

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

(22) Data de pedido: 2004.09.29	(73) Titular(es): JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. TURNHOUTSEBAAN 30 2340 BEERSE BE
(30) Prioridade(s): 2003.09.30 US 507231 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2006.06.28	(72) Inventor(es):
(45) Data e BPI da concessão: 2009.04.02 090/2009	JAMES P. EDWARDS US HARIPADA KHATUYA US J. GUY BREITENBUCHER US MICHAEL D. HACK US KRISTEN L. ARIENTI US
	(74) Mandatário: PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **COMPOSTOS DE BENZOIMIDAZOLE**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

"COMPOSTOS DE BENZOIMIDAZOLE"

Campo da Invenção

A invenção refere-se a novos compostos heterociclicos fundidos, farmacologicamente activos, mais particularmente, compostos de benzoimidazole e métodos para a sua utilização para tratar ou prevenir distúrbios e patologias mediadas pelo receptor H_4 da histamina.

Antecedentes da Invenção

A histamina foi inicialmente identificada como uma hormona (G. Barger e H.H. Dale, *J. Physiol. (Londres)* 1910, 41:19-59) e, desde então foi demonstrado que desempenha uma função central em vários processos fisiológicos, incluindo a "tripla resposta" inflamatória via receptores H_1 (A.S.F. Ash e H.O. Schild, *Br. J. Pharmac. Chemother.* 1966, 27:427-439), secreção de ácido gástrico via receptores H_2 (J.W. Black *et al.*, *Nature* 1972, 236:385-390) e libertação de neurotransmissores no sistema nervoso central via receptores H_3 (J.-M. Arrang *et al.*, *Nature* 1983, 302:832-837) (para revisão, ver S.J. Hill *et al.*, *Pharmacol. Rev.* 1997, 49(3):253-278). Foi demonstrado que todos estes três subtipos de receptores de histamina são membros da superfamília de receptores ligados à proteína G (I. Gantz *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. E.U.A.* 1991, 88:429-433; T.W.

Lovenberg *et al.*, *Mol. Pharmacol.* 1999, 55(6):1101-1107; M. Yamashita *et al.* *Proc. Natl. Acad. Sci. E.U.A.* 1991, 88:11515-11519). No entanto, foram indicadas funções adicionais para a histamina, para as quais não foi identificado nenhum receptor. Por exemplo, em 1994, Raible *et al.*, demonstraram que a histamina e R- α -metil-histamina podem activar a mobilização de cálcio em eosinófilos humanos (D.G. Raible *et al.*, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994, 149:1506-1511). Estas respostas foram bloqueadas pelo antagonista do receptor H₃, tioperamida. No entanto, a R- α -metil-histamina foi significativamente menos potente que a histamina, o que não foi consistente com o envolvimento de subtipos conhecidos do receptor H₃. Deste modo, Raible *et al.* colocaram a hipótese da existência de um novo receptor de histamina em eosinófilos que era não-H₁, não-H₂ e não-H₃. Mais recentemente, vários grupos (T. Oda *et al.*, *J. Biol. Chem.* 2000, 275(47):36781-36786; C. Liu *et al.*, *Mol. Pharmacol.* 2001, 59(3):420-426; T. Nguyen *et al.*, *Mol. Pharmacol.* 2001, 59(3):427-433; Y. Zhu *et al.*, *Mol. Pharmacol.* 2001, 59(3):434-441; K.L. Morse *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001, 296(3):1058-1066) identificaram e caracterizaram um quarto subtipo de receptor de histamina, o receptor H₄. Este receptor é um receptor com 390 aminoácidos ligado à proteína G, com sete domínios transmembranares com, aproximadamente, 40% de homologia com o receptor H₃ da histamina. Em contraste com o receptor H₃, que está principalmente localizado no cérebro, o receptor H₄ é expresso em níveis superiores nos eosinófilos e mastócitos, entre outras células, como indicado por Liu *et al.* (ver acima) e C.L. Hofstra *et al.* (*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 305(3):1212-1221). Devido à sua expressão preferencial em células imunocompetentes, este receptor H₄ está muito relacionado com as funções reguladoras da histamina durante a resposta imunitária.

Uma actividade biológica da histamina no contexto da imunologia e doenças auto-imunes está muito relacionada com a resposta alérgica e os seus efeitos prejudiciais, tal como a inflamação. Acontecimentos que induzem a resposta inflamatória incluem estímulo físico (incluindo trauma), estímulo químico, infecção e invasão por um corpo estranho. A resposta inflamatória é caracterizada por dor, aumento da temperatura, vermelhidão, inchaço, função reduzida ou uma combinação destes.

A desgranulação dos mastócitos (exocitose) liberta histamina e conduz a uma resposta inflamatória que pode ser inicialmente caracterizada por uma reacção de pápula com eritema modulada por histamina. Uma grande variedade de estímulos imunológicos (e. g., alergénios ou anticorpos) e não imunológicos (e. g., químicos) podem provocar a activação, recrutamento e desgranulação dos mastócitos. A activação dos mastócitos inicia as respostas inflamatórias alérgicas (H_1) que, por sua vez, provocam o recrutamento de outras células efectoras que, também, contribuem para a resposta inflamatória. Os receptores H_2 da histamina modulam a secreção do ácido gástrico e os receptores H_3 da histamina afectam a libertação de neurotransmissores no sistema nervoso central.

A modulação dos receptores H_4 controla a libertação de mediadores inflamatórios e inibe o recrutamento de leucócitos, proporcionando, deste modo, a capacidade para prevenir e/ou tratar doenças e patologias mediadas por H_4 , incluindo os efeitos prejudiciais das respostas alérgicas, tal como inflamação. Os compostos de acordo com a presente invenção, apresentam propriedades moduladoras do receptor H_4 . Os compostos de acordo com a presente invenção têm propriedades inibidoras do

recrutamento de leucócitos. Os compostos de acordo com a presente invenção têm propriedades anti-inflamatórias.

Exemplos de livros de texto sobre a inflamação incluem J. I. Gallin e R. Snyderman, *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*, 3ª Edição, (Lippincott Williams & Wilkins, Filadélfia, 1999); V. Stvrtnova, J. Jakubovsky e I. Hulin, "Inflammation and Fever", *Pathophysiology Principles of Diseases (Textbook for Medical Students*, Academic Press, 1995); Cecil *et al.*, *Textbook Of Medicine*, 18ª Edição (W.B. Saunders Company, 1988); e *Steadmans Medical Dictionary*.

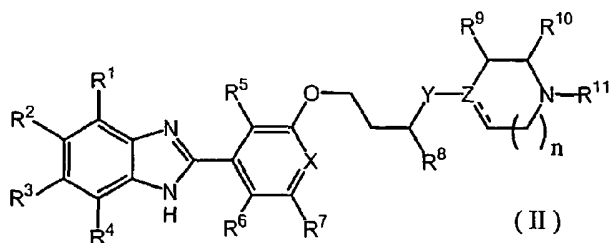
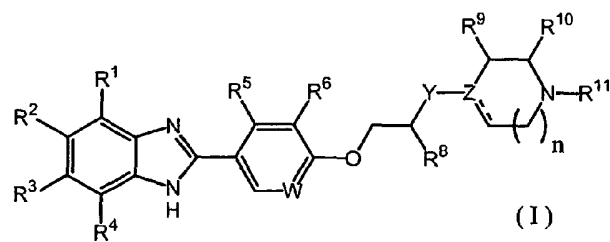
Material de revisão e de base sobre a inflamação e patologias relacionadas com a inflamação podem ser encontrados em artigos, tais como os seguintes: C. Nathan, *Points of control in inflammation*, *Nature* 2002, 420:846-852; K.J. Tracey, *The inflammatory reflex*, *Nature* 2002, 420:853-859; L.M. Coussens e Z. Werb, *Inflammation and cancer*, *Nature* 2002, 420:860-867; P. Libby, *Inflammation in atherosclerosis*, *Nature* 2002, 420:868-874; C. Benoist e D. Mathis, *Mast cells in autoimmune disease*, *Nature* 2002, 420:875-878; H.L. Weiner and D.J. Selkoe, *Inflammation and therapeutic vaccination in CNS diseases*, *Nature* 2002, 420:879-884; J. Cohen, *The immunopathogenesis of sepsis*, *Nature* 2002, 420:885-891; D. Steinberg, *Atherogenesis in perspective: Hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime*, *Nature Medicine* 2002, 8(11):1211-1217.

Aqui, inflamação refere-se à resposta que se desenvolve como uma consequência da libertação de histamina que, por sua vez, é provocada por, pelo menos, um estímulo. Exemplos de tais estímulos são estímulos imunológicos e estímulos não imunológicos.

A inflamação ocorre devido a qualquer uma de várias patologias, tais como alergia, asma, doença pulmonar obstrutiva crónica (COPD), aterosclerose, artrite reumatóide, esclerose múltipla, doenças inflamatórias do intestino (incluindo doença de Crohn e colite ulcerosa), psoríase, rinite alérgica, escleroderma, doenças auto-imunitárias da tiróide, diabetes mellitus mediada por imunidade (também conhecido como tipo 1) e lúpus, que são caracterizadas por uma inflamação excessiva ou prolongada em alguma fase da doença. Outras doenças auto-imunitárias que conduzem à inflamação incluem Miastenia gravis, neuropatias auto-imunitárias, tais como Guillain-Barré, uveíte auto-imunitária, anemia hemolítica auto-imunitária, anemia maligna, trombocitopenia auto-imunitária, arterite temporal, síndrome anti-fosfolípido, vasculites, tais como granulomatose de Wegener, doença de Behcet, dermatite herpetiforme, pênfigo vulgaris, vitiligo, cirrose biliar primária, hepatite auto-imunitária, ooforite e orquite auto-imunitária, doença auto-imunitária da glândula adrenal, polimiosite, dermatomiosite, espondiloartropatias, tais como espondilite anquilosante e síndrome de Sjogren. No que se refere ao início e evolução da inflamação, as doenças inflamatórias ou doenças ou patologias mediadas por inflamação incluem, mas não estão limitadas a inflamação aguda, inflamação alérgica e inflamação crónica.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A invenção refere-se a um composto de fórmula (I) ou (II):



em que

W é, independentemente do outro membro e substituintes atribuídos, N ou CR⁷;

X é, independentemente do outro membro e substituintes atribuídos, N ou CH;

Y é, independentemente do outro membro e substituintes atribuídos, O, NR¹² ou CR¹²R¹³;

Z é, independentemente do outro membro e substituintes atribuídos, N ou CR¹⁴, no qual a linha a cheio/tracejada (≡), em qualquer uma das fórmulas (I) e (II) é uma ligação simples; ou Z é C, na qual a linha a cheio/tracejada (≡), em qualquer uma das fórmulas (I) e (II), é uma ligação dupla;

n é, independentemente do outro membro e substituintes atribuídos, 0, 1 ou 2;

cada de R^{1-4} é, independentemente do outro membro e substituintes atribuídos, H, alquilo C_{1-4} , alcenilo C_{2-5} , alcinilo C_{2-5} , cicloalquilo C_{3-6} , -alcoxilo C_{1-4} , -alquil C_{1-4} amino, -alquil C_{1-4} tio, -alquil C_{1-4} sulfonilo, -Ocicloalquilo C_{3-6} , -OCH₂Ph, ciano, -CF₃, F, Cl, Br, I, nitro, -OCF₃, -SCF₃, -OR^c, -SR^c, -S(O)R^c, -SO₂R^c, -C(O)R^c, fenilo, benzilo, fenetilo, -C(O)NR^aR^b, -C(O)OR^c, -NR^aR^b, -CH₂NR^aR^b ou -CH₂OR^c; em que cada de R^a, R^b e R^c é, independentemente de outros substituintes atribuídos, seleccionado de H, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, (cicloalquil C_{3-6})alquil C_{1-2} , benzilo e fenetilo ou R^a e R^b, considerados em conjunto com o azoto ao qual estão ligados, formam um anel heterocíclico com 4-7 membros HetCycl, em que o referido anel HetCycl tem 0 ou 1 heteroátomos adicionais seleccionados de O, S, >NH e >Nalquilo C_{1-6} e em qualquer porção fenilo, fenetilo, benzilo, alquilo ou cicloalquilo em qualquer um referidos R^{1-4} , R^a, R^b, R^c e o referido anel HetCycl é, opcionalmente e independentemente de outros substituintes atribuídos, substituído com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados de alquilo C_{1-3} , halo, hidroxilo, amino e alcoxilo C_{1-3} ;

cada de R^{5-7} é, independentemente de outro membro e substituintes atribuídos, H, alquilo C_{1-6} , F, Cl, Br, I, CF₃, -OCF₃, -OR^c, -alquil C_{1-3} OR^c, -alquil C_{1-3} SR^c, -SR^c, -S(O)R^c, -SO₂R^c, alcoxilo C_{1-4} , ciano, nitro, -C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -alquil C_{1-3} NR^aR^b, -C(O)fenilo, -C(O)alquilo C_{1-6} , -S(O)alquilo C_{1-4} ou -SO₂alquilo C_{1-4} ; ou R⁵ e R⁶ para um composto de fórmula (I), considerado em conjunto com os átomos de carbono ao qual estão ligados, formam uma estrutura cíclica Cycl,

seleccionado de arilo, heteroarilo, carbociclo com 5 ou 6 membros e heterociclo com 5 ou 6 membros com 1 ou 2 heteroátomos, em que a referida estrutura cíclica Cyc1 é, independentemente de outros substituintes atribuídos, substituída com 0, 1 ou 2 substituintes seleccionados de alquiloC₁₋₃, halo, hidroxilo, amino e alcoxiloC₁₋₃; ou R⁷ e R⁶ para um composto de fórmula (II), considerado em conjunto com os átomos de carbono ao qual estão ligados, formam uma estrutura cíclica Cyc2, seleccionada de arilo, heteroarilo, carbociclo com 5 ou 6 membros e heterociclo com 5 ou 6 membros com 1 ou 2 heteroátomos, em que a referida estrutura cíclica Cyc2 é, independentemente de outros substituintes atribuídos, substituída com 0, 1 ou 2 substituintes seleccionados de alquiloC₁₋₃, halo, hidroxilo, amino e alcoxiloC₁₋₃;

R⁸ é, independentemente de outros membros e substituintes atribuídos, H, alquiloC₁₋₆, alcoxiloC₁₋₄ ou OH;

cada de R⁹ e R¹⁰ é, independentemente de outros membros e substituintes atribuídos, H ou alquiloC₁₋₆ ou R⁹ e R¹⁰, considerados em conjunto formam uma estrutura cíclica com 5-6 membros Cyc3, em que a referida estrutura cíclica Cyc3 é um carbociclo com 5 ou 6 membros ou um heterociclo com 5 ou 6 membros com 1 ou 2 heteroátomos e em que a referida estrutura cíclica Cyc3 é, independentemente de outros substituintes atribuídos, substituída com 0, 1 ou 2 substituintes seleccionado de alquiloC₁₋₃, halo, hidroxilo, amino e alcoxiloC₁₋₃;

R¹¹ é, independentemente de outros membros e substituintes atribuídos, H ou alquiloC₁₋₄;

cada de R^{12} e R^{13} é, independentemente de outros membros e substituintes atribuídos, H ou alquilo C_{1-4} ; ou quando Y é $CR^{12}R^{13}$, R^{12} e R^{13} considerados em conjunto com o membro de carbono ao qual estão ligados, formam uma estrutura cíclica opcionalmente substituída Cyc4, em que a referida estrutura cíclica Cyc4 é um carbociclo com 3 ou 6 membros ou um heterociclo com 3 ou 6 membros com 0 ou 1 heteroátomos adicionais ou $CR^{12}R^{13}$ é C=O;

R^{14} é, independentemente de outros membros e substituintes atribuídos, H, alquilo C_{1-4} , OH ou alcoxilo C_{1-4} ;

um seu enantiómero, diastereómero, racemato ou um seu sal, amida ou éster farmacologicamente aceitável;

com as seguintes condições:

(i) quando w é CR^7 , y é CH_2 , Z é N, n é 1 e cada de R^{1-10} é H, R^{11} não é metilo; (ii) quando Y é O ou NR^{12} , então Z é CR^{14} e R^8 não é OH ou alcoxilo C_{1-4} ;

(iii) quando Z é N, Y é $CR^{12}R^{13}$; e

(iv) nenhum de R^{1-4} é $C(O)NH_2$.

As formas isoméricas dos compostos das fórmulas (I) e (II) e dos seus sais, amidas e ésteres farmacologicamente aceitáveis, estão englobadas na presente invenção e referência aqui a uma de tais formas isoméricas pretende referir-se a, pelo menos, uma de tais formas isoméricas. Um especialista na técnica irá reconhecer que os compostos de acordo com esta invenção podem

existir, por exemplo, numa única forma isomérica enquanto outros compostos podem existir na forma de uma mistura regioisomérica.

Seja ou não indicado explicitamente em qualquer parte da descrição escrita e reivindicações, é entendido que cada substituinte e membro atribuído no contexto desta invenção é efectuado independentemente de qualquer outro membro e substituinte atribuído, excepto se indicado de outro modo. Como primeiro exemplo da terminologia dos substituintes, se o substituinte S^1_{exemplo} é um de S_1 e S_2 e o substituinte S^2_{exemplo} é um de S_3 e S_4 , então essas atribuições referem-se a formas de realização desta invenção, indicadas de acordo com as escolhas S^1_{exemplo} é S_1 e S^2_{exemplo} é S_3 ; S^1_{exemplo} é S_1 e S^2_{exemplo} é S_4 ; S^1_{exemplo} é S_2 e S^2_{exemplo} é S_3 ; S^1_{exemplo} é S_2 e S^2_{exemplo} é S_4 ; e equivalentes de cada uma de tais escolhas. A terminologia mais curta " S^1_{exemplo} é um de S_1 e S_2 , e S^2_{exemplo} é um de S_3 e S_4 " é, deste modo, aqui utilizada com o objectivo de resumir, mas não como modo de limitação. O primeiro exemplo anterior relativamente à terminologia de substituintes que é indicada em termos genéricos, pretende ilustrar os vários substituintes R atribuídos, aqui descritos. A convenção anterior aqui apresentada para os substituintes estende-se, quando aplicável, a membros tais como X, Y, Z e W e ao índice n.

Além disso, quanto é apresentada mais do que uma atribuição para qualquer membro ou substituinte, as formas de realização desta invenção compreendem os vários grupos que podem ser feitos a partir das atribuições indicadas e os seus equivalentes. Como um segundo exemplo da terminologia dos substituintes, se é aqui descrito que o substituinte S_{exemplo} é um de S_1 , S_2 e S_3 , esta listagem refere-se a formas de realização desta invenção para as quais S_{exemplo} é S_1 ; S_{exemplo} é S_2 ; S_{exemplo} é S_3 ; S_{exemplo} é um de S_1 e

S_2 ; S_{exemplo} é um de S_1 e S_3 ; S_{exemplo} é um de S_2 e S_3 ; S_{exemplo} é um de S_1 , S_2 e S_3 ; e S_{exemplo} é qualquer equivalente de cada uma destas escolhas. A terminologia curta " S_{exemplo} é um de S_1 , S_2 e S_3 " é, deste modo, aqui utilizada em conformidade com o objectivo de resumir, mas não como modo de limitação. O segundo exemplo anterior, relativamente à terminologia de substituintes que é indicada em termos genéricos, pretende ilustrar os vários substituintes R atribuídos aqui descritos. A convenção anterior aqui apresentada para os substituintes estende-se, quando aplicável, a membros tais como X, Y, Z e W e ao índice n.

A nomenclatura " C_{i-j} " com $j > i$, quando aqui aplicada a uma classe de substituintes, pretende referir-se a formas de realização para as quais cada um e todos os números de membros de carbono, de i até j , incluindo i e j , é aplicável. Como exemplo, o termo C_{1-3} refere-se, independentemente, a formas de realização que têm um membro de carbono (C_1), formas de realização que têm dois membros de carbono (C_2) e formas de realização que têm três membros de carbono (C_3).

Quando qualquer variável que se refere a um substituinte, o membro ou índice do composto, ocorre mais do que uma vez, a gama total das atribuições pretende aplicar-se a cada ocorrência, independentemente da(s) atribuição(ões) específica(s) para qualquer outra ocorrência de tal variável.

De acordo com as considerações interpretativas anteriores sobre atribuições e nomenclatura, é entendido que referência explícita aqui a um conjunto implica, quando quimicamente significativo e excepto se indicado de outro modo, a referência independente a formas de realização de tal conjunto e referência

a cada uma e todas as formas de realização possíveis de subconjuntos do conjunto referido explicitamente.

A invenção refere-se também a uma composição farmacêutica para o tratamento ou prevenção de uma patologia mediada pelo receptor H_4 num indivíduo, compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de, pelo menos, um modulador do receptor H_4 seleccionado de compostos de fórmulas (I) e (II), seus enantiómeros, diastereómeros, racematos, seus sais, amidas e ésteres farmacêuticamente aceitáveis. Além disso, a invenção refere-se a uma composição farmacêutica para inibir o recrutamento de leucócitos num indivíduo, compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de, pelo menos, um inibidor do recrutamento de leucócitos seleccionado de compostos de fórmulas (I) e (II), seus enantiómeros, diastereómeros, racematos, seus sais, amidas e ésteres farmacêuticamente aceitáveis. A invenção refere-se adicionalmente a uma composição anti-inflamatória, compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de, pelo menos, um composto anti-inflamatório seleccionado de compostos de fórmulas (I) e (II), seus enantiómeros, diastereómeros, racematos, seus sais, amidas e ésteres farmacêuticamente aceitáveis.

