila, quinoxalinila, quinazolinila, cinolinila, pteridinila, fenantridinila, perimidinila, fenantrolinila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxazinila, 1,2-

benzoxazolila, benzotiofenila, benzoxazolila, benzotiazolila, benzimidazolila, benzotriazolila, tioxantinila, carbazolila, carbolinila, acridinila, pirolizidinila e quinolizidinila.

Além das heterocíclicas policíclicas descritos acima, heterocíclica inclui heterocíclicas policíclicas em que a fusão de anel entre os dois ou mais anéis inclui mais do que uma ligação comum a ambos os anéis e mais do que dois átomos comuns a ambos os anéis. Os exemplos de tais heterociclos ligados em ponte incluem quinuclidinila, diazabicyclo[2,2,1]heptila; e 7-oxabicyclo[2,2,1]heptila.

O termo “alcóxi” usado sozinho ou como um sufixo ou prefixo, refere-se a radicais da fórmula geral -O-R, em que R é selecionado de um radical de hidrocarboneto. O alcóxi exemplar inclui metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, t-butóxi, isobutóxi, ciclo-propilmetóxi, alilóxi e propargilóxi.

Os termos “amina” ou “amino” referem-se a -NH<sub>2</sub>.

Halogênio inclui flúor, cloro, bromo e iodo.

“Halogenado,” usado como um prefixo de um grupo, significa que um ou mais hidrogênios no grupo são substituídos com um ou mais halogênios.

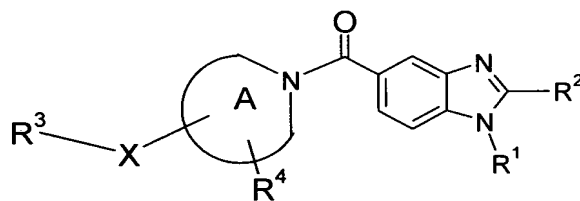
“RT”, “r.t.” ou “rt” significam temperatura ambiente.

“DMF” refere-se a dimetil formamida.

“DIPEA” refere-se a N,N-diisopropiletilamina.

“HATU” refere-se a hexafluorofosfato de 2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio.

Um aspecto da invenção é um composto da fórmula I, um sal deste farmacologicamente aceitável, um diastereômero, um enantiômero, ou uma mistura destes:



I

em que:

R<sup>1</sup> é selecionado de alquila C<sub>1-10</sub>, alquenila C<sub>2-10</sub>, alcóxi C<sub>1-10</sub>, arila C<sub>6-10</sub> alquila C<sub>1-6</sub>, arila C<sub>6-10</sub> -C(=O)- alquila C<sub>1-6</sub>, cicloalquila C<sub>3-10</sub> alquila C<sub>1-6</sub>, cicloalquenila C<sub>4-8</sub> alquila C<sub>1-6</sub>, heterociclila C<sub>3-6</sub> alquila C<sub>1-6</sub>, heterociclila C<sub>3-6</sub> C(=O)- alquila C<sub>1-6</sub>, arila C<sub>6-10</sub>, arila C<sub>6-10</sub> -C(=O)-, cicloalquila C<sub>3-10</sub>, cicloalquenila C<sub>4-8</sub>, heterociclila C<sub>3-6</sub> e heterociclila C<sub>3-6</sub> C(=O)-; em que o dito alquila C<sub>1-10</sub>, alquenila C<sub>2-10</sub>, alcóxi C<sub>1-10</sub>, arila C<sub>6-10</sub> alquila C<sub>1-6</sub>, arila C<sub>6-10</sub> -C(=O)- alquila C<sub>1-6</sub>, cicloalquila C<sub>3-10</sub> alquila C<sub>1-6</sub>, cicloalquenila C<sub>4-8</sub> alquila C<sub>1-6</sub>, heterociclila C<sub>3-6</sub> alquila C<sub>1-6</sub>, heterociclila C<sub>3-6</sub> C(=O)- alquila C<sub>1-6</sub>, arila C<sub>6-10</sub>, arila C<sub>6-10</sub> -C(=O)-, cicloalquila C<sub>3-10</sub>, cicloalquenila C<sub>4-8</sub>, heterociclila C<sub>3-6</sub> ou heterociclila C<sub>3-6</sub> C(=O)- são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados de carbóxi, -(C=O)-NH<sub>2</sub>, halogênio, ciano, nitro, metóxi, etóxi, metila, etila, hidróxi, -N(R<sup>6</sup>)-C(=O)R<sup>5</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(=O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NH-C(=O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> e -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;

R<sup>2</sup> é selecionado do grupo que consiste de alquila C<sub>1-10</sub>, alquenila C<sub>2-10</sub>, alquinila C<sub>2-10</sub>, cicloalquila C<sub>3-8</sub>, cicloalquila C<sub>3-8</sub> alquila C<sub>1-6</sub>, cicloalquenila C<sub>4-8</sub> alquila C<sub>1-6</sub>, heterocicloalquila C<sub>3-6</sub> alquila C<sub>1-6</sub>, cicloalquenila C<sub>4-8</sub> e heterocicloalquila C<sub>3-6</sub>, em que o dito alquila C<sub>1-10</sub>, alquenila C<sub>2-10</sub>, alquinila C<sub>2-10</sub>, cicloalquila C<sub>3-8</sub>, cicloalquila C<sub>3-8</sub> alquila C<sub>1-6</sub>, cicloalquenila C<sub>4-8</sub> alquila C<sub>1-6</sub>, heterocicloalquila C<sub>3-6</sub> alquila C<sub>1-6</sub>, cicloalquenila C<sub>4-8</sub> ou heterocicloalquila C<sub>3-6</sub> usados na definição de R<sup>2</sup> são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados de carbóxi, -(C=O)-NH<sub>2</sub>, halogênio, ciano, nitro, metóxi, etóxi, metila, etila, hidróxi e -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;

$R^3$  é selecionado de alquila  $C_{1-6}$ , alquenila  $C_{2-6}$ , cicloalquila  $C_{3-6}$ , cicloalquila  $C_{3-6}$  alquila  $C_{1-4}$ , heteroarila  $C_{2-5}$ , heteroarila  $C_{2-5}$  alquila  $C_{1-4}$ , heterocicloalquila  $C_{2-5}$ , heterocicloalquila  $C_{2-5}$  alquila  $C_{1-4}$ , fenila e benzila, em que o dito alquila  $C_{1-6}$ , alquenila  $C_{2-6}$ , cicloalquila  $C_{3-6}$ , cicloalquila  $C_{3-6}$  alquila  $C_{1-4}$ , heteroarila  $C_{2-5}$ , heteroarila  $C_{2-5}$  alquila  $C_{1-4}$ , heterocicloalquila  $C_{2-5}$ , heterocicloalquila  $C_{2-5}$  alquila  $C_{1-4}$ , fenila ou benzila são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados de alquila  $C_{1-6}$ , carbóxi, halogênio, ciano, nitro, metóxi, etóxi, hidróxi e  $-NR^5R^6$ ; e

$R^4$  é selecionado de alquila  $C_{1-6}$ , carbóxi, halogênio, ciano, nitro, metóxi, etóxi, hidróxi e  $-NR^5R^6$ ;



é um heterociclo de 4, 5 ou 6 membros que opcionalmente contém um ou dois heteroátomos adicionais selecionados de O, S e N no seu anel além do nitrogênio mostrado;

X é selecionado de  $-O-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-NH-$ ,  $-NH-C(=O)-$ ,  $-NHR^7-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-NHCH_2-$ ,  $-NH-C(=O)CH_2-$ ,  $-NH-C(=O)-NH-$ ,  $-O-C(=O)-NH-$ ,  $-NH-(CH_2)_m-$ ,  $-O-(CH_2)_m-$ ,  $-C(=O)-O-$  e  $-NH-C(=O)-O-$ ;

em que  $R^5$  e  $R^6$  são independentemente selecionados de  $-H$ , alquila  $C_{1-6}$  opcionalmente substituídos com  $-OH$ , metóxi, etóxi ou halogênio, cicloalquila  $C_{3-6}$  alquila  $C_{0-m}$  opcionalmente substituídos com  $-OH$ , metóxi, etóxi ou halogênio, alquenila  $C_{2-6}$  opcionalmente substituídos com  $-OH$ , metóxi, etóxi ou halogênio e um alquilenos  $C_{1-6}$  bivalente opcionalmente substituído com  $-OH$ , metóxi, etóxi ou halogênio que junto com um outro  $R^5$  ou  $R^6$  bivalente forma uma porção de um anel;

$R^7$  é alquila  $C_{1-6}$ , e

$m$  é 0, 1, 2 ou 3.

Em uma forma de realização particular,  $R^1$  é selecionado de Cicloalquila  $C_{3-7}$  alquila  $C_{1-2}$  e heterocicloalquila  $C_{2-6}$  alquila  $C_{1-2}$ , em que os

ditos cicloalquila  $C_{3-7}$  ou heterocicloalquila  $C_{2-6}$  são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos selecionados de carbóxi,  $-C(=O)-NH_2$ , halogênio, ciano, nitro, metóxi, etóxi, metila, etila, hidróxi e amino.

5 Em uma outra forma de realização particular,  $R^1$  é selecionado de cicloexilmetila e tetraidropiranilmetila em que os ditos cicloexilmetila ou tetraidropiranilmetila são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos selecionados de carbóxi,  $-C(=O)-NH_2$ , halogênio, ciano, nitro, metóxi, etóxi, metila, etila, hidróxi e amino.

10 Em uma outra forma de realização,  $R^1$  é selecionado de cicloexilmetila e tetraidropiranilmetila em que os ditos cicloexilmetila ou tetraidropiranilmetila são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos selecionados de metila, hidróxi, cloro, flúor e bromo.

15 Ainda em uma outra forma de realização,  $R^1$  é selecionado de cicloexilmetila e tetraidropiran-4-ilmetila em que os ditos cicloexilmetila ou tetraidropiran-4-ilmetila são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos selecionados de cloro e flúor.

Ainda em uma outra forma de realização,  $R^1$  é selecionado de cicloexilmetila, (4,4-difluorocicloexil)metila, (4-fluorocicloexil)-metila e tetraidro-2H-piran-4-ilmetila.

20 Em uma outra forma de realização particular,  $R^2$  é selecionado de alquila  $C_{1-6}$ , alquenila  $C_{2-6}$ , cicloalquila  $C_{3-6}$  e cicloalquila  $C_{3-6}$  alquila  $C_{1-2}$ , em que o dito alquila  $C_{1-6}$ , alquenila  $C_{2-6}$ , cicloalquila  $C_{3-6}$ , ou cicloalquila  $C_{3-6}$  alquila  $C_{1-2}$  são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados de halogênio, metóxi, etóxi, metila, etila e hidróxi.

25 Em uma outra forma de realização,  $R^2$  é selecionado de propila, isopropila, n-butila, isobutila, t-butila, 1-pentila, 2-pentila, 3-pentila, 1,1-dimetil-1-propila, 3-metil-1-butila, 1,1-difluoroetila e 2,2-dimetil-1-propila, em que os ditos propila, isopropila, n-butila, isobutila, t-butila, 1-pentila, 2-pentila, 3-pentila, 1,1-dimetil-1-propila, 3-metil-1-butila, ou 2,2

dimetil-1-propila são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados de halogênio, metóxi e etóxi.

Ainda em uma outra forma de realização,  $R^2$  é selecionado de propila, isopropila, n-butila, isobutila, t-butila, 1-pentila, 2-pentila, 3-pentila, 1,1-dimetil-1-propila, 3-metil-1-butila, 1,1-difluoroetila e 2,2-dimetil-1-propila.

Ainda em uma outra forma de realização,  $R^2$  é selecionado de t-butila, 1,1-difluoroetila e 1,1-dimetil-1-propila.

Em uma forma de realização particular,  $R^3$  é selecionado de hidrogênio, alquila  $C_{1-4}$ , alquila  $C_{1-4}$  halogenado, hidróxi-alquila  $C_{1-4}$ , cicloalquila  $C_{3-6}$ , cicloalquila  $C_{3-6}$  alquila  $C_{1-2}$ , metóxi-alquila  $C_{1-4}$ , etóxi-alquila  $C_{1-4}$  e alquenila  $C_{2-4}$ .

Particularmente,  $R^4$  é selecionado de hidrogênio, hidróxi, halogênio, isocianato, metóxi, etóxi, alquila  $C_{1-4}$ , alquila  $C_{1-4}$  halogenado, fenila, benzila, amino, cicloalquila  $C_{3-6}$ , cicloalquila  $C_{3-6}$  alquila  $C_{1-2}$  e alcoximetila  $C_{1-4}$ .



Particularmente,

é selecionado de piperidinila, isoxazolindinila, azetidinila, morfolinila, pirazolila, pirrolila e pirrolidinila.

Em uma forma de realização particular,  $R^4$  é hidrogênio.

Em uma forma de realização particular, X é selecionado de -O-C(=O)-, -C(=O)-NH-, -NH-C(=O)-, -C(=O)-NHCH<sub>2</sub>-, -NH-C(=O)CH<sub>2</sub>-, -NH-C(=O)-NH-, -O-C(=O)-NH-, -NH-, -O-, -C(=O)-O- e -NH-C(=O)-O-.

Em uma outra forma de realização particular, -X- $R^3$  é selecionado de ciclobutanilcarbonilamino, hidrocarbonila, 2-hidróxi-etilaminocarbonila, isopropilaminocarbonila, ciclobutanilamino-carbonila, etilaminocarbonila, ciclopropilaminocarbonila, metóxi-carbonila, etoxicarbonila, t-butoxicarbonila, t-butoxicarbonilamino, alil-aminocarbonila,

metilaminocarbonila, aminocarbonila, 2-fluoroetil-aminocarbonila, propilaminocarbonila, ciclopropilmetilaminocarbonila, ciclobutilmetilaminocarbonila, t-butoxicarbonilamino, etilaminocarbonilamino, isocianato, ciclopropilaminocarbonilamino, 2-hidroxi-etilaminocarbonilamino, etilaminocarbóxi, acetilamino, propionilamino, etilaminocarbonilmetila, 2-fluoroetilaminocarbonilmetila, 2,2-difluoroetilaminocarbonila, 2,2-difluoroetilaminocarbonilmetila, acetilamino-metila, ciclopropilcarbonilaminometila, propionilaminometila e metilaminocarbonilmetila.

10                   Será entendido que quando os compostos da presente invenção contêm um ou mais centros quirais, os compostos da invenção podem existir em e ser isolados como, formas enantioméricas ou diastereoméricas, ou como uma mistura racêmica. A presente invenção inclui quaisquer enantiômeros, diastereômeros, racematos ou misturas destes possíveis, de um composto da  
15 fórmula I. As formas opticamente ativas do composto da invenção podem ser preparadas, por exemplo, pela separação cromatográfica quiral ou resolução quiral de um racemato, pela síntese dos materiais de partida opticamente ativos ou pela síntese assimétrica com base nos procedimentos descritos a seguir.

20                   Também será avaliado que certos compostos da presente invenção podem existir como isômeros geométricos, por exemplo Isômeros E e Z de alquenos. A presente invenção inclui qualquer isômero geométrico de um composto da fórmula I. Será ainda entendido que a presente invenção abrange tautômeros dos compostos da fórmula I.

25                   Também será entendido que certos compostos da presente invenção podem existir nas formas solvatada por exemplo hidratadas, assim como não solvatadas. Será ainda entendido que a presente invenção abrange todas as tais formas solvatadas dos compostos da fórmula I.

Dentro do escopo da invenção também estão os sais dos

compostos da fórmula I. No geral, sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos da presente invenção podem ser obtidos usando procedimentos padrão bem conhecidos na técnica, por exemplo pela reação de um composto suficientemente básico, por exemplo uma alquil amina com um ácido adequado por exemplo, HCl ou ácido acético, para produzir um ânion fisiologicamente aceitável. Também pode ser possível fabricar um sal de metal alcalino correspondente (tal como sódio, potássio, ou lítio) ou um de metal alcalino terroso (tal como um de cálcio) tratando-se um composto da presente invenção tendo um próton de ácido adequado, tal como um ácido carboxílico ou um fenol com um equivalente de um hidróxido ou alcóxido de metal alcalino ou metal alcalino terroso (tal como o óxido ou metóxido), ou uma amina orgânica adequadamente básica (tal como colina ou meglumina) em um meio aquoso, seguido pelas técnicas de purificação convencionais.

Em uma forma de realização, o composto da fórmula I acima pode ser convertido a um sal farmacologicamente aceitável ou solvato deste, particularmente, um sal de adição de ácido tal como um cloridreto, bromidreto, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartarato, citrato, metanossulfonato ou p-toluenossulfonato.

Foi verificado agora que os compostos da invenção têm atividade como produtos farmacêuticos, em particular como moduladores ou ligandos tais como agonistas, agonistas parciais, agonista inverso ou antagonistas de receptores  $CB_1$ . Mais particularmente, os compostos da invenção exibem a atividade como agonista dos receptores  $CB_1$  e são úteis em terapia, especialmente para alívio de várias condições de dor tais como dor crônica, dor neuropática, dor aguda, dor do câncer, dor causada pela artrite reumatóide, enxaqueca, dor visceral etc. Esta lista entretanto não deve ser interpretada como exaustiva. Adicionalmente, os compostos da presente invenção são úteis em outros estados de doença em que a disfunção de receptores  $CB_1$  está presente ou implicada. Além disso, os compostos da

invenção podem ser usados para tratar o câncer, esclerose múltipla, mal de Parkinson, coréia de Huntington, mal de Alzheimer, distúrbios de ansiedade, distúrbios gastrointestinais e distúrbios cardiovasculares.

5 Os compostos da invenção são úteis como imunomoduladores, especialmente para doenças autoimunes, tais como artrite, para enxertos de pele, transplante de órgãos e necessidades cirúrgicas similares, para doença de colágeno, várias alergias, para o uso como agentes antitumor e agentes anti-virais.

10 Os compostos da invenção são úteis nos estados de doença onde a degeneração ou a disfunção do receptor de canabinóides está presente ou implicada neste paradigma. Isto pode envolver o uso de versões isotopicamente rotuladas dos compostos da invenção em técnicas de diagnóstico e aplicações de formação de imagem tais como tomografia de emissão de pósitron (PET).

15 Os compostos da invenção são úteis para o tratamento de diarreia, depressão, ansiedade e distúrbios relacionados com o estresse tais como distúrbios de estresse pós-traumático, distúrbio de pânico, distúrbio de ansiedade generalizado, fobia social e distúrbio obsessivo compulsivo, incontinência urinária, ejaculação precoce, várias doenças mentais, tosse, edema pulmonar, vários distúrbios gastrointestinais, por exemplo constipação, 20 distúrbios gastrointestinais funcionais tais como Síndrome do Intestino Irritável e Dispepsia Funcional, mal de Parkinson e outro motor distúrbios, lesão cerebral traumática, acidente vascular cerebral, cardioproteção a seguir da infartação miocárdica, lesão espinhal e vício de droga, incluindo o 25 tratamento de álcool, nicotina, opióide e outro abuso de droga e para distúrbios do sistema nervoso simpático por exemplo hipertensão.

Os compostos da invenção são úteis como um agente analgésico para o uso durante a anestesia geral e cuidados com a anestesia monitorada. As combinações de agentes com propriedades diferentes são

freqüentemente usadas para obter um balanço de efeitos necessários para manter o estado anestésico (por exemplo amnésia, analgesia, relaxamento muscular e sedação). Incluídos nesta combinação estão anestésicos inalados, hipnóticos, ansiolíticos, bloqueadores neuromusculares e opióides.

5 Um outro aspecto da presente invenção está o uso de um composto de acordo com a fórmula I, para a inibição de relaxamento do esfíncter esofágico inferior transitório (TLESRs) e assim para o tratamento ou prevenção de distúrbio de refluxo gastroesofágico (GERD). O mecanismo principal por detrás do refluxo foi considerado depender de um esfíncter  
10 esofágico inferior hipotônico. Entretanto, por exemplo Holloway & Dent (1990) Gastroenterol. Clin. N. Amer. 19, pp. 517-535, tem mostrado que a maioria dos episódios de refluxo ocorrem durante o relaxamento do esfíncter esofágico inferior transitório (TLESRs), isto é, relaxamentos não deflagrados pelas deglutições. Ainda em uma outra forma de realização da presente  
15 invenção, o composto de acordo com a fórmula I é útil para a prevenção do refluxo, tratamento ou prevenção da regurgitação, tratamento ou prevenção da asma, tratamento ou prevenção da laringite, tratamento ou prevenção de doença pulmonar e para o controle da insuficiência para desenvolver-se.

Um outro aspecto da presente invenção está o uso de um  
20 composto de acordo com a fórmula I, para a fabricação de um medicamento para a inibição de relaxamento do esfíncter esofágico inferior transitório, para o tratamento ou prevenção de GERD, para a prevenção do refluxo, para o tratamento ou prevenção da regurgitação, tratamento ou prevenção da asma, tratamento ou prevenção da laringite, tratamento ou prevenção de doença  
25 pulmonar e para o controle da insuficiência para desenvolver-se.

Ainda um outro aspecto da presente invenção está o uso de um composto de acordo com a fórmula I para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de distúrbios gastrointestinais funcionais, tais como dispepsia funcional (FD). Já um outro aspecto da presente invenção está

o uso de um composto de acordo com a fórmula I para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção da síndrome do intestino irritável (IBS), tal como IBS predominante na constipação, IBS predominante na diarreia ou IBS predominante no movimento intestinal alternado. Síndrome do intestino irritável (IBS) e distúrbios gastrointestinais funcionais (FGD) exemplares, tal como dispepsia funcional (FD), são ilustrados em Thompson W G, Longstret G F, Drossman D A, Heaton K W, Irvine E J, Mueller-Lissner S A. C. Functional Bowel Disorders and Functional Abdominal Pain. Em: Drossman D A, Talley N J, Thompson W G, Whitehead W E, Corazziari E, eds. Rome II: Distúrbios gastrointestinais funcionais: Diagnosis, Pathophysiology and Treatment. 2 ed. McLean, V A: Degnon Associates, Inc.; 2000:351-432 e Drossman D A, Corazziari E, Talley N J, Thompson W G e Whitehead W E. Rome II: A multinational consensus document on Functional Gastrointestinal Disorders. Gut 45(Supl. 2), II1-II81,9-1-1999.

15 Também dentro do escopo da presente invenção está o uso de qualquer um dos compostos de acordo com a fórmula I acima, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de qualquer uma das condições debatidas acima.

20 Um outro aspecto da invenção é um método para o tratamento de um paciente que sofre de qualquer uma das condições debatidas acima, por meio do qual uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a fórmula I acima, é administrada a um paciente em necessidade de tal tratamento.

25 Assim, a invenção fornece um composto da fórmula I, ou o sal ou solvato destes farmacologicamente aceitáveis, como mais acima definido para o uso na terapia.

Em um outro aspecto, a presente invenção fornece o uso de um composto da fórmula I, ou um sal ou solvato destes farmacologicamente aceitáveis, como mais acima definido na fabricação de um medicamento para

o uso na terapia.

No contexto do presente relatório descritivo, o termo “terapia” também inclui “proflaxia” a menos que existam indicações específicas ao contrário. Os termos “terapêutico” e “terapeuticamente” devem ser interpretados conseqüentemente. O termo “terapia” dentro do contexto da presente invenção ainda abrange a administrar uma quantidade eficaz de um composto da presente invenção, para mitigar um estado de doença pré existente, agudo ou crônico, ou uma condição recorrente. Esta definição também abrange terapias profiláticas para prevenção das condições recorrentes e terapia contínua para distúrbios crônicos.

Os compostos da presente invenção são úteis em terapia, especialmente para a terapia de várias condições de dor incluindo, mas não limitadas a: dor aguda, dor crônica, dor neuropática, dor nas costas, dor do câncer e dor visceral.

No uso para terapia em um animal de sangue quente tal como um ser humano, o composto da invenção pode ser administrado na forma de uma composição farmacêutica convencional por qualquer via incluindo oral, intramuscular, subcutânea, tópica, intranasal, intraperitoneal, intratorácica, intravenosa, epidural, intratecal, intra-cerebroventricularmente e pela injeção nas juntas.

Em uma forma de realização da invenção, a via de administração pode ser oral, intravenosa ou intramuscular.

A dosagem dependerá da via de administração, da severidade de doença, idade e peso do paciente e outros fatores normalmente considerados pelo médico atendente, quando da determinação do regime individual e nível de dosagem no máximo apropriado para um paciente particular.

Para preparar as composições farmacêuticas dos compostos desta invenção, os carreadores inertes farmacêuticamente aceitáveis podem

ser sólidos ou líquidos. As preparações da forma sólida incluem pós, tabletes, grânulos dispersáveis, cápsulas, comprimidos e supositórios.

Um carreador sólido pode ser uma ou mais substâncias, que também podem atuar como diluentes, agentes flavorizantes, solubilizadores, lubrificantes, agentes de suspensão, ligadores, ou agentes desintegrantes de tabletes; o mesmo também pode ser um material de encapsulação.

Em pós, o carreador é um sólido finamente dividido, que está em uma mistura com o composto da invenção finamente dividido, ou o componente ativo. Em tabletes, o componente ativo é misturado com o carreador tendo as propriedades de ligação necessárias em proporções adequadas e compactadas na forma e tamanho desejados.

Para preparar as composições de supositório, uma cera de baixa fusão tal como uma mistura de glicerídeos de ácido graxo e manteiga de cacau são primeiro fundidos e o ingrediente ativo é dispersado neste, por exemplo, por agitação. A mistura homogênea fundida é depois vertida em moldes de tamanho conveniente e deixada esfriar e solidificar.

Os carreadores adequados são carbonato de magnésio, estearato de magnésio, talco, lactose, açúcar, pectina, dextrina, amido, tragacanto, metilcelulose, carboximetilcelulose sódica, uma cera de baixa fusão, manteiga de cacau e outros.

O termo composição é também intencionado a incluir a formulação do componente ativo com material de encapsulação como um carreador que fornece uma cápsula em que o componente ativo (com ou sem outros carreadores) é circundado por um carreador que está assim em associação com a mesma. Similarmente, os comprimidos são incluídos.

Os tabletes, pós, comprimidos e cápsulas podem ser usados como formas de dosagem sólidas adequadas para a administração oral.

As composições de forma líquida incluem soluções, suspensões e emulsões. Por exemplo, água estéril ou soluções aquosas de

propileno glicol dos compostos ativos podem ser preparações líquidas adequadas para a administração parenteral. As composições líquidas também podem ser formuladas em solução em solução aquosa de polietileno glicol.