A invenção refere-se à utilização de um composto na preparação de um medicamento para tratar ou prevenir a inflamação num indivíduo, em que o referido composto é seleccionado de compostos de fórmulas (I) e (II), seus enantiómeros, diastereómeros, racematos, seus sais, amidas e ésteres farmacêuticamente aceitáveis, excepto que a condição (i) anterior não se aplica. Além disso, a invenção refere-se à utilização de um composto na preparação de um medicamento para inibir o recrutamento de leucócitos num indivíduo, em que o

referido composto é seleccionado de compostos de fórmulas (I) e (II), seus enantiómeros, diastereómeros, racematos, seus sais, amidas e ésteres farmacêuticamente aceitáveis, excepto que a condição (i) anterior não se aplica.

DESCRIÇÃO DETALHADA

A presente invenção refere-se a compostos de fórmulas (I) e (II), seus enantiómeros, diastereómeros, racematos, seus sais, amidas e ésteres farmacêuticamente aceitáveis, como aqui definido, composições farmacêuticas que contêm, pelo menos, um de tais compostos, para o tratamento e/ou prevenção de patologias, tais como aquelas que são mediadas pelo receptor H₄ e métodos de preparação de tais composições farmacêuticas.

Os seguintes termos são definidos abaixo e pela sua utilização ao longo de toda a descrição.

“Alquilo” inclui hidrocarbonetos de cadeia linear e ramificada com, pelo menos, um hidrogénio removido para formar um grupo radical. Os grupos alquilo incluem metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, 1-metilpropilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, hexilo, heptilo, octilo e assim por diante. O alquilo não inclui cicloalquilo.

“Alcenilo” inclui radicais hidrocarboneto de cadeia linear e ramificada, como acima, com, pelo menos, um dupla ligação carbono-carbono (sp²). Excepto se indicado de outro modo pelo prefixo que indica o número de membros de carbono, os alcenilos incluem etenilo (ou vinilo), prop-1-enilo, prop-2-enilo (ou

alilo), isopropenilo (ou 1-metilvinilo), but-1-enilo, but-2-enilo, butadienilos, pentenilos, hexa-2,4-dienilo e assim por diante.

“Alcinilo” inclui radicais hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada, como acima, com, pelo menos, uma ligação tripla carbono-carbono (sp). Excepto se indicado de outro modo pelo prefixo que indica o número de membros de carbono, os alcinilos incluem etinilo, propinilos, butinilos e pentinilos. Os radicais hidrocarboneto com uma mistura de ligações duplas e ligações triplas, tais como 2-penten-4-inilo, são aqui agrupados como alcinilos.

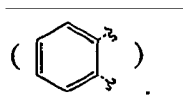
“Alcoxilo” inclui um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada com um oxigénio terminal a ligar o grupo alquilo ao resto da molécula. O alcoxilo inclui metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, t-butoxilo, pentoxilo e assim por diante. “Aminoalquilo”, “tioalquilo” e “sulfonilalquilo” são análogos a alcoxilo, substituindo o átomo de oxigénio terminal do alcoxilo com NH (ou NR), S e SO₂, respectivamente.

Excepto se indicado de outro modo pelo prefixo que indica o número de membros de carbono, “cicloalquilo” inclui ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, ciclooctilo e assim por diante.

Excepto se indicado de outro modo pelo prefixo que indica o número de membros de carbono na estrutura cíclica, “heterociclilo”, “heterocíclico” ou “heterociclo” é um sistema de anéis fundidos ou simples, aromáticos com 3 a 8 membros, saturados ou parcialmente saturados que compreende átomos de carbono em que os heteroátomos são seleccionados de N, O e S.

Exemplos de heterociclicos incluem tiazolilo, furilo, piranilo, isobenzofuranilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizininilo, isoindolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo, furazanilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, piperazinilo, indolinilo e morfolinilo. Os radicais heterociclicos ou heterocíclicos preferidos incluem, por exemplo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, piridilo, ciclo-hexilimino, ciclo-heptilimino e, de um modo mais preferido, piperidilo.

O carbociclo é um cicloalquilo ou um cicloalquilo parcialmente saturado que não é benzo



“Arilo” inclui fenilo, naftilo, bifenililo, tetra-hidronaftilo e assim por diante, qualquer dos quais pode ser opcionalmente substituído. O arilo também inclui grupos arilalquilo, tais como benzilo, fenetilo e fenilpropilo. O arilo inclui um sistema de anéis contendo um anel aromático carbocíclico com 6 membros opcionalmente substituído, o referido anel pode ser bicíclico, com pontes e/ou fundido. O sistema pode incluir anéis que são aromáticos ou parcialmente ou completamente saturados. Exemplos de sistemas de anéis incluem indenilo, pentalenilo, 1-4-di-hidronaftilo, indanilo, benzimidazolilo, benzotiofenilo, indolilo, benzofuranilo, isoquinolinilo e assim por diante. Exemplos que ilustram heteroarilo são tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo,

oxazolilo, tiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo.

“Halo” inclui fluoro, cloro, bromo e iodo e é, de um modo preferido, fluoro ou cloro.

Como na nomenclatura química convencional, o grupo fenilo é aqui referido como “fenilo” ou como “Ph”.

“Doente” ou “indivíduo” inclui mamíferos, tais como humanos e animais (e. g., cães, gatos, cavalos, ratos, coelhos, murganhos, primatas não humanos) com necessidade de observação, experiência, tratamento ou prevenção em associação com doença ou patologia relevante. De um modo preferido, o doente é um humano.

“Composição” inclui um produto compreendendo os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, incluindo nas quantidades eficazes, bem como qualquer produto que resulta directamente ou indirectamente de combinações dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas.

“Quantidade terapeuticamente eficaz” ou “quantidade eficaz” e termos gramaticalmente relacionados significam que a quantidade de composto activo ou agente farmacêutico que induz a resposta biológica ou médica num sistema tecidual, animal ou humano que tem sido investigado por um investigador, veterinário, doutor ou outro clínico que inclui o alívio dos sintomas da doença ou distúrbio a ser tratado.

Tabela de Acrónimos

Termo	Acrónimo
Tetra-hidrofurano	THF
N,N-Dimetilformamida	DMF
N,N-Dimetilacetamida	DMA
Dimetilsulfóxido	DMSO
terc-Butilcarbamoílo	BOC
Albumina de soro bovino	BSA
Cromatografia líquida de elevada pressão	HPLC
Cromatografia em camada fina	TLC

Os compostos particularmente preferidos da invenção compreendem um composto de benzoimidazole de fórmula (I) ou (II), ou um seu enantiómero, diastereómero, racemato, seus sais, amidas e ésteres farmacêuticamente aceitáveis, em que R^{1-14} , X, Y, Z, W e n têm qualquer dos significados aqui definidos acima e seus equivalentes ou, pelo menos, uma das seguintes atribuições e os seus equivalentes. Tais atribuições podem ser utilizadas quando apropriado com qualquer das definições, reivindicações ou formas de realizações aqui definidas:

De um modo preferido, W é N ou CR^7 .

De um modo preferido, X é N ou CH.

De um modo preferido, Y é $CR^{12}R^{13}$.

De um modo mais preferido, Y é CH_2 .

De um modo preferido, Z é N ou CH.

De um modo preferido, n = 1 ou 2.

De um modo mais preferido, n = 1.

De um modo preferido, R¹ é seleccionado do grupo consistindo de H, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, F, Cl, Br, ciano, fenilo, carboximetilo, dimetilcarboxamido ou CH₂OMe.

De um modo mais preferido, R¹ é H, metilo, F, ou Cl.

De um modo preferido, R² é independentemente seleccionado do grupo consistindo de H, metilo, etilo, isopropilo, t-butilo, ciclopropilo, CF₃, OCF₃, F, Cl, Br, ciano, fenilo, carboximetilo, dimetilcarboxamido ou benzoílo.

De um modo mais preferido, R² é H, metilo, F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ ou t-butilo.

De um modo preferido, R³ é independentemente seleccionado do grupo consistindo de H, metilo, etilo, isopropilo, t-butilo, ciclopropilo, CF₃, OCF₃, F, Cl, Br, ciano, fenilo, carboximetilo, dimetilcarboxamido ou benzoílo.

De um modo mais preferido, R³ é H, F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃, ou t-butilo.

De um modo preferido, R⁴ é seleccionado do grupo consistindo de H, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, F, Cl, Br, ciano, fenilo, carboximetilo, dimetilcarboxamido ou CH₂OMe.

De um modo mais preferido, R^4 é H, metilo, F, ou Cl.

De um modo muito preferido, um ou dois de R^{1-4} não são H.

De um modo preferido, R^5 é H, F, Cl, metilo ou etilo.

De um modo mais preferido, R^5 é F, Cl, metilo, hidroximetilo, hidroxietilo, pirrolidinilmetilo ou dietilaminometilo.

De um modo mais preferido, R^6 é H, F, Cl ou metilo.

De um modo mais preferido, R^7 é H, F, Cl ou metilo.

De um modo muito preferido, R^5 é Cl, metilo ou hidroximetilo.

De um modo preferido, R^8 é H, metilo ou OH.

De um modo mais preferido, R^8 é H.

De um modo preferido, R^9 e R^{10} são, independentemente, seleccionados do grupo consistindo de

- a) H,
- b) metilo, etilo, propilo, isopropilo, e
- c) trifluorometilo.

De um modo muito preferido, R^9 e R^{10} são, independentemente, H ou metilo.

De um modo preferido, R^{11} é H, metilo ou etilo.

De um modo mais preferido, R^{11} é metilo.

Os compostos de fórmula (I) ou (II) também compreendem os compostos que satisfazem qualquer uma das combinações das definições aqui apresentadas e os seus equivalentes.

É entendido que alguns dos compostos aqui referidos são quirais e/ou têm centros isoméricos geométricos, por exemplo, isómeros E e Z. A presente invenção abrange todos esses isómeros ópticos, incluindo estereoisómeros e misturas racémicas, diastereómeros e isómeros geométricos que possuem a actividade que caracteriza os compostos desta invenção. Além disso, certos compostos aqui referidos podem existir em formas solvatadas bem como não solvatadas. É entendido que esta invenção abrange todas essas formas solvatadas e não solvatadas que possuem a actividade que caracteriza os compostos desta invenção. Os compostos de acordo com a presente invenção que foram modificados para serem detectados por alguma técnica analítica, estão também dentro do âmbito desta invenção. Um exemplo de tais compostos é um composto marcado isotopicamente, tal como um composto marcado isotopicamente com ^{18}F que pode ser utilizado como uma sonda na detecção e/ou técnicas de imagiologia, tais como tomografia com emissão de positrões (PET) e tomografia computadorizada por emissão de fóton simples (SPECT). Outro exemplo de tais compostos é um composto marcado isotopicamente, tal como um composto marcado com deutério e/ou trítio que pode ser utilizado em estudos de cinéticas reaccionais.

É entendido que as substituições e combinações das substituições aqui indicadas, indicadas explicitamente ou não, referem-se a substituições que são consistentes com a valência do membro a ser substituído. Por exemplo, uma substituição aplicada a um membro de carbono refere-se à tetravalência do C; refere-se à trivalência do N quando aplicada a um membro de azoto; e refere-se à tetravalência de um membro de azoto que é convenientemente caracterizado com uma carga eléctrica positiva. As opções permitidas pela valência são parte das capacidades convencionais na técnica.

Os "seus sais, amidas e/ou ésteres farmacologicamente aceitáveis" referem-se às formas de sais, amidas e ésteres dos compostos da presente invenção que podem ser evidentes para o químico farmacêutico, *i. e.*, aquelas que são não tóxicas e que podem afectar, de um modo favorável, as propriedades farmacológicas dos referidos compostos da presente invenção. Os compostos que têm propriedades farmacológicas favoráveis serão evidentes para o químico farmacêutico, *i. e.*, aquelas que são não tóxicas e que podem ter tais propriedades farmacológicas para proporcionar sabor, absorção, distribuição, metabolismo e excreção suficientes. Outros factores, de natureza mais prática, que são também importantes na selecção, são o custo das matérias-primas, facilidade de cristalização, rendimento, estabilidade, higroscopicidade e fluidez do fármaco em bruto resultante.

Os ácidos e bases representativos que podem ser utilizados na preparação de sais farmacologicamente aceitáveis incluem os seguintes:

ácidos incluindo ácido acético, ácido 2,2-dicloroláctico, aminoácido acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido benzenossulfônico, ácido benzóico, ácido 4-acetamidobenzóico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfônico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfônico, ácido cáprico, ácido capríco, ácido caprílico, ácido cinâmico, ácido cítrico, ácido ciclâmico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 2-hidroxi-etanossulfônico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido gluco-heptônico, ácido D-glucônico, ácido D-glucurônico, ácido L-glutâmico, ácido α -oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromídrico, ácido clorídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (\pm)-DL-láctico, ácido lactobiônico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malônico, ácido (\pm)-DL-mandélico, ácido metanossulfônico, ácido naftaleno-2-sulfônico, ácido naftaleno-1,5-disulfônico, ácido 1-hidroxi-2-naftóico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoíco, ácido fosfórico, ácido L-piroglutâmico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tânico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiociânico, ácido p-toluenossulfônico e ácido undecilénico; e

bases incluindo amônia, L-arginina, benetamina, benzetina, hidróxido de cálcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilenodiamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazole, L-lisina, hidróxido de magnésio, 4-(2-hidroxi-etil)-morfolina, piperazina, hidróxido de

potássio, 1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina, amina secundária, hidróxido de sódio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de zinco.

Ver, por exemplo, S.M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 1977, 66:1-19 que é aqui incorporado por referência. Exemplos de ésteres adequados incluem ésteres de alquiloC₁₋₇, cicloalquiloC₅₋₇, fenilo, fenilo substituído e fenilalquiloC₁₋₆. Os ésteres preferidos incluem ésteres de metilo.

A presente invenção descreve também pró-fármacos dos compostos desta invenção. Em geral, tais pró-fármacos serão derivados funcionais dos compostos que são facilmente convertidos *in vivo* no composto pretendido. Os processos convencionais para a selecção e preparação de derivados de pró-fármaco adequados são descritos, por exemplo, em "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Os compostos onde W é CR⁷ foram preparados de acordo com os métodos sintéticos apresentados nos Esquemas 1 e 2 e exemplos de tais compostos são proporcionados no grupo:

Ex. Composto

- 1 2-{2-Cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-
4,5-dimetil-1*H*-benzoimidazole;
- 2 2-{2-Cloro-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-
4-metil-1*H*-benzoimidazole;
- 3 2-{2-Cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-
5-trifluorometoxi-1*H*-benzoimidazole;

(continuação)

Ex. Composto

- 4 5-*terc*-Butil-2-{3-cloro-4-[3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-propoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole;
- 5 5-*terc*-Butil-2-{3-cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole;
- 6 4,5-Dimetil-2-{3-metil-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole;
- 7 5-*terc*-Butil-2-{3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole;
- 8 5-*terc*-Butil-2-{3-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-butoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole;
- 9 (1-{3-[4-(5-*terc*-Butil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-2-cloro-fenoxi]-propil}-pirrolidin-3-il)-dimetilamina;
- 10 5-Cloro-2-{3-cloro-4-[3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-propoxi]-fenil}-6-metil-1*H*-benzoimidazole;
- 11 2-{3-Fluoro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-4-metil-1*H*-benzoimidazole;
- 12 5-Metil-2-{4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-naftalen-1-il}-1*H*-benzoimidazole;
- 13 4-[3-(5-*terc*-Butil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-fenoxi]-1-(4-metil-piperazin-1-il)-butan-1-ona;
- 14 5-Cloro-2-[3-cloro-4-(3-piperazin-1-il-propoxi)-fenil]-6-fluoro-1*H*-benzoimidazole;
- 15 5-*terc*-Butil-2-{3-metil-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole;
- 16 2-{2-Cloro-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-4,6-dimetil-1*H*-benzoimidazole;
- 17 2-{2-Cloro-4-[2-metil-3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-4-metil-1*H*-benzoimidazole;

(continuação)

Ex. Composto

- 18 5-Cloro-2-{3-cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-
fenil}-6-metil-1*H*-benzoimidazole;
- 19 6-Cloro-2-{2-cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-
fenil}-4-metil-1*H*-benzoimidazole;
- 20 5-*terc*-Butil-2-{3-cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-
propoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole;
- 21 5-Cloro-2-{3-fluoro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-
propoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole;
- 22 2-{2-Cloro-4-[3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-propoxi]-
fenil}-4,6-dimetil-1*H*-benzoimidazole;
- 23 5-Cloro-6-metil-2-{3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butoxi]-
fenil}-1*H*-benzoimidazole;
- 24 5-Cloro-6-fluoro-2-{3-fluoro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-
il)-propoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole;
- 25 2-{3-Fluoro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-
5-metil-1*H*-benzoimidazole;
- 26 5,6-Difluoro-2-{3-fluoro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-
propoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole;
- 27 2-{3-Fluoro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-
1*H*-benzoimidazole;
- 28 2-{2-Cloro-4-[3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-propoxi]-
fenil}-4,5-dimetil-1*H*-benzoimidazole;
- 29 5,6-Dimetil-2-{3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butoxi]-
fenil}-1*H*-benzoimidazole;
- 30 2-{2-Cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-
4,6-dimetil-1*H*-benzoimidazole;
- 31 2-{2-Cloro-4-[3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-propoxi]-
fenil}-4-metil-1*H*-benzoimidazole;

(continuação)

Ex. Composto

- 32 5-*terc*-Butil-2-{2-cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole;
- 33 2-{3-Metoxi-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-5-trifluorometil-1*H*-benzoimidazole;
- 34 5-Cloro-2-{3-cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-6-fluoro-1*H*-benzoimidazole;
- 35 5,6-Dicloro-2-{2-cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole;
- 36 5-Cloro-2-{2-cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole;
- 37 5-Cloro-2-{2-cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-6-fluoro-1*H*-benzoimidazole;
- 38 5-Cloro-2-{3-metil-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole;
- 39 2-{3-Cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-5-metil-1*H*-benzoimidazole;
- 40 5,6-Dicloro-2-{3-cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole;
- 41 5-Cloro-6-metil-2-{3-metil-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole;
- 42 2-{2-Cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-5-metil-1*H*-benzoimidazole;
- 43 5-Cloro-2-{3-cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole;
- 44 2-{3-Cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-5-trifluorometil-1*H*-benzoimidazole;
- 45 5-Cloro-6-fluoro-2-{3-metil-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole;

(continuação)

Ex. Composto

- 46 5-Metil-2-{3-metil-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-
fenil}-1*H*-benzoimidazole;
- 47 2-{3-Cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-
1*H*-benzoimidazole;
- 48 2-{3-Metil-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-
1*H*-benzoimidazole;
- 49 2-{2-Cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-
1*H*-benzoimidazole;
- 50 5-Cloro-6-fluoro-2-{3-metoxi-4-[3-(4-metil-piperazin-1-
il)-propoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole;
- 51 2-{3-Cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-
5-metoxi-1*H*-benzoimidazole;
- 52 5-*terc*-Butil-2-{3,5-dibromo-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-
propoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole;
- 53 2-{2-Metoxi-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-
5-trifluorometil-1*H*-benzoimidazole;
- 54 2-{2-Cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-
5-trifluorometil-1*H*-benzoimidazole;
- 55 2-{3-[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1*H*-
benzoimidazole;
- 56 (2-{3-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-butoxi]-fenil}-1*H*-
benzoimidazol-5-il)-fenil-metanona;
- 57 6-Cloro-2-{2-cloro-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-
fenil}-4-metil-1*H*-benzoimidazole;
- 58 5-*terc*-Butil-2-{3-cloro-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-
propoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole;
- 59 2-{2-Cloro-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-
4,5-dimetil-1*H*-benzoimidazole;

(continuação)

Ex. Composto

- 60 5-Cloro-6-metil-2-{4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole;
- 61 5-Cloro-2-{4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole;
- 62 5-Cloro-6-fluoro-2-{4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole;
- 63 5-*terc*-Butil-2-{4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole;
- 64 5-Metil-2-{4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole;
- 65 2-{4-[3-(1-Metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole;
- 66 6-Cloro-2-{2-fluoro-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-4-metil-1H-benzoimidazole;
- 67 5-Fluoro-2-{2-metil-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole;
- 68 4-Cloro-2-{2-metil-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole;
- 69 6-Cloro-4-metil-2-{2-metil-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole;
- 70 5-Cloro-2-{2-cloro-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-6-fluoro-1H-benzoimidazole;
- 71 2-{2-Cloro-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-3H-nafto[1,2-d]imidazole;
- 72 4,6-Dimetil-2-{2-metil-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole;
- 73 2-{2-Cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-4-metil-1H-benzoimidazole;

(continuação)

Ex. Composto

- 74 2-{2-Cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-
5-fluoro-4-metil-1H-benzoimidazole;
- 75 2-{2-Cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-
3H-nafto[1,2-d]imidazole;
- 76 6-{2-Cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-
5H-[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]imidazole;
- 77 6-Cloro-2-{2-cloro-4-[3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-
propoxi]-fenil}-4-metil-1H-benzoimidazole;
- 78 2-{3-Cloro-4-[3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-propoxi]-
fenil}-4-metil-1H-benzoimidazole;
- 79 4,6-Dimetil-2-{3-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-butoxi]-
fenil}-1H-benzoimidazole;
- 80 5-Cloro-2-{4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-
1H-benzoimidazole;
- 81
- 82 {2-(6-Cloro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-5-[3-(1-metil-
piperidin-4-il)-propoxi]-benzil}-dimetil-amina;
- 83 {2-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-5-[3-(1-metil-
piperidin-4-il)-propoxi]-benzil}-dimetil-amina;
- 84 4-{3-[4-(6-Cloro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-metil-
fenoxi]-propil}-[1,4]diazepan-5-ona;
- 85 4-{3-[4-(5-terc-Butil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-metil-
fenoxi]-propil}-1-metil-[1,4]diazepan-5-ona;
- 86 5-terc-Butil-2-{2-metil-4-[3-(2-metil-piperazin-1-il)-
propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole;
- 87 5-terc-Butil-2-{2-metil-4-[3-(2-metil-piperazin-1-il)-
propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole;

(continuação)

Ex. Composto

- 88 6-Cloro-4-metil-2-[2-metil-4-(3-piperidin-4-il-propoxi)-
fenil]-1 H-benzoimidazole;
- 89 5-Fluoro-4-metil-2-[2-metil-4-(3-piperidin-4-il-propoxi)-
fenil]-1 H-benzoimidazole;
- 90 6-Cloro-2-{4-[3-(1-etil-piperidin-4-il)-propoxi]-2-metil-
fenil}-4-metil-1 H-benzoimidazole;
- 91 {2-[3-Cloro-4-(4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenoxi]-
etil}-metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amina;
- 92 6-Cloro-4-metil-2-{2-metil-4-[2-(1-metil-piperidin-4-
iloxi)-etoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole;
- 93 6-Cloro-4-metil-2-{2-metil-4-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetra-
hidro-piridin-4-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole;
- 94 5-Fluoro-4-metil-2-{2-metil-4-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetra-
hidro-piridin-4-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole;
- 95 6-Fluoro-7-metil-2-{3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-
fenil}-1H-benzoimidazole;
- 96 7-Metil-2-{3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-fenil}-
1H-benzoimidazole;
- 97 6,7-Dimetil-2-{3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-
fenil}-1H-benzoimidazole;
- 98 5-Cloro-7-metil-2-{3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-
fenil}-1H-benzoimidazole;
- 99 5,7-Dimetil-2-{2-metil-3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-
butoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole;
- 100 5-Cloro-7-metil-2-{2-metil-3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-
butoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole;
- 101 6-Fluoro-7-metil-2-{2-metil-3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-
butoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole;

(continuação)

Ex. Composto

- 102 6-Fluoro-7-metil-2-{3-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole; e
- 176 {2-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-5-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-metanol.