5 As soluções aquosas para a administração oral podem ser preparadas dissolvendo-se o componente ativo em água e adicionando-se corantes, agentes flavorizantes, estabilizadores e agentes espessantes adequados como desejado. As suspensões aquosas para o uso oral podem ser fabricadas dispersando-se o componente ativo finamente dividido em água  
10 junto com um material viscoso tal como gomas sintéticas naturais, resinas, metilcelulose, carboximetilcelulose sódica e outros agentes de suspensão conhecidos na técnica da formulação farmacêutica.

Dependendo do modo de administração, as composições farmacêuticas preferivelmente incluirão de 0,05 % a 99 % em peso (por cento em peso), mais preferivelmente de 0,10 a 50 % em peso, do composto da  
15 invenção, todas as porcentagens em peso sendo com base na composição total.

Uma quantidade terapeuticamente eficaz para a prática da presente invenção pode ser determinada, pelo uso de critérios conhecidos incluindo a idade, peso e a resposta do paciente individual e interpretada  
20 dentro do contexto da doença que está sendo tratada ou está sendo prevenida, por uma pessoa de habilidade comum na técnica.

Dentro do escopo da invenção está o uso de qualquer composto da fórmula I como definido acima para a fabricação de um medicamento.

25 Também dentro do escopo da invenção está o uso de qualquer composto da fórmula I para a fabricação de um medicamento para a terapia da dor.

Adicionalmente é fornecido o uso de qualquer composto de acordo com a fórmula I para a fabricação de um medicamento para a terapia

de várias condições de dor incluindo, mas não limitadas a: dor aguda, dor crônica, dor neuropática, dor nas costas, dor do câncer e dor visceral.

Um outro aspecto da invenção é um método para terapia de um paciente que sofre de qualquer uma das condições debatidas acima, por meio do qual uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a fórmula I acima, é administrada a um paciente em necessidade de tal terapia.

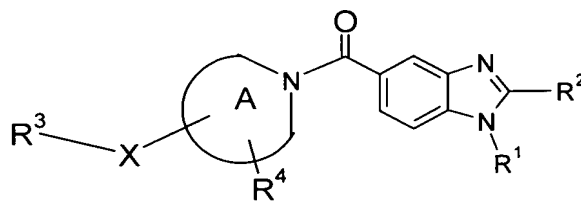
Adicionalmente, é fornecida uma composição farmacêutica que compreende um composto da fórmula I, ou um sal deste farmacêuticamente aceitável, em associação com um carreador farmacêuticamente aceitável.

Particularmente, é fornecida uma composição farmacêutica que compreende um composto da fórmula I, ou um sal deste farmacêuticamente aceitável, em associação com um carreador farmacêuticamente aceitável para terapia, mais particularmente para terapia da dor.

Além disso, é fornecida uma composição farmacêutica que compreende um composto da fórmula I, ou um sal deste farmacêuticamente aceitável, em associação com um carreador farmacêuticamente aceitável usado em qualquer uma das condições debatidas acima.

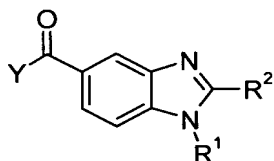
Um outro aspecto da invenção é um método de preparar os compostos da presente invenção.

Em uma forma de realização, o método da invenção é um método para preparar um composto da fórmula I,

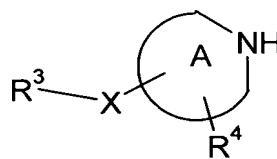


I

que compreende a etapa de reagir um composto da fórmula II,



II

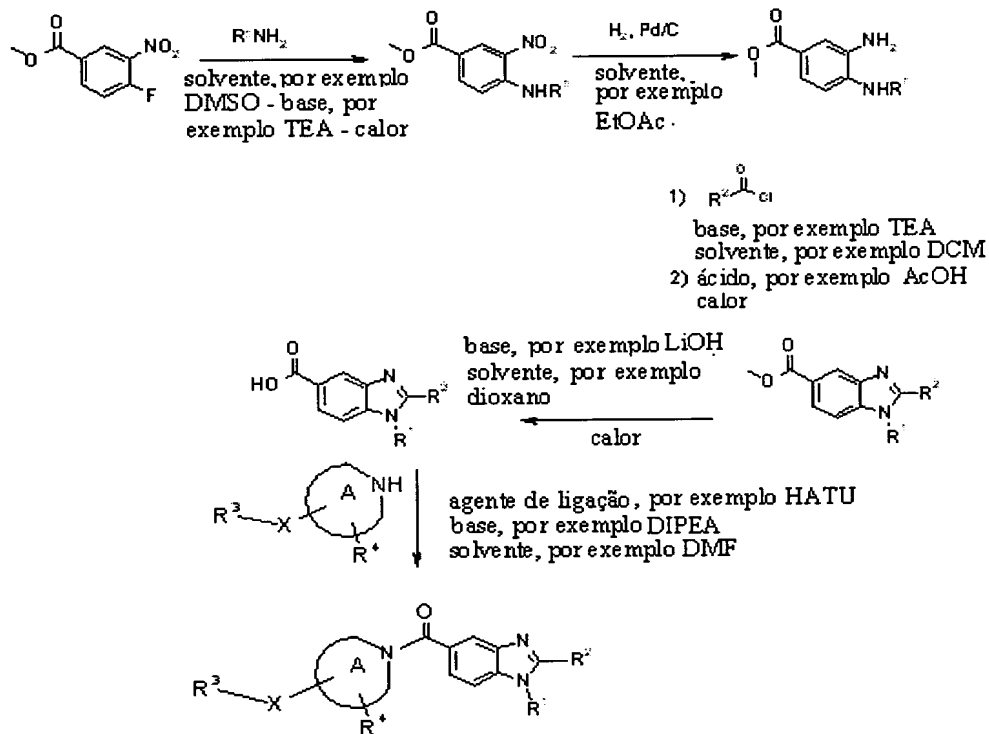


III

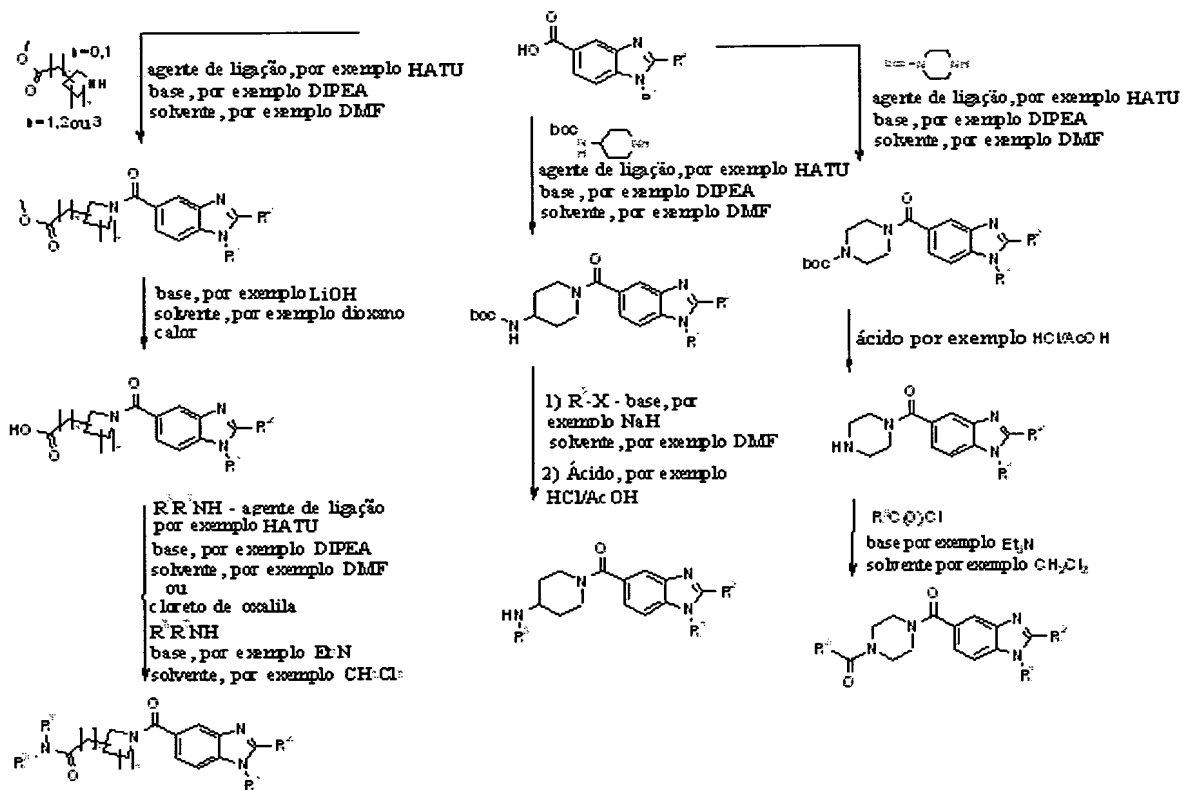
com um composto da fórmula III, opcionalmente na presença de uma base, tal como DIPEA ou trietilamina, um agente de ligação tal como HATU, um solvente tal como DMF, em que Y é selecionado de Cl, Br, F e OH; e X, A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são definidos como acima.

Os compostos da presente invenção podem ser preparados de acordo com as vias sintéticas como representado nos Esquemas 1-3.

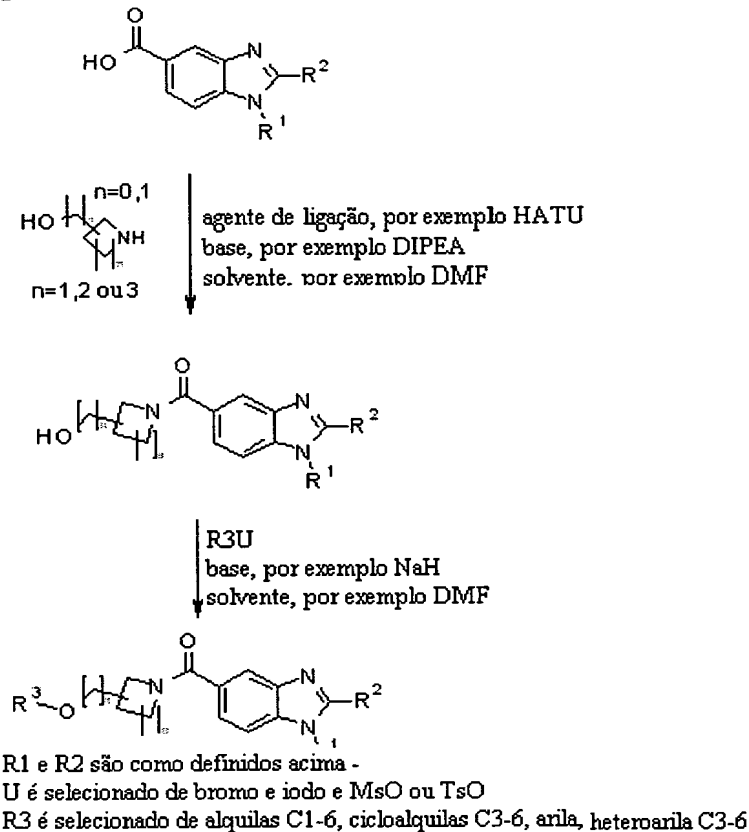
Esquema 1



Esquema 2



Esquema 3



## Avaliação Biológica

### receptor de ligação hCB<sub>1</sub> e hCB<sub>2</sub>

Membranas de receptor CB<sub>1</sub> humano da Receptor Biology (hCB<sub>1</sub>) ou receptor CB<sub>2</sub> humano da BioSignal (hCB<sub>2</sub>) são descongeladas a 37 °C, passadas 3 vezes através de uma agulha de extremidade rombuda de calibre 25, diluída no tampão de ligação de canabinóide (50 mM de Tris, 2,5 mM de EDTA, 5 mM de MgCl<sub>2</sub> e 0,5 mg/ml de BSA isento de ácido graxo, pH 7,4) e alíquotas que contenham a quantidade apropriada de proteína são distribuídas em placas de 96 reservatórios. A IC<sub>50</sub> dos compostos da invenção em hCB<sub>1</sub> e hCB<sub>2</sub> são avaliadas a partir de curvas de resposta de dose de 10 pontos feitas com <sup>3</sup>H-CP55,940 de 20000 a 25000 dpm por reservatório (0,17 a 0,21 nM) em um volume final de 300 µl. A ligação total e não específica é determinada na ausência e presença de 0,2 µM de HU210 respectivamente. As placas são turbilhonadas e incubadas por 60 minutos na temperatura ambiente, filtradas através de Unifilters GF/B (pré embebidos em 0,1 % de

polietilenoimina) com a colhedora Tomtec ou Packard usando 3 ml de tampão de lavagem (50 mM de Tris, 5 mM de MgCl<sub>2</sub>, 0,5 mg de BSA pH 7,0). Os filtros são secados por 1 hora a 55 °C. A radioatividade (cpm) é contada em um TopCount (Packard) depois de adicionar-se 65 µl/reservatório de líquido de cintilação MS-20.

#### Ligação de hCB<sub>1</sub> e hCB<sub>2</sub> GTPγS

A membrana de receptor CB<sub>1</sub> humano da Receptor Biology (hCB<sub>1</sub>) ou receptor CB<sub>2</sub> humano (BioSignal) são descongeladas a 37 °C, passadas 3 vezes através de uma agulha de extremidade rombuda de calibre 25 e diluídos no tampão de ligação de GTPγS (50 mM de Hepes, 20 mM de NaOH, 100 mM de NaCl, 1 mM de EDTA, 5 mM de MgCl<sub>2</sub>, pH 7,4, 0,1 % de BSA). A EC<sub>50</sub> e E<sub>max</sub> dos compostos da invenção são avaliadas a partir de curvas de dose-resposta de 10 pontos feitas em 300 µl com a quantidade apropriada de proteína de membrana e 100000 a 130000 dpm de GTPg<sup>35</sup>S por reservatório (0,11 a 0,14 nM). A ligação estimulada basal e máxima é determinada na ausência e presença de 1 µM de (hCB<sub>2</sub>) ou 10 µM de (hCB<sub>1</sub>) Win 55.212-2 respectivamente. As membranas são pré-incubadas por 5 minutos com 56,25 µM de (hCB<sub>2</sub>) ou 112,5 µM de (hCB<sub>1</sub>) GDP antes da distribuição em placas (15 µM de (hCB<sub>2</sub>) ou 30 µM de (hCB<sub>1</sub>) GDP final). As placas são turbilhonadas e incubadas por 60 minutos na temperatura ambiente, filtradas em Unifilters GF/B (pré embebidas em água) com a colhedora Tomtec ou Packard usando 3 ml de tampão de lavagem (50 mM de Tris, 5 mM de MgCl<sub>2</sub>, 50 mM de NaCl, pH 7,0). Os filtros são secados por 1 hora a 55 °C. A radioatividade (cpm) é contada em um TopCount (Packard) depois de adicionar-se 65 µl/reservatório de líquido de cintilação MS-20. Estudos de antagonista reverso são feitos do mesmo modo exceto que (a) uma curva de dose-resposta agonista é feita na presença de uma concentração constante de antagonista, ou (b) uma curva de dose-resposta antagonista é feita na presença de uma concentração constante de agonista.

Com base nos ensaios acima, a constante de dissociação ( $K_i$ ) para um particular composto da invenção para um receptor particular é determinada usando a seguinte equação:

$$K_i = IC_{50}/(1+[rad]/K_d),$$

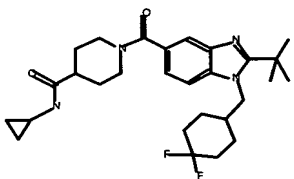
5 Em que a  $IC_{50}$  é a concentração do composto da invenção em que 50 % de deslocamento foi observado;

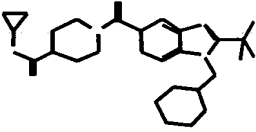
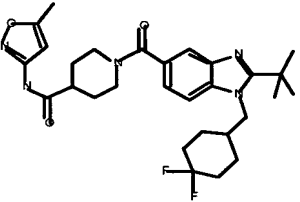
[rad] é uma concentração de ligando radioativo padrão ou de referência naquele momento; e

10  $K_d$  é a constante de dissociação do ligando radioativo para o receptor particular.

Usando os ensaios mencionados, a  $K_i$  para receptores de  $CB_1$  humanos para certos compostos exemplificados da invenção é medida como estando na faixa de 16 a 3570 nM. A  $EC_{50}$  para receptores  $CB_1$  humanos para certos compostos exemplificados da invenção é medida como estando na  
15 faixa de cerca de 16 a 1768 nM. A  $E_{max}$  para os receptores de  $CB_1$  humanos para certos compostos exemplificados da invenção é medida como estando na faixa de cerca de 112 a 139 %.

As seguintes tabelas mostram certas atividades biológicas para alguns dos compostos exemplificados.

Composto	hCB1 Ki (nM)	hCB1 EC50	hCB1 Emax (%)
	19,1720	16,7450	114,8700

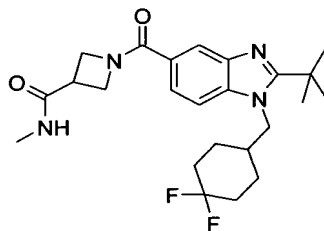
	23,7980	37,7080	134,2800
	N/A	1768,1210	132,3200

### EXEMPLOS

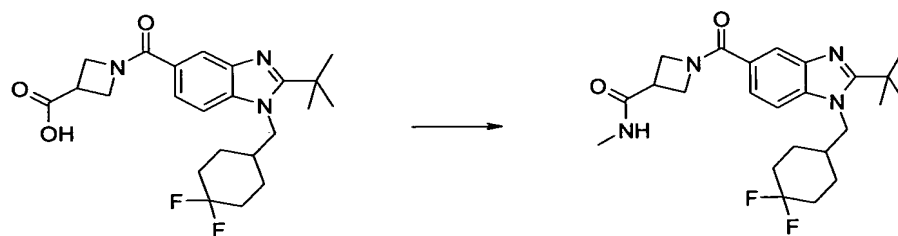
A invenção será ainda descrita em mais detalhes pelos seguintes Exemplos que descrevem métodos por meio do qual os compostos da presente invenção podem ser preparados, purificados, analisados e biologicamente testados e que não devem ser interpretados como limitantes da invenção.

#### Exemplo 1

1-({2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}carbonil)-N-metilazetidina-3-carboxamida

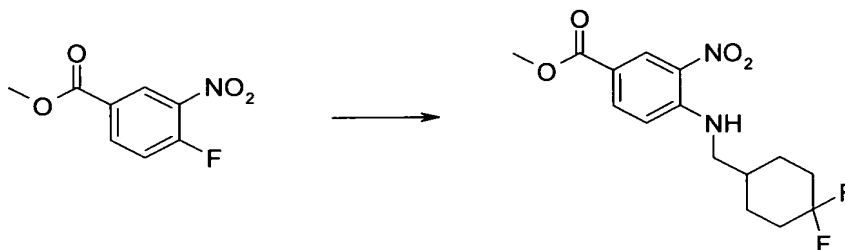


10 Etapa A: 1-({2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}carbonil)-N-metilazetidina-3-carboxamida



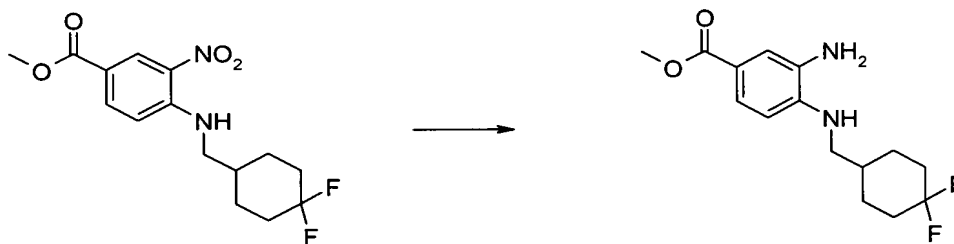
A uma mistura de ácido 1-({2-terc-butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}carbonil)azetidina-3-carboxílico (para preparação ver as seguintes etapas B a G) (0,030 g, 0,069 mmol) e DIPEA (18 µl, 0,10 mmol) em DMF (5 ml) foram adicionados HATU (0,032 g, 0,084 mmol) e uma solução 2 M de metilamina em THF (0,042 ml, 0,084 mmol). A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 0,5 hora. O solvente foi removido sob uma pressão reduzida. O DCM foi adicionado ao resíduo resultante e a camada orgânica foi lavada uma vez com uma solução saturada aquosa de NaHCO<sub>3</sub>, uma vez com salmoura e secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi removido sob uma pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado pela HPLC de fase reversa usando de 10 a 70 % de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O e liofilizado para produzir o composto do título como o sal de TFA correspondente. Rendimento: 15 mg (39 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>) δ 1,48 - 1,84 (m, 6 H), 1,67 (s, 9 H), 1,99 - 2,11 (m, 2 H), 2,20 - 2,33 (m, 1 H), 2,75 (s, 3 H), 3,41 - 3,50 (m, 1 H), 4,20 - 4,26 (m, 1 H), 4,35 (t, J = 9,57 Hz, 1 H), 4,43 - 4,52 (m, 2 H), 4,55 (d, J = 7,62 Hz, 2 H), 7,82 (dd, J = 8,79, 1,56 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 8,00 - 8,02 (m, 1 H); MS (ESI) (M + H)<sup>+</sup> 447,3; Análise Calculada para C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>F<sub>2</sub> + 1,8 TFA + 1,5 H<sub>2</sub>O: C, 48,84; H, 5,46; N, 8,25. Encontrada: C, 48,83; H, 5,38; N, 8,51.

Etapa B: 4-{{[(4,4-difluorocicloexil)metil]amino}-3-nitrobenzoato de metila



A uma mistura de 4-fluoro-3-nitrobenzoato de metila (2,0 g, 10 mmol) e DMSO (40 ml) foram adicionados DIPEA (5,2 ml, 30 mmol) e sal de HCl [(4,4-difluorocicloexil)metil]amino (2,2 g, 12 mmol). A mistura foi agitada durante a noite a 75° C. O DCM foi adicionado à mistura de reação e a camada orgânica foi lavada uma vez com uma solução aquosa a 5 % de KHSO<sub>4</sub>. a camada aquosa foi extraída duas vezes com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A camada orgânica combinada foi lavada uma vez com uma solução saturada aquosa de NaHCO<sub>3</sub>, uma vez com salmoura e secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi removido sob uma pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado pela cromatografia de coluna em sílica gel (20:80 a 30:70 EtOAc/hexanos) para produzir um sólido amarelo. Rendimento: 3,0 g (92 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ 1,37 - 1,50 (m, 2 H), 1,68 - 1,87 (m, 3 H), 1,90 - 1,99 (m, 2 H), 2,11 - 2,23 (m, 2 H), 3,29 (dd, J = 6,84, 5,66 Hz, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 6,86 (d, J = 9,18 Hz, 1 H), 8,07 (ddd, J = 9,03, 2,10, 0,59 Hz, 1 H), 8,43 - 8,49 (m, 1 H), 8,90 (d, J = 2,15 Hz, 1 H).

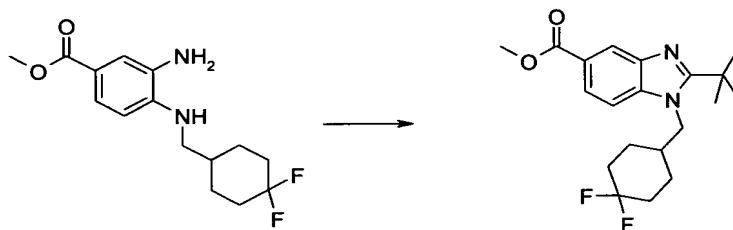
Étapa C: 3-amino-4-{[(4,4-difluorocicloexil)metil]amino}benzoato de metila



A uma mistura de 10 % de Pd/C (quantidade catalítica) e acetato de etila (~10 ml) foi adicionada uma solução de 4-{[(4,4-difluorocicloexil)metil]amino}-3-nitrobenzoato de metila (3,0 g, 9,2 mmol) em acetato de etila (~50 ml) na temperatura ambiente. A mistura foi agitada por 2 dias na temperatura ambiente sob uma atmosfera de hidrogênio (50 psi (345 kPa)). A mistura foi filtrada através de uma almofada de Celite. O acetato de etila foi removido em pressão reduzida. Rendimento: 2,2 g (88 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ 1,31 - 1,46 (m, 2 H), 1,60 - 1,83 (m, 6 H), 1,88 - 1,97 (m, 2 H), 2,07 - 2,20 (m, 2 H), 3,11 (d, J = 6,84 Hz, 2

H), 3,85 (s, 3 H), 6,57 (d, J = 8,40 Hz, 1 H,) 7,42 (d, J = 1,95 Hz, 1 H), 7,59 (dd, J = 8,40, 1,95 Hz, 1 H).

Etapa D: 2-terc-butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metila



5 A uma mistura de 3-amino-4-[(4,4-difluorocicloexil)-metil]amino}benzoato de metila (2,4 g, 8,1 mmol) e diclorometano (50 ml) foram adicionados DMAP (1,5 g, 12 mmol) e cloreto de trimetilacetila (1,1 ml, 8,9 mmol). A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 4 horas. O DCM foi adicionado à mistura de reação e a camada orgânica foi lavada uma

10 vez com uma solução saturada aquosa de NaHCO<sub>3</sub>, uma vez com salmoura e secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi removido sob uma pressão reduzida. O resíduo resultante foi dissolvido em 60 ml de ácido acético. A mistura foi aquecida em um instrumento de microonda Personal Chemistry a 150° C por 3 horas. O ácido acético foi removido sob uma pressão reduzida. O DCM foi

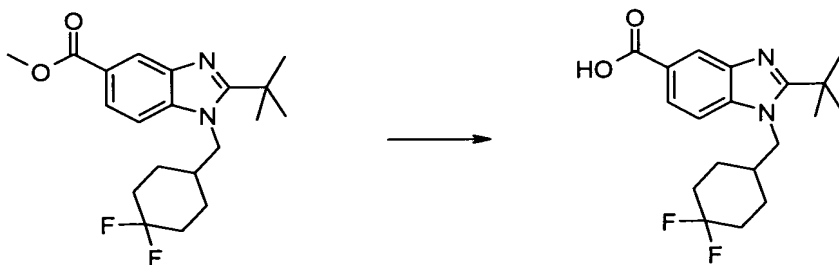
15 adicionado ao resíduo resultante e a camada orgânica foi lavada uma vez com uma solução saturada aquosa de NaHCO<sub>3</sub>, uma vez com salmoura e secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi removido sob uma pressão reduzida. O resíduo resultante foi dissolvido em 10 ml de acetato de etila. A parte insolúvel foi filtrada e pareceu ser o composto não ciclizado. A parte solúvel

20 foi purificada pela cromatografia por vaporização instantânea em sílica gel (5:95 a 10:90 Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). A porção não ciclizada combinada recuperada da filtração e a coluna foi dissolvida em ácido acético mais uma vez e colocada no microonda a 150° C por 3 horas. O trabalho foi feito como descritos acima e o produto foi purificado do mesmo modo. A reação foi feita seguindo este

25 procedimento até que mais nenhum material não ciclizado pode ser

observado. Rendimento: 1,15 g (34 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D)  $\delta$  1,40 - 1,75 (m, 6 H), 1,57 (s, 9 H), 2,07 - 2,20 (m, 3 H), 3,93 (s, 3 H), 4,24 (d,  $J = 7,42$  Hz, 2 H), 7,32 (dd,  $J = 8,50, 0,49$  Hz, 1 H), 7,96 (dd,  $J = 8,59, 1,56$  Hz, 1 H), 8,48 (d,  $J = 1,17$  Hz, 1 H).

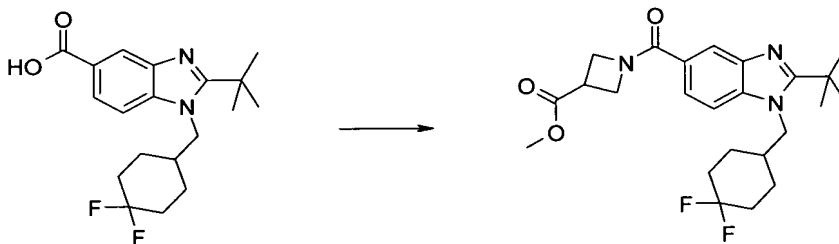
5 Etapa E: Ácido 2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5- carboxílico



2-terc-butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-

5-carboxilato de metila (1,15 g, 3,16 mmol) foi dissolvido em 80 ml de uma  
 10 mistura 1:1 de LiOH aquoso 1 M e dioxano (1:1). A mistura foi agitada a 75°  
 C por 3 horas. A mistura foi acidificada até o pH 5 a 6 com uma solução  
 aquosa a 5 % de  $\text{KHSO}_4$ . A mistura foi extraída duas vezes com  $\text{Et}_2\text{O}$ . A  
 camada orgânica foi lavada uma vez com salmoura e secada em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$   
 anidro. O  $\text{Et}_2\text{O}$  foi removido em pressão reduzida. O produto foi diretamente  
 15 usado na etapa seguinte. Rendimento: 1,0 g (95 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  
 CLOROFÓRMIO-D)  $\delta$  1,44 - 1,77 (m, 6 H), 1,59 (s, 9 H), 2,08 - 2,21 (m, 3  
 H), 4,26 (d,  $J = 7,42$  Hz, 2 H), 7,36 (d,  $J = 8,59$  Hz, 1 H), 8,04 (dd,  $J = 8,50,$   
 1,66 Hz, 1 H), 8,58 - 8,59 (m, 1 H).

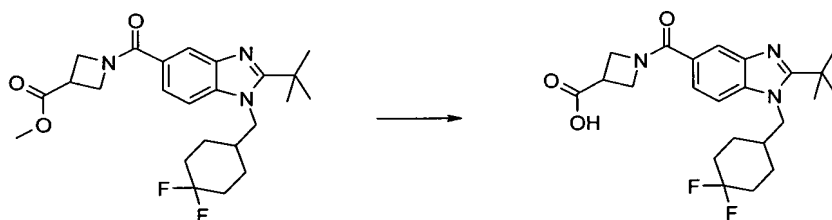
Etapa F: 1-({2-terc-butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}carbonil)azetidina-3-carboxilato de metila



20 A uma mistura de ácido 2-terc-butil-1-[(4,4-difluoro-

cicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5- carboxílico (0,130 g, 0,371 mmol), DIPEA (162  $\mu$ l, 0,927 mmol) e DMF (5 ml) foram adicionados HATU (0,155 g, 0,408 mmol) e sal de HCl de azetidina-3-carboxilato de metila (0,062 g, 0,41 mmol). A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. O consumo parcial do material de partida foi observado pela LC-MS. O sal de HCl de azetidina-3-carboxilato de metila adicional (0,030, 0,20 mmol), DIPEA (180  $\mu$ l, 1,03 mmol) e HATU (0,150 g, 0,395 mmol) foram adicionados. A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido sob uma pressão reduzida. O  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foi adicionado ao resíduo resultante e a camada orgânica foi lavada uma vez com solução saturada aquosa de  $\text{NaHCO}_3$ , salmoura e secada em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro. O  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foi removido sob uma pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado pela cromatografia de coluna em sílica gel usando 100 % de acetato de etila. Rendimento: 166 mg (99 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D)  $\delta$  1,34 - 1,76 (m, 6 H), 1,57 (s, 9 H), 2,07 - 2,21 (m, 3 H), 3,44 - 3,54 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 4,24 (d,  $J = 7,42$  Hz, 2 H), 4,31 - 4,65 (m, 4 H), 7,35 (d,  $J = 8,59$  Hz, 1 H), 7,68 (dd,  $J = 8,40, 1,56$  Hz, 1 H), 7,94 (d,  $J = 1,37$  Hz, 1 H).

Etapa G: Ácido 1-({2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}carbonil)azetidina-3-carboxílico

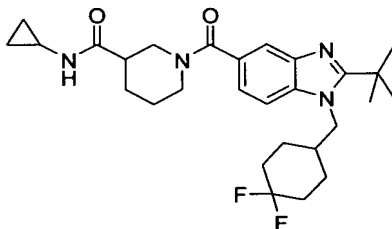


1-({2-terc-butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}carbonil)azetidina-3-carboxilato de metila (0,166 g, 0,371 mmol) foi dissolvido em 10 ml de uma mistura 1:1 de LiOH aquoso 1 M e dioxano. A mistura foi agitada a  $75^\circ\text{C}$  por 2 horas. A mistura foi acidificada até o pH 5 a 6 com uma solução aquosa a 5 % de  $\text{KHSO}_4$ . A mistura foi extraída duas vezes com  $\text{Et}_2\text{O}$ . A camada orgânica foi lavada uma vez com

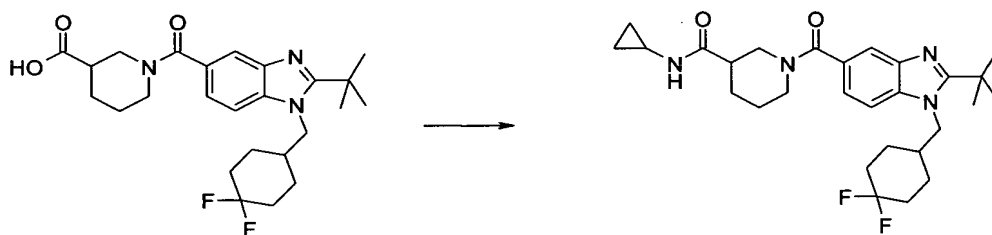
salmoura e secada em  $\text{MgSO}_4$  anidro. O  $\text{Et}_2\text{O}$  foi removido em pressão reduzida. O produto foi diretamente usado na etapa seguinte. Rendimento: 122 mg (76 %). MS (ESI)  $m/z$  434,1 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

### Exemplo 2

#### 5 1-({2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il} carbonil)-N-ciclopropilpiperidina-3-carboxamida



#### Etapa A: 1-({2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il} carbonil)-N-ciclopropilpiperidina-3-carboxamida



A uma mistura de ácido 1-({2-terc-butil-1-[(4,4-difluoro-

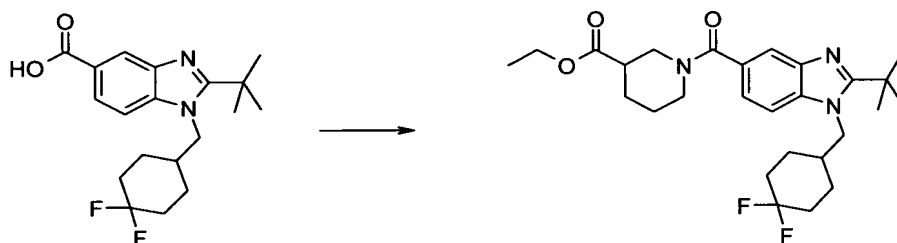
10 cicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il} carbonil)piperidina-3-carboxílico (para preparação ver as seguintes etapas B a C) (0,047 g, 0,10 mmol), DIPEA (35  $\mu\text{l}$ , 0,20 mmol) e DMF (5 ml) foram adicionados HATU (0,043 g, 0,11 mmol) e ciclopropilamino (8  $\mu\text{l}$ , 0,11 mmol). A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido sob uma pressão reduzida. O

15  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foi adicionado ao resíduo resultante e a camada orgânica foi lavada uma vez com uma solução saturada aquosa de  $\text{NaHCO}_3$ , uma vez com salmoura e secada em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro. O  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foi removido sob uma pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado pela HPLC de fase reversa usando de 15 a 60 % de  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  e liofilizado para produzir o

20 composto do título como o sal de TFA correspondente. Rendimento: 15 mg (24 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, METANOL- $\text{D}_4$ )  $\delta$  0,27 - 0,40 (m, 1 H), 0,43 -

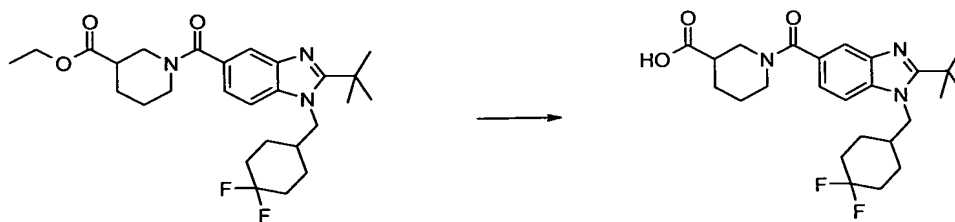
0,53 (m, 1 H), 0,58 - 0,77 (m, 2 H), 1,49 - 1,84 (m, 8 H), 1,67 (s, 9 H), 1,89 - 2,00 (m, 1 H), 2,00 - 2,12 (m, 2 H), 2,19 - 2,34 (m, 2 H), 2,38 - 2,55 (m, 1 H), 2,62 - 2,71 (m, 1 H), 3,08 - 3,40 (m, 3 H), 3,53 - 3,68 (m, 1 H), 4,30 - 4,47 (m, 1 H), 4,55 (d, J = 7,42 Hz, 2 H), 7,59 (dd, J = 8,69, 1,46 Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,96 (d, J = 8,59 Hz, 1 H); MS (ESI) (M + H)<sup>+</sup> 501,3; Análise Calculada para C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>F<sub>2</sub> + 1,8 TFA + 0,8 H<sub>2</sub>O: C, 52,69; H, 5,79; N, 7,78. encontrado: C, 52,77; H, 5,93; N, 7,41.

Etapa B: 1-({2-terc-butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}carbonil)piperidina-3-carboxilato de etila



10 A uma mistura de ácido 2-terc-butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-carboxílico (para preparação ver Exemplo 1) (0,103 g, 0,294 mmol), DIPEA (102 µl, 0,588 mmol) e DMF (5 ml) foram adicionados HATU (0,123 g, 0,323 mmol) e nipecotato de etila (50 µl, 0,32 mmol) a 0° C. A mistura foi lentamente deixada até a temperatura ambiente e agitada por 3 horas. O solvente foi removido sob uma pressão reduzida. O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi adicionado ao resíduo resultante e a camada orgânica foi lavada uma vez com solução saturada aquosa de NaHCO<sub>3</sub>, salmoura e secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi removido sob uma pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado pela cromatografia de coluna em sílica gel usando 100 % de acetato de etila como a fase móvel. Rendimento: 101 mg (70 %). MS (ESI) (M + H)<sup>+</sup> 490,3.

Etapa C: Ácido 1-({2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}carbonil)piperidina-3-carboxílico

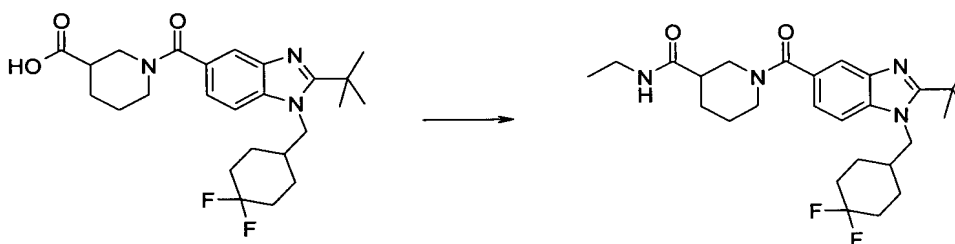


1-({2-terc-butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-

benzimidazol-5-il}carbonil)piperidina-3-carboxilato de etila (0,101 g, 0,206 mmol) foi dissolvido em 10 ml de uma mistura 1:1 de LiOH aquoso 1 M e dioxano. A mistura foi agitada a 75° C por 2 horas. A mistura foi acidificada até o pH 5 a 6 com uma solução aquosa a 5 % de KHSO<sub>4</sub>. A mistura foi extraída duas vezes com Et<sub>2</sub>O. A camada orgânica foi lavada uma vez com salmoura e secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O Et<sub>2</sub>O foi removido em pressão reduzida. O produto foi diretamente usado na etapa seguinte. Rendimento: 95 mg (99 %). MS (ESI) m/z 462,3 (M + H)<sup>+</sup>.

10 Exemplo 3

1-({2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}-carbonil)-N-etilpiperidina-3-carboxamida

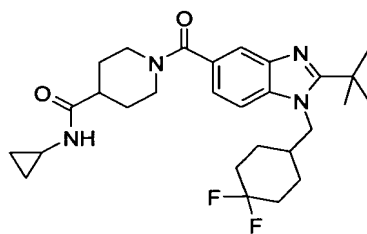


A uma mistura de ácido 1-({2-terc-butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}carbonil)piperidina-3-carboxílico (para preparação ver Exemplo 2) (0,047 g, 0,10 mmol), DIPEA (35 µl, 0,20 mmol) e DMF (5 ml) foram adicionados HATU (0,043 g, 0,11 mmol) e uma solução 2 M de etilamina em THF (56 µl, 0,11 mmol). A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 3 horas. O solvente foi removido sob uma pressão reduzida. O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi adicionado ao resíduo resultante e a camada orgânica foi lavada uma vez com uma solução saturada aquosa de NaHCO<sub>3</sub>, uma vez com salmoura e secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi removido sob uma

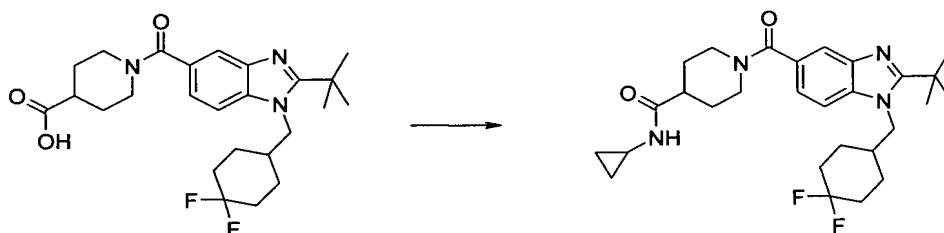
pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado pela HPLC de fase reversa usando 20 a 50 % de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O e liofilizado para produzir o composto do título como o sal de TFA correspondente. Rendimento: 10 mg (16 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>) δ 0,94 - 1,17 (m, 2 H), 1,45 - 1,83 (m, 8H), 1,65 (s, 9 H), 1,91 - 2,21 (m, 3 H), 2,17 - 2,52 (m, 2 H), 2,91 - 3,38 (m, 6H), 3,56 - 3,73 (m, 1H), 4,36 - 4,59 (m, 1 H), 4,51 (d, J = 7,42 Hz, 2 H), 7,54 (d, J = 9,18 Hz, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,90 (d, J = 8,59 Hz, 1 H); MS (ESI) (M + H)<sup>+</sup> 489,3.

#### Exemplo 4

10 1-({2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}-carbonil)-N-ciclopropilpiperidina-4-carboxamida



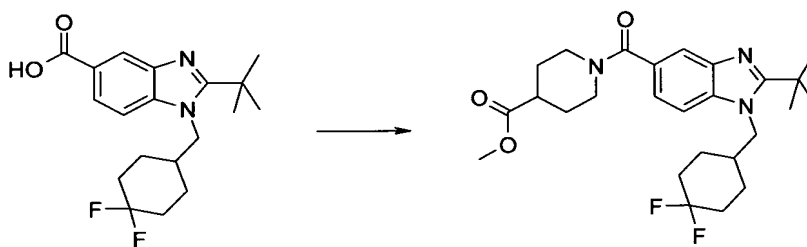
Etapa A: 1-({2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}carbonil)-N-ciclopropilpiperidina-4-carboxamida



A uma mistura de ácido 1-({2-terc-butil-1-[(4,4-difluoro-  
15 cicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}carbonil)piperidina-4- carboxílico  
(para preparação ver as seguintes etapas B a C) (0,043 g, 0,093 mmol),  
DIPEA (32 µl, 0,186 mmol) e DMF (5 ml) foram adicionados HATU (0,039  
g, 0,10 mmol) e ciclopropilamino (7 µl, 0,10 mmol) a 0° C. A mistura foi  
agitada a 0° C por 1 hora. O solvente foi removido sob uma pressão reduzida.  
20 O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi adicionado ao resíduo resultante e a camada orgânica foi lavada  
uma vez com uma solução saturada aquosa de NaHCO<sub>3</sub>, uma vez com

salmoura e secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi removido sob uma pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado pela HPLC de fase reversa usando 20 a 50 % de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O e liofilizado para produzir o composto do título como o sal de TFA correspondente. Rendimento: 23 mg  
 5 (40 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>) δ 0,42 - 0,47 (m, 2 H), 0,67 - 0,74 (m, 2 H), 1,49 - 1,93 (m, 11 H), 1,68 (s, 9 H), 2,00 - 2,12 (m, 2 H), 2,20 - 2,33 (m, 1 H), 2,38 - 2,49 (m, 1 H), 2,59 - 2,67 (m, 1 H), 2,87 - 3,01 (m, 1 H), 3,07 - 3,22 (m, 1 H), 3,65 - 3,79 (m, 1 H), 4,57 (d, J = 7,42 Hz, 2 H), 4,60 - 4,71 (m, 1 H), 7,61 (dd, J = 8,59, 1,37 Hz, 1 H), 7,77 - 7,80 (m, 1 H), 8,00 (d,  
 10 J = 8,59 Hz, 1 H); MS (ESI) (M + H)<sup>+</sup> 501,3; Análise Calculada para C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>F<sub>2</sub> + 1,5 TFA + 0,3 H<sub>2</sub>O: C, 54,99; H, 5,97; N, 8,27. encontrado: C, 55,04; H, 5,94; N, 8,08.

Etapa B: 1-({2-terc-butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}carbonil)piperidina-4-carboxilato de metila

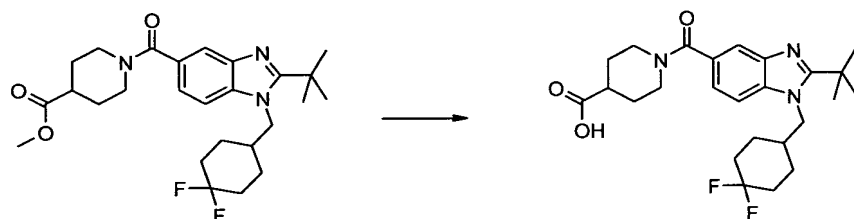


15 A uma mistura de ácido 2-terc-butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-carboxílico (para preparação ver Exemplo 1) (0,050 g, 0,14 mmol), DIPEA (50 µl, 0,29 mmol) e DMF (3 ml) foram adicionados HATU (0,060 g, 0,16 mmol) e isonipecotato de metila (21 µl, 0,16 mmol). A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 4 horas. O  
 20 solvente foi removido sob uma pressão reduzida. O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi adicionado ao resíduo resultante e a camada orgânica foi lavada uma vez com solução saturada aquosa de NaHCO<sub>3</sub>, salmoura e secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi removido sob uma pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado pela cromatografia de coluna em sílica gel usando 100 % de acetato de etila.  
 25 Rendimento: 52 mg (80 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ 1,35

- 1,83 (m, 10 H), 1,57 (s, 9 H), 1,86 - 2,03 (m, 2 H), 2,08 - 2,19 (m, 3 H), 2,55 - 2,64 (m, 1 H), 3,02 - 3,14 (m, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 4,23 (d, J = 7,42 Hz, 2 H), 7,31 - 7,38 (m, 2 H), 7,74 - 7,76 (m, 1 H).

Etapa C: ácido 1-({2-terc-butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}carbonil)piperidina-4-carboxílico

5



1-({2-terc-butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-

benzimidazol-5-il}carbonil)piperidina-4-carboxilato de metila (0,052 g, 0,11 mmol) foi dissolvido em 5 ml de uma mistura 1:1 de LiOH aquoso 1 M e dioxano. A mistura foi agitada a 75° C por 2 horas. A mistura foi acidificada até o pH 5 a 6 com uma solução aquosa a 5 % de KHSO<sub>4</sub>. A mistura foi extraída duas vezes com Et<sub>2</sub>O. A camada orgânica foi lavada uma vez com salmoura e secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O Et<sub>2</sub>O foi removido em pressão reduzida. O produto foi diretamente usado na etapa seguinte. Rendimento: 43 mg (85 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ 1,40 - 1,76 (m, 9 H), 1,58 (s, 9 H), 1,83 - 1,98 (m, 2 H), 2,02 - 2,20 (m, 4 H), 2,59 - 2,70 (m, 1 H), 2,94 - 3,08 (m, 2 H), 4,25 (d, J = 7,42 Hz, 2 H), 7,34 - 7,39 (m, 1 H), 7,44 - 7,49 (m, 1 H), 7,90 (s, 1 H).

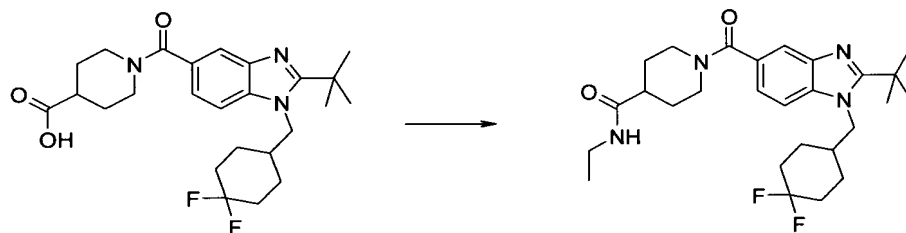
10

15

### Exemplo 5

1-({2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}carbonil)-N-etilpiperidina-4-carboxamida

20

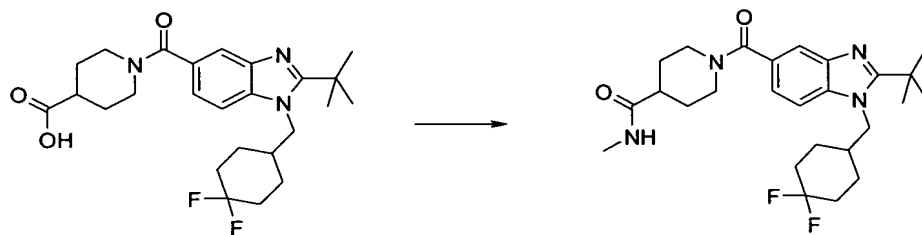


A uma mistura de ácido 1-({2-terc-butil-1-[(4,4-

difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}carbonil)piperidina-4-carboxílico (para preparação ver Exemplo 4) (0,043 g, 0,093 mmol), DIPEA (32  $\mu$ l, 0,186 mmol) e DMF (5 ml) foram adicionados HATU (0,039 g, 0,10 mmol) seguidos por uma solução 2 M de etilamina em THF (51  $\mu$ l, 0,10 mmol). A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 2 horas. O solvente foi removido sob uma pressão reduzida. O  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foi adicionado ao resíduo resultante e a camada orgânica foi lavada uma vez com uma solução saturada aquosa de  $\text{NaHCO}_3$ , uma vez com salmoura e secada em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro. O  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foi removido sob uma pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado pela HPLC de fase reversa usando 20 a 50 % de  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  e liofilizado para produzir o composto do título como o sal de TFA correspondente. Rendimento: 30 mg (53 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, METANOL- $\text{D}_4$ )  $\delta$  1,09 (t, J = 7,32 Hz, 3 H), 1,48 - 1,83 (m, 10 H), 1,66 (s, 9 H), 1,83 - 1,95 (m, 1 H), 1,99 - 2,11 (m, 2 H), 2,19 - 2,33 (m, 1 H), 2,43 - 2,55 (m, 1 H), 2,82 - 3,01 (m, 1 H), 3,18 (q, J = 7,29 Hz, 2 H), 3,67 - 3,81 (m, 1 H), 4,54 (d, J = 7,62 Hz, 2 H), 4,59 - 4,73 (m, 1 H), 7,57 (dd, J = 8,59, 1,37 Hz, 1 H), 7,76 - 7,78 (m, 1 H), 7,94 (d, J = 8,59 Hz, 1 H); MS (ESI) (M + H)<sup>+</sup> 489,3.

### Exemplo 6

1-({2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}-carbonil)-N-metilpiperidina-4-carboxamida

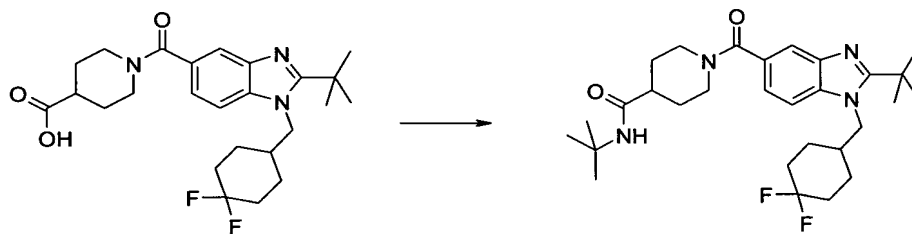


A uma mistura de ácido 1-({2-terc-butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}carbonil)piperidina-4-carboxílico (para preparação ver Exemplo 4) (0,043 g, 0,093 mmol), DIPEA (32  $\mu$ l, 0,186 mmol) e DMF (5 ml) foram adicionados HATU (0,039 g, 0,10 mmol)

seguidos por uma solução 2 M de metilamina em THF (51  $\mu$ l, 0,10 mmol). A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 2 horas. O solvente foi removido sob uma pressão reduzida. O  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foi adicionado ao resíduo resultante e a camada orgânica foi lavada uma vez com uma solução saturada aquosa de  $\text{NaHCO}_3$ , uma vez com salmoura e secada em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro. O  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foi removido sob uma pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado pela HPLC de fase reversa usando 20 a 50 % de  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  e liofilizado para produzir o composto do título como o sal de TFA correspondente. Rendimento: 23 mg (42 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, METANOL- $\text{D}_4$ )  $\delta$  1,45 - 1,83 (m, 9 H), 1,65 (s, 9 H), 1,82 - 1,96 (m, 1 H), 1,97 - 2,12 (m, 2 H), 2,16 - 2,34 (m, 1 H), 2,42 - 2,54 (m, 1 H), 2,70 (s, 3 H), 2,87 - 3,02 (m, 1 H), 3,08 - 3,22 (m, 1 H), 3,68 - 3,85 (m, 1 H), 4,51 (d,  $J = 7,62$  Hz, 2 H), 4,58 - 4,73 (m, 1 H), 7,54 (dd,  $J = 8,40, 1,37$  Hz, 1 H), 7,76 (d,  $J = 0,78$  Hz, 1 H), 7,90 (d,  $J = 8,40$  Hz, 1 H); MS (ESI) ( $M + H$ ) $^+$  475,3.