Os compostos onde W é N foram preparados de acordo com os métodos sintéticos apresentados nos Esquemas 1 a 6 e exemplos de tais compostos são proporcionados no grupo:

Ex. Composto

- 103 6-Cloro-4-metil-2-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole;
- 104 4-Metil-2-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole;
- 105 5-Fluoro-4-metil-2-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole;
- 106 4-Metil-2-{6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole;
- 107 4,5-Dimetil-2-{6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole;
- 108 4-Cloro-2-{6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole;
- 109 6-Cloro-4-metil-2-{4-metil-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole;
- 110 4-Metil-2-{4-metil-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole;

(continuação)

Ex. Composto

- 111 5-Fluoro-4-metil-2-{4-metil-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole;
- 112 4,5-Dimetil-2-{4-metil-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole;
- 113 4,6-Dimetil-2-{4-metil-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole;
- 114 4-Cloro-2-{4-metil-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole;
- 115 2-{4-Cloro-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-5-fluoro-4-metil-1H-benzoimidazole;
- 116 2-{4-Cloro-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-4-metil-1H-benzoimidazole;
- 117 6-Cloro-2-{4-cloro-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-4-metil-1H-benzoimidazole;
- 118 2-{4-Cloro-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-4,6-dimetil-1H-benzoimidazole;
- 119 2-{4-Metoxi-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-4-metil-1H-benzoimidazole;
- 120 5-Fluoro-2-{4-metoxi-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-4-metil-1H-benzoimidazole;
- 121 5-Fluoro-4-metil-2-{6-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole;
- 122 4-Metil-2-{6-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole;
- 123 6-Cloro-4-metil-2-{6-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole;
- 124 4,5-Dimetil-2-{6-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole;

(continuação)

Ex. Composto

- 125 4,6-Dimetil-2-{6-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole;
- 126 5-Cloro-4-metil-2-{6-[3-(1-metil-1;2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole;
- 127 5-Fluoro-4-metil-2-{6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-4-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole;
- 128 2-{5-Bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-4-metil-1H-benzoimidazole;
- 129 2-{5-Bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-5-fluoro-4-metil-1H-benzoimidazole;
- 130 2-{5-Bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-6-cloro-4-metil-1H-benzoimidazole;
- 131 2-{5-Bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-4,6-dimetil-1H-benzoimidazole;
- 132 2-{5-Bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-4,5-dimetil-1H-benzoimidazole;
- 133 2-{5-Bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-5-cloro-4-metil-1H-benzoimidazole;
- 134 2-{5-Bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-5-terc-butil-1H-benzoimidazole;
- 135 5-terc-Butil-2-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole;
- 136 2-{5-Cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-5-fluoro-4-metil-1H-benzoimidazole;
- 137 2-{5-Cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-4,5-dimetil-1H-benzoimidazole;

(continuação)

Ex. Composto

- 138 4,6-Dimetil-2-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole;
- 139 4-Metil-2-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole;
- 140 4,5-Dimetil-2-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole;
- 141 5-Fluoro-4-metil-2-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole;
- 142 6-Cloro-4-metil-2-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole;
- 143 5-Fluoro-4-metil-2-{2-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole;
- 144 4,5-Dimetil-2-{2-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole;
- 145 4,6-Dimetil-2-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole;
- 146 4-Metil-2-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole;
- 147 5-Fluoro-4-metil-2-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole;
- 148 4-Cloro-2-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole;
- 149 4,5-Dimetil-2-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole;
- 150 6-Cloro-4-metil-2-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole;
- 151 5-Cloro-4-metil-2-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole;

(continuação)

Ex. Composto

- 152 5-terc-Butil-2-[2-(4-piperidin-4-il-butoxi)-piridin-4-il]-1H-benzoimidazole;
- 153 4,6-Dimetil-2-[2-(4-piperidin-4-il-butoxi)-piridin-4-il]-1H-benzoimidazole;
- 154 2-{2-[4-(1-Etil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-4,5-dimetil-1H-benzoimidazole;
- 155 4,6-Dimetil-2-{3-metil-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole;
- 156 4-Metil-2-{3-metil-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole;
- 157 6-Cloro-4-metil-2-{3-metil-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole;
- 158 2-{3-Cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-4-metil-1H-benzoimidazole;
- 159 2-{3-Cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-4,5-dimetil-1H-benzoimidazole;
- 160 4-Cloro-2-{3-cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole;
- 161 2-{3-Cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-5-fluoro-4-metil-1H-benzoimidazole;
- 162 2-{3-Cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-4,6-dimetil-1H-benzoimidazole;
- 163 6-Cloro-2-{3-cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-4-metil-1H-benzoimidazole;
- 164 5-Cloro-2-{3-cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-4-metil-1H-benzoimidazole;
- 165 5-Fluoro-4-metil-2-{5-metil-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole;

(continuação)

Ex. Composto

- 166 5-Cloro-6-fluoro-2-{5-metil-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole;
- 167 5-terc-Butil-2-{5-metil-2-[4-(1-metil-pipeidin-4-il)-butoxi]-piidin-4-il}-1H-benzoimidazole;
- 168 4,5-Dimetil-2-{5-metil-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole;
- 169 2-{5-Cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-4,6-dimetil-1H-benzoimidazole;
- 170 5-Cloro-2-{5-cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole;
- 171 5-Cloro-2-{5-cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-6-fluoro-1H-benzoimidazole;
- 172 5-terc-Butil-2-{5-cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole;
- 173 2-{5-Bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-4-cloro-1H-benzoimidazole;
- 174 2-{5-Bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-5-cloro-6-fluoro-1H-benzoimidazole;
- 175 2-{5-Bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-5-cloro-1H-benzoimidazole; e
- 177 {4-(4,6-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-6-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-3-il}-metanol.

As formas de realização de composições farmacêuticas e utilizações dos compostos de acordo com esta invenção, são proporcionadas por composições farmacêuticas que compreendem, e por utilizações de qualquer dos compostos aqui descritos e as suas combinações.

As formas de realização de composições farmacêuticas para o tratamento ou prevenção de uma patologia mediada pelo receptor H_4 num indivíduo que compreendem uma quantidade terapêuticamente eficaz de, pelo menos, um modulador do receptor H_4 , seleccionado dos compostos de fórmulas (I) e (II), seus enantiómeros, diastereómeros, racematos, seus sais, amidas e ésteres farmacêuticamente aceitáveis que compreendem também um veículo farmacêuticamente aceitável.

As formas de realização de composições farmacêuticas para inibir o recrutamento de leucócitos num indivíduo que compreendem uma quantidade terapêuticamente eficaz de, pelo menos, um inibidor do recrutamento de leucócitos seleccionado de compostos de fórmulas (I) e (II), seus enantiómeros, diastereómeros, racematos, seus sais, amidas e ésteres farmacêuticamente aceitáveis que compreendem também um veículo farmacêuticamente aceitável.

As formas de realização de composições anti-inflamatórias que compreendem uma quantidade terapêuticamente eficaz de, pelo menos, um composto anti-inflamatório seleccionado dos compostos de fórmulas (I) e (II), seus enantiómeros, diastereómeros, racematos, seus sais, amidas e ésteres farmacêuticamente aceitáveis, que compreendem também um veículo farmacêuticamente aceitável.

Os métodos para tratar ou prevenir a inflamação num indivíduo que compreendem a administração, num indivíduo em associação com uma resposta inflamatória, de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de, um composto anti-inflamatório seleccionado dos compostos de fórmulas (I) e (II), seus enantiómeros,

diastereómeros, racematos, seus sais, amidas e ésteres farmacêuticamente aceitáveis, incluem métodos em que a referida resposta inflamatória é uma resposta de, pelo menos, uma das patologias: distúrbios inflamatórios, distúrbios alérgicos, distúrbios dermatológicos, doença auto-imune, distúrbios linfáticos, urticária e distúrbios de imunodeficiência.

Os métodos para tratar ou prevenir a inflamação num indivíduo que compreendem a administração, num indivíduo em associação com uma resposta inflamatória, de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de, um composto anti-inflamatório seleccionado dos compostos de fórmulas (I) e (II), seus enantiómeros, diastereómeros, racematos, seus sais, amidas e ésteres farmacêuticamente aceitáveis, incluindo métodos em que a referida resposta inflamatória é uma resposta à quimioterapia.

Os métodos para tratar ou prevenir a inflamação num indivíduo, que compreendem a administração num indivíduo, em associação com uma resposta inflamatória, de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de, um composto anti-inflamatório seleccionado dos compostos de fórmulas (I) e (II), seus enantiómeros, diastereómeros, racematos, seus sais, amidas e ésteres farmacêuticamente aceitáveis, incluem métodos em que, pelo menos, uma das seguintes é satisfeita: a referida resposta inflamatória é uma resposta a um estímulo físico; a referida resposta inflamatória é uma resposta a um estímulo químico; a referida resposta inflamatória é uma resposta a uma infecção; a referida resposta inflamatória é uma resposta a uma invasão por um corpo que é estranho ao referido indivíduo; a referida resposta inflamatória é uma resposta a um estímulo imunológico;

a referida resposta inflamatória é uma resposta a um estímulo não imunológico; a referida resposta inflamatória é uma resposta a, pelo menos, uma das patologias: alergia, asma, doença pulmonar obstrutiva crónica (COPD), aterosclerose, artrite reumatóide, esclerose múltipla, doença inflamatória do intestino e, mais especificamente, em que a referida doença intestinal inflamatória é, pelo menos, uma de doença de Crohn e colite ulcerosa, psoríase, rinite alérgica, escleroderma, doença da tiróide auto-imune, diabetes mellitus mediada pela imunidade e lúpus; a referida resposta inflamatória é uma resposta a, pelo menos, uma das patologias: miastenia grave, neuropatia auto-imunitária, tais como neuropatia Guillain-Barré, uveíte auto-imunitária, anemia hemolítica auto-imunitária, anemia maligna, trombocitopenia auto-imunitária, arterite temporal, síndrome anti-fosfolípido, vasculites e, mais especificamente, em que a referida vasculites é granulomatose de Wegener, doença de Behcet, dermatite herpetiforme, pênfigo vulgaris, vitiligo, cirrose biliar primária, hepatite auto-imunitária, ooforite e orquite auto-imunitária, doença auto-imunitária da glândula adrenal, polimiosite, dermatomiosite, espondiloartropatias, tais como espondilite anquilosante e síndrome de Sjogren; a referida resposta inflamatória é inflamação aguda; a referida resposta inflamatória é inflamação alérgica; e a referida resposta inflamatória é inflamação crónica. A administração em associação com uma resposta inflamatória, de acordo com a presente invenção, inclui a administração num momento que é, pelo menos, anterior, no início e depois da inflamação ser detectada.

Os métodos para modular um receptor H_4 que compreendem expor um receptor H_4 a, pelo menos, um composto seleccionado de compostos de fórmulas (I) e (II), seus enantiómeros, diastereómeros, racematos, seus sais, amidas e ésteres

farmaceuticamente aceitáveis, incluem métodos em que, pelo menos, um dos seguintes é satisfeito: o referido, pelo menos, um composto modula o receptor H₄ como um antagonista do receptor e o referido, pelo menos, um composto modula o receptor H₄ como um agonista parcial do receptor.

Se for administrado mais do que um agente activo, tal como um composto de fórmula (I) ou (II), a quantidade terapeuticamente eficaz pode ser uma quantidade conjuntamente eficaz.

Uma ilustração da invenção é uma composição farmacêutica preparada por mistura de, pelo menos, um composto de benzoimidazole seleccionado dos compostos de fórmulas (I) e (II), seus enantiómeros, diastereómeros, racematos, seus sais, amidas e ésteres farmaceuticamente aceitáveis e um veículo farmaceuticamente aceitável. Uma ilustração da invenção é um processo para preparar uma composição farmacêutica compreendendo misturar, pelo menos, um composto de benzoimidazole seleccionado dos compostos de fórmula (I) e (II), seus enantiómeros, diastereómeros, racematos, seus sais, amidas e ésteres farmaceuticamente aceitáveis e um veículo farmaceuticamente aceitável.

Outro exemplo da invenção é a utilização de uma composição que compreende, pelo menos, um composto de benzoimidazole seleccionado dos compostos de fórmulas (I) e (II), seus enantiómeros, diastereómeros, racematos, seus sais, amidas e ésteres farmaceuticamente aceitáveis, na preparação de um medicamento para o tratamento de qualquer uma das patologias aqui referidas; uma de tais patologias é a inflamação. Outro exemplo da invenção é a utilização de uma composição que

compreende, pelo menos, um composto de benzoimidazole seleccionado dos compostos de fórmulas (I) e (II), seus enantiómeros, diastereómeros, racematos, seus sais, amidas e ésteres farmacologicamente aceitáveis no tratamento ou prevenção de qualquer uma das patologias aqui referidas; uma de tais patologias é a inflamação.

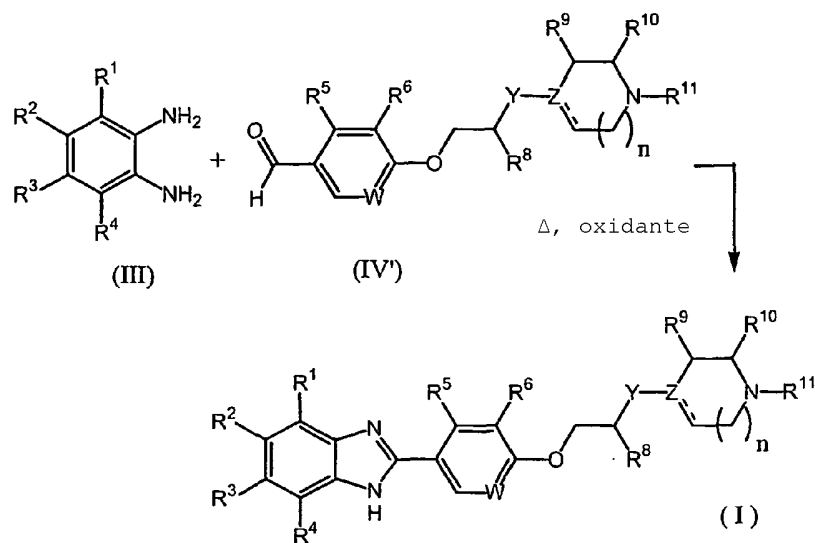
Os compostos de acordo com a presente invenção podem ser preparados de acordo com processos conhecidos pelos especialistas na técnica e/ou de acordo com processos desta invenção, tais como aqueles descritos nos esquemas e exemplos que se seguem e por métodos de matriz ou combinatórios. Para obter os vários compostos da presente invenção, podem ser empregues materiais de partida que têm, fundamentalmente, os substituintes desejados ao longo do esquema reaccional, com ou sem protecção, consoante apropriado. Os materiais de partida podem ser obtidos de fontes comerciais ou sintetizados por métodos conhecidos pelos especialistas na técnica. Alternativamente, pode ser necessário empregar, em vez dos substituintes fundamentalmente desejados, um grupo passível de substituição que pode ser utilizado ao longo dos esquemas reaccionais e substituído, como apropriado, pelo substituinte desejado. Qualquer produto contendo um centro quiral pode ser separado nos seus enantiómeros através de técnicas convencionais. Os especialistas na técnica serão capazes de modificar e adaptar as orientações aqui proporcionadas, para preparar os compostos de acordo com a presente invenção.

As formas de realização dos processos aqui ilustrados incluem, quando quimicamente relevante, um ou mais passos, tais como hidrólise, halogenação, protecção e desprotecção. Estes

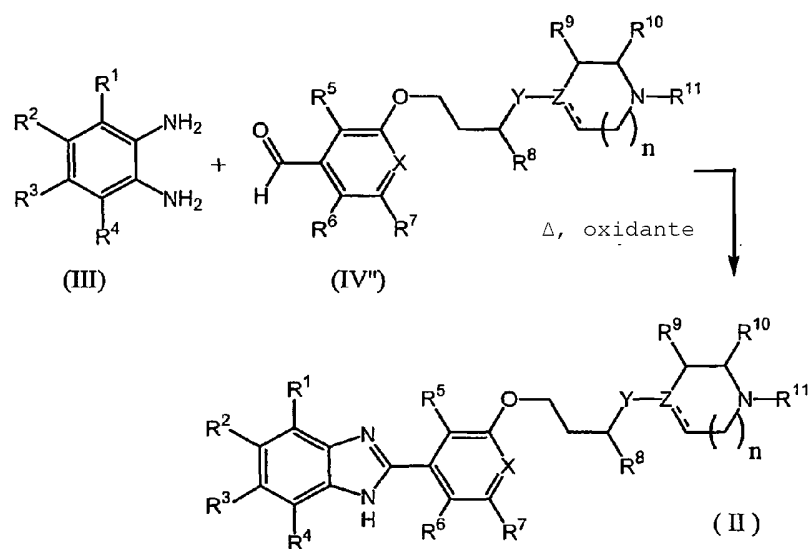
passos podem ser implementados à luz dos ensinamentos aqui proporcionados e pelo especialista na técnica.

Durante qualquer dos processos para a preparação dos compostos da presente invenção, pode ser necessário e/ou desejável proteger grupos sensíveis ou reactivos em qualquer uma das moléculas indicadas. Além disso, os compostos da invenção podem ser modificados utilizando grupos de protecção; tais compostos, precursores ou pró-fármacos estão, também, dentro do âmbito da invenção. Estes podem ser obtidos através de grupos de protecção convencionais, tais como os descritos em "Protective Groups in Organic Chemistry", ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; e T.W. Greene & P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3^a ed., John Wiley & Sons, 1999. Os grupos de protecção podem ser removidos numa fase subsequente conveniente, utilizando métodos conhecidos na técnica.

ESQUEMA 1



ESQUEMA 2



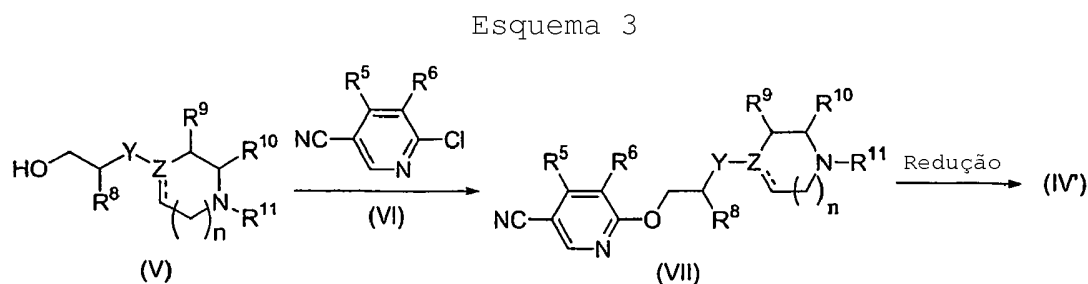
No que se refere aos Esquemas 1 e 2, são reveladas as seguintes notas e suplementos. Os materiais de partida para os passos abaixo, no que se refere aos Esquemas 1 e 2, estão disponíveis comercialmente ou facilmente acessíveis para os especialistas na técnica.