### 15 Exemplo 7

#### N-(terc-Butil)-1-({2-terc-butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}carbonil)piperidina-4-carboxamida

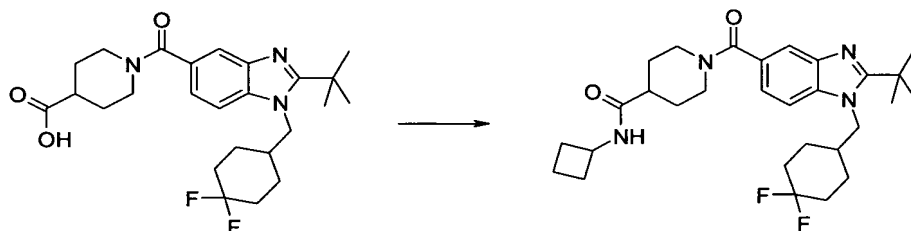


A uma mistura de ácido 1-({2-terc-butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}carbonil)piperidina-4-carboxílico (para preparação ver Exemplo 4) (0,047 g, 0,10 mmol), DIPEA (35  $\mu$ l, 0,20 mmol) e DMF (4 ml) foram adicionados HATU (0,046 g, 0,12 mmol) e terc-butilamino (13  $\mu$ l, 0,12 mmol) a 0 $^\circ$  C. A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1,5 hora. O solvente foi removido sob uma pressão reduzida. O  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foi adicionado ao resíduo resultante e a camada orgânica foi lavada uma vez com uma solução saturada aquosa de  $\text{NaHCO}_3$ , uma vez com

salmoura e secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi removido sob uma pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado pela HPLC de fase reversa usando 20 a 50 % de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O e liofilizado para produzir o composto do título como o sal de TFA correspondente. Rendimento: 28 mg (44 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>) δ 1,30 (s, 9 H), 1,49 - 1,92 (m, 8 H), 1,67 (s, 9 H), 1,99 - 2,12 (m, 2 H), 2,18 - 2,33 (m, 1 H), 2,40 - 2,51 (m, 1 H), 2,82 - 2,99 (m, 1 H), 2,83 - 2,99 (m, 1 H), 3,06 - 3,23 (m, 2 H), 3,65 - 3,78 (m, 1 H), 4,56 (d, J = 7,62 Hz, 2 H), 4,60 - 4,72 (m, 1 H), 7,60 (dd, J = 8,59, 1,56 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 0,98 Hz, 1 H), 7,92 - 8,01 (m, 1 H); MS (ESI) (M + H)<sup>+</sup> 517,1.

### Exemplo 8

#### 1-({2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il} carbonil)-N-ciclobutilpiperidina-4-carboxamida

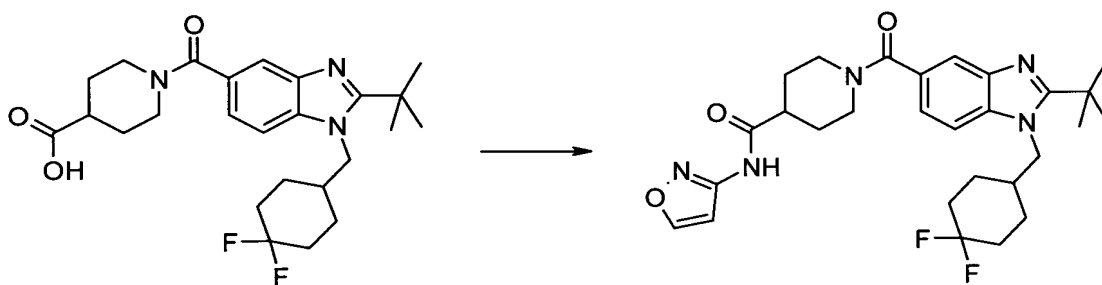


A uma mistura de ácido 1-({2-terc-butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il} carbonil)piperidina-4-carboxílico (para preparação ver Exemplo 4) (0,050 g, 0,108 mmol), DIPEA (28 µl, 0,162 mmol) e DMF (3 ml) foram adicionados HATU (0,049 g, 0,130 mmol) e ciclobutilamino (11 µl, 0,130 mmol). A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1,5 hora. O solvente foi removido sob uma pressão reduzida. O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi adicionado ao resíduo resultante e a camada orgânica foi lavada uma vez com uma solução saturada aquosa de NaHCO<sub>3</sub>, uma vez com salmoura e secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi removido sob uma pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado pela HPLC de fase reversa usando 20 a 50 % de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O e liofilizado para produzir o composto do título como o sal de TFA correspondente. Rendimento: 70 mg

(99 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, METANOL- $\text{D}_4$ )  $\delta$  1,51 - 1,66 (m, 4 H), 1,68 (s, 9 H), 1,69 - 1,80 (m, 7 H), 1,82 - 1,98 (m, 3 H), 2,00 - 2,12 (m, 3 H), 2,19 - 2,32 (m, 3 H), 2,41 - 2,51 (m, 1 H), 2,94 (s, 1 H), 3,16 (s, 1 H), 3,71 (s, 1 H), 4,20 - 4,32 (m, 1 H), 4,57 (d,  $J = 7,62$  Hz, 2 H), 7,62 (dd,  $J = 8,59, 1,56$  Hz, 1 H), 7,79 (d,  $J = 0,78$  Hz, 1 H), 8,01 (d,  $J = 8,79$  Hz, 1 H); MS (ESI) ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$  515,3.

### Exemplo 9

#### 1-({2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}-carbonil)-N-isoxazol-3-ilpiperidina-4-carboxamida

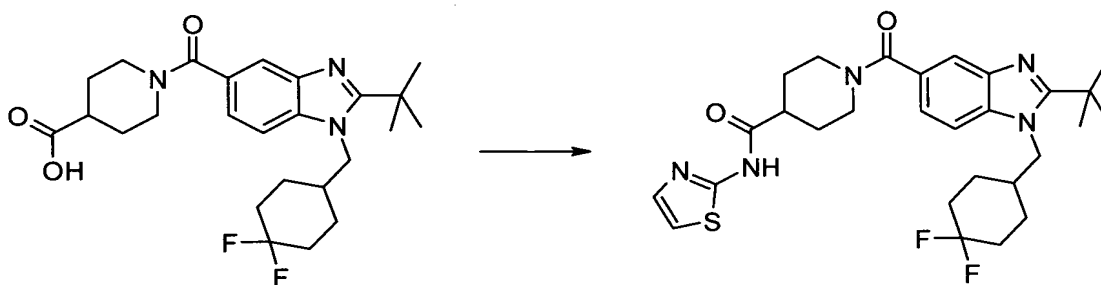


10                   Ácido    1-({2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}carbonil)piperidina-4-carboxílico (para preparação ver Exemplo 4) (0,034 g, 0,0737 mmol) foi dissolvido em 5 ml de DCM contendo 1 gota de DMF a 0°C sob nitrogênio. O cloreto de oxalila (0,008 ml, 0,0884 mmol) foi adicionado e a solução foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em 3 ml de DCM e 3-aminoisoxazol (0,011 ml, 0,147 mmol) foi adicionado, seguido por trietilamino (26  $\mu\text{l}$ , 0,184 mmol). A solução foi agitada na temperatura ambiente por 2 horas. A camada orgânica foi lavada uma vez com uma solução saturada aquosa de  $\text{NaHCO}_3$ , uma vez com salmoura e secada em 15  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro. O  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foi removido sob uma pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado pela HPLC de fase reversa usando 20 a 50 % de  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  e liofilizado para produzir o composto do título como o sal de TFA correspondente. Rendimento: 10 mg (21 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, METANOL- $\text{D}_4$ )  $\delta$  1,51 - 1,63 (m, 2 H), 1,68 (s, 9 H), 1,69 - 1,85 (m, 7 H), 20

2,00 - 2,13 (m, 3 H), 2,27 (s, 1 H), 2,75 (s, 1 H), 3,04 (s, 1 H), 3,22 (s, 1 H), 3,77 (s, 1 H), 4,56 (d, J = 7,62 Hz, 2 H), 4,66 (s, 1 H), 6,90 (d, J = 1,56 Hz, 1 H), 7,62 (dd, J = 8,59, 1,56 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 0,78 Hz, 1 H), 7,99 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 8,50 (d, J = 1,76 Hz, 1 H); MS (ESI) (M + H)<sup>+</sup> 528,3.

### 5 Exemplo 10

#### 1-({2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}carbonil)-N-1,3-tiazol-2-ilpiperidina-4-carboxamida



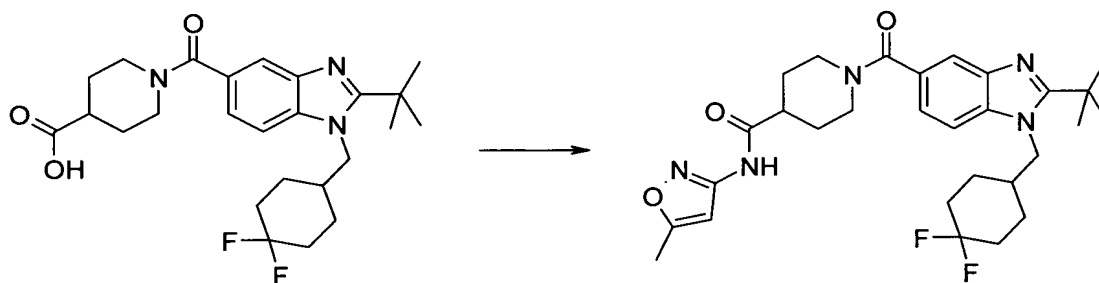
#### Ácido 1-({2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-

benzimidazol-5-il}carbonil)piperidina-4-carboxílico (para preparação ver  
 10 Exemplo 4) (0,050 g, 0,108 mmol) foi dissolvido em 5 ml de DCM contendo  
 1 gota de DMF a 0°C sob nitrogênio. O cloreto de oxalila (0,011 ml, 0,130  
 mmol) foi adicionado e a solução foi agitada na temperatura ambiente por 1  
 hora. O solvente foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em 3 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e  
 2-aminotiazol (0,032 g, 0,324 mmol) foi adicionado, seguido por trietilamino  
 15 (0,045 ml, 0,324 mmol). A solução foi agitada na temperatura ambiente por 2  
 horas. A camada orgânica foi lavada uma vez com uma solução saturada  
 aquosa de NaHCO<sub>3</sub>, uma vez com salmoura e secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O  
 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi removido sob uma pressão reduzida. O resíduo resultante foi  
 purificado pela HPLC de fase reversa usando 20 a 50 % de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O e  
 20 liofilizado para produzir o composto do título como o sal de TFA  
 correspondente. Rendimento: 26 mg (37 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  
 METANOL-D<sub>4</sub>) δ 1,51 - 1,64 (m, 2 H), 1,66 - 1,70 (m, 9 H), 1,70 - 1,87 (m, 6  
 H), 2,00 - 2,12 (m, 3 H), 2,27 (s, 1 H), 2,84 (s, 1 H), 3,07 (s, 1 H), 3,23 (s, 1  
 H), 3,77 (s, 1 H), 4,58 (d, J = 7,42 Hz, 2 H), 4,67 (s, 1 H), 7,11 (d, J = 3,32

Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H,) 7,65 (dd, J = 8,69, 1,46 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 0,78 Hz, 1 H), 8,02 (d, J = 8,59 Hz, 1 H); MS (ESI) (M + H)<sup>+</sup> 544,3; Análise Calculada para C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>SF<sub>2</sub> + 2,2 TFA + 0,1 H<sub>2</sub>O: C, 48,87; H, 4,73; N, 8,73. encontrado: C, 48,91; H, 4,67; N, 8,33.

### 5 Exemplo 11

#### 1-({2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}-carbonil)-N-(5-metilisoxazol-3-il)piperidina-4-carboxamida



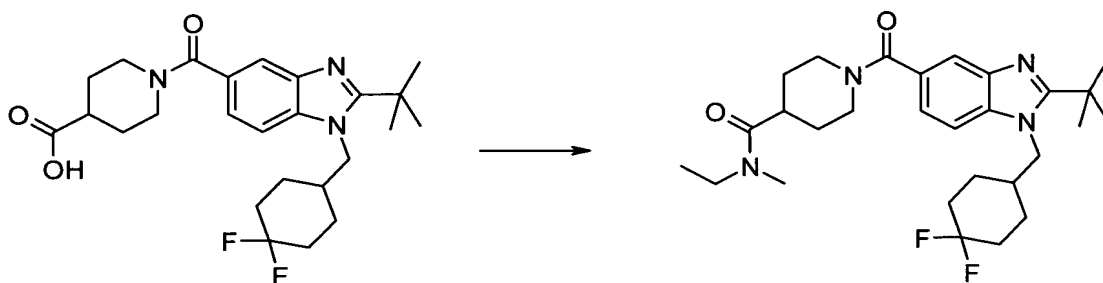
Ácido 1-({2-terc-butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-

benzimidazol-5-il}carbonil)piperidina-4-carboxílico . (para preparação ver  
 10 Exemplo 4) (0,050 g, 0,108 mmol) foi dissolvido em 5 ml de DCM contendo  
 1 gota de DMF a 0°C sob nitrogênio. O cloreto de oxalila (0,012 ml, 0,130  
 mmol) foi adicionado e a solução foi agitada na temperatura ambiente por 1  
 hora. O solvente foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em 3 ml de DCM e  
 3-amino-5-metilisoxazol (0,032 g, 0,324 mmol) foi adicionado, seguido por  
 15 trietilamino (0,045 ml, 0,324 mmol) e um quantidade catalítica de DMAP. A  
 solução foi agitada a 50°C por 3 horas. A camada orgânica foi lavada uma vez  
 com uma solução saturada aquosa de NaHCO<sub>3</sub>, uma vez com salmoura e  
 secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi removido sob uma pressão reduzida.  
 O resíduo resultante foi purificado pela HPLC de fase reversa usando 20 a 50  
 20 % de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O e liofilizado para produzir o composto do título como o sal  
 de TFA correspondente. Rendimento: 31 mg (44 %); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  
 METANOL-D<sub>4</sub>) δ 1,51 - 1,63 (m, 2 H), 1,68 (m, 10 H), 1,69 - 1,84 (m, 6 H),  
 1,97 - 2,11 (m, 3 H), 2,22 - 2,32 (m, 1 H), 2,37 (d, J = 0,98 Hz, 3 H), 2,68 -  
 2,78 (m, 1 H), 3,03 (s, 1 H), 3,21 (s, 1 H), 3,75 (s, 1 H), 4,56 (d, J = 7,42 Hz,

2 H), 4,66 (s, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 7,62 (dd, J = 8,59, 1,56 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 0,78 Hz, 1 H), 8,00 (d, J = 8,59 Hz, 1 H); MS (ESI) (M + H)<sup>+</sup> 542,3; Análise Calculada para C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>F<sub>2</sub> + 1,9 TFA + 0,1 H<sub>2</sub>O: C, 51,83; H, 5,19; N, 9,21. encontrado: C, 51,91; H, 5,26; N, 9,03.

### 5 Exemplo 12

#### 1-({2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}carbonil)-N-etil-N-metilpiperidina-4-carboxamida

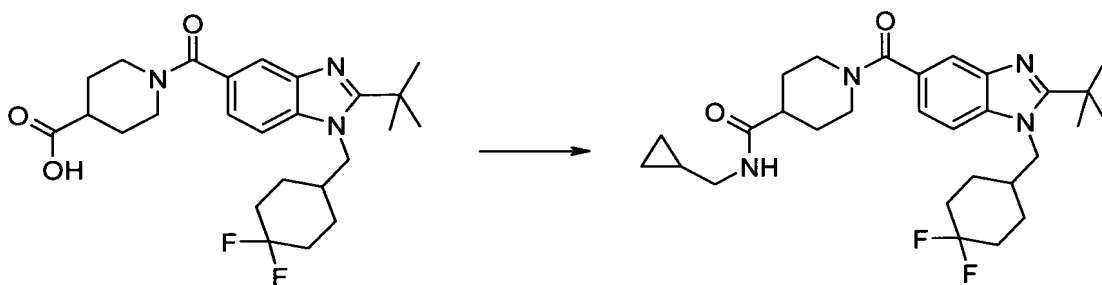


A uma mistura de ácido 1-({2-terc-butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}carbonil)piperidina-4-carboxílico (para  
 10 preparação ver o Exemplo 4 seguinte) (0,050 g, 0,108 mmol), DIPEA (0,028 ml, 0,162 mmol) e DMF (5 ml) foram adicionados HATU (0,049 g, 0,130 mmol) e N-etilmetilamino (0,011 ml, 0,130 mmol) na temperatura ambiente. A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido sob uma pressão reduzida. O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi adicionado ao resíduo  
 15 resultante e a camada orgânica foi lavada uma vez com uma solução saturada aquosa de NaHCO<sub>3</sub>, uma vez com salmoura e secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi removido sob uma pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado pela HPLC de fase reversa usando 20 a 50 % de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O e liofilizado para produzir o composto do título como o sal de TFA  
 20 correspondente. Rendimento: 51 mg (77 %); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>) δ 1,08 (t, J = 7,13 Hz, 1,5 H), 1,21 (t, J = 7,13 Hz, 1,5 H), 1,51 - 1,66 (m, 4 H), 1,69 (s, 9 H), 1,71 - 1,81 (m, 5 H), 1,80 - 1,93 (m, 1 H), 2,01 - 2,12 (m, 2 H), 2,22 - 2,33 (m, 1 H), 2,90 (s, 1,5 H), 2,96 - 3,06 (m, 2 H), 3,10 (s, 1,5 H), 3,23 (s, 1 H), 3,34 - 3,43 (m, 1 H), 3,44 - 3,52 (m, 1 H),

3,71 (s, 1 H), 4,58 (d, J = 7,62 Hz, 2 H), 4,67 (s, 1 H), 7,63 (dd, J = 8,59, 1,56 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 8,02 (d, J = 9,18 Hz, 1 H); MS (ESI) (M + H)<sup>+</sup> 503,3; Análise Calculada para C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>F<sub>2</sub> + 2,2 TFA + 1,4 H<sub>2</sub>O: C, 49,97; H, 5,82; N, 7,19. encontrado: C, 49,90; H, 5,74; N, 7,57.

5 Exemplo 13

1-({2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}-carbonil)-N-(ciclopropanometil)piperidina-4-carboxamida

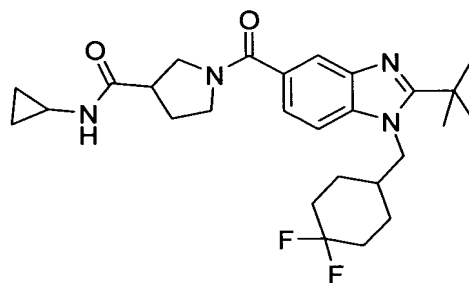


A uma mistura de ácido 1-({2-terc-butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}carbonil)piperidina-4-carboxílico (para  
 10 preparação ver o Exemplo 4 seguinte) (0,050 g, 0,108 mmol), DIPEA (0,028 ml; 0,162 mmol) e DMF (5 ml) foram adicionados HATU (0,049 g, 0,130 mmol) e ciclopropanometilamino (0,011 ml, 0,130 mmol) na temperatura ambiente. A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido sob uma pressão reduzida. O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi adicionado ao  
 15 resíduo resultante e a camada orgânica foi lavada uma vez com uma solução saturada aquosa de NaHCO<sub>3</sub>, uma vez com salmoura e secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi removido sob uma pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado pela HPLC de fase reversa usando 20 a 50 % de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O e liofilizado para produzir o composto do título como o sal de  
 20 TFA correspondente. Rendimento: 41 mg (60 %); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>) δ 0,14 - 0,21 (m, 2 H), 0,43 - 0,51 (m, 2 H), 0,89 - 0,99 (m, 1 H), 1,51 - 1,64 (m, 2 H), 1,69 (s, 12 H), 1,71 - 1,81 (m, 4 H), 1,90 (s, 1 H), 2,01 - 2,12 (m, 2 H), 2,22 - 2,32 (m, 1 H), 2,48 - 2,58 (m, 1 H), 2,95 (s, 1 H), 3,02 (d, J = 6,84 Hz, 2 H), 3,17 (s, 1 H), 3,71 (s, 1 H), 4,58 (d, J = 7,62 Hz, 2

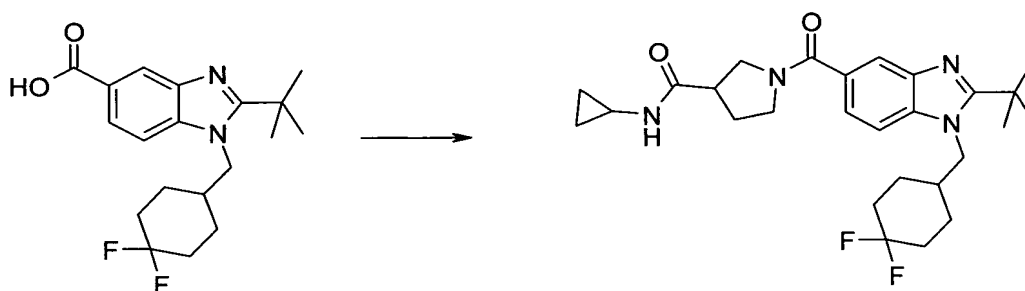
H), 4,66 (s, 1 H), 7,63 (dd, J = 8,69, 1,46 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 0,98 Hz, 1 H), 8,01 (d, J = 8,79 Hz, 1 H); MS (ESI) (M + H)<sup>+</sup> 515,3; Análise Calculada para C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>F<sub>2</sub> + 1,9 TFA + 2,0 H<sub>2</sub>O: C, 51,10; H, 6,05; N, 7,31. encontrado: C, 51,05; H, 5,95; N, 7,71.

5 Exemplo 14

1-({2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}-  
carbonil)-N-ciclopropilpirrolidina-3-carboxamida



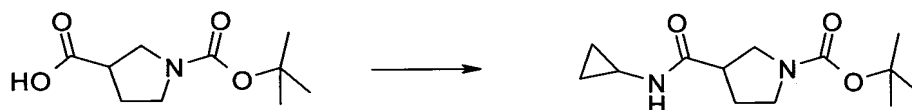
Etapa A: 1-({2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}  
carbonil)-N-ciclopropilpirrolidina-3-carboxamida



10 A uma mistura de ácido 2-terc-butil-1-[(4,4-difluoro-  
cicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-carboxílico (para preparação ver  
Exemplo 1) (0,050 g, 0,14 mmol), DIPEA (62 µl, 0,36 mmol) e DMF (4 ml)  
foram adicionados HATU (0,065 g, 0,17 mmol) e sal de HCl de N-  
ciclopropilpirrolidina-3-carboxamida (para preparação ver as seguintes etapas  
15 B e C) (0,037 g, 0,17 mmol) a 0° C. A mistura foi agitada a 0° C por 1 hora. O  
solvente foi removido sob uma pressão reduzida. O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi adicionado ao  
resíduo resultante e a camada orgânica foi lavada uma vez com uma solução  
saturada aquosa de NaHCO<sub>3</sub>, uma vez com salmoura e secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>  
anidro. O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi removido sob uma pressão reduzida. O resíduo

resultante foi purificado pela HPLC de fase reversa usando 20 a 50 % de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O e liofilizado para produzir o composto do título como o sal de TFA correspondente. Rendimento: 12 mg (14 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>) δ 0,35 - 0,53 (m, 2 H), 0,62 - 0,76 (m, 2 H), 1,47 - 1,82 (m, 6 H), 1,64 (s, 9 H), 1,98 - 2,32 (m, 5 H), 2,56 - 2,71 (m, 1 H), 2,86 - 3,09 (m, 1 H), 3,49 - 3,84 (m, 4 H), 4,50 (d, J = 7,62 Hz, 2 H), 7,62 - 7,68 (m, 1 H), 7,83 - 7,91 (m, 2 H); MS (ESI) (M + H)<sup>+</sup> 487,0.

Etapa B: 3-[(ciclopropilamino)carbonil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butila



A uma mistura de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidina-3-carboxílico (0,100 g, 0,465 mmol), DIPEA (121 µl, 0,697 mmol) e DMF (5 ml) foram adicionados HATU (0,212 g, 0,557 mmol) e ciclopropilamino (39 µl, 0,557 mmol). A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido sob uma pressão reduzida. O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi adicionado ao resíduo resultante e a camada orgânica foi lavada uma vez com uma solução aquosa a 5 % de KHSO<sub>4</sub>, uma vez com solução saturada aquosa de NaHCO<sub>3</sub>, salmoura e secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi removido sob uma pressão reduzida. O produto resultante foi diretamente usado na etapa seguinte. Rendimento: 115 mg (97 %). MS (ESI) (M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sup>+</sup> 198, (M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>O)<sup>+</sup> 181, (M-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>)<sup>+</sup> 153.

Etapa C: N-Ciclopropilpirrolidina-3-carboxamida

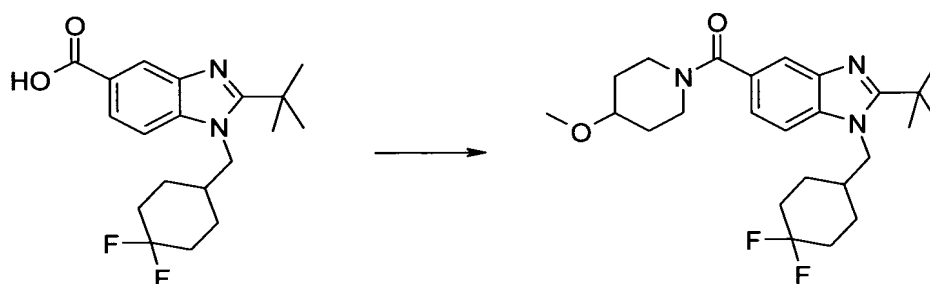


3-[(ciclopropilamino)carbonil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butila (0,115 g, 0,452 mmol) foi dissolvido em 5 ml de uma solução de HCl em ácido acético. A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 2 horas. O solvente foi removido sob pressão. O Et<sub>2</sub>O foi adicionado ao resíduo

resultante. O produto foi filtrado e colocado sob a bomba. O produto foi diretamente usado na etapa seguinte. Rendimento: 43 mg (85 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, METANOL- $\text{D}_4$ )  $\delta$  0,45 - 0,50 (m, 2 H), 0,68 - 0,75 (m, 2 H), 2,03 - 2,13 (m, 1 H), 2,20 - 2,31 (m, 1 H), 2,61 - 2,69 (m, 1 H), 3,04 - 3,13 (m, 1 H), 3,31 - 3,42 (m, 3 H), 3,43 - 3,49 (m, 1 H).

### Exemplo 15

#### 2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-5-[(4-metoxipiperidin-1-il)-carbonil]-1H-benzimidazol

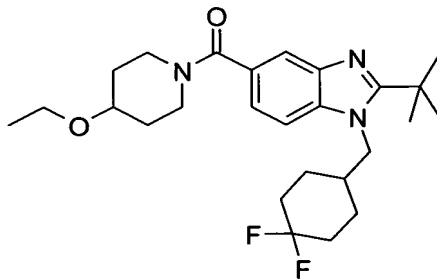


A uma mistura de ácido 2-terc-butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-carboxílico (para preparação ver Exemplo 1) (0,050 g, 0,143 mmol), DIPEA (0,063 ml, 0,358 mmol) e DMF (5 ml) foram adicionados HATU (0,065 g, 0,172 mmol) e cloridreto de 4-metoxipiperidina (0,026 g, 0,172 mmol). A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido sob uma pressão reduzida. O  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foi adicionado ao resíduo resultante e a camada orgânica foi lavada uma vez com uma solução saturada aquosa de  $\text{NaHCO}_3$ , uma vez com salmoura e secada em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro. O  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foi removido sob uma pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado pela HPLC de fase reversa usando 20 a 50 % de  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  e liofilizado para produzir o composto do título como o sal de TFA correspondente. Rendimento: 80 mg (99 %);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, METANOL- $\text{D}_4$ )  $\delta$  1,49 - 1,63 (m, 4 H), 1,66 - 1,69 (m, 10 H), 1,71 - 1,86 (m, 5 H), 1,97 - 2,11 (m, 3 H), 2,21 - 2,32 (m, 1 H), 3,36 (s, 3 H), 3,49 - 3,60 (m, 3 H), 4,02 (s, 1 H), 4,57 (d,  $J = 7,62$  Hz, 2 H), 7,61 (dd,  $J = 8,69, 1,46$  Hz, 1 H), 7,78 (d,  $J = 0,78$  Hz, 1 H), 7,99 (d,  $J =$

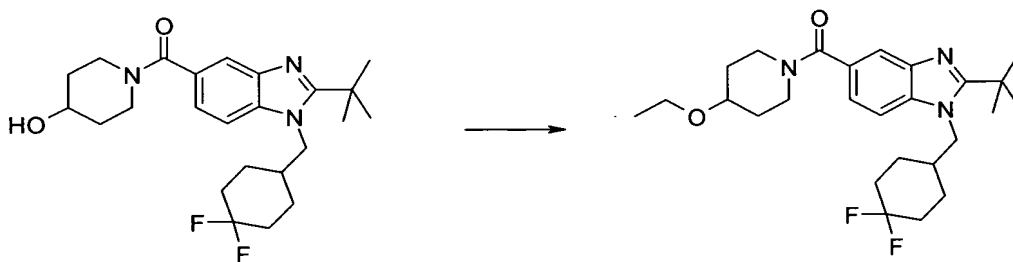
8,79 Hz, 1 H); MS (ESI) (M + H)<sup>+</sup> 448,3; Análise Calculada para C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>F<sub>2</sub> + 1,7 TFA + 0,5 H<sub>2</sub>O: C, 52,45; H, 5,84; N, 6,46. encontrado: C, 52,37; H, 5,80; N, 6,60.

### Exemplo 16

#### 5 2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-5-[(4-etoxipiperidin-1-il)-carbonil]-1H-benzimidazol



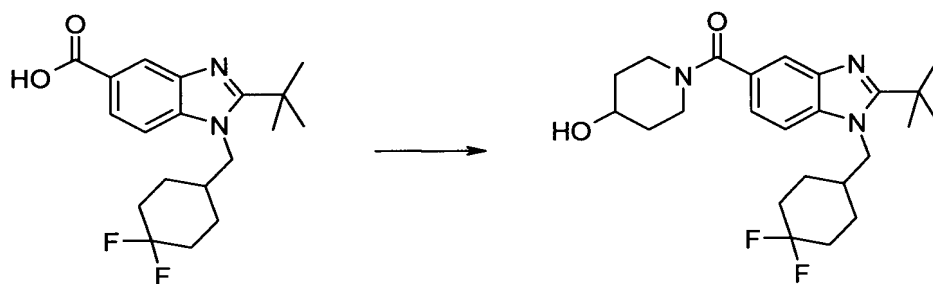
#### Etapa A. 2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-5-[(4-etoxipiperidin-1-il)carbonil]-1H-benzimidazol



A uma solução de NaH (0,012 g, 0,288 mmol) em 2 ml de DMF a 0°C sob nitrogênio, uma solução de DMF (5 ml) de 1-({2-terc-butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il} carbonil)-piperidin-4-ol (para preparação, ver Etapa B) (0,050 g, 0,115 mmol) foi adicionada às gotas. A solução foi agitada a 0°C sob nitrogênio por 30 minutos. O iodoetano (0,023 ml, 0,288 mmol) foi adicionado às gotas e a solução foi agitada na temperatura ambiente por 3 horas. A reação foi extinta a 0°C pela adição da solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> e o solvente foi concentrado. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com solução saturada aquosa de NaHCO<sub>3</sub>, salmoura e secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O produto foi purificado pela HPLC de fase reversa usando 20 a 50 % de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O e liofilizado para produzir o

composto do título como o sal de TFA correspondente. Rendimento: 55 mg (83 %);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, METANOL- $\text{D}_4$ )  $\delta$  1,18 (t,  $J = 7,03$  Hz, 3 H), 1,49 - 1,63 (m, 2 H), 1,68 (s, 10 H), 1,70 - 1,85 (m, 5 H), 1,98 (s, 1 H), 2,01 - 2,12 (m, 3 H), 2,27 (m, 1 H), 3,24 (s, 1 H), 3,47 - 3,60 (m, 3 H), 3,60 - 3,68 (m, 2 H), 4,07 (s, 1 H), 4,57 (d,  $J = 7,62$  Hz, 2 H), 7,61 (dd,  $J = 8,69, 1,46$  Hz, 1 H), 7,78 (d,  $J = 0,78$  Hz, 1 H), 7,99 (d,  $J = 8,59$  Hz, 1 H); MS (ESI) ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$  462,3; Análise Calculada para  $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2\text{F}_2 + 1,7 \text{ TFA} + 0,3 \text{ H}_2\text{O}$ : C, 53,44; H, 5,99; N, 6,36. encontrado: C, 53,41; H, 5,87; N, 6,43.

Etapa B. 1-({2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}carbonil)piperidin-4-ol

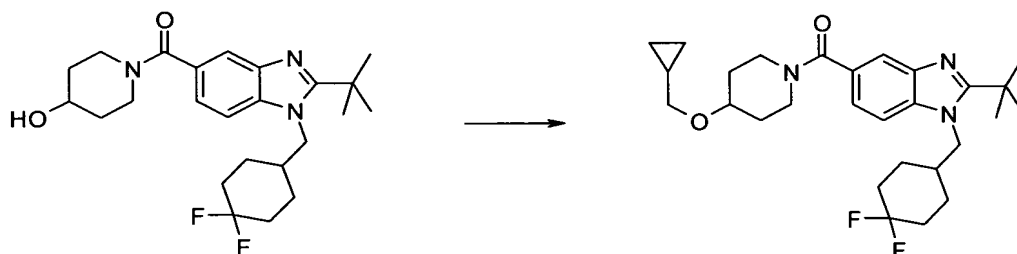


A uma mistura de ácido 2-terc-butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-carboxílico (para preparação ver Exemplo 1) (0,250 g, 0,713 mmol), DIPEA (0,185 ml, 1,07 mmol) e DMF (8 ml) foram adicionados HATU (0,325 g, 0,856 mmol) e 4-hidroxipiperidina (0,086 g, 0,856 mmol). A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido sob uma pressão reduzida. O  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foi adicionado ao resíduo resultante e a camada orgânica foi lavada uma vez com uma solução saturada aquosa de  $\text{NaHCO}_3$ , uma vez com salmoura e secada em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro. O  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foi removido sob uma pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado pela cromatografia por vaporização instantânea em sílica gel usando 5 % MeOH/DCM. Rendimento: 310 mg (99 %);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, METANOL- $\text{D}_4$ )  $\delta$  1,45 (s, 1 H), 1,50 - 1,64 (m, 4 H), 1,68 (s, 9 H), 1,70 - 1,85 (m, 4 H), 1,96 (s, 1 H), 2,01 - 2,12 (m, 2 H), 2,27 (s, 1 H), 3,24 (s, 1 H), 3,40 (s, 1 H), 3,62 (s, 1 H), 3,87 - 3,95 (m, 1 H), 4,19

(s, 1 H), 4,57 (d,  $J = 7,62$  Hz, 2 H), 7,61 (dd,  $J = 8,59, 1,56$  Hz, 1 H), 7,78 (d,  $J = 0,78$  Hz, 1 H), 7,99 (d,  $J = 8,59$  Hz, 1 H); MS (ESI) ( $M + H$ )<sup>+</sup> 434,2; Análise Calculada para  $C_{24}H_{33}N_3O_2F_2 + 1,8$  TFA +  $0,3$  H<sub>2</sub>O: C, 51,46; H, 5,54; N, 6,52. encontrado: C, 51,44; H, 5,37; N, 6,71.

## 5 Exemplo 17

### 2-terc-Butil-5-{{4-(ciclopropilmetóxi)piperidin-1-il}carbonil}-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol

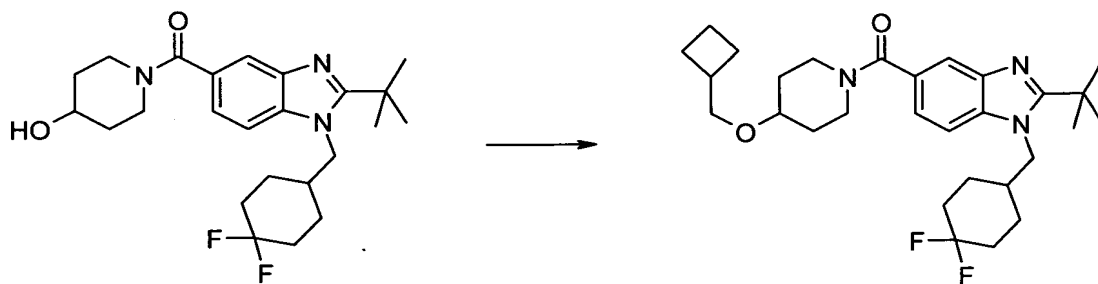


A uma solução de NaH (0,011 g, 0,218 mmol) em 2 ml de DMF a 0°C sob nitrogênio, uma solução de DMF (5 ml) de 1-({2-terc-butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}carbonil)-piperidin-4-ol (para preparação, ver Exemplo 16, Etapa B) (0,079 g, 0,182 mmol) foi adicionada às gotas. A solução foi agitada a 0°C sob nitrogênio por 30 minutos. (Ciclopropilmetil)brometo (0,027 ml, 0,218 mmol) foi adicionado às gotas e a solução foi agitada na temperatura ambiente por 3 horas. A reação foi extinta a 0°C pela adição da solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> e o solvente foi concentrado. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com solução saturada aquosa de NaHCO<sub>3</sub>, salmoura e secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O produto foi purificado pela HPLC de fase reversa usando 20 a 50 % de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O e liofilizado para produzir o composto do título como o sal de TFA correspondente. Rendimento: 95 mg (87 %); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>) δ 0,16 - 0,22 (m, 2 H), 0,47 - 0,54 (m, 2 H), 0,98 - 1,07 (m, 1 H), 1,50 - 1,63 (m, 4 H), 1,68 (s, 11 H), 1,71 - 1,85 (m, 4 H), 1,95 - 2,11 (m, 3 H), 2,27 (s, 1 H), 3,31 - 3,37 (m, 2 H), 3,51 (s, 1 H), 3,59 (s, 1 H), 3,63 - 3,70 (m, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 4,57 (d,  $J = 7,62$  Hz, 2 H), 7,62 (dd,  $J = 8,59, 1,37$  Hz,

1 H), 7,78 (d, J = 0,98 Hz, 1 H), 8,00 (d, J = 8,59 Hz, 1 H); MS (ESI) (M + H)<sup>+</sup> 488,3; Análise Calculada para C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>F<sub>2</sub> + 1,6 TFA + 0,1 H<sub>2</sub>O: C, 55,78; H, 6,12; N, 6,25. encontrado: C, 55,71; H, 6,07; N, 6,32.

### Exemplo 18

#### 2-terc-Butil-5-{{4-(ciclobutilmetóxi)piperidin-1-il}carbonil}-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol

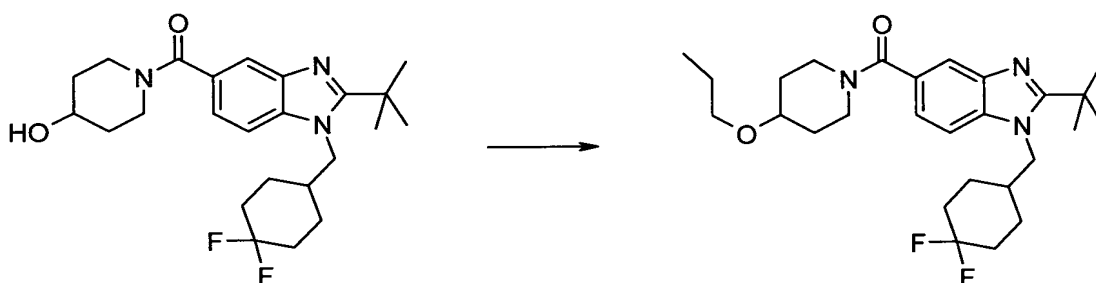


A uma solução de NaH (0,012 g, 0,288 mmol) em 2 ml de  
 5 DMF a 0°C sob nitrogênio, uma solução de DMF (5 ml) de 1-({2-terc-butil-1-  
 [(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}carbonil)-piperidin-4-ol  
 (para preparação, ver Exemplo 16, Etapa B) (0,050 g, 0,115 mmol) foi  
 adicionada às gotas. A solução foi agitada a 0°C sob nitrogênio por 30  
 minutos. (Bromometil)ciclobutano (0,032 ml, 0,288 mmol) foi adicionado às  
 10 gotas e a solução foi agitada na temperatura ambiente por 3 horas. A reação  
 foi extinta a 0°C pela adição da solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> e o  
 solvente foi concentrado. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com  
 solução saturada aquosa de NaHCO<sub>3</sub>, salmoura e secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O  
 produto foi purificado pela HPLC de fase reversa usando 20 a 50 % de  
 15 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O e liofilizado para produzir o composto do título como o sal de  
 TFA correspondente. Rendimento: 20 mg (29 %); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  
 METANOL-D<sub>4</sub>) δ 1,50 - 1,64 (m, 4 H), 1,67 (s, 9 H), 1,69 - 1,80 (m, 7 H),  
 1,84 - 1,98 (m, 3 H), 2,00 - 2,09 (m, 5 H), 2,26 (s, 1 H), 2,49 - 2,58 (m, 1 H),  
 3,46 (s, 2 H), 3,56 (s, 1 H), 3,58 - 3,65 (m, 2 H), 4,03 (s, 1 H), 4,56 (d, J =  
 20 7,62 Hz, 2 H), 7,60 (dd, J = 8,69, 1,46 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 0,98 Hz, 1 H),  
 7,98 (d, J = 8,59 Hz, 1 H); MS (ESI) (M + H)<sup>+</sup> 502,3; Análise Calculada para

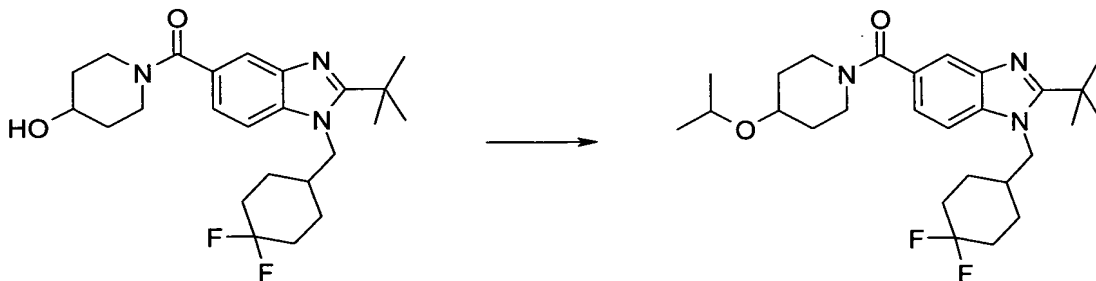
$C_{29}H_{41}N_3O_2F_2 + 1,7 \text{ TFA} + 0,4 \text{ H}_2\text{O}$ : C, 55,38; H, 6,24; N, 5,98. encontrado:  
C, 55,36; H, 6,21; N, 5,90.

### Exemplo 19

2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-5-[(4-propoxipiperidin-1-il)-  
5 carbonil]-1H-benzimidazol

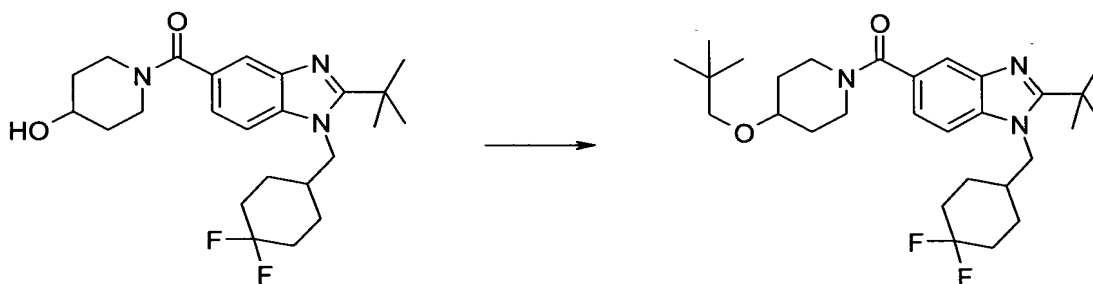


A uma solução de NaH (0,012 g, 0,288 mmol) em 2 ml de DMF a 0°C sob nitrogênio, uma solução de DMF (5 ml) de 1-({2-terc-butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il} carbonil)-piperidin-4-ol (para preparação, ver Exemplo 16, Etapa B) (0,050 g, 0,115 mmol) foi adicionada às gotas. A solução foi agitada a 0°C sob nitrogênio por 30 minutos. Iodopropano (0,028 ml, 0,288 mmol) foi adicionado às gotas e a solução foi agitada na temperatura ambiente por 3 horas. A reação foi extinta a 0°C pela adição da solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> e o solvente foi concentrado. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com solução saturada aquosa de NaHCO<sub>3</sub>, salmoura e secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O produto foi purificado pela HPLC de fase reversa usando 20 a 50 % de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O e liofilizado para produzir o composto do título como o sal de TFA correspondente. Rendimento: 40 mg (59 %); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>) δ 0,93 (t, J = 7,42 Hz, 3 H), 1,50 - 1,63 (m, 6 H), 1,67 (s, 10 H), 1,69 - 1,77 (m, 3 H), 1,76 - 1,86 (m, 2 H), 1,97 (s, 1 H), 2,01 - 2,11 (m, 2 H), 2,20 - 2,32 (m, 1 H), 3,42 - 3,48 (m, 2 H), 3,50 - 3,58 (m, 1 H), 3,59 - 3,66 (m, 2 H), 4,04 (s, 1 H), 4,55 (d, J = 7,62 Hz, 2 H), 7,59 (dd, J = 8,69, 1,46 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 0,98 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 8,59 Hz, 1 H); MS (ESI) (M + H)<sup>+</sup> 476,3.

Exemplo 202-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-5-[(4-isopropoxipiperidin-1-il)carbonil]-1H-benzimidazol

A uma solução de NaH (0,010 g, 0,252 mmol) em 2 ml de  
 5 DMF a 0°C sob nitrogênio, uma solução de DMF (3 ml) de 1-({2-terc-butil-1-  
 [(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}carbonil)-piperidin-4-ol  
 (para preparação, ver Exemplo 16, Etapa B) (0,044 g, 0,101 mmol) foi  
 adicionada às gotas. A solução foi agitada a 0°C sob nitrogênio por 30  
 minutos. 2-Iodopropano (0,026 ml, 0,252 mmol) foi adicionado às gotas e a  
 10 solução foi agitada a 75° C por 24 horas. A reação foi extinta a 0°C pela  
 adição da solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> e o solvente foi concentrado.  
 O resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com solução saturada aquosa de  
 NaHCO<sub>3</sub>, salmoura e secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O produto foi purificado pela  
 HPLC de fase reversa usando 20 a 50 % de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O e liofilizado para  
 15 produzir o composto do título como o sal de TFA correspondente.  
 Rendimento: 15 mg (25 %); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>) δ 1,14 (d, J  
 = 5,66 Hz, 6 H), 1,48 (s, 1 H), 1,50 - 1,64 (m, 4 H), 1,65 - 1,71 (m, 10 H),  
 1,71 - 1,83 (m, 4 H), 1,96 (s, 1 H), 2,01 - 2,12 (m, 2 H), 2,21 - 2,33 (m, 1 H),  
 3,49 (s, 1 H), 3,60 (s, 1 H), 3,70 - 3,75 (m, 1 H), 3,74 - 3,82 (m, 1 H), 4,09 (s,  
 20 1 H), 4,57 (d, J = 7,62 Hz, 2 H), 7,62 (dd, J = 8,59, 1,56 Hz, 1 H), 7,78 (d, J =  
 0,78 Hz, 1 H), 8,00 (d, J = 8,59 Hz, 1 H); MS (ESI) (M + H)<sup>+</sup> 476,3.

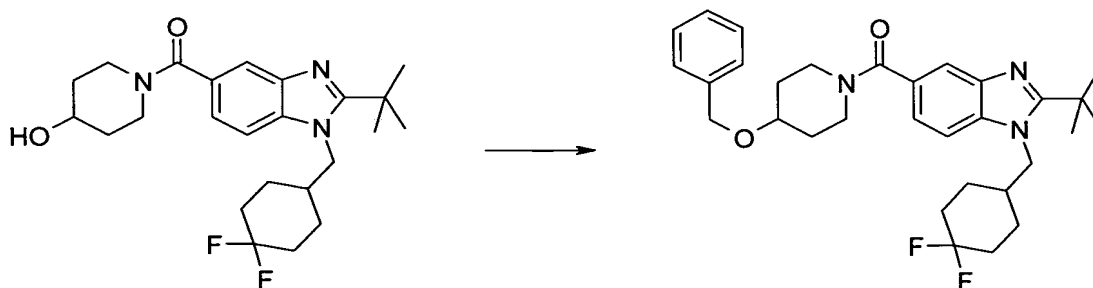
Exemplo 212-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-5-[[4-(2,2-dimetilpropóxi)-piperidin-1-il]carbonil]-1H-benzimidazol



A uma solução de NaH (0,017 g, 0,414 mmol) em 2 ml de DMF a 0°C sob nitrogênio, uma solução de DMF (2 ml) de 1-({2-terc-butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}carbonil)-piperidin-4-ol (para preparação, ver Exemplo 16, Etapa B) (0,060 g, 0,138 mmol) foi adicionada às gotas. A solução foi agitada a 0°C sob nitrogênio por 30 minutos. 1-Bromo-2,2-dimetilpropano (0,035 ml, 0,276 mmol) foi adicionado às gotas e a solução foi agitada a 100° C durante a noite. A reação foi extinta a 0°C pela adição da solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> e o solvente foi concentrado. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com solução saturada aquosa de NaHCO<sub>3</sub>, salmoura e secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O produto foi purificado pela HPLC de fase reversa usando 20 a 50 % de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O e liofilizado para produzir o composto do título como o sal de TFA correspondente. Rendimento: 45 mg (53 %); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>) δ 0,89 - 0,93 (m, 9 H), 1,51 - 1,64 (m, 2 H), 1,65 - 1,70 (m, 10 H), 1,70 - 1,85 (m, 6 H), 1,94 (s, 1 H), 2,01 - 2,12 (m, 2 H), 2,20 - 2,32 (m, 1 H), 3,14 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 3,32 (s, 1 H), 3,54 - 3,62 (m, 2 H), 3,67 (s, 1 H), 3,93 (s, 1 H), 4,57 (d, J = 7,62 Hz, 2 H), 7,62 (dd, J = 8,69, 1,46 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 0,98 Hz, 1 H), 7,99 (d, J = 8,59 Hz, 1 H); MS (ESI) (M + H)<sup>+</sup> 504,3.

## 20 Exemplo 22

5-{{4-(Benzilóxi)piperidin-1-il}carbonil}-2-terc-butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol

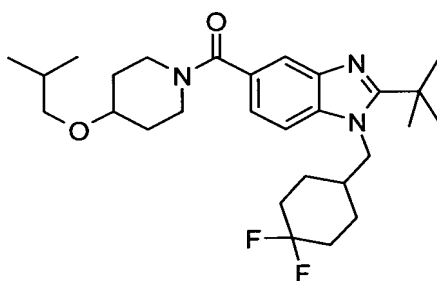


A uma solução de NaH (0,014 g, 0,345 mmol) em 2 ml de DMF a 0°C sob nitrogênio, uma solução de DMF (2 ml) de 1-({2-terc-butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}carbonil)-piperidin-4-ol (para preparação, ver Exemplo 16, Etapa B) (0,050 g, 0,115 mmol) foi adicionada às gotas. A solução foi agitada a 0°C sob nitrogênio por 30 minutos. Brometo de benzila (0,027 ml, 0,230 mmol) foi adicionado às gotas e a solução foi agitada na temperatura ambiente por 2 horas. A reação foi extinta a 0°C pela adição da solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> e o solvente foi concentrado. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com solução saturada aquosa de NaHCO<sub>3</sub>, salmoura e secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O produto foi purificado pela HPLC de fase reversa usando 20 a 50 % de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O e liofilizado para produzir o composto do título como o sal de TFA correspondente. Rendimento: 50 mg (68 %); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>) δ 1,51 - 1,64 (m, 3 H), 1,68 (s, 10 H), 1,70 - 1,80 (m, 4 H), 1,84 (s, 1 H), 1,99 - 2,11 (m, 3 H), 2,27 (s, 1 H), 3,60 (s, 2 H), 3,73 - 3,80 (m, 1 H), 4,06 (s, 1 H), 4,55 - 4,59 (m, 4 H), 7,22 - 7,29 (m, 1 H), 7,29 - 7,36 (m, 4 H), 7,62 (dd, J = 8,59, 1,37 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 0,78 Hz, 1 H), 8,00 (d, J = 8,59 Hz, 1 H); MS (ESI) (M + H)<sup>+</sup> 524,3.