Os compostos de fórmula (I) ou (II) são preparados por condensação de um diaminobenzeno (III) adequadamente substituído, sob condições oxidantes, com um benzaldeído (IV') ou (IV'') adequadamente substituído, para formar um composto de fórmula (I) quando o benzaldeído (IV') tem uma substituição éter para no que se refere ao grupo aldeído (Esquema 1) ou um composto de fórmula (II) quando o benzaldeído (IV'') tem uma substituição éter meta no que se refere ao grupo aldeído (Esquema 2). Os oxidantes adequados para este passo incluem ar, Na₂S₂O₅, Oxone e oxidantes quimicamente compatíveis e têm um poder oxidante semelhante e as suas misturas.

Esta condensação é, de um modo preferido, efectuada num meio aquecido num solvente quimicamente compatível. As temperaturas do meio de reacção variam, de um modo preferido, entre cerca de 40 °C a cerca de 150 °C, de um modo mais preferido, entre cerca de 80 °C a cerca de 100 °C. Os solventes que podem ser utilizados para esta reacção incluem dioxano, THF, benzofluoreto, tolueno, 1,2-dicloroetano, DMA, e DMSO, de um modo preferido, DMF e as suas misturas.

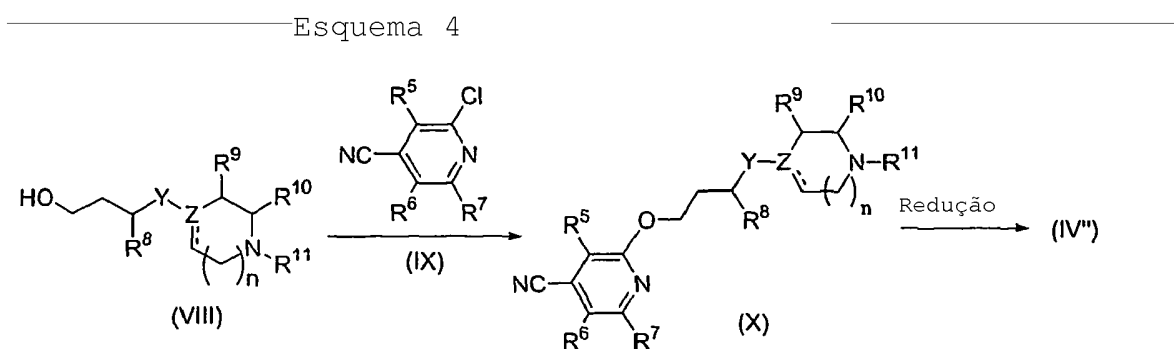
Os benzaldeídos (IV') ou (IV'') adequadamente substituídos podem ser preparados de acordo com processos conhecidos na técnica. Num processo de preparação, um hidroxibenzaldeído adequadamente substituído é feito reagir com uma porção adequadamente substituída para formar a ligação éter nos compostos (IV') e (IV''). A reacção com 4-hidroxibenzaldeído adequadamente substituído conduz à formação do composto (IV') e a reacção com um 3-hidroxibenzaldeído adequadamente substituído conduz à formação do composto (IV'')

No que se refere aos seguintes Esquemas 3 a 6, os materiais de partida para os passos abaixo descritos, estão disponíveis comercialmente ou facilmente acessíveis para os especialistas na técnica.



Os aldeídos particulares (IV') podem ser preparados como apresentado no Esquema 3. Um álcool (V) primário adequado é tratado com uma base, tais como hidreto de sódio, hidreto de potássio, t-butoxido de potássio ou diisopropilamida de lítio (LDA), num solvente polar, tais como DMF ou THF. As condições preferidas incluem hidreto de sódio em DMF. O alcóxido resultante é depois tratado com um 6-cloronicotinonitrilo opcionalmente substituído, para formar um éter de arilo de fórmula (VII). A reacção pode ser efectuada sem aquecimento ou com aquecimento até cerca de 60 °C. Quando R⁵ é H, os compostos de fórmula (VII) podem também ser feitos reagir para instalar um substituinte não hidrogénio nessa posição. Os compostos de fórmula (VII) são tratados com uma base forte, tais como LDA, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina de lítio (LTMP) ou bis(trimetilsilil)amida de lítio (LHMDS), a baixas temperaturas entre cerca de -78 °C e cerca de -50 °C, num solvente, tais como THF, éter dietílico ou tolueno. As condições preferidas incluem a utilização de LDS ou LTMP em THF. A espécie com lítio resultante é tratada com um electrófilo adequado, a temperaturas entre cerca de -78 °C e a temperatura ambiente. Os electrófilos

preferidos são iodeto de metilo e hexafluoroetano. Quando R^5 é depois cloreto, podem ser introduzidos substituintes adicionais nessa posição, incluindo substituição nucleofílica. Os nucleófilos adequados incluem alcóxidos C_{1-3} e aminas primárias e secundárias. Numa forma de realização particular, o nucleófilo preferido é o metóxido. Uma vez introduzidos os substituintes desejados, a funcionalidade nitrilo nos compostos de fórmula (VII) e, depois, reduzida com um agente de redução adequado, tal como hidreto de diisobutilalumínio, num solvente, tais como tolueno ou THF, para formar aldeídos de fórmula (IV'), onde W é N.

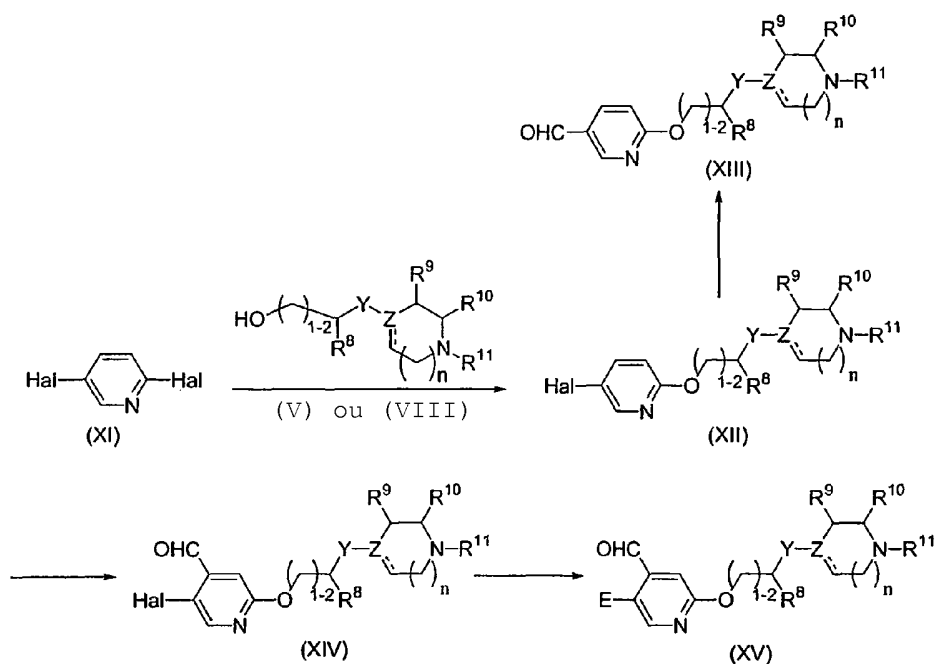


No que se refere ao Esquema 4, um álcool primário adequado de fórmula (VIII) é feito reagir com uma 2-cloropiridina apropriadamente substituída de fórmula (IX), para produzir éteres de piridilo de fórmula (X), como indicado no Esquema 3. As condições reaccionais preferidas empregam hidreto de sódio em DMF. Quando R^5 é hidrogénio, os substituintes adicionais podem ser introduzidos nessa posição por reacção de éteres de fórmula (X) com uma base impedida forte, seguida por um electrófilo adequado, como descrito no Esquema 3. Os electrófilos preferidos incluem iodeto de metilo e hexafluoroetano. Uma vez introduzidos os substituintes desejados, os nitrilos de fórmula (X) podem ser reduzidos em aldeídos de fórmula (IV''), onde W é N, como

indicado, através da redução do grupo nitrilo, como descrito no Esquema 3.

Os agentes de redução preferidos incluem hidreto de diisobutilalumínio.

Esquema 5

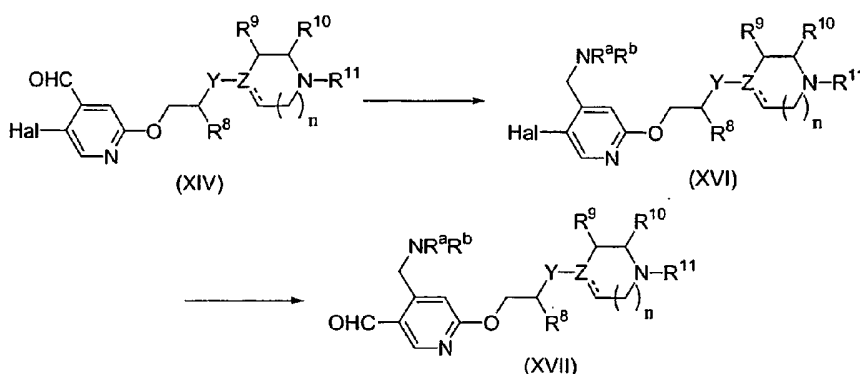


No que se refere ao Esquema 5, as di-halopiridinas de fórmula (XI), onde Hal é Cl ou Br, são feitas reagir com álcoois primários de fórmulas (V) ou (VIII), utilizando condições descritas acima, para formar éteres de pirido de fórmula (XII). As 3-halopiridinas resultantes podem depois ser convertidas nas 3-formilpiridinas resultantes de fórmula (XIII), por permuta halogéneo-metal com um reagente de alquil-lítio adequado, num solvente adequado, tais como THF ou éter dietílico, seguida por atenuação com um equivalente de formilo, tais como DMF, N-formilpiperidina ou cloroformato de etilo. As condições

preferidas empregam n-BuLi ou t-BuLi em THF e a DMF é um electrófilo preferido. Alternativamente, as 3-halopiridinas de fórmula (XII) podem ser convertidas nos aldeídos e fórmula (XIV), de acordo com os processos de litiação direccionada e captura de formilo, descritos nos Esquemas 3 e 4.

Os aldeídos de fórmula (XIV), onde Hal é Br, podem ser depois processados através de uma sequência de três passos, para proporcionar aldeídos de fórmula (XV). Com esse objectivo, o aldeído é inicialmente protegido como um grupo adequados, tal como um acetal. O brometo pode, depois, ser feito reagir via permuta halogéneo-metal, utilizando um reagente de alquil-lítio e captura electrofílica, como acima descrito no presente esquema, para introduzir os substituintes E. Os reagentes electrofílicos preferidos incluem iodeto de metilo e hexacloroetano, para produzir os compostos de fórmula (XV), onde E é metilo ou cloro, respectivamente. Os aldeídos de fórmulas (XIII) e (XV) podem, depois, ser processados nos compostos da invenção, como indicado nos Esquemas 1 e 2 acima.

Esquema 6



No que se refere ao Esquema 6, os aldeídos de fórmula (XIV) podem ser convertidos em análogos de aminoetilo de fórmula (XVI), via aaminação redutora, utilizando um agente de redução adequado, tais como NaCNBH_3 ou $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$, num solvente adequado, tal como 1,2-dicloroetano ou metanol. Os aditivos opcionais podem incluir ácido acético ou um ácido de Lewis, tal como ZnCl_2 . As aminas de fórmula (XVI) podem, depois, ser transformadas nos aldeídos de fórmula (XVII), utilizando processos de permuta de halogéneo-metal e atenuação, como acima descrito. Os aldeídos de fórmula (XVII) podem ser processados nos compostos da invenção, de acordo com o Esquema 1.

Quando os processos para a preparação dos compostos de acordo com a invenção, proporcionam uma mistura de estereoisómeros, estes isómeros podem ser separados por técnicas convencionais, tal como resolução, por exemplo, por formação de sais diastereoméricos, resolução cinética, incluindo suas variantes, tais como resolução dinâmica, cristalização preferencial, biotransformação, transformação enzimática e cromatografia preparativa. Os compostos podem ser preparados na forma racémica ou os enantiómeros individuais podem ser preparados por síntese enantioespecífica ou por resolução. Os compostos podem, por exemplo, ser resolvidos nos seus enantiómeros componentes por técnicas convencionais, tal como a formação de pares diastereoméricos por formação de sal com um ácido opticamente activo, tais como ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico e/ou ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico, seguida por cristalização fraccional e regeneração da base livre. Os compostos também podem ser resolvidos por formação de ésteres ou amidas diastereoméricas, seguida por separação cromatográfica e remoção do auxiliar quiral. Alternativamente, os compostos podem ser separados utilizando uma coluna de HPLC quiral.

Para proporcionar uma descrição mais precisa, algumas das expressões quantitativas aqui apresentadas não estão qualificadas com o termo "cerca de". É entendido que quando o termo "cerca de" é utilizado explicitamente ou não, cada quantidade aqui apresentada pretende referir-se ao real valor apresentado e pretende também referir-se a uma aproximação de tal valor apresentado que seria razoavelmente inferida com base nos conhecimentos na técnica, incluindo aproximações devido às condições de medição e/ou experimentais para um determinado valor.

A expressão do receptor H_4 em células imunitárias, incluindo alguns leucócitos e mastócitos, estabelece-as como um alvo importante para a intervenção terapêutica em vários distúrbios imunológicos e inflamatórios (tais como inflamação alérgica, crónica ou aguda). Especificamente, espera-se que os ligandos do receptor H_4 sejam úteis para o tratamento ou prevenção de vários estados de doença em mamíferos.

Deste modo, de acordo com a invenção, os compostos revelados, quer sejam agonistas ou antagonistas parciais do receptor H_4 e composições são úteis para a melhoria dos sintomas associados com, o tratamento das, e a prevenção das, seguintes patologias e doenças: distúrbios inflamatórios, distúrbios alérgicos, distúrbios dermatológicos, doença auto-imune, distúrbios linfáticos e distúrbios de imunodeficiência, incluindo as patologias e doenças mais específicas acima apresentadas. Os compostos revelados também podem ser úteis como adjuvantes na quimioterapia ou no tratamento de urticária.

Os aspectos da invenção incluem (a) uma composição farmacêutica compreendendo um composto de benzoimidazole seleccionado dos compostos de fórmulas (I) e (II), seus enantiómeros, diastereómeros, racematos, seus sais, amidas e ésteres farmacêuticamente aceitáveis e um composto preferido como aqui descrito e um veículo farmacêuticamente aceitável; (b) um fármaco embalado compreendendo (1) uma composição farmacêutica compreendendo, pelo menos, um composto de benzoimidazole seleccionado dos compostos de fórmulas (I) e (II), seus enantiómeros, diastereómeros, racematos, seus sais, amidas e ésteres farmacêuticamente aceitáveis, ou um ou mais dos compostos preferidos, como aqui descrito, e um veículo farmacêuticamente aceitável e (2) instruções para a administração da referida composição para o tratamento ou prevenção de uma doença ou patologia mediada pelo H_4 .

As formas de realização desta invenção referem-se a métodos para tratar uma patologia mediada pelo H_4 num doente, os referidos métodos compreendendo administrar, ao doente, uma quantidade farmacêuticamente eficaz de uma composição compreendendo, pelo menos, um composto de benzoimidazole seleccionado dos compostos de fórmulas (I) e (II), seus enantiómeros, diastereómeros, racematos, seus sais, amidas e ésteres farmacêuticamente aceitáveis e outros compostos revelados ou preferidos. Nestas patologias, está envolvida a acção do receptor H_4 . Por exemplo, a invenção refere-se a um método para tratar uma patologia mediada pelo H_4 num doente, o referido método compreendendo administrar, ao doente, uma quantidade antagonizante de H_4 farmacêuticamente eficaz de uma composição compreendendo, pelo menos, um composto de benzoimidazole seleccionado de compostos de fórmulas (I) e (II), seus enantiómeros, diastereómeros, racematos, seus sais, amidas

e ésteres farmacologicamente aceitáveis. Como aqui utilizado, "tratamento" de um distúrbio, e termos gramaticalmente relacionados, significam eliminar ou, de outro modo, melhorar a causa e/ou os seus efeitos. Os termos, tais como "inibir" e termos gramaticalmente relacionados, o início de um distúrbio ou acontecimento, e "prevenir" um distúrbio ou patologia, e termos gramaticalmente relacionados, significam prevenir, atrasar ou reduzir a probabilidade de tal início.

O efeito de um antagonista também pode ser produzido por um agonista inverso. O agonismo inverso descreve a propriedade de um composto para desligar activamente um receptor que apresente actividade constitutiva. A actividade constitutiva pode ser identificada nas células que foram forçadas a sobre-expressar o receptor H_4 humano. A actividade constitutiva pode ser medida ao analisar os níveis de AMPc ou por determinação de um gene repórter sensível aos níveis de AMPc, após o tratamento com um agente estimulador do AMPc, tal como forskolina. As células que sobre-expressam receptores H_4 irão apresentar níveis inferiores de AMPc após tratamento com forskolina comparativamente a células que não os expressam. Os compostos que se comportam como agonistas de H_4 irão reduzir, de um modo dependente da dose, os níveis de AMPc estimulado por forskolina em células que expressam H_4 . Os compostos que se comportam como agonistas inversos de H_4 irão estimular, de um modo dependente da dose, os níveis de AMPc em células que expressam H_4 . Os compostos que se comportam como antagonistas de H_4 irão bloquear a inibição do AMPc induzida por agonista do H_4 ou os aumentos do AMPc induzido por agonista inverso do H_4 .

Outras formas de realização da invenção incluem os compostos revelados que são inibidores de uma função do receptor

H₄ da histamina num mamífero, inibidores da resposta inflamatória ou inflamação *in vivo* ou *in vitro*, moduladores da expressão de uma proteína do receptor H₄ da histamina num mamífero, inibidores da activação de leucócitos polimorfonucleares *in vivo* ou *in vitro* ou combinações dos anteriores e utilizações correspondentes de um composto revelado, na preparação de um medicamento.

Os termos “dose unitária” e as suas formas gramaticais equivalentes são aqui utilizados para referir unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias para doentes humanos e outros animais, cada unidade contendo uma quantidade farmacológica eficaz pré-determinada do ingrediente activo, calculada para produzir o efeito farmacológico desejado. As especificações para as novas formas de dosagem unitárias desta invenção são determinadas por, e estão directamente dependentes das, características do ingrediente activo e das limitações inerentes na técnica de composição de tal ingrediente activo para utilização terapêutica em humanos e outros animais.

As composições farmacêuticas podem ser preparadas utilizando excipientes farmacêuticos e técnicas de composição convencionais. Exemplos de formas de dosagem unitárias adequadas são comprimidos, cápsulas, pílulas, embalagens de pó, grânulos, hóstias e semelhantes, múltiplos segregados de qualquer forma de dosagem unitária, bem como soluções e suspensões líquidas. Algumas formas líquida são aquosas, enquanto outras formas de realização de formas líquidas são não aquosas. As formas de dosagem oral podem ser elixires, xaropes, cápsulas, comprimidos e semelhantes. Exemplos de veículos sólidos incluem os materiais normalmente empregues na preparação de pílulas ou comprimidos, tais como lactose, amidos, glucose, metilcelulose, estearato de

magnésio, fosfato de dicálcio, manitol e semelhantes, espessantes, tais como tragacanto e metilcelulose USP, SiO₂ finamente dividido, polivinilpirrolidona, estearato de magnésio e semelhantes. Os excipientes orais líquidos típicos incluem etanol, glicerol, água e semelhantes. Todos os excipientes podem ser misturados, consoante necessário, com diluentes (por exemplo, carbonatos de sódio e cálcio, fosfatos de sódio e cálcio e lactose), desintegrantes (por exemplo, amido de milho e ácido algínico), agentes de granulação, lubrificantes (por exemplo, estearato de magnésio, ácido esteárico e talco), ligandos (por exemplo, amido e gelatina), espessantes (por exemplo, parafina, ceras e petrolatum), agentes aromatizantes, agentes corantes, conservantes e semelhantes, por técnicas convencionais conhecidas para os especialistas na técnica de preparação de formas de dosagem. Podem estar presentes revestimentos e incluem, por exemplo, monoestearato de glicerilo e/ou diestearato de glicerilo. As cápsulas para utilização oral incluem cápsulas de gelatina dura, nas quais o ingrediente activo é misturado com um diluente sólido, e cápsulas de gelatina mole, nas quais o ingrediente activo é misturado com água ou um óleo, tais como óleo de amendoim, parafina líquida ou azeite.