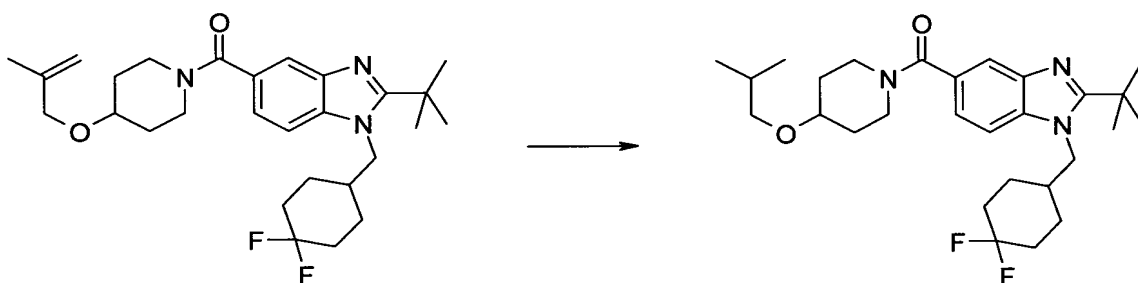
### Exemplo 23

20 2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-5-[(4-isobutoxipiperidin-1-il)carbonil]-1H-benzimidazol

59



Etapa A: 2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-5-[(4-isobutoxipiperidin-1-il)carbonil]-1H-benzimidazol



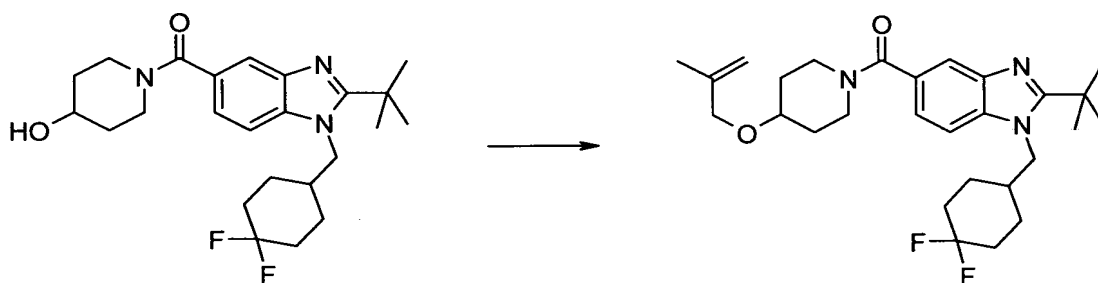
2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-5-({4-[(2-metil-

prop-2-en-1-il)óxi]piperidin-1-il}carbonil)-1H-benzimidazol (para preparação

5 ver a Etapa B seguinte) (0,048 g, 0,0984 mmol) foi agitado em 15 ml de EtOAc contendo uma quantidade catalítica de 10 % de Pd/C sob atmosfera de H<sub>2</sub> (45 psi (310,5 kPa)) na temperatura ambiente em um aparelho de hidrogenação de Parr por 12 horas. A solução foi filtrada através de uma almofada de celite e o solvente foi evaporado. O produto foi purificado pela

10 HPLC de fase reversa usando 20 a 50 % de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O e liofilizado para produzir o composto do título como o sal de TFA correspondente. Rendimento: 49 mg (83 %); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>) δ 0,91 (d, J = 6,64 Hz, 6 H), 1,51 - 1,63 (m, 3 H), 1,65 - 1,71 (m, 11 H), 1,71 - 1,77 (m, 3 H), 1,77 - 1,86 (m, 3 H), 1,96 (s, 1 H), 2,01 - 2,13 (m, 2 H, 2,22 - 2,32 (m, 1 H), 3,25 (t, J = 5,66 Hz, 2 H), 3,55 - 3,65 (m, 3 H), 4,00 (s, 1 H), 4,57 (d, J = 7,42 Hz, 2 H), 7,62 (dd, J = 8,59, 1,56 Hz, 1 H), 7,78 (dd, J = 1,56, 0,59 Hz, 1 H), 8,00 (d, J = 8,59 Hz, 1 H); MS (ESI) (M + H)<sup>+</sup> 490,3.

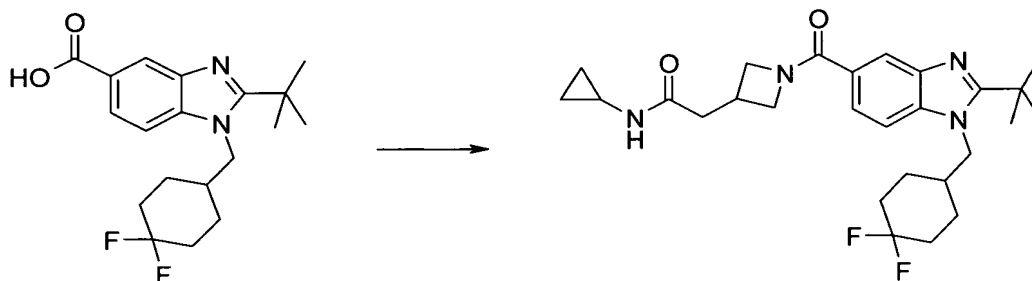
Etapa B: 2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-5-({4-[(2-metil-prop-2-en-1-il)óxi]piperidin-1-il}carbonil)-1H-benzimidazol



A uma solução de NaH (0,017 g, 0,414 mmol) em 2 ml de DMF a 0° C sob nitrogênio, uma solução de DMF (2 ml) de 1-({2-terc-butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}carbonil)-piperidin-4-ol (para preparação, ver Exemplo 16, Etapa B) (0,060 g, 0,138 mmol) foi adicionada às gotas. A solução foi agitada a 0° C sob nitrogênio por 30 minutos. 3-Bromo-2-metilpropeno (0,028 ml, 0,276 mmol) foi adicionado às gotas e a solução foi agitada na temperatura ambiente por 2 horas. A reação foi extinta a 0° C pela adição da solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> e o solvente foi concentrado. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com solução saturada aquosa de NaHCO<sub>3</sub>, salmoura e secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O produto foi purificado pela cromatografia por vaporização instantânea em sílica gel usando 50 % a 100 % de EtOAc/hexanos. Rendimento: 51 mg (76 %); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ 1,43 - 1,53 (m, 2 H), 1,57 (s, 13 H), 1,60 - 1,73 (m, 5 H), 1,75 (s, 3 H), 1,88 (s, 1 H), 2,07 - 2,20 (m, 3 H), 3,42 (s, 2 H), 3,57 - 3,66 (m, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 4,23 (d, J = 7,42 Hz, 2 H), 4,89 (s, 1 H), 4,98 (s, 1 H), 7,30 - 7,39 (m, 2 H), 7,76 (s, 1 H).

#### Exemplo 24

#### 2-[1-({2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}carbonil)azetidín-3-il]-N-ciclopropilacetamida

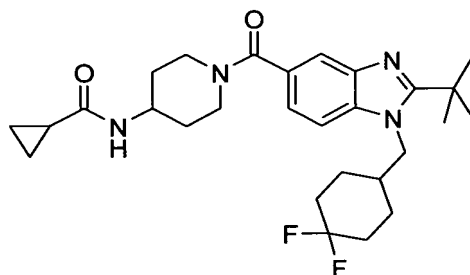


Ácido N-Boc-3-azetidina acético (0,050 g, 0,232 mmol), HATU (0,105 g, 0,278 mmol) e ciclopropilamino (0,020 ml, 0,278 mmol) foram agitados em 3 ml de DMF contendo DIPEA (0,061 ml, 0,348 mmol) na temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido sob uma pressão  
5 reduzida. O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi adicionado ao resíduo resultante e a camada orgânica foi lavada uma vez com uma solução saturada aquosa de NaHCO<sub>3</sub>, uma vez com salmoura e secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi removido sob uma pressão reduzida. O produto foi dissolvido em 5 ml de HCl/AcOH 1 M e agitado na temperatura ambiente por 2 horas. O solvente foi evaporado e o  
10 enxaguado com éter e secado sob vácuo. O produto foi dissolvido em 3 ml de DMF e adicionado a uma mistura de ácido 2-terc-butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-carboxílico (para preparação ver Exemplo 1) (0,030 g, 0,0856 mmol), DIPEA (22 µl, 0,128 mmol) e HATU (0,039 g, 0,102 mmol). A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1  
15 hora. O solvente foi removido sob uma pressão reduzida. O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi adicionado ao resíduo resultante e a camada orgânica foi lavada uma vez com uma solução saturada aquosa de NaHCO<sub>3</sub>, uma vez com salmoura e secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi removido sob uma pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado pela HPLC de fase reversa usando 20 a 50 %  
20 de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O e liofilizado para produzir o composto do título como o sal de TFA correspondente. Rendimento: 17 mg (33 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>) δ 0,40 - 0,47 (m, 2 H), 0,65 - 0,72 (m, 2 H), 1,50 - 1,62 (m, 2 H), 1,68 (s, 9 H), 1,69 - 1,82 (m, 4 H), 2,00 - 2,10 (m, 3 H), 2,26 (s, 1 H), 2,51 (dd, J = 7,71, 3,03 Hz, 2 H), 2,57 - 2,64 (m, 1 H), 2,99 - 3,08 (m, 1 H), 3,90  
25 (dd, J = 10,35, 6,05 Hz, 0,5 H), 4,14 (dd, J = 8,69, 5,96 Hz, 0,5 H), 4,33 (t, J = 9,67 Hz, 0,5 H), 4,51 (t, J = 8,79 Hz, 0,5 H), 4,56 (d, J = 7,42 Hz, 2 H), 7,83 (dd, J = 8,69, 1,46 Hz, 1 H), 7,96 - 8,01 (m, 2 H); MS (ESI) (M + H)<sup>+</sup> 487,0.

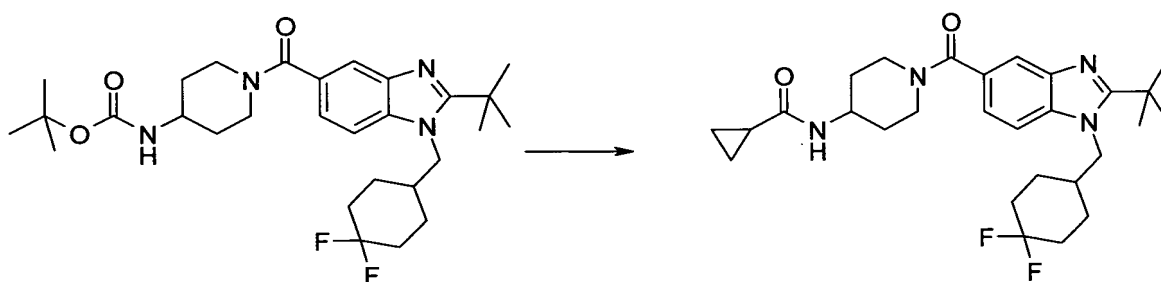
#### Exemplo 25

N-[1-({2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-

il}carbonil)piperidin-4-il]ciclopropanocarboxamida



Etapa A: N-[1-((2-tert-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}carbonil)piperidin-4-il]ciclopropanocarboxamida

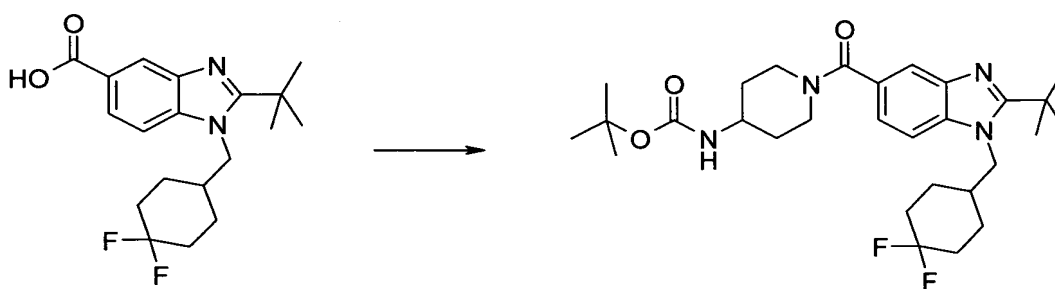


[1-((2-tert-butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-

- 5 benzimidazol-5-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de terc-butila (para  
preparação ver a Etapa B seguinte) (0,065 g, 0,122 mmol) foi agitado em 5 ml  
de HCl/AcOH 1 M na temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi  
evaporado. O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi adicionado ao resíduo resultante e a camada  
orgânica foi lavada uma vez com uma solução saturada aquosa de NaHCO<sub>3</sub>,  
10 uma vez com salmoura e secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. foi removido sob uma  
pressão reduzida. O produto foi dissolvido em 3 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> contendo  
trietilamino (0,025 ml, 0,183 mmol) e cloreto de ciclopropanocarbonila  
(0,015 ml, 0,159 mmol) foi adicionado. A solução foi agitada na temperatura  
ambiente por 1 hora. A solução foi lavada uma vez com uma solução saturada  
15 aquosa de NaHCO<sub>3</sub>, uma vez com salmoura e secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi removido sob uma pressão reduzida. O resíduo resultante foi  
purificado pela HPLC de fase reversa usando 20 a 50 % de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O e  
liofilizado para produzir o composto do título como o sal de TFA  
correspondente. Rendimento: 50 mg (67 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,

METANOL-D<sub>4</sub>)  $\delta$  0,73 (m, 2 H), 0,81 (m, 2 H), 1,40 (s, 1 H), 1,49 - 1,64 (m, 3 H), 1,68 (s, 9 H), 1,70 - 1,80 (m, 4 H), 1,79 - 1,92 (m, 1 H), 2,00 - 2,13 (m, 3 H), 2,21 - 2,32 (m, 1 H), 3,11 (s, 1 H), 3,24 (s, 1 H), 3,67 (s, 1 H), 3,89 - 3,98 (m, 1 H), 4,57 (d, J = 7,62 Hz, 2 H), 7,62 (dd, J = 8,59, 1,37 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 1,17 Hz, 1 H), 8,01 (d, J = 8,59 Hz, 1 H); MS (ESI) (M + H)<sup>+</sup> 501,3.

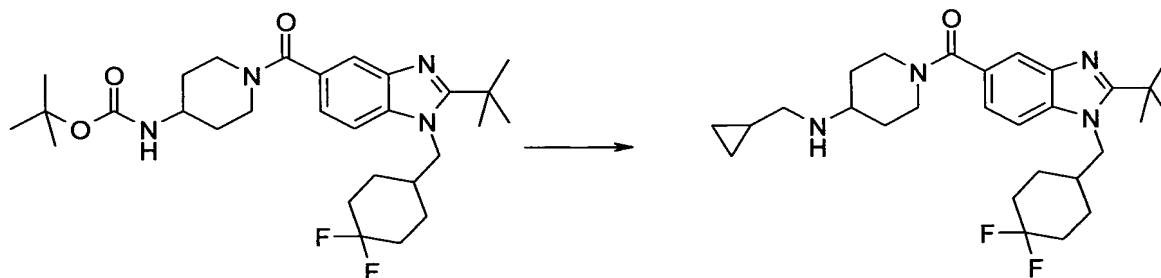
Etapa B: [1-({2-terc-butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de terc-butila



A uma mistura de ácido 2-terc-butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-carboxílico (para preparação ver Exemplo 1) (0,050 g, 0,143 mmol), DIPEA (37  $\mu$ l, 0,215 mmol) e DMF (2 ml) foram adicionados HATU (0,065 g, 0,172 mmol) e 4-(N-Boc-amino)-piperidina (0,035 g, 0,172 mmol). A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido sob uma pressão reduzida. O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi adicionado ao resíduo resultante e a camada orgânica foi lavada uma vez com uma solução saturada aquosa de NaHCO<sub>3</sub>, uma vez com salmoura e secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi removido sob uma pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado pela cromatografia de coluna em sílica gel usando 100 % de acetato de etila. Rendimento: 68 mg (89 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D)  $\delta$  1,34 - 1,42 (m, 2 H), 1,45 (s, 9 H), 1,46 - 1,54 (m, 3 H), 1,57 (s, 9 H), 1,60 - 1,66 (m, 2 H), 1,66 - 1,74 (m, 4 H), 1,98 (s, 2 H), 2,08 - 2,19 (m, 3 H), 3,06 (s, 2 H), 4,23 (d, J = 7,42 Hz, 2 H), 4,44 - 4,51 (m, 1 H), 7,33 - 7,35 (m, 2 H), 7,73 - 7,75 (m, 1 H).

Exemplo 26

1-({2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}-  
carbonil)-N-(ciclopropilmetil)piperidin-4-amina



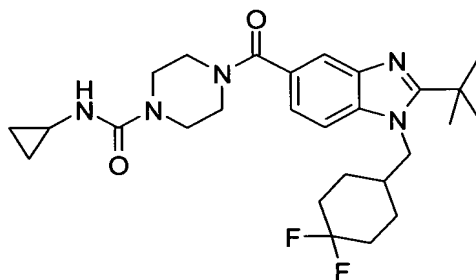
[1-({2-terc-butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-

benzimidazol-5-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de terc-Butila (para  
 5 preparação ver Exemplo 25, Etapa B) (0,076 g, 0,143 mmol) foi dissolvido  
 em 5 ml de DMF a 0° C sob nitrogênio. O NaH (0,022 g, 0,572 mmol) foi  
 adicionado e a solução foi agitada a 0° C for 10 minutos.  
 (Ciclopropilmetil)brometo (0,021 ml, 0,215 mmol) foi adicionado e a solução  
 foi agitada na temperatura ambiente por 2 horas. A reação foi extinta com  
 10 umas poucas gotas de solução saturada aquosa de NaHCO<sub>3</sub> e o solvente foi  
 evaporado. O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi adicionado ao resíduo resultante e a camada  
 orgânica foi lavada uma vez com uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> aquosa,  
 uma vez com salmoura e secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi removido  
 sob uma pressão reduzida. O produto foi agitado em 3 ml de HCl/AcOH 1 M  
 15 na temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi evaporado. O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi  
 adicionado ao resíduo resultante e a camada orgânica foi lavada uma vez com  
 uma solução saturada aquosa de NaHCO<sub>3</sub>, uma vez com salmoura e secada  
 em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi removido sob uma pressão reduzida. O  
 produto resultante foi purificado pela HPLC de fase reversa usando 20 a 50 %  
 20 de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O e liofilizado para produzir o composto do título como o sal de  
 TFA correspondente. Rendimento: 58 mg (68 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  
 METANOL-D<sub>4</sub>) δ 0,36 - 0,43 (m, 2 H), 0,66 - 0,75 (m, 2 H), 1,02 - 1,12 (m, 1  
 H), 1,50 - 1,64 (m, 4 H), 1,68 (s, 9 H), 1,70 - 1,85 (m, 4 H), 2,01 - 2,13 (m, 3  
 H), 2,26 (s, 2 H), 2,95 (d, J = 7,42 Hz, 2 H), 3,23 (s, 1 H), 3,37 - 3,50 (m, 1

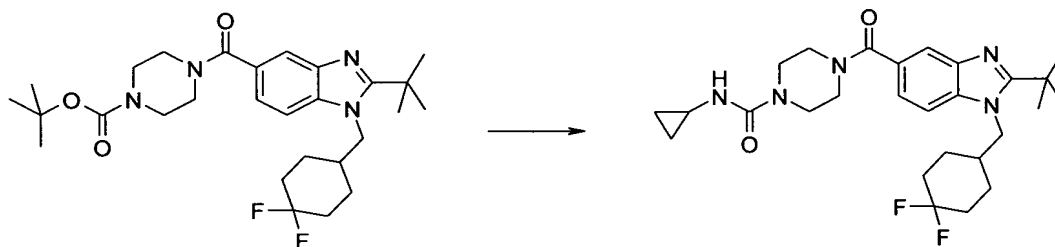
H), 3,82 (s, 1 H), 4,57 (d, J = 7,62 Hz, 2 H), 4,77 (s, 1 H), 7,61 (dd, J = 8,59, 1,37 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 0,98 Hz, 1 H), 8,00 (d, J = 8,79 Hz, 1 H); MS (ESI) (M + H)<sup>+</sup> 487,3.

### Exemplo 27

#### 5 4-({2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}-carbonil)-N-ciclopropilpiperazina-1-carboxamida



#### Etapa A: 4-({2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}carbonil)-N-ciclopropilpiperazina-1-carboxamida

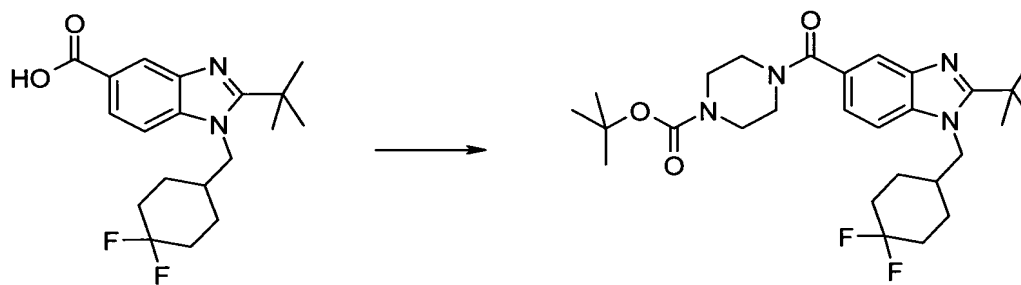


#### 4-({2-terc-butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-

- 10 benzimidazol-5-il}carbonil)piperazina-1-carboxilato de terc-butila (para  
preparação ver a Etapa B seguinte) (105 mg, 0,202 mmol) foi agitado em 2 ml  
de HCl/AcOH 1 M na temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi  
evaporado. O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi adicionado ao resíduo resultante e a camada  
orgânica foi lavada uma vez com uma solução saturada aquosa de NaHCO<sub>3</sub>,  
15 uma vez com salmoura e secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi removido  
sob uma pressão reduzida. A uma solução de trifosgênio (0,060 g, 0,202  
mmol) em 3 ml do DCM foi adicionada uma solução de ciclopropilamino  
(0,042 ml, 0,606 mmol) e DIPEA (0,175 ml, 1,01 mmol) em 2 ml de DCM a  
0° C. O amino em 2 ml de DCM foi depois adicionado e a solução foi agitada  
20 na temperatura ambiente por 20 minutos. A mistura da solução foi lavada uma

vez com uma solução saturada aquosa de NaHCO<sub>3</sub>, uma vez com salmoura e secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi removido sob uma pressão reduzida. O produto resultante foi purificado pela HPLC de fase reversa usando 20 a 50 % de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O e liofilizado para produzir o composto do título como o sal de TFA correspondente. Rendimento: 100 mg (80 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>) δ 0,41 - 0,46 (m, 2 H), 0,62 - 0,68 (m, 2 H), 0,70 - 0,75 (m, 1 H), 0,81 - 0,87 (m, 1 H), 1,51 - 1,62 (m, 2 H), 1,67 (s, 9 H), 1,70 - 1,82 (m, 4 H), 2,01 - 2,11 (m, 2 H), 2,21 - 2,30 (m, 1 H), 2,49 - 2,56 (m, 1 H), 2,57 - 2,63 (m, 1 H), 3,36 - 3,51 (m, 4 H), 3,71 - 3,80 (m, 1 H), 4,56 (d, J = 7,42 Hz, 2 H), 7,62 (dd, J = 8,59, 1,37 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 0,78 Hz, 1 H), 7,98 (d, J = 8,59 Hz, 1 H); MS (ESI) (M + H)<sup>+</sup> 502,0.

Etapa B: 4-({2-terc-butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il} carbonil)piperazina-1-carboxilato de terc-butila

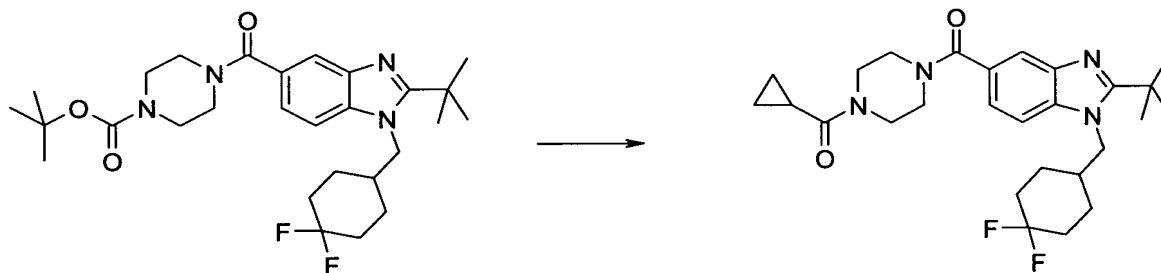


A uma mistura de ácido 2-terc-butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-carboxílico (para preparação ver Exemplo 1) (0,075 g, 0,214 mmol), DIPEA (56 µl, 0,321 mmol) e DMF (3 ml) foram adicionados HATU (0,098 g, 0,257 mmol) e 1-Boc-piperazina (0,049 g, 0,257 mmol). A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido sob uma pressão reduzida. O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi adicionado ao resíduo resultante e a camada orgânica foi lavada uma vez com uma solução saturada aquosa de NaHCO<sub>3</sub>, uma vez com salmoura e secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi removido sob uma pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado pela cromatografia de coluna em sílica gel usando 100 % de acetato de etila. Rendimento: 100 mg (99 %). <sup>1</sup>H RMN (400

MHz, CLOROFÓRMIO-D)  $\delta$  1,41 - 1,48 (m, 11 H), 1,56 (s, 9 H), 1,59 - 1,65 (m, 2 H), 1,65 - 1,73 (m, 4 H), 2,08 - 2,18 (m, 3 H), 3,45 (s, 4 H), 3,62 (s, 2 H), 4,23 (d,  $J = 7,42$  Hz, 2 H), 7,34 - 7,36 (m, 2 H), 7,75 (s, 1 H).