As formas de dosagem parentéricas podem ser preparadas utilizando água ou outro veículo estéril. As soluções parentéricas podem ser embaladas em recipientes adaptados para subdivisão em doses individuais. Para utilização intramuscular, intraperitoneal, subcutânea e intravenosa, os compostos da invenção serão, geralmente, proporcionados em soluções ou suspensões aquosas estéreis, tamponadas para um pH e isotonicidade apropriados. Os veículos aquosos adequados incluem solução de Ringer e cloreto de sódio isotónico. As suspensões

aquosas podem incluir agentes de suspensão, tais como derivados de celulose, alginato de sódio, polivinilpirrolidona e goma de tragacanto e um agente humidificante, tal como lecitina. Os conservantes adequados para suspensões aquosas incluem p-hidroxibenzoato de etilo e n-propilo. As formulações parentéricas incluem soluções aquosas ou não aquosas, dispersões, suspensões, emulsões e pós estéreis farmacologicamente aceitáveis, para a sua preparação. Exemplos de veículos incluem água, etanol, polióis (propilenoglicol, polietilenoglicol), óleos vegetais e ésteres orgânicos injectáveis, tal como oleato de etilo. A fluidez pode ser mantida pela utilização de um revestimento, tais como lecitina, um tensoactivo ou mantendo o tamanho de partícula apropriado. Os veículos para formas de dosagem sólidas incluem (a) enchimentos ou extensores, (b) ligandos, (c) humidificantes, (d) agentes desintegrantes, (e) retardadores de solução, (f) aceleradores de absorção, (g) absorventes, (h) lubrificantes, (i) agentes tamponantes e (j) propulsoras.

As composições também podem conter adjuvantes, tais como agentes conservantes, humidificantes, emulsionantes e de distribuição; agentes antimicrobianos, tais como parabenos, clorobutanol, fenol e ácido sórbico; agentes isotónicos, tais como um açúcar ou cloreto de sódio; agentes de prolongamento de absorção, tais como monoestearato de alumínio e gelatina; e agentes potenciadores de absorção.

Os veículos fisiologicamente aceitáveis são bem conhecidos na técnica. Exemplos de veículos líquidos são soluções nas quais os compostos, de acordo com a presente invenção, formam soluções, emulsões e dispersões. Os antioxidantes compatíveis,

tais como metilparabeno e propilparabeno, podem estar presentes em composições sólidas e/ou líquidas, como podem os adoçantes.

As composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção podem incluir emulsionantes adequados, utilizados, tipicamente, em composições de emulsão. Tais emulsionantes são descritos em publicações de referência, tais como H.P. Fiedler, 1989, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Cantor ed., Aulendorf, Alemanha e em Handbook of Pharmaceutical Excipients, 1986, American Pharmaceutical Association, Washington, DC e em Pharmaceutical Society of Great Britain, Londres, RU que são aqui incorporados por referência.

Os agentes gelificantes também podem ser adicionados às composições de acordo com esta invenção. Os derivados de ácido poliacrílico, tal como carbomeros, são exemplos de agentes de gelificação e, mais particularmente, vários tipos de carbopol, que são tipicamente utilizados em quantidades de cerca de 0,2% até cerca de 2%. As suspensões podem ser preparadas como um creme, um unguento, incluindo um unguento livre de água, uma emulsão água em óleo, uma emulsão óleo em água, um gel em emulsão ou um gel.

É antecipado que os compostos da invenção podem ser administrados por vias orais ou parentéricas, incluindo administração intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutânea, rectal, intracisternal, intravaginal, intravesical, tópica ou local e por inalação (bucal ou nasal, de um modo preferido, na forma de um vaporizador). Para administração oral, os compostos da invenção serão, geralmente, proporcionados na forma de comprimidos, cápsulas ou como uma solução ou suspensão.

Outros métodos de administração incluem formulações de libertação controlada, tais como implantes subcutâneos e emplastros dérmicos.

As doses eficazes dos compostos da presente invenção podem ser determinadas por métodos convencionais. O nível de dosagem específico necessário para qualquer doente em particular irá depender de vários factores, incluindo a gravidade da patologia, tipo de sintomas que requerem tratamento, a via de administração, o peso, idade e condições geral do doente e da administração de outros medicamentos.

Em geral, é antecipado que a dose diária (administrada como uma dose simples ou como doses divididas) estará na gama de cerca desde 0,01 mg a cerca de 1000 mg por dia, mais normalmente, desde cerca de 1 mg a cerca de 500 mg por dia e, de um modo mais normal, desde cerca de 10 mg a cerca de 200 mg por dia. Expressa como dosagem por unidade de peso corporal, espera-se que uma dose típica contenha entre cerca de 0,0001 mg/kg e cerca de 15 mg/kg, especialmente, entre cerca de 0,01 mg/kg e cerca de 7 mg/kg e, de um modo muito especial, entre cerca de 0,15 mg/kg e 2,5 mg/kg.

As gamas antecipadas de dose oral incluem desde cerca desde 0,01 a 500 mg/kg, diariamente, de um modo mais preferido, desde cerca de 0,05 a cerca de 100 mg/kg, administradas em 1-4 doses separadas. Alguns compostos da invenção podem ser doseados oralmente na gama de cerca de 0,05 a cerca de 50 mg/kg diariamente, enquanto outros podem ser doseados a 0,05 a cerca de 20 mg/kg diariamente. As doses de infusão podem variar desde cerca de 1,0 a cerca de $1,0 \times 10^4$ µg/(kg.min) de inibidor, misturado com um veículo farmacêutico ao longo de um período que

varia entre vários minutos e vários dias. Para administração tópica, os compostos da presente invenção podem ser misturados com um veículo farmacêutico a uma concentração de cerca desde 0,1 até cerca de 10% de fármaco para transportador. As cápsulas, comprimidos ou outras formulações (tais como líquidos e comprimidos revestidos com película) podem conter entre 0,5 e 200 mg, tais como 1, 3, 5, 10, 15, 25, 35, 50 mg, 60 mg e 100 mg e podem ser administrados de acordo com os métodos revelados. As dosagens diárias são consideradas para terem, por exemplo, entre 10 mg e 5000 mg para um humano adulto de peso normal.

EXEMPLOS

Experimentação Geral

Os espectros de RMN foram obtidos num espectrómetro Bruker modelo DPX400 (400 MHz) ou DPX500 (500 MHz). O formato dos dados de RMN de ^1H abaixo é: desvio químico em ppm a jusante da referência de tetrametilsilano (multiplicidade, constante de junção J em Hz, integração).

Os espectros de massa foram obtidos num Hewlett Packard (Agilent) série 1100 MSD, utilizando ionização por electrovaporização (ESI) num modo positivo ou negativo, como indicado. A “massa calculada” para uma fórmula molecular é a massa monoisotópica do composto.

Método de Purificação 1: HPLC de Fase Reversa

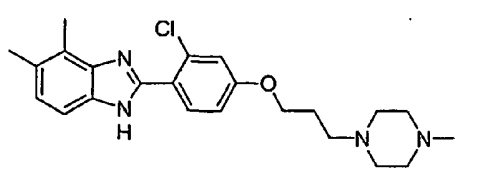
Os tempos de retenção de HPLC são indicados em minutos, utilizando os métodos e condições indicadas abaixo.

Instrumento: Agilent HP-1100
Solvente: Acetonitrilo (0,05% de TFA)/H₂O (0,05% de TFA)
Caudal: 0,75 mL/min
Gradiente: 1 min a 1% de H₂O; aumento linear de 7 min para 9% de H₂O;
4 min a 99% de H₂O.
Coluna: Zorbax Eclipse XDB-C8 (5 µm, 4,6 x 150 mm)
Temperatura: 35 °C
Comprimento de onda: Detecção dupla a 220 nM e 254 nM.

Método de Purificação 2: Cromatografia de Fase Normal

Os 2-arilbenzimidazoles foram purificados por cromatografia em sílica gel eluída com diclorometano, depois 10% de metanol em diclorometano e, subsequentemente, 10% (amónia 2,0 M em metanol) em diclorometano. As misturas reaccionais foram carregadas na sílica gel sem processamento.

Exemplo 1



2-{2-Cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-4,5-dimetil-1H-benzoimidazole.

Processo Geral 1.

A. 2-Cloro-4-(3-cloro-propoxi)-benzaldeído. Foi adicionado 1-Bromo-3-cloropropano (2,55 g, 16,2 mmol, 1,0 equiv) a uma solução de 2-cloro-4-hidroxibenzaldeído (2,54 g, 16,2 mmol, 1,0 equiv) e K_2CO_3 (4,48 g, 32,4 mmol, 2,0 equiv) em acetonitrilo (41 mL). A mistura foi aquecida a 65 °C durante 18 h, depois arrefecida para a temperatura ambiente (t. a.) e filtrada através de terra de diatomáceas. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida proporcionando o produto em bruto que foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, 5% de acetato de etilo em hexanos) para proporcionar 3,19 g de um óleo incolor (66%). RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 10,3 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 8,0, 4,0$ Hz, 1H), 4,23 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,76 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,31-2,22 (m, 2H).

Processo Geral 2.

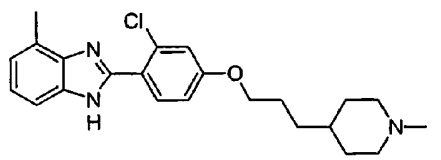
B. 2-Cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxil]-benzaldeído. A N-metilpiperazina (2,16 g, 21,5 mmol, 2,0 equiv), 2-cloro-4-(3-cloro-propoxi)-benzaldeído (3,19 g, 10,8 mmol, 1,0 equiv), K_2CO_3 (4,46 g, 32,3 mmol, 3,0 equiv) e KI (1,02 g, 5,38 mmol, 0,5 equiv) foram agitados em n-butanol (22 mL) a 90 °C durante 18 h. A mistura reaccional foi diluída com água e depois extraída três vezes com acetato de etilo. Os extractos combinados foram secos (Na_2SO_4), filtrados e concentrados, proporcionando o produto em bruto, que foi purificado pelo Método 2 para proporcionar 2,04 g (63%) de um óleo laranja. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 10,3 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 8,0$ Hz,

1H), 7,08 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 4,15 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,00-2,30 (br s, 10H), 2,29 (s, 3H), 2,05-1,90 (m, 2H).

Processo Geral 3.

C. 2-{2-Cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-4,5-dimetil-1H-benzoimidazole. O 2-cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-benzaldeído (91,5 mg, 0,31 mmol, 1,0 equiv) e 3,4-dimetil-benzeno-1,2-diamina (42 mg, 0,31 mmol, 1,0 equiv) foram agitados com $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (76 mg, 0,40 mmol, 1,3 equiv) em DMF (0,25 M) a 90 °C durante 12 h. A mistura reaccional foi carregada directamente em sílica gel e purificada de acordo com o Método 2 que proporcionou 98 mg (76%) do composto do título. MS (electrovaporização): massa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}$, 412,20; m/z verificado, 413,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): 7,68 (br s, 1H), 7,33 (br s, 1H), 7,15 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,7, 2,5$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 8,7, 2,5$ Hz, 1H), 4,13 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,60-2,39 (m, 13H), 2,39 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,05-1,95 (m, 2H).

Exemplo 2



2-{2-Cloro-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-4,5-dimetil-1H-benzoimidazole.

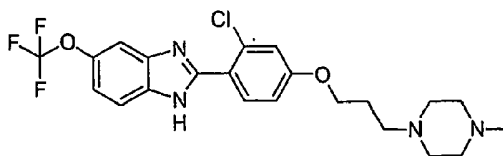
A. 3-(1-Metil-piperidin-4-il)-propan-1-ol. A uma solução sob refluxo de hidreto de lítio e alumínio 1 N em THF (40 mmol), foi adicionada, gota a gota, uma solução de ácido N-BOC-4-piperidinopropiônico (3,0 g, 11,6 mmol) em THF (30 mL). A mistura reaccional foi aquecida durante 3 h e, depois, arrefecida para a t. a.. Após arrefecimento posterior para 0 °C, foi lentamente adicionada água (1,5 mL) e a mistura reaccional foi deixada aquecer até à t. a. durante 15 min. A mistura foi novamente arrefecida para 0 °C e foi lentamente adicionado NaOH a 10% (1,5 mL). Após aquecimento para a t. a. durante 15 min, a mistura foi novamente arrefecida para 0 °C e foi adicionada mais água (4,5 mL). A mistura resultante foi deixada aquecer até à t. a. durante 18 h e foi, depois, filtrada através de uma almofada de terra de diatomáceas. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado pelo Método 2 para proporcionar 1,9 g (100%) de 3-(1-metil-piperidin-4-il)-propan-1-ol, como um óleo amarelo. MS (electrovaporização): massa calculada para C₉H₁₉NO, 157,15; m/z verificado, 158,1 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): 3,45-3,41 (m, 2H), 2,77-2,74 (m, 2H), 1,89-1,85 (m, 2H), 1,64-1,61 (m, 2H), 1,47-1,43 (m, 2H), 1,21-1,12 (m, 5H).

B. 2-Cloro-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxil]-benzaldeído. A uma solução gelada de 2-cloro-4-hidroxibenzaldeído (507 mg, 3,2 mmol, 1,0 equiv), trifenilfosfina (1,02 g, 3,9 mmol, 1,2 equiv) e 3-(1-metil-piperidin-4-il)-propan-1-ol (508 mg, 3,9 mmol, 1,2 equiv) em THF (15 mL), foi adicionado azodicarboxilato de dietilo (DEAD; 0,6 mL, 3,2 mmol, 1,0 equiv). A mistura reaccional foi deixada aquecer até à t. a. e foi agitada durante 16 h. A mistura foi diluída com água e extraída três vezes com acetato de etilo. Os

extractos combinados foram secos (Na_2SO_4) e concentrados. A purificação pelo Método 2 proporcionou 768 mg (80%) do aldeído desejado. MS (electrovaporização): massa calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_2$, 261,17; m/z verificado, 262,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): 9,85 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,97 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,01 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,84-2,82 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,92-1,78 (m, 4H), 1,71-1,69 (m, 2H), 1,41-1,37 (m, 2H), 1,29-1,26 (m, 3H).

C. 2-{2-Cloro-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-4-metil-1H-benzoimidazole. O 2-cloro-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-benzaldeído e 3-metil-benzeno-1,2-diamina foram agitados com $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ em DMF a 90 °C durante 12 h. A purificação de uma mistura reaccional pelo Método 2 proporcionou 129 mg (73%) do composto do título. MS (electrovaporização): massa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}$, 397,19; m/z verificado, 398,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): 7,69 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,46-7,35 (m, 1H), 7,17-7,13 (m, 2H), 7,06-7,01 (m, 2H), 4,06 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,95-2,85 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,86-1,76 (m, 4H), 1,50-1,49 (m, 2H), 1,32-1,25 (m, 3H).

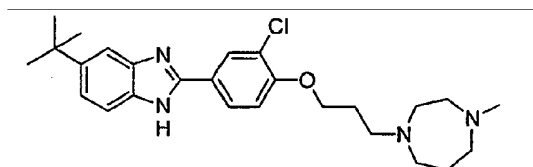
Exemplo 3



2-{2-Cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-5-trifluorometoxi-1H-benzoimidazole.

Este composto foi preparado pelo método descrito no Processo Geral 3, utilizando 2-cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-benzaldeído (200 mg, 0,68 mmol, 1,0 equiv), 4-trifluorometoxi-benzeno-1,2-diamina (119 mg, 0,62 mmol, 0,92 equiv) e $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (167 mg, 0,88 mmol, 1,3 equiv). A purificação pelo Método 2 proporcionou 72 mg (23%) do composto do título. MS (electrovaporização): massa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_2$, 468,15; m/z verificado, 469,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): 7,82 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,23 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,1 (dd, $J = 8,6, 2,2$ Hz, 1H), 4,17 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,88-2,38 (m, 10H), 2,32 (s, 3H), 2,10-1,95 (m, 2H).

Exemplo 4

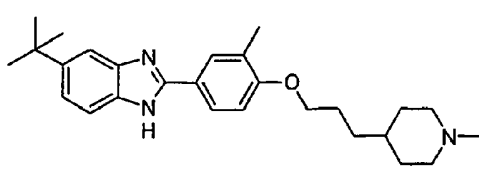


5-*tert*-Butil-2-{3-cloro-4-[3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-propoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole.

Este composto foi preparado pelo método descrito no Exemplo 1, utilizando 3-cloro-4-[3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-propoxi]-benzaldeído (62 mg, 0,20 mmol, 1,0 equiv), 4-*tert*-butil-benzeno-1,2-diamina (33 mg, 0,20 mmol, 1,0 equiv) e $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (50 mg, 0,26 mmol, 1,3 equiv) no Processo Geral 3. A purificação pelo Método 2 proporcionou 31 mg (34%) do composto do título. MS (electrovaporização): massa calculada para

$C_{26}H_{35}ClN_4O$, 454,25; m/z verificado, 455,3 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 8,12 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,98 (dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,19 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,84-2,74 (m, 10H), 2,40 (s, 3H), 2,08-1,97 (m, 2H), 1,90-1,83 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

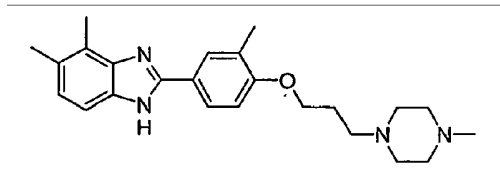
Exemplo 5



5-*terc*-Butil-2-{3-cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole.

Este composto foi preparado pelo método descrito no Exemplo 2, utilizando 3-metil-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-benzaldeído (98,6 mg, 0,36 mmol, 1,0 equiv), 4-*terc*-butil-benzeno-1,2-diamina (59 mg, 0,36 mmol, 1,0 equiv) e $Na_2S_2O_5$ (89 mg, 0,47 mmol, 1,3 equiv) no Passo C. A purificação pelo Método 2 proporcionou 116 mg (77%) do composto do título. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{27}H_{37}N_3O$, 419,29; m/z verificado, 420,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 7,90-7,82 (m, 2H), 7,60-7,50 (m, 1H), 7,52-7,40 (m, 1H), 7,33 (dd, $J = 8,5, 1,8$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 4,07 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,92-2,85 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,55-1,45 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,49-1,26 (m, 3H).

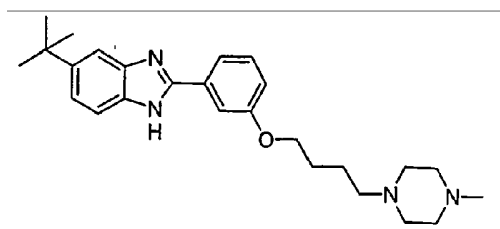
Exemplo 6



4,5-Dimetil-2-{3-metil-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole.

Este composto foi preparado pelo método descrito no Exemplo 1, utilizando 3-metil-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-benzaldeído (180 mg, 0,65 mmol, 1,0 equiv), 3,4-dimetil-benzeno-1,2-diamina (89 mg, 0,65 mmol 1,0 equiv) e $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (161 mg, 0,85 mmol, 1,3 equiv) no Processo Geral 3. A purificação pelo Método 2 proporcionou 192 mg (75%) do composto do título. MS (electrovaporização): massa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}$, 392,26; m/z verificado, 393,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): 7,95-7,85 (m, 2H), 7,35-7,23 (m, 1H), 7,08-7,00 (m, 2H), 4,12 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,64-2,37 (m, 16H), 2,29 (s, 6H), 2,10-2,00 (m, 2H).

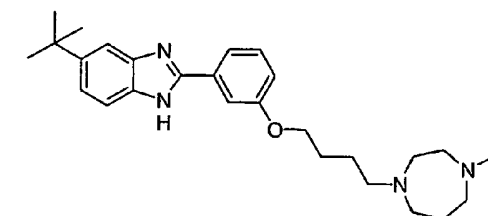
Exemplo 7



5-*terc*-Butil-2-{3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole.

Este composto foi preparado pelo método descrito no Exemplo 1, utilizando 3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butoxi]-benzaldeído (53 mg, 0,19 mmol, 1,0 equiv), 4-*terc*-butil-benzeno-1,2-diamina (32 mg, 0,19 mmol, 1,0 equiv) e Na₂S₂O₅ (48 mg, 0,25 mmol, 1,3 equiv) no Processo Geral 3. A purificação pelo Método 2 proporcionou 75 mg (92%) do composto do título. MS (electrovaporização): massa calculada para C₂₆H₃N₄O, 420,29; m/z verificado, 421,2 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): 7,68-7,56 (m, 3H), 7,54 (br d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,02 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 4,07 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,00-2,26 (m, 10H), 2,26 (s, 3H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

Exemplo 8



5-*terc*-Butil-2-{3-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-butoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole.

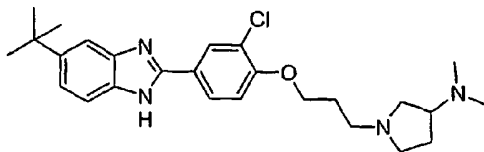
A. 3-(4-Cloro-butoxi)-benzaldeído. Este intermediário foi preparado pelo método descrito no Processo Geral 1, utilizando 3-hidroxibenzaldeído (2,0 g, 16,4 mmol, 1,0 equiv), 1-bromo-4-clorobutano (1,62 mL, 16,4 mmol, 1,0 equiv) e K₂CO₃ (4,53 g, 33 mmol, 1,0 equiv). A purificação proporcionou 2,57 g (79%) do produto desejado. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): 9,98 (s, 1H),

7,47-7,43 (m, 2H), 7,40-7,37 (m, 1H), 7,27-7,25 (m, 1H), 4,09-4,03 (m, 2H), 3,66-3,58 (m, 2H), 2,03-1,93 (m, 4H).

B. 5-*terc*-Butil-2-[3-(4-cloro-butoxi)-fenil]-1H-benzoimidazole. Este intermediário foi preparado pelo método descrito no Processo Geral 3, utilizando 3-(4-cloro-butoxi)-benzaldeído (500 mg, 2,52 mmol, 1,0 equiv), 4-*terc*-butil-benzeno-1,2-diamina (414 mg, 2,52 mmol, 1,0 equiv) e Na₂S₂O₅ (622 mg, 3,3 mmol, 1,3 equiv). A mistura reaccional foi carregada numa coluna de sílica gel e purificada por cromatografia flash (25% de acetato de etilo em hexanos) para proporcionar 348 mg (40%) do produto desejado. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): 7,72-7,48 (m, 4H), 7,47-7,35 (m, 2H), 7,08-7,03 (m, 1H), 4,17-4,10 (m, 2H), 3,70-3,64 (m, 2H), 2,03-1,96 (m, 4H), 1,41 (s, 9H).

C. 5-*terc*-Butil-2-{3-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-butoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole. Este composto foi preparado pelo método descrito no Processo Geral 2, utilizando 5-*terc*-butil-2-[3-(4-cloro-butoxi)-fenil]-1H-benzoimidazole (51,2 mg, 0,15 mmol, 1,0 equiv), N-metil-homo-piperazina (19 µL, 0,15 mmol, 1,0 equiv) K₂CO₃ (40 mg, 0,30 mmol, 2,0 equiv) e KI (12 mg, 0,08 mmol, 0,5 equiv). A purificação pelo Método 2 proporcionou 19 mg (23%) do composto do título. MS (electrovaporização): massa calculada para C₂₇H₃₈N₄O, 434,30; m/z verificado, 435,3 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): 7,66-7,62 (m, 3H), 7,52 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,45-7,35 (m, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 4,11 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,78-2,75 (m, 4H), 2,69-2,65 (m, 4H), 2,60-2,55 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,85-1,79 (m, 4H), 1,75-1,68 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

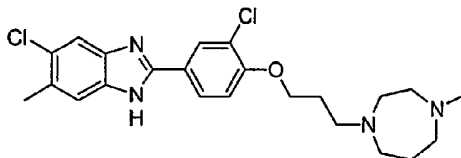
Exemplo 9



(1-{3-[4-(5-*tert*-Butil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-2-cloro-fenoxi]-propil}-pirrolidin-3-il)-dimetilamina.

Este composto foi preparado pelo método descrito no Exemplo 1, utilizando 5-*tert*-butil-2-[3-(4-cloro-butoxi)-fenil]-1*H*-benzoimidazole (206 mg, 0,55 mmol, 1,0 equiv), dimetilpirrolidin-3-il-amina (125 mg, 1,09 mmol, 2,0 equiv), K₂CO₃ (227 mg, 1,64 mmol, 3,0 equiv) e KI (46 mg, 0,27 mmol, 0,5 equiv) no Processo Geral 3. A purificação pelo Método 2 proporcionou 137 mg (55%) do composto do título. MS (electrovaporização): massa calculada para C₂₆H₃₅ClN₄O, 454,25; m/z verificado, 455,5 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): 8,11 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,58 (br s, 1H), 7,65-7,45 (m, 1H), 7,36 (dd, *J* = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,21 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,04-2,99 (m, 1H), 2,91-2,65 (m, 4H), 2,56-2,49 (m, 1H), 2,36-2,29 (m, 1H), 2,24 (s, 6H), 2,10-1,99 (m, 3H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

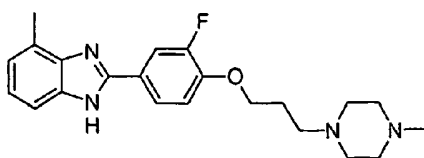
Exemplo 10



5-Cloro-2-{3-cloro-4-[3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-propoxi]-fenil}-6-metil-1*H*-benzoimidazole.

Este composto foi preparado pelo método descrito no Exemplo 1, utilizando 3-cloro-4-[3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-propoxi]-benzaldeído (61 mg, 0,20 mmol, 1,0 equiv), 4-cloro-5-metil-benzeno-1,2-diamina (31 mg, 0,20 mmol, 1,0 equiv) e Na₂S₂O₅ (48 mg, 0,25 mmol, 1,3 equiv) no Processo Geral 3. A purificação pelo Método 2 proporcionou 7,1 mg (8%) do composto do título. MS (electrovaporização): massa calculada para C₂₃H₂₈Cl₂N₄O, 446,16; m/z verificado, 447,3 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): 7,96 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,08 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,76-2,64 (m, 10H), 2,36 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,96-1,88 (m, 2H), 1,80-1,73 (m, 2H).

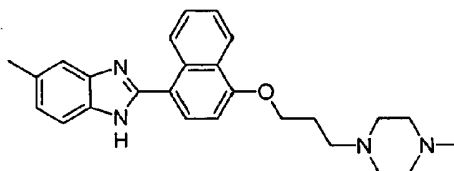
Exemplo 11



2-{3-Fluoro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-4-metil-1*H*-benzoimidazole.

Este composto foi preparado pelo método descrito no Exemplo 1, utilizando 3-fluoro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxil]-benzaldeído (94 mg, 0,34 mmol, 1,0 equiv), 3-metil-benzeno-1,2-diamina (42 mg, 0,34 mmol, 1,0 equiv) e Na₂S₂O₅ (84 mg, 0,44 mmol, 1,3 equiv) no Processo Geral 3. A purificação pelo Método 2 proporcionou 130 mg (100%) do composto do título. MS (electrovaporização): massa calculada para C₂₂H₂₇FN₄O, 382,22; m/z verificado, 383,2 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): 7,86-7,78 (m, 2H), 7,40-7,37 (m, 1H), 7,12-6,97 (m, 3H), 3,99 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,00-2,30 (m, 13H), 2,25 (s, 3H), 1,94-1,90 (m, 2H).

Exemplo 12

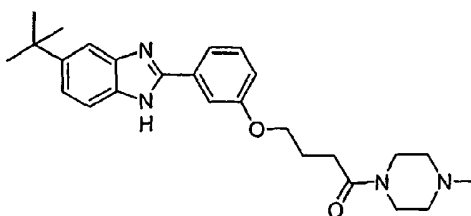


5-Metil-2-{4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxil]-naftalen-1-il}-1H-benzoimidazole.

Este composto foi preparado pelo método descrito no Exemplo 1, utilizando 4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxil]-naftaleno-1-carbaldeído (63 mg, 0,20 mmol, 1,0 equiv), 4-metil-benzeno-1,2-diamina (24 mg, 0,20 mmol, 1,0 equiv) e Na₂S₂O₅ (49 mg, 0,26 mmol, 1,3 equiv) no Processo Geral 3. O produto desejado foi isolado a partir de uma mistura reaccional utilizando o Método 1 e foi, subsequentemente, purificado pelo Método 2, para proporcionar 54,6 mg (66%) do composto do título.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{26}H_{30}N_4O$, 414,24; m/z verificado, 415,62 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 8,48 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,0 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,78-7,65 (m, 4H), 7,50 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,43 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,40 (br s, 4H), 3,30-3,00 (m, 6H), 2,88 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,36-2,30 (m, 2H).

Exemplo 13



4-[3-(5-*terc*-Butil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-fenoxi]-1-(4-metil-piperazin-1-il)-butan-1-ona.

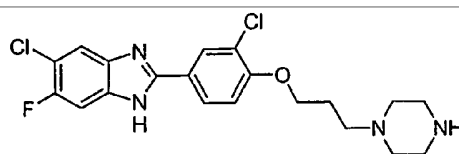
A. 3-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-4-oxo-butoxi]-benzaldeído.

A uma solução de ácido 4-(3-formil-fenoxi)-butírico (981 mg, 4,72 mmol, 1,0 equiv) e *N*-metilpiperazina (576 mg, 5,19 mmol, 1,1 equiv) em diclorometano a 0 °C, foi adicionada 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI; 1,18 g, 6,14 mmol, 1,3 equiv) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazole (HOBT; 701 mg, 5,19 mmol, 1,1 equiv). A mistura reaccional que foi deixada a aquecer até à t. a., foi agitada durante 2,0 h e, depois, vertida em água. Esta mistura foi extraída três vezes com acetato de etilo. Os extractos combinados foram secos (Na_2SO_4), filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo em bruto foi purificado por cromatografia em coluna

(sílica gel, 5% de MeOH em diclorometano) para proporcionar 847 mg (62%) do produto desejado. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): 9,72 (s, 1H), 7,29-7,23 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 1H), 7,05-6,98 (m, 1H), 3,87 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,43-3,31 (m, 4H), 2,39 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,27-2,17 (m, 4H), 2,08 (s, 3H), 1,92-1,80 (m, 2H).

B. 4-[3-(5-*terc*-Butil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenoxil]-1-(4-metil-piperazin-1-il)-butan-1-ona. Este composto foi preparado pelo método descrito no Processo Geral 3, utilizando 3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-butoxi]-benzaldeído (81,2 mg, 0,28 mmol, 1,0 equiv), 4-*terc*-butil-benzeno-1,2-diamina (46 mg, 0,28 mmol, 1,0 equiv) e $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (69 mg, 0,36 mmol, 1,3 equiv). A purificação pelo Método 2 proporcionou 77 mg (64%) do composto do título. MS (electrovaporização): massa calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2$, 434,27; m/z verificado, 435,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): 7,69-7,62 (m, 3H), 7,54 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,06 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 4,13 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,70-3,50 (m, 4H), 2,62 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,49-2,40 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,16-2,09 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

Exemplo 14

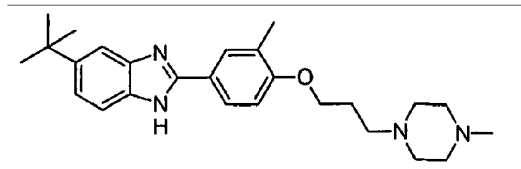


5-Cloro-2-[3-cloro-4-(3-piperazin-1-il-propoxi)-fenil]-6-fluoro-1H-benzoimidazole.

A. Éster *terc*-butílico do ácido 4-{3-[2-cloro-4-(5-cloro-6-fluoro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-fenoxi]-propil}-piperazina-1-carboxílico. Este composto foi preparado pelo método descrito no Exemplo 1, utilizando éster *terc*-butílico do ácido 4-[3-(2-cloro-4-formil-fenoxi)-propil]-piperazina-1-carboxílico (1,0 g, 2,6 mmol, 1,0 equiv), 4-cloro-5-fluoro-benzeno-1,2-diamina (421 mg, 2,6 mmol, 1,0 equiv) e Na₂S₂O₅ (648 mg, 3,4 mmol, 1,3 equiv) no Processo Geral 3. A purificação pelo Método 2 proporcionou 256 mg (15%) do composto do título. MS (electrovaporização): massa calculada para C₂₅H₂₉Cl₂FN₄O₃, 522,16; m/z verificado, 545,3 [M+Na]⁺.

B. 5-Cloro-2-[3-cloro-4-(3-piperazin-1-il-propoxi)-fenil]-6-fluoro-1*H*-benzoimidazole. A uma suspensão de éster *terc*-butílico do ácido 4-{3-[2-cloro-4-(5-cloro-6-fluoro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-fenoxi]-propil}-piperazina-1-carboxílico (52,7 mg, 0,10 mmol) em diclorometano (1,0 mL) à t. a., foi adicionado TFA (1,0 mL) e a mistura reaccional foi agitada durante 50 min. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo sólido foi lavado quatro vezes com diclorometano. O composto do título foi obtido num rendimento quantitativo como o sal de TFA. MS (electrovaporização): massa calculada para C₂₀H₂₁Cl₂FN₄O, 422,11; m/z verificado, 423,2 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): 8,17 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J* = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,33 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,50-3,47 (m, 4H), 3,36 (br s, 4H), 3,25 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,33-2,26 (m, 2H).

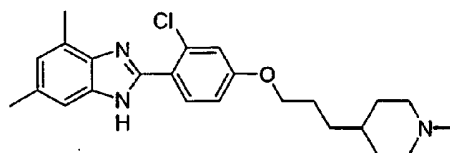
Exemplo 15



5-*tert*-Butil-2-{3-metil-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole.

Este composto foi preparado pelo método descrito no Exemplo 1, utilizando 3-metil-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-benzaldeído (516 mg, 1,87 mmol, 1,0 equiv), 4-*tert*-butil-benzeno-1,2-diamina (307 mg, 1,87 mmol, 1,0 equiv) e Na₂S₂O₅ (461 mg, 2,43 mmol, 1,3 equiv) no Processo Geral 3. A purificação pelo Método 2 proporcionou 633 mg (81 %) do composto do título. MS (electrovaporização): massa calculada para C₂₆H₃₆N₄O, 420,29; m/z verificado, 421,5 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): 7,90-7,85 (m, 2H), 7,65-7,40 (m, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,14-4,11 (m, 2H), 2,90-2,28 (m, 16H), 2,06-2,03 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

Exemplo 16

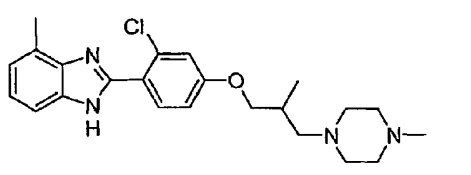


2-{2-Cloro-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-4,6-dimetil-1*H*-benzoimidazole.

Este composto foi preparado pelo método descrito no Exemplo 2, utilizando 2-cloro-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxil]-benzaldeído (106 mg, 0,36 mmol, 1,0 equiv), 3,5-dimetil-benzeno-1,2-diamina (49 mg, 0,36 mmol, 1,0 equiv) e Na₂S₂O₅ (88 mg, 0,47 mmol, 1,3 equiv) no Passo C. A purificação pelo Método 2 proporcionou 128 mg (87%) do composto do título. MS (electrovaporização): massa calculada para C₂₄H₃₀ClN₃O, 411,21; m/z verificado, 412,4 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): 7,68 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,21 (br s, 1H), 7,12 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,05 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,92-2,88 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,09-2,03 (m, 2H), 1,85-1,76 (m, 4H), 1,47-1,11 (m, 5H).

Os seguintes compostos no Exemplos 17-56 foram preparados utilizando os Processos Gerais 1, 2 e 3, como acima exemplificado.

Exemplo 17

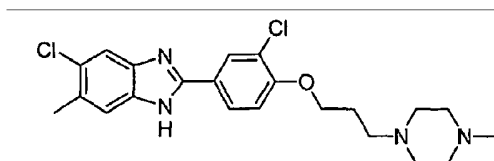


2-{2-Chloro-4-[2-metil-3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-4-metil-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para C₂₃H₂₉ClN₄O, 412,20; m/z verificado, 413,2 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): 7,75-7,65 (m, 1H), 7,50-7,35 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 2H),

7,15-7,02 (m, 2H), 4,06 (dd, $J = 9,2, 4,5$ Hz, 1H), 3,94 (dd, $J = 9,2, 6,0$ Hz, 1H), 2,80-2,35 (m, 13H), 2,35-2,20 (m, 4H), 2,28 (d, $J = 4,5$ Hz, 3H).

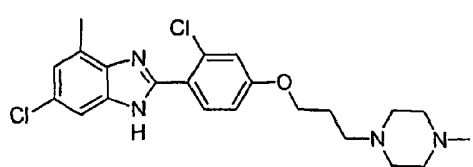
Exemplo 18



5-Cloro-2-{3-cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-6-metil-1*H*-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{22}H_{26}Cl_2N_4O$, 432,15; m/z verificado, 432,8 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 8,19 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,05 (dd, $J = 8,6, 2,2$ Hz, 1H), 7,66 (br s, 1H), 7,55 (br s, 1H), 7,32 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,30 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,00-2,43 (m, 13H), 2,42 (s, 3H), 2,18-2,14 (m, 2H).

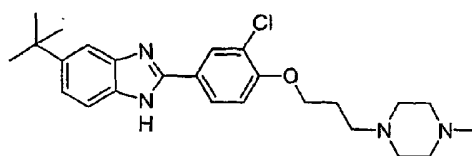
Exemplo 19



6-Cloro-2-{2-cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-4-metil-1*H*-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{22}H_{26}Cl_2N_4O$, 432,15; m/z verificado, 433,1 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 7,70 (br s, 1H), 7,42 (br s, 1H), 7,17 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,08 (br s, 1H), 7,05 (dd, $J = 8,7, 2,5$ Hz, 1H), 4,13 (t, $J = 6,14$ Hz, 2H), 3,00-2,40 (m, 13H), 2,30 (s, 3H), 2,03-1,98 (m, 2H).

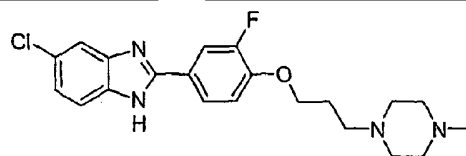
Exemplo 20



5-*tert*-Butil-2-{3-cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{25}H_{33}ClN_4O$, 440,23; m/z verificado, 441,0 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 8,31 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,17 (dd, $J = 8,6, 2,2$ Hz, 1H), 7,78 (br s, 1H), 7,69 (br s, 1H), 7,55 (dd, $J = 8,6, 1,7$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,40 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,00-2,55 (m, 10H), 2,51 (s, 3H), 2,35-2,22 (m, 2H), 1,59 (s, 9H).

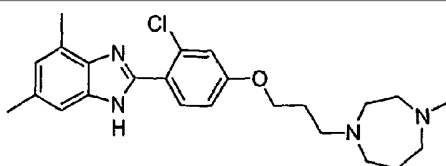
Exemplo 21



5-Cloro-2-{3-fluoro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{21}H_{24}ClFN_4O$, 402,16; m/z verificado, 403,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 7,86-7,83 (m, 2H), 7,64 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 8,7, 1,9$ Hz, 1H), 7,33-7,29 (m, 1H), 4,21 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,20-2,77 (m, 10H), 2,76 (s, 3H), 2,10-2,03 (m, 2H).

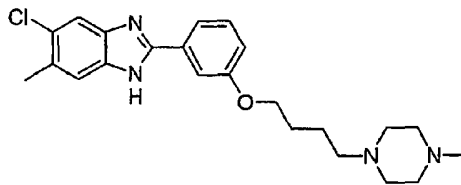
Exemplo 22



2-{2-Chloro-4-[3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-propoxi]-fenil}-4,6-dimetil-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{24}H_{31}ClN_4O$, 426,22; m/z verificado, 427,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 7,58 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,03 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J = 8,7, 2,5$ Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,99 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,75-2,58 (m, 10H), 2,45 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,89-1,85 (m, 2H), 1,78-1,74 (m, 2H).

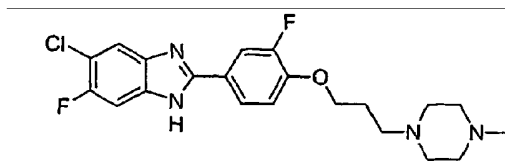
Exemplo 23



5-Cloro-6-metil-2-{3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{23}H_{29}ClN_4O$, 412,20; m/z verificado, 413,1 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 7,60-7,56 (m, 3H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,03-7,00 (m, 1H), 4,05 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,00-2,30 (m, 13H), 2,27 (s, 3H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,72-1,67 (m, 2H). RMN de ^{13}C (sal de TFA, 100 MHz, CD_3OD): 161,0, 154,0, 138,5, 131,9, 131,7, 131,3, 130,2, 120,0, 118,2, 116,7, 116,2, 113,4, 68,7, 58,0, 54,2, 51,7, 44,2, 27,8, 23,5, 20,8.

Exemplo 24

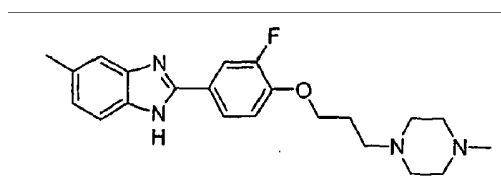


5-Cloro-6-fluoro-2-{3-fluoro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{21}H_{23}ClF_2N_4O$, 420,15; m/z verificado, 421,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD):

7,80-7,75 (m, 2H), 7,66 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,27 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H), 4,21 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,25 (br s, 4H), 3,02 (br s, 4H), 2,90 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,12-2,05 (m, 2H).

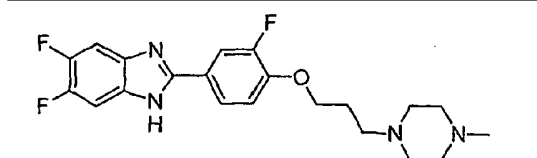
Exemplo 25



2-{3-Fluoro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-5-metil-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{22}H_{27}FN_4O$, 382,22; m/z verificado, 383,3 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 7,85-7,80 (m, 2H), 7,57 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,38-7,34 (m, 2H), 4,22 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,24 (br s, 4H), 2,95 (br s, 4H), 2,84 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,12-2,05 (m, 2H).

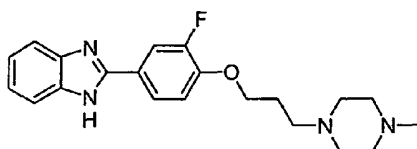
Exemplo 26



5,6-Difluoro-2-{3-fluoro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{21}H_{23}F_3N_4O$, 404,18; m/z verificado, 405,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 7,79-7,73 (m, 2H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,28-7,22 (m, 1H), 4,18 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,04-2,83 (m, 10H), 2,76 (s, 3H), 2,10-2,03 (m, 2H).

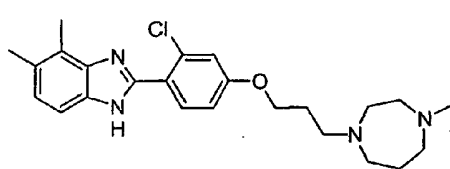
Exemplo 27



2-{3-Fluoro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{21}H_{25}FN_4O$, 368,20; m/z verificado, 369,3 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 7,88-7,81 (m, 2H), 7,71-7,66 (m, 2H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,37 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,22 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,04-2,76 (m, 13H), 2,10-2,03 (m, 2H).