### Exemplo 28

#### 5 2-terc-Butil-5-{{4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il}carbonil}-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol



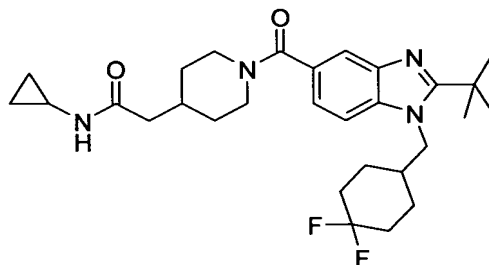
#### 4-({2-terc-butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-

benzimidazol-5-il}carbonil)piperazina-1-carboxilato de terc-butila (para  
 10 preparação ver Etapa B, Exemplo 27) (0,074 g, 0,143 mmol) foi agitado em 3  
 ml de HCl/AcOH 1 M na temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi  
 evaporado. O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi adicionado ao resíduo resultante e a camada  
 orgânica foi lavada uma vez com uma solução saturada aquosa de NaHCO<sub>3</sub>,  
 uma vez com salmoura e secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi removido  
 15 sob uma pressão reduzida. O produto foi dissolvido em 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> que  
 contenham trietilamino (0,030 ml, 0,215 mmol) e cloreto de  
 ciclopropanocarbonila (0,017 ml, 0,186 mmol) foi adicionado. A solução foi  
 agitada na temperatura ambiente por 1 hora. A mistura da solução foi lavada  
 uma vez com uma solução saturada aquosa de NaHCO<sub>3</sub>, uma vez com  
 salmoura e secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi removido sob uma  
 20 pressão reduzida. O produto resultante foi purificado pela HPLC de fase  
 reversa usando 20 a 50 % de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O e liofilizado para produzir o  
 composto do título como o sal de TFA correspondente. Rendimento: 58 mg  
 (68 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>)  $\delta$  0,80 - 0,85 (m, 2 H), 0,85 -  
 0,91 (m, 2 H), 1,50 - 1,63 (m, 2 H), 1,69 (s, 9 H), 1,70 - 1,84 (m, 4 H), 1,99 -

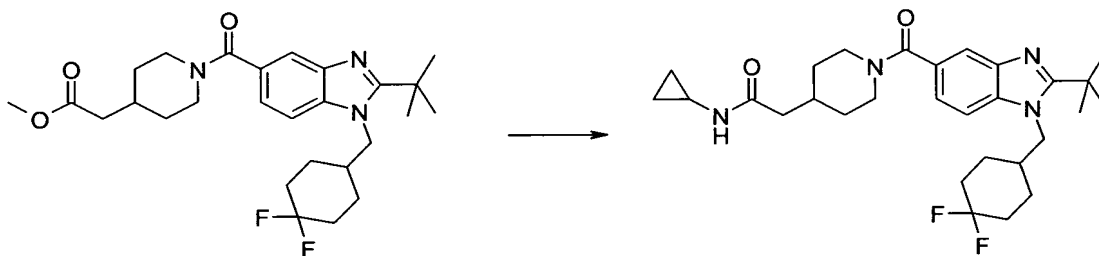
2,12 (m, 3 H), 2,20 - 2,34 (m, 1 H), 3,38 - 3,65 (m, 4 H), 3,68 - 3,98 (m, 4 H), 4,58 (d, J = 7,62 Hz, 2 H), 7,68 (dd, J = 8,59, 1,37 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 8,03 (d, J = 8,79 Hz, 1 H); MS (ESI) (M + H)<sup>+</sup> 487,3.

### Exemplo 29

#### 5 2-[1-({2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il} carbonil)piperidin-4-il]-N-ciclopropilacetamida



#### Etapa A: 2-[1-({2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il} carbonil)piperidin-4-il]-N-ciclopropilacetamida

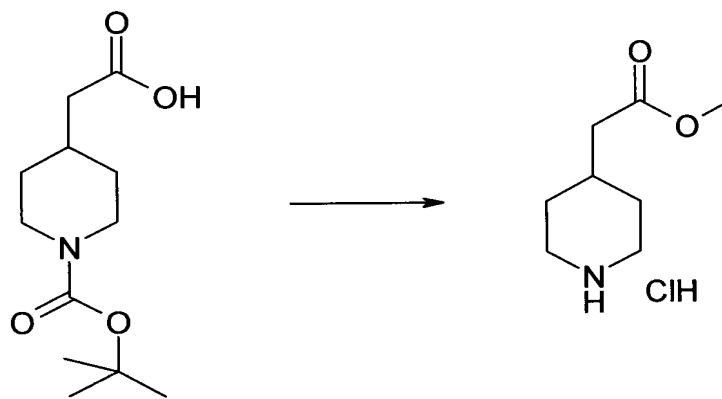


#### [1-({2-terc-butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-

- 10 benzimidazol-5-il} carbonil)piperidin-4-il]acetato de metila (para preparação, ver as seguintes etapas B e C) (0,049 g, 0,100 mmol) foi agitado em 5 ml de dioxano contendo 1 ml de LiOH 1 M a 75° C por 2 horas. O solvente foi evaporado. O resíduo foi acidificada até o pH = 5 a 6 com solução aquosa a 5 % de KHSO<sub>4</sub> e extraída com éter (2 X) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 X). As fases orgânicas
- 15 foram combinadas, lavadas com salmoura, secadas em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentradas. O produto foi dissolvido em 3 ml de DMF contendo DIPEA (0,026 ml, 0,150 mmol) e ciclopropilamino (0,008 ml, 0,120 mmol) e HATU (0,046 g, 0,120 mmol) foram adicionados. A solução foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido sob uma pressão
- 20 reduzida. O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi adicionado ao resíduo resultante e a camada orgânica

foi lavada uma vez com uma solução saturada aquosa de  $\text{NaHCO}_3$ , uma vez com salmoura e secada em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro. O  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foi removido sob uma pressão reduzida. O produto resultante foi purificado pela HPLC de fase reversa usando 20 a 50 % de  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  e liofilizado para produzir o composto do título como o sal de TFA correspondente. Rendimento: 46 mg (74 %);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, METANOL- $\text{D}_4$ )  $\delta$  0,41 - 0,47 (m, 2 H), 0,66 - 0,73 (m, 2 H), 1,14 - 1,32 (m, 1 H), 1,51 - 1,64 (m, 2 H), 1,67 - 1,70 (m, 11 H), 1,72 - 1,87 (m, 5 H), 2,00 - 2,13 (m, 5 H), 2,21 - 2,31 (m, 1 H), 2,58 - 2,67 (m, 1 H), 2,91 (t,  $J = 13,77$  Hz, 1 H), 3,14 (t,  $J = 13,57$  Hz, 1 H), 3,62 - 3,72 (m, 1 H), 4,57 (d,  $J = 7,62$  Hz, 2 H), 4,61 (dd, 1 H), 7,61 (dd,  $J = 8,59$ , 1,56 Hz, 1 H), 7,76 (d,  $J = 0,98$  Hz, 1 H), 8,00 (d,  $J = 8,79$  Hz, 1 H); MS (ESI) ( $M + H$ ) $^+$  515,3; Análise Calculada para  $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_2 + 2,1 \text{ TFA} + 2,4 \text{ H}_2\text{O}$ : C, 50,01; H, 5,93; N, 7,03. encontrado: C, 49,97; H, 5,83; N, 7,39.

Etapa B: Cloridreto de piperidin-4-ilacetato de metila

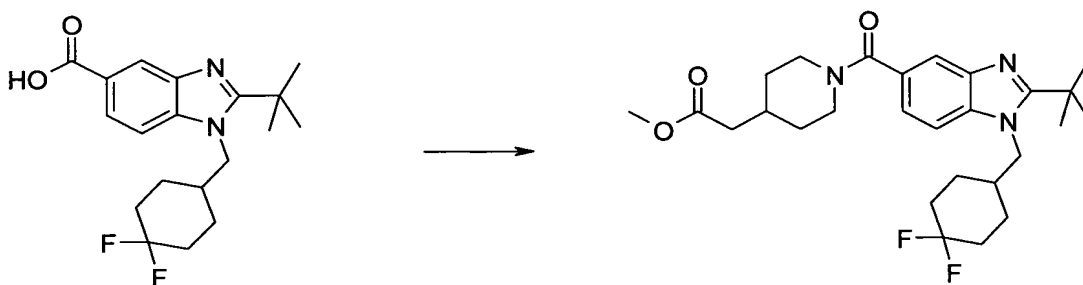


15 Boc-(4-Carboximetil)-piperidina (0,100 g, 0,411 mmol) foi dissolvido em 3 ml de MeOH a  $0^\circ \text{C}$ .  $\text{TMSCHN}_2$  2 M/hexanos foi adicionado às gotas a  $0^\circ \text{C}$  até que uma cor amarelo clara persistisse. A solução foi deixada agitar na temperatura ambiente por 30 minutos. O solvente foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com uma solução aquosa a 5 % de  $\text{KHSO}_4$ , solução saturada aquosa de  $\text{NaHCO}_3$ , salmoura e secada em anidro  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . O solvente foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em 5 ml de  $\text{HCl}/\text{AcOH}$  1 M e a solução foi agitada na temperatura ambiente

20

por 1 hora. O solvente foi evaporado. O resíduo foi triturado em éter, filtrado e secado sob vácuo. Rendimento: 70 mg (89 %);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, METANOL- $\text{D}_4$ )  $\delta$  1,37 - 1,52 (m, 2 H), 1,95 (d,  $J = 13,87$  Hz, 2 H), 2,00 - 2,14 (m, 1 H), 2,34 (d,  $J = 7,03$  Hz, 2 H), 2,98 (t,  $J = 12,89$  Hz, 2 H), 3,35 (d,  $J = 12,69$  Hz, 2 H), 3,65 (s, 3 H).

Etapa C: [1-({2-terc-butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}carbonil)piperidin-4-il]acetato de metila

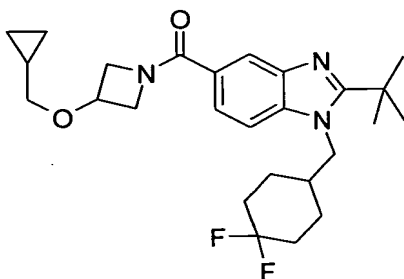


A uma mistura de ácido 2-terc-butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-carboxílico (para preparação ver Exemplo 1) (0,045 g, 0,128 mmol), DIPEA (0,056 ml, 0,320 mmol) e DMF (3 ml) foram adicionados HATU (0,059 g, 0,154 mmol) e cloridreto de piperidin-4-ilacetato de metila (0,030 g, 0,154 mmol). A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido sob uma pressão reduzida. O  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foi adicionado ao resíduo resultante e a camada orgânica foi lavada uma vez com uma solução saturada aquosa de  $\text{NaHCO}_3$ , uma vez com salmoura e secada em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro. O  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foi removido sob uma pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado pela cromatografia de coluna em sílica gel usando 100 % de EtOAc. Rendimento: 52 mg (84 %);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO- $\text{D}$ )  $\delta$  1,21 - 1,36 (m, 2 H), 1,42 - 1,55 (m, 2 H), 1,57 (s, 9 H), 1,63 - 1,84 (m, 7 H), 2,06 - 2,19 (m, 4 H), 2,29 (d,  $J = 6,84$  Hz, 2 H), 2,94 (s, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 4,23 (d,  $J = 7,42$  Hz, 2 H), 7,32 - 7,36 (m, 2 H), 7,74 (s, 1 H).

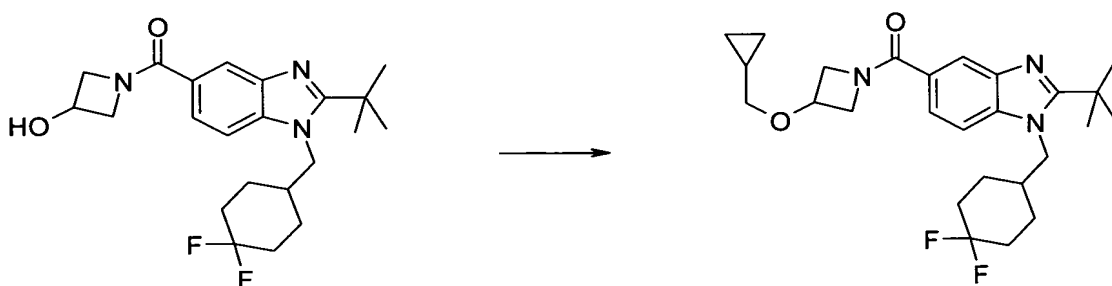
### Exemplo 30

2-terc-Butil-5-{{3-(ciclopropilmetóxi)azetidín-1-il}carbonil}-1-[(4,4-

difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol



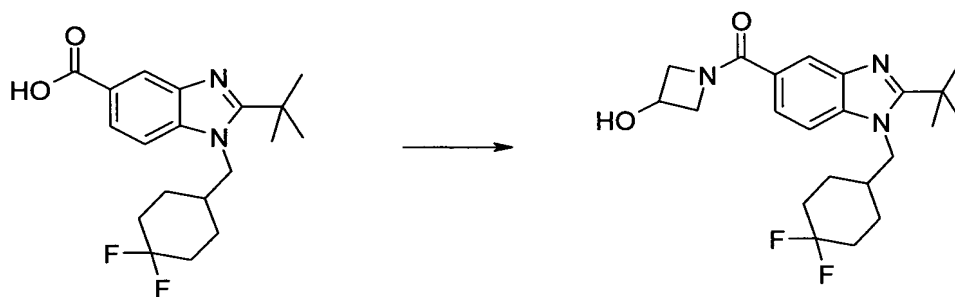
Etapa A: 2-terc-Butil-5-{{3-(ciclopropilmetóxi)azetidín-1-il}carbonil}-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol



A uma solução de NaH (0,010 g, 0,266 mmol) em 2 ml de  
 5 DMF a 0° C sob nitrogênio, uma solução de DMF (2 ml) de 1-({2-terc-butil-  
 1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}carbonil)-azetidín-3-ol  
 (para preparação, ver a Etapa B seguinte) (0,054 g, 0,133 mmol) foi  
 adicionado às gotas. A solução foi agitada a 0° C sob nitrogênio por 30  
 minutos. (Ciclopropilmetil)brometo (0,026 ml, 0,266 mmol) foi adicionado às  
 10 gotas e a solução foi agitada na temperatura ambiente por 3 horas. A reação  
 foi extinta a 0° C pela adição da solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> e o  
 solvente foi concentrado. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com  
 solução saturada aquosa de NaHCO<sub>3</sub>, salmoura e secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O  
 produto foi purificado pela HPLC de fase reversa usando 20 a 50 % de  
 15 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O e liofilizado para produzir o composto do título como o sal de  
 TFA correspondente. Rendimento: 60 mg (79 %); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  
 METANOL-D<sub>4</sub>) δ 0,18 - 0,23 (m, 2 H), 0,49 - 0,55 (m, 2 H), 0,98 - 1,06 (m, 1  
 H), 1,51 - 1,63 (m, 2 H), 1,68 (s, 9 H), 1,69 - 1,76 (m, 4 H), 1,76 - 1,84 (m, 1  
 H), 2,01 - 2,11 (m, 2 H), 2,20 - 2,30 (m, 1 H), 3,31 (d, J = 1,76 Hz, 1 H), 4,02

- 4,08 (m, 1 H), 4,22 - 4,27 (m, 1 H), 4,38 - 4,45 (m, 2 H), 4,51 - 4,54 (m, 1 H), 4,56 (d, J = 7,62 Hz, 2 H), 7,84 (dd, J = 8,69, 1,46 Hz, 1 H), 7,98 (d, J = 8,79 Hz, 1 H), 8,01 (d, J = 1,17 Hz, 1 H); MS (ESI) (M + H)<sup>+</sup> 460,3; Análise Calculada para C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>F<sub>2</sub> + 1,7 TFA + 0,3 H<sub>2</sub>O: C, 53,60; H, 5,71; N, 6,38. encontrado: C, 53,60; H, 5,69; N, 6,16.

Etapa B: 1-({2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}carbonil)azetidin-3-ol

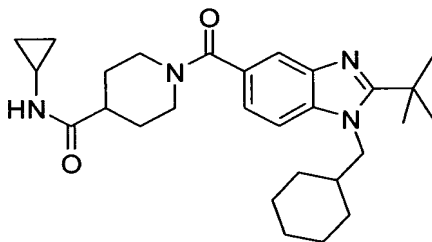


A uma mistura de ácido 2-terc-butil-1-[(4,4-

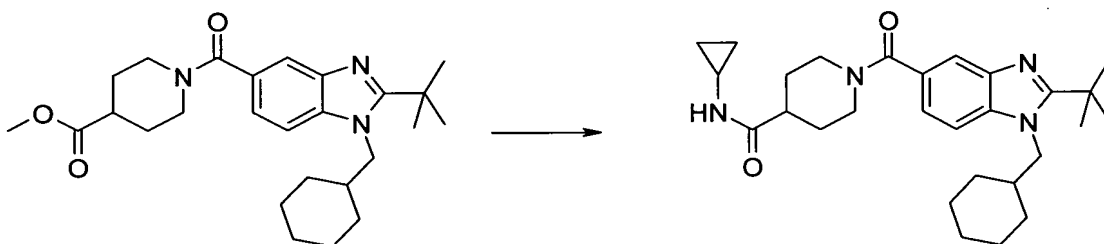
difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-carboxílico (para preparação ver Exemplo 1) (0,100 g, 0,285 mmol), DIPEA (0,125 ml, 0,712 mmol) e DMF (5 ml) foram adicionados HATU (0,130 g, 0,342 mmol) e cloridreto de 3-hidroxiacetidina (0,037 g, 0,342 mmol). A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 2 horas. O solvente foi removido sob uma pressão reduzida. O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi adicionado ao resíduo resultante e a camada orgânica foi lavada uma vez com uma solução saturada aquosa de NaHCO<sub>3</sub>, uma vez com salmoura e secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi removido sob uma pressão reduzida. O produto resultante foi purificado pela cromatografia por vaporização instantânea em sílica gel usando EtOAc como eluente. Rendimento: 110 mg (96 %); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ 1,43 - 1,55 (m, 2 H), 1,57 (s, 9 H), 1,60 - 1,64 (m, 1 H), 1,64 - 1,75 (m, 3 H), 2,08 - 2,19 (m, 3 H), 4,07 - 4,17 (m, 1 H), 4,24 (d, J = 7,62 Hz, 2 H), 4,29 (s, 1 H), 4,54 (s, 2 H), 4,70 - 4,78 (m, 1 H), 7,36 (d, J = 8,40 Hz, 1 H), 7,69 (dd, J = 8,50, 1,66 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 1,17 Hz, 1 H).

Exemplo 31

1-{{2-terc-Butil-1-(cicloexilmetil)-1H-benzimidazol-5-il}carbonil}-N-ciclopropilpiperidina-4-carboxamida



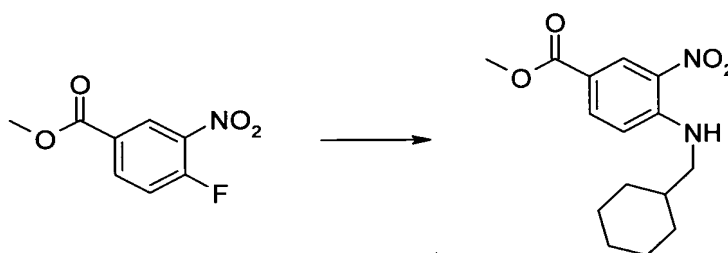
Etapa A: 1-{{2-terc-Butil-1-(cicloexilmetil)-1H-benzimidazol-5-il}carbonil}-N-ciclopropilpiperidina-4-carboxamida



- 5                                1-{{2-terc-butyl-1-(cyclohexylmethyl)-1H-benzimidazol-5-il}-  
 carbonil}piperidina-4-carboxilato de metila (para preparação ver as seguintes  
 Etapas B a F) (0,068 g, 0,155 mmol) foi aquecido em 6 ml de uma mistura de  
 dioxano 5:1 : LiOH 1 M a 75° C por 3 horas. O solvente foi evaporado. O  
 resíduo foi dissolvido em água e foi acidificado até o pH 5 a 6 com uma  
 10    solução aquosa a 5 % de KHSO<sub>4</sub>. A mistura foi extraída duas vezes com Et<sub>2</sub>O.  
 A camada orgânica foi lavada uma vez com salmoura e secada em anidro  
 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. O Et<sub>2</sub>O foi removido em pressão reduzida. O produto foi dissolvido  
 em 5 ml de DMF contendo DIPEA (0,040 ml, 0,233 mmol), ciclopropilamino  
 (0,013 ml, 0,186 mmol) e HATU (0,070 g, 0,186 mmol) e a solução foi  
 15    agitada na temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido sob uma  
 pressão reduzida. O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi adicionado ao resíduo resultante e a camada  
 orgânica foi lavada uma vez com uma solução saturada aquosa de NaHCO<sub>3</sub>,  
 uma vez com salmoura e secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi removido  
 sob uma pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado pela HPLC de  
 20    fase reversa usando 20 a 50 % de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O e liofilizado para produzir o

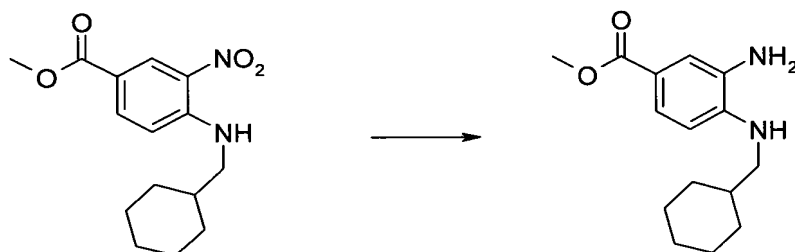
composto do título como o sal de TFA correspondente. Rendimento: 70 mg (78 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, METANOL- $\text{D}_4$ )  $\delta$  0,42 - 0,48 (m, 2 H), 0,66 - 0,74 (m, 2 H), 1,19 - 1,29 (m, 5 H), 1,61 - 1,66 (m, 3 H), 1,66 - 1,71 (m, 11 H), 1,77 (s, 3 H), 1,86 (s, 1 H), 2,13 (s, 1 H), 2,40 - 2,49 (m, 1 H), 2,59 - 2,67 (m, 1 H), 2,94 (s, 1 H), 3,15 (s, 1 H), 3,70 (s, 1 H), 4,49 (d,  $J = 7,62$  Hz, 2 H), 4,66 (s, 1 H), 7,62 (dd,  $J = 8,69, 1,46$  Hz, 1 H), 7,79 (d,  $J = 1,17$  Hz, 1 H), 8,00 (d,  $J = 8,59$  Hz, 1 H); MS (ESI) ( $M + H$ ) $^+$  465,3.

Etapa B: 4-[(cicloexilmetil)amino]-3-nitrobenzoato de metila



Seguindo o mesmo procedimento como no Exemplo 1, etapa B, usando 4-fluoro-3-nitrobenzoato de metila (225 mg, 1,13 mmol) e cicloexilmetilamino (0,175 ml, 1,36 mmol). O produto foi diretamente usado na etapa seguinte depois das lavagens regulares. Rendimento: 329 mg (99 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO- $\text{D}$ )  $\delta$  1,06 (m, 2H), 1,26 (m, 3H), 1,72 (m, 3H), 1,72 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 3,20 (dd,  $J = 6,64, 5,47$  Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 6,86 (d,  $J = 8,98$  Hz, 1H), 8,04 (ddd,  $J = 9,03, 2,10, 0,78$  Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,89 (d,  $J = 1,95$  Hz, 1H).

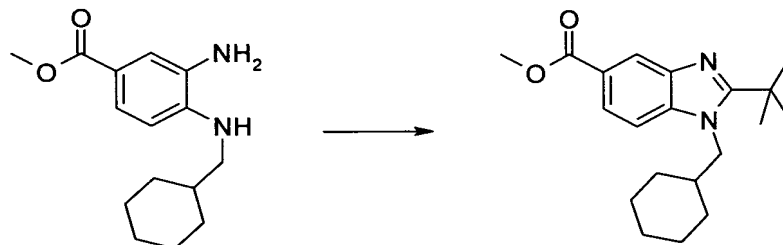
Etapa C: 3-amino-4-[(cicloexilmetil)amino]benzoato de metila



O mesmo procedimento usado como por Exemplo 1, etapa C usando 4-[(cicloexilmetil)amino]-3-nitrobenzoato de metila (325 mg, 1,11 mmol). A solução foi filtrada através de Celite e usada diretamente na etapa

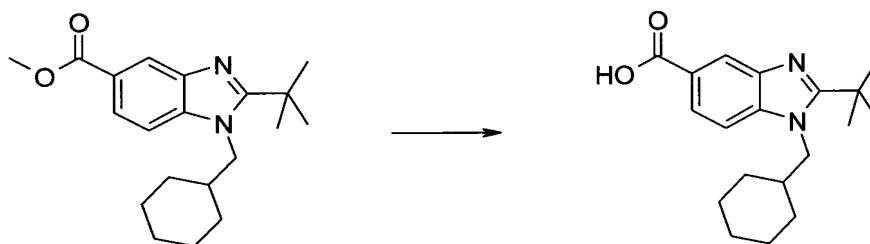
seguinte. Rendimento: 285 mg (98 %). MS (ESI) (M + H)<sup>+</sup> 263,0.

Etapa D: 2-terc-butil-1-(cicloexilmetil)-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metila



3-amino-4-[(cicloexilmetil)amino]benzoato de metila (285 mg,  
 5 1,09 mmol) foi dissolvido em 10 ml de DCM contendo DMAP (33 mg, 0,272  
 mmol). Cloreto de trimetilacetila (0,145 ml, 1,20 mmol) foi adicionado às  
 gotas e a solução foi agitada na temperatura ambiente por 2 horas. O solvente  
 foi concentrado. O resíduo foi dissolvido em 15 ml de AcOH glacial e agitado  
 a 100° C por 24 horas. O solvente foi concentrado. O resíduo foi dissolvido  
 10 em EtOAc e a solução foi lavada com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmoura  
 e secada em MgSO<sub>4</sub> anidro. O produto foi purificado pela cromatografia por  
 vaporização instantânea usando 7:3 / hexanos:EtOAc. Rendimento: 170 mg  
 (47 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ 1,10 (m, 2H), 1,16 (m,  
 2H), 1,57 (s, 9H), 1,62 (m, 3H), 1,69 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 2,03 (m, 1H),  
 15 3,93 (s, 3H), 4,15 (d, J = 7,62Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,94 (dd, J =  
 8,59, 1,56 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 0,98 Hz, 1H).