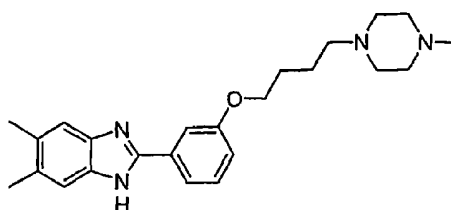
Exemplo 28



2-{2-Cloro-4-[3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-propoxi]-fenil}-4,5-dimetil-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{24}H_{31}ClN_4O$, 426,22; m/z verificado, 427,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 7,75-7,65 (m, 1H), 7,40-7,25 (m, 1H), 7,15 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 8,6, 2,5$ Hz, 1H), 4,13 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 2,85-2,70 (m, 10H), 2,51 (br s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,02-1,96 (m, 2H), 1,88-1,86 (m, 2H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CD_3OD): 13,7, 19,4, 24,2, 26,9, 45,0, 50,9, 54,7, 55,4, 55,9, 56,6, 67,4, 112,2, 115,2, 117,7, 118,9, 123,7, 128,8, 133,6, 134,5, 134,7, 135,2, 135,5, 148,9, 163,5.

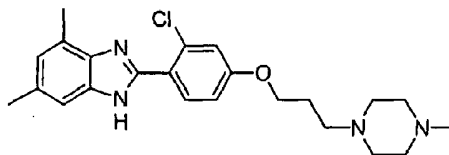
Exemplo 29



5,6-Dimetil-2-{3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole.

HPLC: $R_t = 5,96$. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{24}H_{32}N_4O$, 392,26; m/z verificado, 393,3 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 7,57-7,50 (m, 3H), 7,48 (s, 2H), 7,23-7,20 (m, 1H), 4,08 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,16 (br s, 4H), 3,01 (br s, 4H), 2,82-2,79 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,38 (s, 6H), 1,85-1,74 (m, 4H).

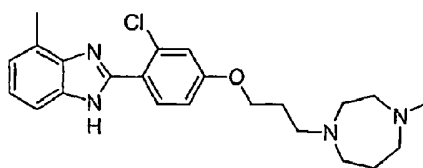
Exemplo 30



2-{2-Chloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-4,6-dimetil-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{23}H_{29}ClN_4O$, 412,20; m/z verificado, 413,4 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 7,68 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,21 (br s, 1H), 7,15 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 8,7, 2,5$ Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,13 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,70-2,40 (m, 16H), 2,96 (s, 3H), 2,06-1,98 (m, 2H).

Exemplo 31

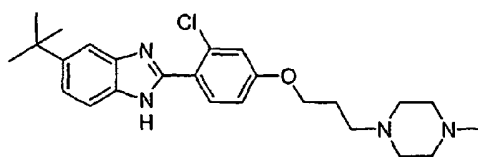


2-{2-Chloro-4-[3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-propoxi]-fenil}-4-metil-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{23}H_{29}ClN_4O$, 412,20; m/z verificado, 413,4 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 7,72-7,69 (m, 1H), 7,50-7,35 (m, 1H), 7,18-7,13 (m, 2H), 7,06-7,03 (m, 2H), 4,14 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,85-2,70 (m, 10H),

2,59 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,02-1,96 (m, 2H), 1,89-1,85 (m, 2H).

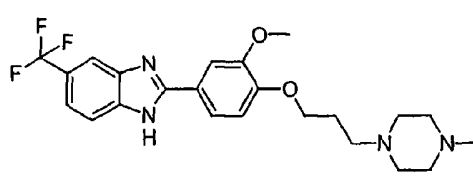
Exemplo 32



5-*terc*-Butil-2-{2-cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{25}H_{33}ClN_4O$, 440,23; m/z verificado, 441,5 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 7,76 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,62-7,53 (m, 2H), 7,38 (dd, $J = 8,6$, 2,0 Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 8,7$, 2,5 Hz, 1H), 4,13 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,80-2,20 (m, 13H), 2,06-1,96 (m, 2H), 1,40 (s, 9H)

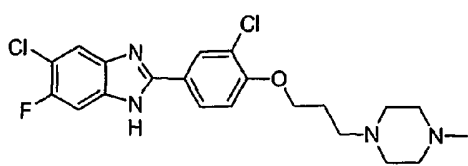
Exemplo 33



2-{3-Metoxi-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-5-trifluorometil-1*H*-benzoimidazole.

HPLC: $R_t = 6,30$. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{23}H_{27}F_3N_4O_2$, 448,21; m/z verificado, 449,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (500 MHz, CD_3OD): 7,93 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,69-7,66 (m, 3H), 7,11 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,16 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,45-3,39 (m, 7H), 3,21-3,18 (m, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,21-2,17 (m, 2H).

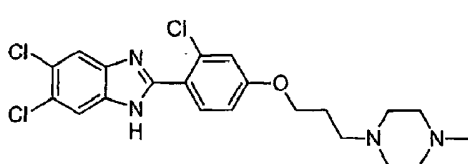
Exemplo 34



5-Cloro-2-{3-cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-6-fluoro-1*H*-benzoimidazole.

HPLC: $R_t = 6,41$. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{21}H_{23}Cl_2FN_4O$, 436,12; m/z verificado, 437,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 7,98 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J = 8,7$, 2,3 Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,19 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,39 (br s, 4H), 3,25-3,20 (m, 4H), 3,09 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,19-2,15 (m, 2H).

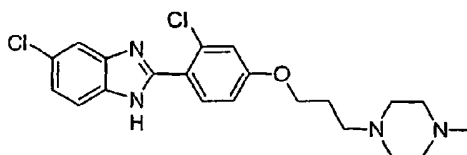
Exemplo 35



5,6-Dicloro-2-{2-cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole.

HPLC: $R_t = 6,64$. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{21}H_{23}Cl_3N_4O$, 452,09; m/z verificado, 453,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 7,74 (s, 2H), 7,60 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 4,00 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,43 (br s, 7H), 3,19 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 3,05-3,04 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,10-2,02 (m, 2H).

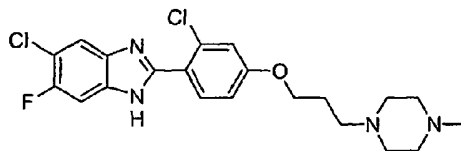
Exemplo 36



5-Cloro-2-{2-cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole.

HPLC: $R_t = 6,09$. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{21}H_{24}Cl_2N_4O$, 418,13; m/z verificado, 419,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (500 MHz, CD_3OD): 7,76 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J = 1,9, 0,4$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J = 8,8, 0,4$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 4,15 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,45 (br s, 4H), 3,34 (br s, 4H), 3,16-3,12 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,18-2,12 (m, 2H).

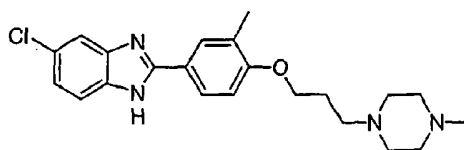
Exemplo 37



5-Cloro-2-{2-cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-6-fluoro-1H-benzoimidazole.

HPLC: $R_t = 6,36$. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{21}H_{23}Cl_2FN_4O$, 436,12; m/z verificado, 437,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 7,78 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 4,14 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,46 (br s, 4H), 3,37 (br s, 3H), 3,22-3,20 (m, 1H), 3,18-3,14 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,19-2,13 (m, 2H).

Exemplo 38

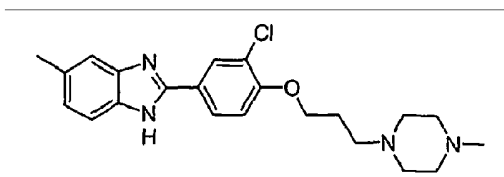


5-Cloro-2-{3-metil-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole.

HPLC: $R_t = 6,20$. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{22}H_{27}ClN_4O$, 398,19; m/z verificado, 399,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (500 MHz, CD_3OD): 7,88 (dd, $J = 8,7, 2,3$ Hz, 1H), 7,83-7,82 (m, 1H), 7,68 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,46

(dd, $J = 8,7, 1,9$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,16 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,24 (br s, 4H), 2,95 (br s, 4H), 2,88-2,85 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,11-2,05 (m, 2H).

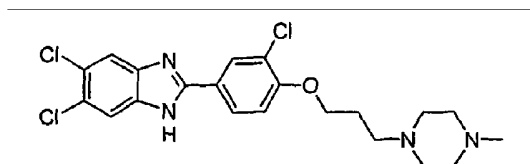
Exemplo 39



2-{3-Cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-5-metil-1*H*-benzoimidazole.

HPLC: $R_t = 5,93$. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{22}H_{27}ClN_4O$, 398,19; m/z verificado, 399,3 $[M+H]^+$. RMN de 1H (500 MHz, CD_3OD): 8,10 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,97 (dd, $J = 8,7, 2,4$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,34 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,24 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,34 (br s, 4H), 3,14 (br s, 4H), 3,02-2,99 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,18-2,12 (m, 2H).

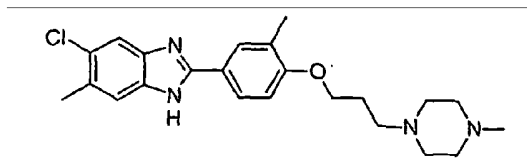
Exemplo 40



5,6-Dicloro-2-{3-cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole.

HPLC: $R_t = 6,69$. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{21}H_{23}Cl_3N_4O$, 452,09; m/z verificado, 453,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 8,08 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,95 (dd, $J = 8,7, 2,3$ Hz, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,26 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,25 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,55 (br s, 8H), 3,36-3,32 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,31-2,25 (m, 2H).

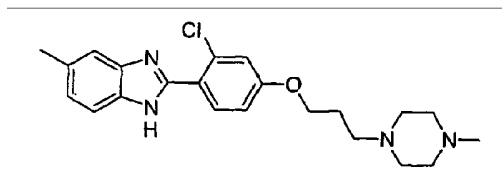
Exemplo 41



5-Cloro-6-metil-2-{3-metil-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole.

HPLC: $R_t = 6,40$. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{23}H_{29}ClN_4O$, 412,20; m/z verificado, 413,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (500 MHz, CD_3OD): 7,87 (dd, $J = 8,6, 2,5$ Hz, 1H), 7,82-7,81 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,14 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,15 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,20 (br s, 4H), 2,85 (br s, 4H), 2,83-2,79 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,08-2,03 (m, 2H).

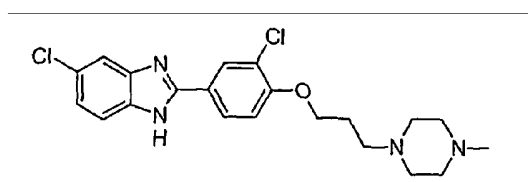
Exemplo 42



2-{2-Chloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-5-metil-1H-benzoimidazole.

HPLC: $R_t = 5,92$. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{22}H_{27}ClN_4O$, 398,19; m/z verificado, 399,3 $[M+H]^+$. RMN de 1H (500 MHz, CD_3OD): 7,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 4,26 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,60 (br s, 4H), 3,51 (br s, 4H), 3,31-3,27 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,31-2,26 (m, 2H).

Exemplo 43

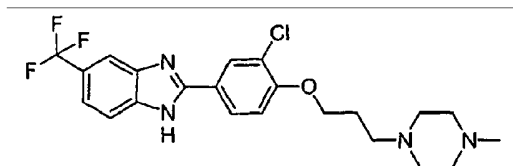


5-Chloro-2-{3-cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole.

HPLC: $R_t = 6,15$. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{21}H_{24}Cl_2N_4O$, 418,13; m/z verificado, 419,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (500 MHz, CD_3OD): 8,07 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,94 (dd, $J = 8,7, 2,3$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H),

7,38 (dd, $J = 8,7, 1,9$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,22 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,42 (br s, 4H), 3,29 (br s, 4H), 3,15-3,10 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,21-2,15 (m, 2H).

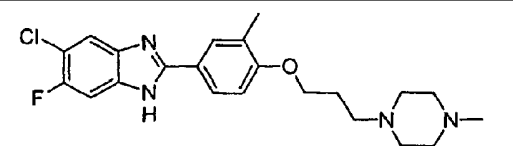
Exemplo 44



2-{3-Cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-5-trifluorometil-1H-benzoimidazole.

HPLC: $R_t = 6,53$. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{22}H_{24}ClF_3N_4O$, 452,16; m/z verificado, 453,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (500 MHz, CD_3OD): 8,12 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,99 (dd, $J = 8,7, 2,3$ Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,22 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,37 (br s, 4H), 3,21 (br s, 4H), 3,08-3,05 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,19-2,14 (m, 2H).

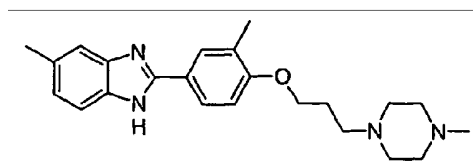
Exemplo 45



5-Cloro-6-fluoro-2-{3-metil-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole.

HPLC: $R_t = 6,34$. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{22}H_{26}ClFN_4O$, 416,18; m/z verificado, 417,1 $[M+H]^+$. RMN de 1H (500 MHz, CD_3OD): 7,85 (dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H), 7,80-7,79 (m, 1H), 7,72 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,14 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,20 (br s, 8H), 2,85-2,81 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,09-2,04 (m, 2H).

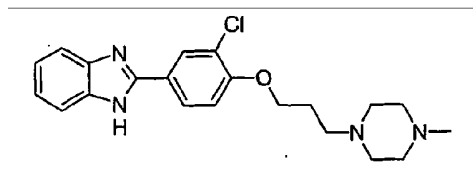
Exemplo 46



5-Metil-2-{3-metil-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole.

HPLC: $R_t = 6,13$. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{23}H_{30}N_4O$, 378,24; m/z verificado, 379,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (500 MHz, CD_3OD): 7,87 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,82-7,81 (m, 1H), 7,54 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,32 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,16 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,29 (br s, 4H), 3,06 (br s, 4H), 2,96-2,93 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,14-2,08 (m, 2H).

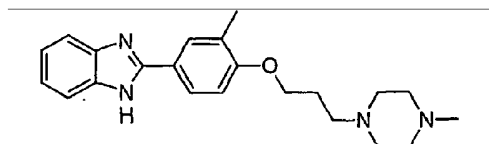
Exemplo 47



2-{3-Cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole.

HPLC: $R_t = 5,70$. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{21}H_{25}ClN_4O$, 384,17; m/z verificado, 385,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (500 MHz, CD_3OD): 8,13 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,00 (dd, $J = 8,7, 2,3$ Hz, 1H), 7,72-7,67 (m, 2H), 7,53-7,48 (m, 2H), 7,33 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,25 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,30 (br s, 4H), 3,06 (br s, 4H), 2,96-2,92 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,15-2,10 (m, 2H).

Exemplo 48

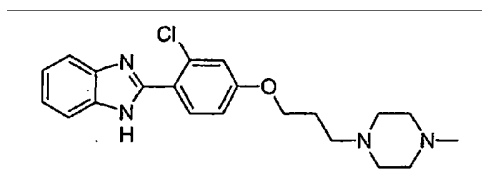


2-{3-Metil-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole.

HPLC: $R_t = 5,89$. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{22}H_{28}N_4O$, 364,23; m/z verificado, 365,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (500 MHz, CD_3OD): 7,90 (dd, $J = 8,5, 2,5$ Hz, 1H), 7,85-7,84 (m, 1H), 7,70-7,66 (m, 2H), 7,52-7,47 (m, 2H), 7,15 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,16 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,23 (br s, 4H), 2,96 (br s, 4H),

2,87-2,84 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,11-2,05 (m, 2H).

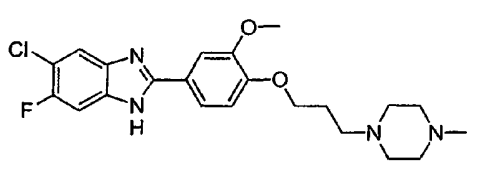
Exemplo 49



2-{2-Chloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole.

HPLC: $R_t = 5,68$. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{21}H_{25}ClN_4O$, 384,17; m/z verificado, 385,3 $[M+H]^+$. RMN de 1H (500 MHz, CD_3OD): 7,78 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,77-7,74 (m, 2H), 7,56-7,53 (m, 2H), 7,27 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,12 (dd, $J = 8,8$, 2,4 Hz, 1H), 4,16 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,44 (br s, 4H), 3,32 (br s, 4H), 3,14-3,11 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,18-2,12 (m, 2H).

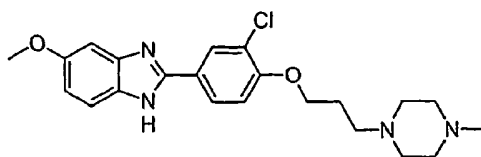
Exemplo 50



5-Chloro-6-fluoro-2-{3-metoxi-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole.

HPLC: $R_t = 6,15$. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{22}H_{26}ClFN_4O_2$, 432,17; m/z verificado, 433,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 7,75-7,73 (m, 1H), 7,61-7,58 (m, 2H), 7,52 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,09-7,07 (m, 1H), 4,16 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,48 (br s, 8H), 3,25-3,22 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,22-2,19 (m, 2H).

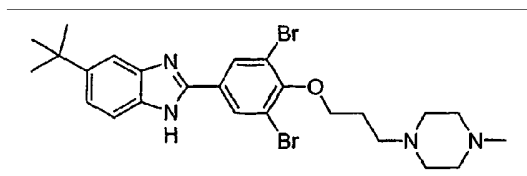
Exemplo 51



2-{3-Cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-5-metoxi-1*H*-benzoimidazole.

HPLC: $R_t = 5,85$. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{22}H_{27}ClN_4O_2$, 414,18; m/z verificado, 415,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 8,08 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,94 (dd, $J = 8,7$, 2,3 Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J = 9,0$, 2,3 Hz, 1H), 4,26 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,52 (br s, 8H), 3,30-3,26 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,29-2,22 (m, 2H).

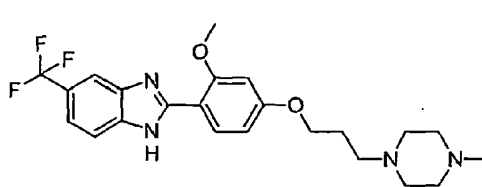
Exemplo 52



5-*terc*-Butil-2-{3,5-dibromo-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole.

HPLC: $R_t = 6,81$. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{25}H_{32}Br_2N_4O$, 562,09; m/z verificado, 563,1 $[M+H]^+$. RMN de 1H (500 MHz, CD_3OD): 8,31 (s, 2H), 7,70-7,62 (m, 3H), 4,17 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,37 (br s, 4H), 3,20 (br s, 4H), 3,18-3,15 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,22-2,16 (m, 2H), 1,34 (s, 9H).

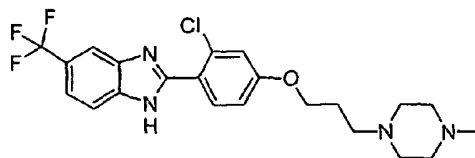
Exemplo 53



2-{2-Metoxi-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-5-trifluorometil-1H-benzoimidazole.

HPLC: $R_t = 6,34$. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{23}H_{27}F_3N_4O_2$, 448,21; m/z verificado, 449,3 $[M+H]^+$. RMN de 1H (500 MHz, CD_3OD): 8,11-8,08 (m, 2H), 7,96 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,89-6,87 (m, 2H), 4,28 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,17 (s, 3H), 3,58 (br s, 4H), 3,49 (br s, 4H), 3,30-3,27 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,31-2,25 (m, 2H).

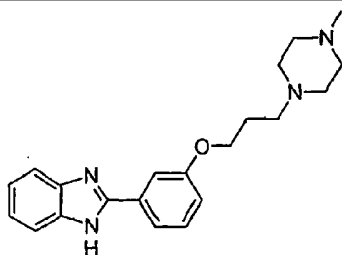
Exemplo 54



2-{2-Cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-5-trifluorometil-1H-benzoimidazole.

HPLC: $R_t = 6,47$. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{22}H_{24}ClF_3N_4O$, 452,16; m/z verificado, 453,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 8,09 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,85-7,80 (m, 2H), 7,29 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 4,20 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,62 (br s, 8H), 3,40-3,36 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,29-2,20 (m, 2H).

Exemplo 55

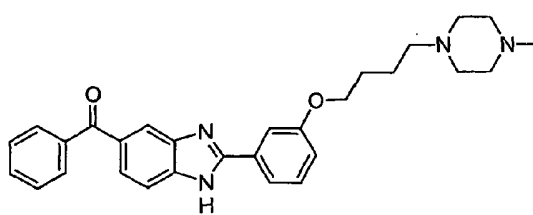


2-{3-[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole.

HPLC: $R_t = 5,51$. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{21}H_{26}N_4O$, 350,21; m/z verificado, 351,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 7,75-7,72 (m, 2H), 7,70-7,60 (m, 2H), 7,54-7,51

(m, 3H), 7,26-7,24 (m, 1H), 4,16 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,35 (br s, 4H), 3,19 (br s, 4H), 3,05-3,01 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,14-2,10 (m, 2H).

Exemplo 56

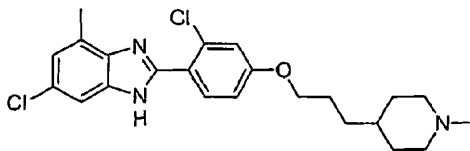


(2-{3-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-butoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol-5-il)-fenil-metanona.