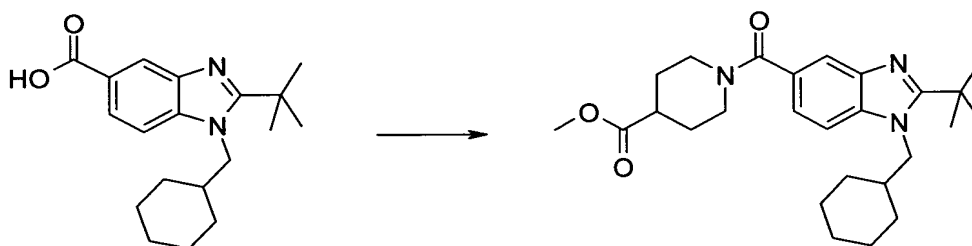
Etapa E: Ácido 2-terc-Butil-1-(cicloexilmetil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico



2-terc-butil-1-(cicloexilmetil)-1H-benzimidazol-5-carboxilato  
 20 de metila (165 mg, 0,502 mmol) foi dissolvido em 10 ml de EtOH contendo 2

ml de LiOH 1 M. A refluxada por 3 horas. A solução foi esfriada até a temperatura ambiente e concentrada. A solução foi neutralizada com HCl 1 M e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e EtOAc. As fases orgânicas foram lavadas com salmoura e secadas em MgSO<sub>4</sub> anidro. As fases orgânicas foram combinadas e concentradas. Rendimento: 140 mg (87 %). MS (ESI) (M + H)<sup>+</sup> 315,0.

Etapa F: 1-{[2-terc-butil-1-(cicloexilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]-carbonil}piperidina-4-carboxilato de metila

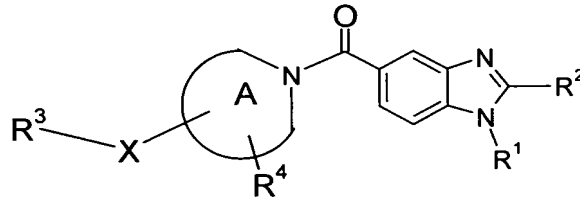


Ácido 2-terc-Butil-1-(cicloexilmetil)-1H-benzimidazol-5-

carboxílico (0,075 g, 0,238 mmol), DIPEA (0,080 ml, 0,476 mmol) e DMF (5 ml) foram adicionados HATU (0,110 g, 0,286 mmol) e isonipecotato de metila (0,039 ml, 0,286 mmol). A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido sob uma pressão reduzida. O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi adicionado ao resíduo resultante e a camada orgânica foi lavada uma vez com solução saturada aquosa de NaHCO<sub>3</sub>, salmoura e secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi removido sob uma pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado pela cromatografia de coluna em sílica gel usando 100 % de acetato de etila. Rendimento: 71 mg (68 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ 1,05 - 1,22 (m, 5 H), 1,56 (s, 9 H), 1,59 - 1,67 (m, 4 H), 1,67 - 1,81 (m, 5 H), 1,93 (s, 2 H), 2,00 - 2,08 (m, 1 H), 2,54 - 2,63 (m, 1 H), 3,01 - 3,12 (m, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 4,14 (d, J = 7,62 Hz, 2 H), 7,31 - 7,35 (m, 1 H), 7,35 - 7,38 (m, 1 H), 7,74 (s, 1 H).

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto, um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, um diastereômero, um enantiômero, ou uma mistura do mesmo, caracterizado pelo fato de que é da fórmula I:



5 I

em que:

$R^1$  é selecionado de alquila  $C_{1-10}$ , alquenila  $C_{2-10}$ , alcóxi  $C_{1-10}$ , arila  $C_{6-10}$  alquila  $C_{1-6}$ , arila  $C_{6-10}$   $-C(=O)-$  alquila  $C_{1-6}$ , cicloalquila  $C_{3-10}$  alquila  $C_{1-6}$ , cicloalquenila  $C_{4-8}$  alquila  $C_{1-6}$ , heterociclila  $C_{3-6}$  alquila  $C_{1-6}$ , heterociclila  $C_{3-6}$   $C(=O)-$  alquila  $C_{1-6}$ , arila  $C_{6-10}$ , arila  $C_{6-10}$   $-C(=O)-$ , cicloalquila  $C_{3-10}$ , cicloalquenila  $C_{4-8}$ , heterociclila  $C_{3-6}$  e heterociclila  $C_{3-6}$   $C(=O)-$ ; em que o dito alquila  $C_{1-10}$ , alquenila  $C_{2-10}$ , alcóxi  $C_{1-10}$ , arila  $C_{6-10}$  alquila  $C_{1-6}$ , arila  $C_{6-10}$   $-C(=O)-$  alquila  $C_{1-6}$ , cicloalquila  $C_{3-10}$  alquila  $C_{1-6}$ , cicloalquenila  $C_{4-8}$  alquila  $C_{1-6}$ , heterociclila  $C_{3-6}$  alquila  $C_{1-6}$ , heterociclila  $C_{3-6}$   $C(=O)-$  alquila  $C_{1-6}$ , arila  $C_{6-10}$ , arila  $C_{6-10}$   $-C(=O)-$ , cicloalquila  $C_{3-10}$ , cicloalquenila  $C_{4-8}$ , heterociclila  $C_{3-6}$  ou heterociclila  $C_{3-6}$   $C(=O)-$  são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados de carbóxi,  $-(C=O)-NH_2$ , halogênio, ciano, nitro, metóxi, etóxi, metila, etila, hidróxi,  $-N(R^6)-C(=O)R^5$ ,  $-S(=O)_2-NR^5R^6$ ,  $-C(=O)-NR^5R^6$ ,  $-NH-C(=O)-NR^5R^6$  e  $-NR^5R^6$ ;

$R^2$  é selecionado do grupo que consiste de alquila  $C_{1-10}$ , alquenila  $C_{2-10}$ , alquinila  $C_{2-10}$ , cicloalquila  $C_{3-8}$ , cicloalquila  $C_{3-8}$  alquila  $C_{1-6}$ , cicloalquenila  $C_{4-8}$  alquila  $C_{1-6}$ , heterocicloalquila  $C_{3-6}$  alquila  $C_{1-6}$ , cicloalquenila  $C_{4-8}$  e heterocicloalquila  $C_{3-6}$ , em que o dito alquila  $C_{1-10}$ , alquenila  $C_{2-10}$ , alquinila  $C_{2-10}$ , cicloalquila  $C_{3-8}$ , cicloalquila  $C_{3-8}$  alquila  $C_{1-6}$ , cicloalquenila  $C_{4-8}$  alquila  $C_{1-6}$ , heterocicloalquila  $C_{3-6}$  alquila  $C_{1-6}$ ,

cicloalquenila C<sub>4-8</sub> ou heterocicloalquila C<sub>3-6</sub> usados na definição de R<sup>2</sup> são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados de carbóxi, -(C=O)-NH<sub>2</sub>, halogênio, ciano, nitro, metóxi, etóxi, metila, etila, hidróxi e -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;

5 R<sup>3</sup> é selecionado de alquila C<sub>1-6</sub>, alquenila C<sub>2-6</sub>, cicloalquila C<sub>3-6</sub>, cicloalquila C<sub>3-6</sub> alquila C<sub>1-4</sub>, heteroarila C<sub>2-5</sub>, heteroarila C<sub>2-5</sub> alquila C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquila C<sub>2-5</sub>, heterocicloalquila C<sub>2-5</sub> alquila C<sub>1-4</sub>, fenila e benzila, em que o dito alquila C<sub>1-6</sub>, alquenila C<sub>2-6</sub>, cicloalquila C<sub>3-6</sub>, cicloalquila C<sub>3-6</sub> alquila C<sub>1-4</sub>, heteroarila C<sub>2-5</sub>, heteroarila C<sub>2-5</sub> alquila C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquila C<sub>2-5</sub>, heterocicloalquila C<sub>2-5</sub> alquila C<sub>1-4</sub>, fenila ou benzila são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados de alquila C<sub>1-6</sub>, carbóxi, halogênio, ciano, nitro, metóxi, etóxi, hidróxi e -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; e

R<sup>4</sup> é selecionado de alquila C<sub>1-6</sub>, carbóxi, halogênio, ciano, nitro, metóxi, etóxi, hidróxi e -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;



15 é um heterociclo de 4, 5 ou 6 membros que opcionalmente contém um ou dois heteroátomos adicionais selecionados de O, S e N no seu anel além do nitrogênio mostrado;

20 X é selecionado de -O-C(=O)-, -C(=O)-NH-, -NH-C(=O)-, -NHR<sup>7</sup>-C(=O)-, -C(=O)-NHCH<sub>2</sub>-, -NH-C(=O)CH<sub>2</sub>-, -NH-C(=O)-NH-, -O-C(=O)-NH-, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -C(=O)-O- e -NH-C(=O)-O-;

em que R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> são independentemente selecionados de -H, alquila C<sub>1-6</sub> opcionalmente substituídos com -OH, metóxi, etóxi ou halogênio, cicloalquila C<sub>3-6</sub> alquila C<sub>0-m</sub> opcionalmente substituídos com -OH, metóxi, etóxi ou halogênio, alquenila C<sub>2-6</sub> opcionalmente substituídos com -OH, metóxi, etóxi ou halogênio e um alquilenos C<sub>1-6</sub> bivalente opcionalmente substituídos com -OH, metóxi, etóxi ou halogênio juntos com um outro R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> bivalentes formam uma porção de um anel;

$R^7$  é alquila  $C_{1-6}$ , e

$m$  é 0, 1, 2 ou 3.

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

5  $R^1$  é selecionado de cicloalquila  $C_{3-7}$  alquila  $C_{1-2}$  e heterocicloalquila  $C_{2-6}$  alquila  $C_{1-2}$ , em que os ditos cicloalquila  $C_{3-7}$  ou heterocicloalquila  $C_{2-6}$  são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos selecionados de carbóxi,  $-C(=O)-NH_2$ , halogênio, ciano, nitro, metóxi, etóxi, metila, etila, hidróxi e amino.

10 3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que

$R^1$  é selecionado de cicloexilmetila e tetraidropiranilmetila em que os ditos cicloexilmetila ou tetraidropiranilmetila são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos selecionados de carbóxi,  $-C(=O)-NH_2$ ,  
15 halogênio, ciano, nitro, metóxi, etóxi, metila, etila, hidróxi e amino.

4. Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que

$R^1$  é selecionado de cicloexilmetila e tetraidropiranilmetila em que os ditos cicloexilmetila ou tetraidropiranilmetila são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos selecionados de metila, hidróxi, cloro,  
20 flúor e bromo.

5. Composto de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que  $R^1$  é selecionado de cicloexilmetila e tetraidropiran-4-ilmetila em que os ditos cicloexilmetila ou tetraidropiran-4-ilmetila são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos selecionados de cloro e flúor.  
25

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que  $R^1$  é selecionado de cicloexilmetila, (4,4-difluorocicloexil)metila, (4-fluorocicloexil)metila e tetraidro-2H-piran-4-ilmetila.

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

$R^2$  é selecionado de alquila  $C_{1-6}$ , alquenila  $C_{2-6}$ , cicloalquila  $C_{3-6}$  e cicloalquila  $C_{3-6}$  alquila  $C_{1-2}$ , em que o dito alquila  $C_{1-6}$ , alquenila  $C_{2-6}$ , cicloalquila  $C_{3-6}$ , ou cicloalquila  $C_{3-6}$  alquila  $C_{1-2}$  são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados de halogênio, metóxi, etóxi, metila, etila e hidróxi.

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

$R^2$  é selecionado de etila, propila, isopropila, n-butila, isobutila, t-butila, 1-pentila, 2-pentila, 3-pentila, 1,1-dimetil-1-propila, 3-metil-1-butila e 2,2 dimetil-1-propila, em que os ditos propila, isopropila, n-butila, isobutila, t-butila, 1-pentila, 2-pentila, 3-pentila, 1,1-dimetil-1-propila, 3-metil-1-butila, ou 2,2 dimetil-1-propila são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados de halogênio, metóxi e etóxi.

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

$R^2$  é selecionado de propila, isopropila, n-butila, isobutila, t-butila, 1-pentila, 2-pentila, 3-pentila, 1,1-dimetil-1-propila, 3-metil-1-butila, 1,1,-difluoroetila e 2,2 dimetil-1-propila.

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

$R^2$  é selecionado de t-butila, 1,1,-difluoroetila e 1,1-dimetil-1-propila.

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

$R^3$  é selecionado de hidrogênio, alquila  $C_{1-4}$ , alquila  $C_{1-4}$  halogenado, hidróxi-alquila  $C_{1-4}$ , cicloalquila  $C_{3-6}$ , cicloalquila  $C_{3-6}$  alquila  $C_{1-2}$ , metóxi-alquila  $C_{1-4}$ , etóxi-alquila  $C_{1-4}$  e alquenila  $C_{2-4}$ .

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

5  $R^4$  é selecionado de hidrogênio, hidróxi, halogênio, isocianato, metóxi, etóxi, alquila  $C_{1-4}$ , alquila  $C_{1-4}$  halogenado, fenila, benzila, amino, cicloalquila  $C_{3-6}$ , Cicloalquila  $C_{3-6}$  alquila  $C_{1-2}$  e alcoximetila  $C_{1-4}$ .

13. Composto de acordo com as reivindicação de 1 a 12, caracterizado pelo fato de que



é selecionado de piperidinila, isoxazolindinila, azetidinila, morfolinila, pirazolila, pirrolila e pirrolidinila.

14. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 13, caracterizado pelo fato de que

$R^4$  é hidrogênio.

10 15. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 14, caracterizado pelo fato de que

X é selecionado de  $-O-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-NH-$ ,  $-NH-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-NHCH_2-$ ,  $-NH-C(=O)CH_2-$ ,  $-NH-C(=O)-NH-$ ,  $-O-C(=O)-NH-$ ,  $-NH-$ ,  $-O-$ ,  $-C(=O)-O-$  e  $-NH-C(=O)-O-$ .

15 20 16. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 11, caracterizado pelo fato de que  $-X-R^3$  é selecionado de ciclobutanilcarbonilamino, hidrocarbonila, 2-hidróxi-etilaminocarbonila, isopropilaminocarbonila, ciclobutanilamino-carbonila, etilaminocarbonila, ciclopropilaminocarbonila, metóxi-carbonila, etoxicarbonila, t-butoxicarbonila, t-butoxicarbonilamino, alilaminocarbonila, metilaminocarbonila, aminocarbonila, 2-fluoroetil-aminocarbonila, propilaminocarbonila, ciclopropilmetilaminocarbonila, ciclobutilmetilaminocarbonila, t-butoxicarbonilamino, etilamino-carbonilamino, isocianato, ciclopropilaminocarbonilamino, 2-hidróxi-

etilaminocarbonilamino, etilaminocarbóxi, acetilamino, propionilamino, etilaminocarbonilmetila, 2-fluoroetilaminocarbonilmetila, 2,2-difluoroetilaminocarbonila, 2,2-difluoroetilaminocarbonilmetila, acetilamino-metila, ciclopropilcarbonilaminometila, propionilaminometila e metilaminocarbonilmetila.

17. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado de:

1-({2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}-carbonil)-N-metilazetidina-3-carboxamida;

1-({2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}-carbonil)-N-ciclopropilpiperidina-3-carboxamida;

1-({2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}-carbonil)-N-etilpiperidina-3-carboxamida;

1-({2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}-carbonil)-N-ciclopropilpiperidina-4-carboxamida;

1-({2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}-carbonil)-N-etilpiperidina-4-carboxamida;

1-({2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}-carbonil)-N-metilpiperidina-4-carboxamida;

N-(terc-Butil)-1-({2-terc-butyl-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il} carbonil)piperidina-4-carboxamida;

1-({2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}-carbonil)-N-ciclobutilpiperidina-4-carboxamida;

s1-({2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}-carbonil)-N-isoxazol-3-ilpiperidina-4-carboxamida;

1-({2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}-carbonil)-N-1,3-tiazol-2-ilpiperidina-4-carboxamida;

1-({2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}-carbonil)-N-(5-metilisoxazol-3-il)piperidina-4-carboxamida;

1-({2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}-carbonil)-N-etil-N-metilpiperidina-4-carboxamida;

1-({2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}-carbonil)-N-(ciclopropilmetil)piperidina-4-carboxamida;

5 1-({2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}-carbonil)-N-ciclopropilpirrolidina-3-carboxamida;

2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-5-[(4-metoxipiperidin-1-il)-carbonil]-1H-benzimidazol;

10 2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-5-[(4-etoxipiperidin-1-il)-carbonil]-1H-benzimidazol;

2-terc-Butil-5-{[4-(ciclopropilmetóxi)piperidin-1-il]carbonil}-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol;

2-terc-Butil-5-{[4-(ciclobutilmetóxi)piperidin-1-il]carbonil}-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol;

15 2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-5-[(4-propoxipiperidin-1-il)-carbonil]-1H-benzimidazol;

2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-5-[(4-isopropoxipiperidin-1-il)carbonil]-1H-benzimidazol;

20 2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-5-{[4-(2,2-dimetilpropóxi)-piperidin-1-il]carbonil}-1H-benzimidazol;

5-{[4-(Benzilóxi)piperidin-1-il]carbonil}-2-terc-butil-1-[(4,4-difluoro-cicloexil)metil]-1H-benzimidazol;

2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-5-[(4-isobutoxipiperidin-1-il)carbonil]-1H-benzimidazol;

25 2-[1-({2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il} carbonil)azetidín-3-il]-N-ciclopropilacetamida;

N-[1-({2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il} carbonil)piperidin-4-il]ciclopropanocarboxamida;

1-({2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-

benzimidazol-5-il}-carbonil)-N-(ciclopropilmetil)piperidin-4-amina;  
 4-({2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-  
 benzimidazol-5-il}-carbonil)-N-ciclopropilpiperazina-1-carboxamida;  
 2-terc-Butil-5-{[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-  
 5 il]carbonil}-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol;  
 2-[1-({2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-  
 benzimidazol-5-il}carbonil)piperidin-4-il]-N-ciclopropilacetamida;  
 2-terc-Butil-5-{[3-(ciclopropilmetóxi)azetidin-1-il]carbonil}-  
 1-[(4,4-difluorocicloexil)metil]-1H-benzimidazol;  
 10 1-{[2-terc-Butil-1-(cicloexilmetil)-1H-benzimidazol-5-  
 il]carbonil}-N-ciclopropilpiperidina-4-carboxamida;  
 e sais farmacêuticamente aceitáveis destes.

18. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 17, caracterizado pelo fato de que é para o uso como um medicamento.

15 19. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 17, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para a terapia da dor.

20 20. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 17, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para a terapia de distúrbios gastrointestinais funcionais.

21. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 17, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para o tratamento da síndrome do intestino irritável.

25 22. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 17, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para o tratamento da ansiedade, câncer, esclerose múltipla, mal de Parkinson, coreia de Huntington, mal de Alzheimer e distúrbios cardiovasculares.

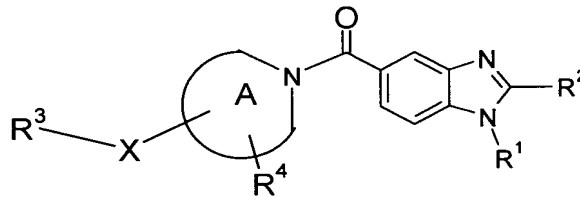
23. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que

compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 17 e um carreador farmacologicamente aceitável.

24. Método para a terapia de distúrbios gastrointestinais funcionais em um animal de sangue quente, caracterizado pelo fato de que compreende a etapa de administrar ao dito animal em necessidade de tal terapia uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 17.

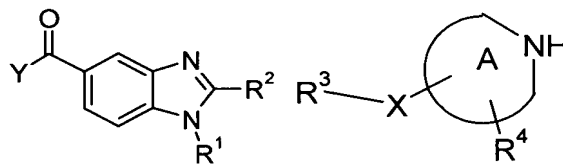
25. Método para a terapia da síndrome do intestino irritável em um animal de sangue quente, caracterizado pelo fato de que compreende a etapa de administrar ao dito animal em necessidade de tal terapia uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 17.

26. Método para a preparação de um composto da fórmula I,



I

15 caracterizado pelo fato de que compreende a etapa de reagir um composto da fórmula II,



II

III

com um composto da fórmula III,

em que

20 Y é selecionado de Cl, Br, F e OH;

R<sup>1</sup> é selecionado de alquila C<sub>1-10</sub>, alquenila C<sub>2-10</sub>, alcóxi C<sub>1-10</sub>, arila C<sub>6-10</sub> alquila C<sub>1-6</sub>, arila C<sub>6-10</sub> -C(=O)- alquila C<sub>1-6</sub>, cicloalquila C<sub>3-10</sub> alquila C<sub>1-6</sub>, cicloalquenila C<sub>4-8</sub> alquila C<sub>1-6</sub>, heterociclila C<sub>3-6</sub> alquila C<sub>1-6</sub>,

heterociclila C<sub>3-6</sub> C(=O)- alquila C<sub>1-6</sub>, arila C<sub>6-10</sub>, arila C<sub>6-10</sub> -C(=O)-, cicloalquila C<sub>3-10</sub>, cicloalquenila C<sub>4-8</sub>, heterociclila C<sub>3-6</sub> e heterociclila C<sub>3-6</sub> C(=O)-; em que o dito alquila C<sub>1-10</sub>, alquenila C<sub>2-10</sub>, alcóxi C<sub>1-10</sub>, arila C<sub>6-10</sub> alquila C<sub>1-6</sub>, arila C<sub>6-10</sub> -C(=O)- alquila C<sub>1-6</sub>, cicloalquila C<sub>3-10</sub> alquila C<sub>1-6</sub>,  
 5 cicloalquenila C<sub>4-8</sub> alquila C<sub>1-6</sub>, heterociclila C<sub>3-6</sub> alquila C<sub>1-6</sub>, heterociclila C<sub>3-6</sub> C(=O)- alquila C<sub>1-6</sub>, arila C<sub>6-10</sub>, arila C<sub>6-10</sub> -C(=O)-, cicloalquila C<sub>3-10</sub>, cicloalquenila C<sub>4-8</sub>, heterociclila C<sub>3-6</sub> ou heterociclila C<sub>3-6</sub> C(=O)- são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados de carbóxi, -(C=O)-NH<sub>2</sub>, halogênio, ciano, nitro, metóxi, etóxi, metila, etila, hidróxi,  
 10 -N(R<sup>6</sup>)-C(=O)R<sup>5</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(=O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NH-C(=O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> e -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;

R<sup>2</sup> é selecionado do grupo que consiste de alquila C<sub>1-10</sub>, alquenila C<sub>2-10</sub>, alquinila C<sub>2-10</sub>, cicloalquila C<sub>3-8</sub>, cicloalquila C<sub>3-8</sub> alquila C<sub>1-6</sub>, cicloalquenila C<sub>4-8</sub> alquila C<sub>1-6</sub>, heterocicloalquila C<sub>3-6</sub> alquila C<sub>1-6</sub>,  
 15 cicloalquenila C<sub>4-8</sub> e heterocicloalquila C<sub>3-6</sub>, em que o dito alquila C<sub>1-10</sub>, alquenila C<sub>2-10</sub>, alquinila C<sub>2-10</sub>, cicloalquila C<sub>3-8</sub>, cicloalquila C<sub>3-8</sub> alquila C<sub>1-6</sub>, cicloalquenila C<sub>4-8</sub> alquila C<sub>1-6</sub>, heterocicloalquila C<sub>3-6</sub> alquila C<sub>1-6</sub>, cicloalquenila C<sub>4-8</sub> ou heterocicloalquila C<sub>3-6</sub> usados na definição de R<sup>2</sup> são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados de carbóxi, -(C=O)-NH<sub>2</sub>, halogênio, ciano, nitro, metóxi, etóxi, metila, etila, hidróxi e  
 20 -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;

R<sup>3</sup> é selecionado de alquila C<sub>1-6</sub>, alquenila C<sub>2-6</sub>, cicloalquila C<sub>3-6</sub>, cicloalquila C<sub>3-6</sub> alquila C<sub>1-4</sub>, heteroarila C<sub>2-5</sub>, heteroarila C<sub>2-5</sub> alquila C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquila C<sub>2-5</sub>, heterocicloalquila C<sub>2-5</sub> alquila C<sub>1-4</sub>, fenila e benzila,  
 25 em que o dito alquila C<sub>1-6</sub>, alquenila C<sub>2-6</sub>, cicloalquila C<sub>3-6</sub>, cicloalquila C<sub>3-6</sub> alquila C<sub>1-4</sub>, heteroarila C<sub>2-5</sub>, heteroarila C<sub>2-5</sub> alquila C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquila C<sub>2-5</sub>, heterocicloalquila C<sub>2-5</sub> alquila C<sub>1-4</sub>, fenila ou benzila são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados de alquila C<sub>1-6</sub>, carbóxi, halogênio, ciano, nitro, metóxi, etóxi, hidróxi e -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; e

$R^4$  é selecionado de alquila  $C_{1-6}$ , carbóxi, halogênio, ciano, nitro, metóxi, etóxi, hidróxi e  $-NR^5R^6$ ;



5 é um heterociclo de 4, 5 ou 6 membros que opcionalmente contém um ou dois heteroátomos adicionais selecionados de O, S e N no seu anel além do nitrogênio mostrado;

X é selecionado de  $-O-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-NH-$ ,  $-NH-C(=O)-$ ,  $-NHR^7-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-NHCH_2-$ ,  $-NH-C(=O)CH_2-$ ,  $-NH-C(=O)-NH-$ ,  $-O-C(=O)-NH-$ ,  $-O-(CH_2)_m-$ ,  $-C(=O)-O-$  e  $-NH-C(=O)-O-$ ;

10 em que  $R^5$  e  $R^6$  são independentemente selecionados de  $-H$ , alquila  $C_{1-6}$  opcionalmente substituídos com  $-OH$ , metóxi, etóxi ou halogênio, cicloalquila  $C_{3-6}$  alquila  $C_{0-m}$  opcionalmente substituídos com  $-OH$ , metóxi, etóxi ou halogênio, alquenila  $C_{2-6}$  opcionalmente substituídos com  $-OH$ , metóxi, etóxi ou halogênio e um alquilenos  $C_{1-6}$  bivalente opcionalmente substituídos com  $-OH$ , metóxi, etóxi ou halogênio juntos com um outro  $R^5$  e  
15  $R^6$  bivalentes formam uma porção de um anel;

$R^7$  é alquila  $C_{1-6}$ , e

$m$  é 0, 1, 2 ou 3.

RESUMO

“COMPOSTO, USO DO MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODOS PARA A TERAPIA DE DISTÚRBIOS GASTROINTESTINAIS FUNCIONAIS E DA SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL EM UM ANIMAL DE SANGUE QUENTE E PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO”

Os compostos da fórmula I ou sais destes farmacêuticamente aceitáveis: em que X, A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são como definidos no relatório descritivo assim como sais e composições farmacêuticas incluindo os compostos são preparados. Eles são úteis em terapia, em particular no controle da dor.