HPLC: $R_t = 6,36$. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{29}H_{32}N_4O_2$, 468,25; m/z verificado, 469,3 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 8,11 (s, 1H), 7,90-7,77 (m, 4H), 7,72-7,65 (m, 3H), 7,58-7,52 (m, 3H), 7,23-7,20 (m, 1H), 4,15 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,57 (br s, 8H), 3,26-3,21 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 1,96-1,93 (m, 4H).

Os seguintes compostos nos Exemplos 57-71 foram preparados de acordo com os processos descritos no Exemplo 2.

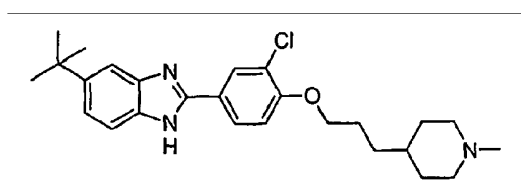
Exemplo 57



6-Cloro-2-{2-cloro-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-4-metil-1*H*-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O$, 431,15; m/z verificado, 432,1 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 7,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,42 (br s, 1H), 7,14 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,07-7,05 (m, 1H), 7,02 (dd, $J = 8,0, 4,0$ Hz, 1H), 4,04 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,95-2,85 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,84-1,75 (m, 4H), 1,46-1,41 (m, 2H), 1,22-1,35 (m, 3H).

Exemplo 58

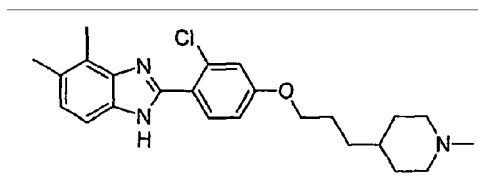


5-*tert*-Butil-2-{3-cloro-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{26}H_{34}ClN_3O$, 439,24; m/z verificado, 440,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 8,10 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,97 (dd, $J = 8,6, 2,2$ Hz, 1H), 7,58 (br s, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,36 (dd, $J = 8,6, 1,7$ Hz, 1H),

7,21 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,14 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,93-2,85 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,11-2,00 (m, 2H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,82-1,74 (m, 2H), 1,52-1,45 (m, 2H), 1,42-1,20 (m, 12H).

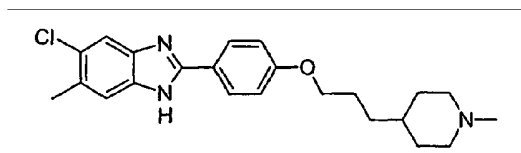
Exemplo 59



2-{2-Cloro-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-4,5-dimetil-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{24}H_{30}ClN_3O$, 411,21; m/z verificado, 412,4 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 7,73-7,63 (m, 1H), 7,31 (br s, 1H), 7,13 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 8,7, 2,5$ Hz, 1H), 4,06 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,93-2,89 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,00-2,15 (m, 2H), 1,86-1,77 (m, 4H), 1,48-1,42 (m, 2H), 1,35-1,24 (m, 3H).

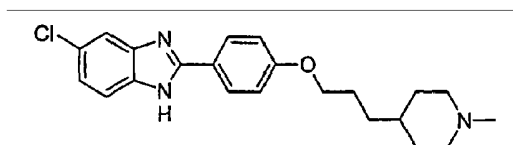
Exemplo 60



5-Cloro-6-metil-2-{4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole.

HPLC: $R_t = 6,84$. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{23}H_{28}ClN_3O$, 397,19; m/z verificado, 398,5 $[M+H]^+$. RMN de 1H (500 MHz, CD_3OD): 7,95 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,12 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 4,05 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,42 (d, $J = 10,4$ Hz, 2H), 2,92-2,86 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,96-1,93 (m, 2H), 1,82-1,77 (m, 2H), 1,60-1,52 (m, 1H), 1,45-1,30 (m, 4H).

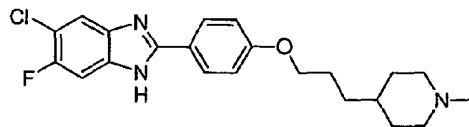
Exemplo 61



5-Cloro-2-{4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxil]-fenil}-1H-benzoimidazole.

HPLC: $R_t = 6,62$. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{22}H_{26}ClN_3O$, 383,18; m/z verificado, 384,5 $[M+H]^+$. RMN de 1H (500 MHz, CD_3OD): 7,96 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,66 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 8,7, 1,9$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 4,05 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,43-3,40 (m, 2H), 2,92-2,86 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,96-1,93 (m, 2H), 1,82-1,76 (m, 2H), 1,60-1,51 (m, 1H), 1,46-1,30 (m, 4H).

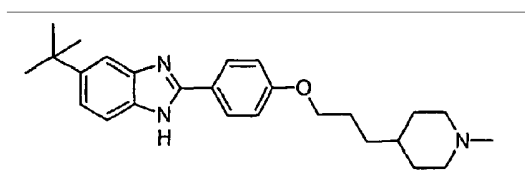
Exemplo 62



5-Cloro-6-fluoro-2-{4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole.

HPLC: $R_t = 6,80$. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{22}H_{25}ClFN_3O$, 401,17; m/z verificado, 402,5 $[M+H]^+$. RMN de 1H (500 MHz, CD_3OD): 7,93 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,71 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 4,03 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,44-3,40 (m, 2H), 2,92-2,86 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,96-1,93 (m, 2H), 1,82-1,76 (m, 2H), 1,60-1,51 (m, 1H), 1,43-1,29 (m, 4H).

Exemplo 63

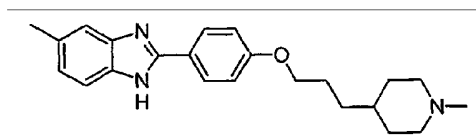


5-*tert*-Butil-2-{4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole.

HPLC: $R_t = 7,16$. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{26}H_{35}N_3O$, 405,28; m/z verificado, 406,6 $[M+H]^+$. RMN de 1H (500 MHz, CD_3OD): 8,09 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,25 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 4,16 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H),

3,58-3,52 (m, 2H), 3,03-2,97 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,06-2,03 (m, 2H), 1,93-1,87 (m, 2H), 1,71-1,63 (m, 1H), 1,57-1,49 (m, 4H), 1,44 (s, 9H).

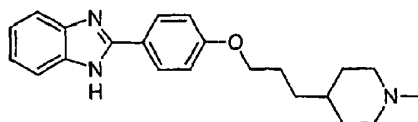
Exemplo 64



5-Metil-2-{4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole.

HPLC: $R_t = 6,53$. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{23}H_{29}N_3O$, 363,23; m/z verificado, 364,5 $[M+H]^+$. RMN de 1H (500 MHz, CD_3OD): 7,96 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,33 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 4,05 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,44-3,41 (m, 2H), 2,92-2,86 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,96-1,92 (m, 2H), 1,82-1,76 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 1H), 1,45-1,33 (m, 4H).

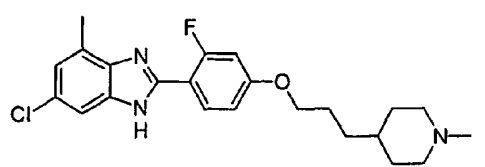
Exemplo 65



2-{4-[3-(1-Metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole.

HPLC: $R_t = 6,28$. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{22}H_{27}N_3O$, 349,22; m/z verificado, 350,5 $[M+H]^+$. RMN de 1H (500 MHz, CD_3OD): 8,00 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,70-7,66 (m, 2H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,15 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 4,06 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,43-3,40 (m, 2H), 2,92-2,85 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,96-1,93 (m, 2H), 1,82-1,77 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 1H), 1,45-1,33 (m, 4H).

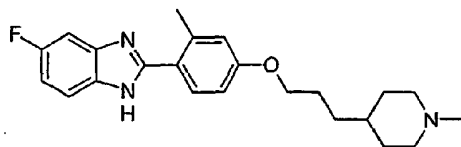
Exemplo 66



6-Cloro-2-{2-fluoro-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-4-metil-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{23}H_{27}ClFN_3O$, 415,18; m/z verificado, 416,3 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 8,02 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,07-7,02 (m, 1H), 6,96-6,85 (m, 2H), 4,06 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,93-2,83 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,07-1,97 (m, 2H), 1,89-1,71 (m, 4H), 1,49-1,40 (m, 2H), 1,38-1,22 (m, 3H).

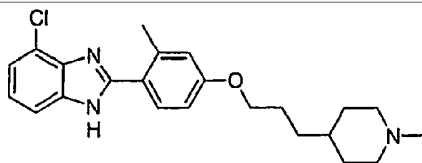
Exemplo 67



5-Fluoro-2-{2-metil-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{23}H_{28}FN_3O$, 381,22; m/z verificado, 382,3 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 7,61-7,52 (m, 2H), 7,29 (dd, $J = 9,1, 2,3$ Hz, 1H), 7,09-7,01 (m, 1H), 6,96-6,86 (m, 2H), 4,04 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,95-2,82 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,08-1,96 (m, 2H), 1,88-1,72 (m, 4H), 1,51-1,40 (m, 2H), 1,38-1,19 (m, 3H).

Exemplo 68

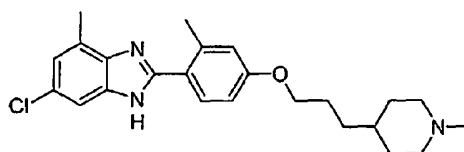


4-Cloro-2-{2-metil-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{23}H_{28}ClN_3O$, 397,19; m/z verificado, 398,3 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 7,56 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,31-7,20 (m, 2H), 6,93 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J = 8,5, 2,5$ Hz,

1H), 4,04 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,94-2,84 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,09-1,97 (m, 2H), 1,89-1,72 (m, 4H), 1,52-1,40 (m, 2H), 1,37-1,21 (m, 3H).

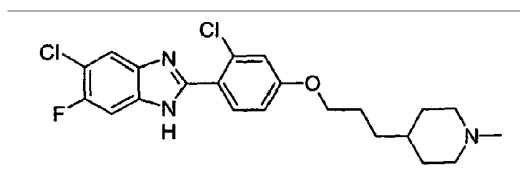
Exemplo 69



6-Cloro-4-metil-2-{2-metil-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{24}H_{30}ClN_3O$, 411,21; m/z verificado, 412,4 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 7,54 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,42 (br s, 1H), 7,09-7,05 (m, 1H), 6,94 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 4,06 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,96-2,86 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,90-1,75 (m, 4H), 1,52-1,43 (m, 2H), 1,38-1,23 (m, 3H).

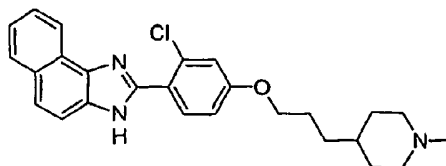
Exemplo 70



5-Cloro-2-{2-cloro-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-6-fluoro-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{22}H_{24}Cl_2FN_3O$, 435,13; m/z verificado, 436,3 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 7,78 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 8,7, 2,5$ Hz, 1H), 4,06 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,93-2,84 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,09-1,96 (m, 2H), 1,87-1,71 (m, 4H), 1,49-1,39 (m, 2H), 1,35-1,22 (m, 3H).

Exemplo 71

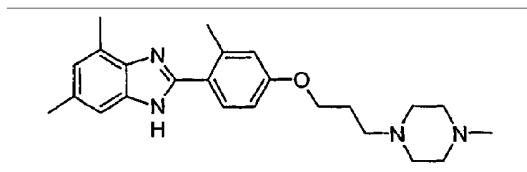


2-{2-Cloro-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-3H-nafto[1,2-d]imidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{26}H_{28}ClN_3O$, 433,19; m/z verificado, 434,3 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 8,52-8,44 (m, 1H), 7,97 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,64-7,57 (m, 1H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,15 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 8,6, 2,5$ Hz, 1H), 4,01 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,89-2,78 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,03-1,90 (m, 2H), 1,83-1,64 (m, 4H), 1,43-1,33 (m, 2H), 1,33-1,18 (m, 3H).

Os seguintes compostos nos Exemplos 72-81 foram preparados de acordo com os processos descritos no Exemplo 1.

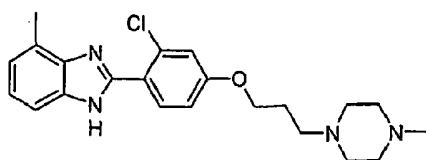
Exemplo 72



4,6-Dimetil-2-{2-metil-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{24}H_{32}N_4O$, 392,26; m/z verificado, 393,3 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 7,51 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,92-6,70 (m, 3H), 4,07 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,72-2,40 (m, 19H), 2,30 (s, 3H), 2,02-1,98 (m, 2H).

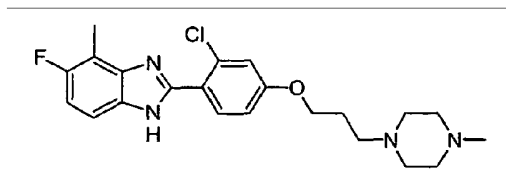
Exemplo 73



2-{2-Cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-4-metil-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{22}H_{27}ClN_4O$, 398,19; m/z verificado, 399,4 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 7,72-7,67 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,18-7,13 (m, 2H), 7,07-7,02 (m, 2H), 4,13 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,80-2,40 (m, 13H), 2,30 (s, 3H), 2,05-1,98 (m, 2H).

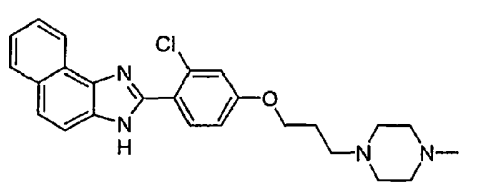
Exemplo 74



2-{2-Chloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-5-fluoro-4-metil-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{22}H_{26}ClFN_4O$, 416,18; m/z verificado, 417,1 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 7,76-7,65 (br s, 1H), 7,47-7,33 (br s, 1H), 7,17 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,07-7,00 (m, 2H), 4,13 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,68-2,40 (m, 13H), 2,32 (s, 3H), 2,08-1,97 (m, 2H).

Exemplo 75

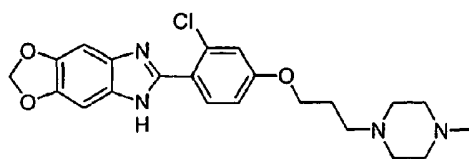


2-{2-Chloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-3H-nafto[1,2-d]imidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{25}H_{27}ClN_4O$, 434,19; m/z verificado, 435,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 8,49 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,74-7,68 (m, 3H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H),

6,90 (dd, $J = 8,7, 2,5$ Hz, 1H), 3,92 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,62-2,30 (m, 10H), 2,22 (s, 3H), 1,89-1,81 (m, 2H).

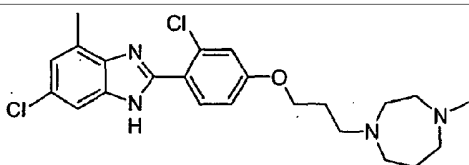
Exemplo 76



6-{2-Cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-5H-[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]imidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{22}H_{25}ClN_4O_3$, 428,16; m/z verificado, 429,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 7,74 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,07-6,97 (m, 3H), 5,98 (s, 2H), 4,11 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,74-2,36 (m, 10H), 2,31 (s, 3H), 2,07-1,96 (m, 2H).

Exemplo 77

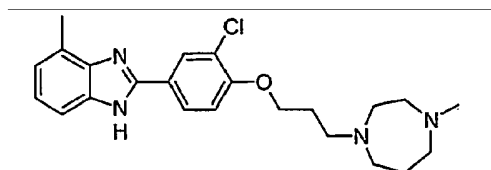


6-Chloro-2-{2-cloro-4-[3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-propoxi]-fenil}-4-metil-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{23}H_{28}Cl_2N_4O$, 446,16; m/z verificado, 447,1 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD):

7,72 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,44 (br s, 1H), 7,18 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,10-7,08 (m, 1H), 7,05 (dd, $J = 8,7, 2,5$ Hz, 1H), 4,14 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,83-2,78 (m, 4H), 2,75-2,69 (m, 6H), 2,60 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,04-1,96 (m, 2H), 1,90-1,84 (m, 2H).

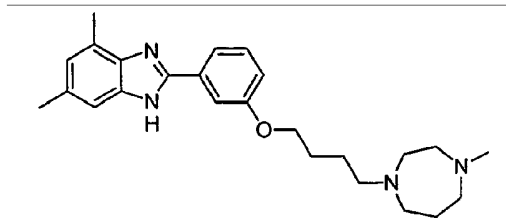
Exemplo 78



2-{3-Cloro-4-[3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-propoxi]-fenil}-4-metil-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{23}H_{29}ClN_4O$, 412,20; m/z verificado, 413,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 8,19 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 8,6, 2,2$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,18-7,11 (m, 1H), 7,04 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,19 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,84-2,66 (m, 10H), 2,62 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,89-1,82 (m, 2H).

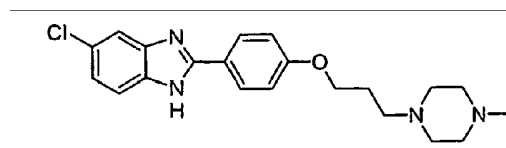
Exemplo 79



4,6-Dimetil-2-{3-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-butoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole.

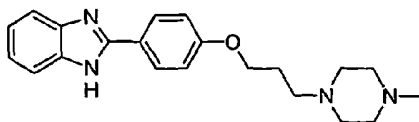
MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{28}H_{34}N_4O$, 406,27; m/z verificado, 407,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 7,75-7,70 (m, 1H), 7,69-7,64 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,46-7,40 (m, 1H), 7,23 (br s, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,90 (br s, 1H), 4,12 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,83-2,75 (m, 4H), 2,73-2,65 (m, 4H), 2,63-2,54 (m, 5H), 2,44 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,89-1,79 (m, 4H), 1,76-1,68 (m, 2H).

Exemplo 80



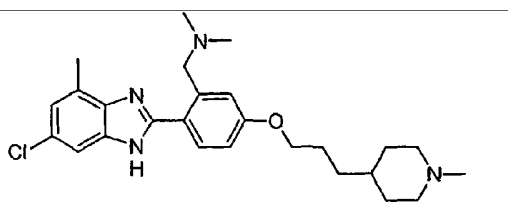
5-Cloro-2-{4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole.

(Referência) Exemplo 81



2-{4-[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole.

Exemplo 82



{2-(6-Chloro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-5-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-benzil}-dimetil-amina.

A. 4-Bromo-3-dimetilaminometil-fenol. O 2-bromo-5-hidroxibenzaldeído (5,0 g, 24,9 mmol, 1,0 equiv) e dimetilamina 2,0 M em THF (31 mL, 62 mmol, 2,5 equiv) foram agitados em dicloroetano (50 mL), à t. a., durante 1,0 h. Foi adicionado triacetoxiboro-hidreto de sódio (15,8 g, 75 mmol, 3,0 equiv) e a mistura foi agitada durante 3,0 h, depois, vertida em NaHCO₃ aquoso saturado. A mistura aquosa foi extraída três vezes com clorofórmio e os extractos combinados foram secos (Na₂SO₄), filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pelo Método 2, para proporcionar 2,12 g (38%) do composto do título. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): 7,36 (dd,

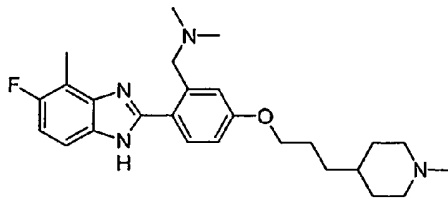
$J = 8,6, 1,8 \text{ Hz, 1H}$), $6,91-6,90 \text{ (m, 1H)}$, $6,67-6,62 \text{ (m, 1H)}$, $3,53 \text{ (d, } J = 1,3 \text{ Hz, 1H)}$, $2,30 \text{ (m, 6H)}$.

B. {2-Bromo-5-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-benzil}-dimetil-amina. A uma solução de 3-(1-metil-piperidin-4-il)-propan-1-ol (989 mg, 6,3 mmol, 1,0 equiv) e cloreto de metanossulfonilo (683 μL , 8,8 mmol, 1,4 equiv) em diclorometano (12 mL) a $0 \text{ }^\circ\text{C}$, foi adicionada trietilamina (1,57 mL, 11,3 mmol, 1,8 equiv). A mistura reaccional que foi deixada aquecer até à, t. a., foi agitada durante 12 h e, depois, vertida em NaHCO_3 aq. saturado. A mistura aquosa foi extraída três vezes com 2-propanol a 10% em clorofórmio e o extracto foi seco (Na_2SO_4), filtrado e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetonitrilo (21 mL) e foram adicionados 4-bromo-3-dimetilaminometil-fenol (1,44 g, 6,3 mmol, 1,0 equiv) e carbonato de cézio (4,1 g, 12,6 mmol, 2,0 equiv). A mistura foi agitada à, t. a., durante 12 h, depois aquecida para $40 \text{ }^\circ\text{C}$ durante 2,0 h, depois, $50 \text{ }^\circ\text{C}$ durante 1,0 h e, finalmente, $65 \text{ }^\circ\text{C}$ durante 1,5 h. A mistura foi vertida em NaHCO_3 aq. saturado e extraída duas vezes com acetato de etilo e uma vez com clorofórmio. Os extractos combinados foram secos (Na_2SO_4), filtrados e concentrados sob pressão reduzida. A purificação pelo Método 2 proporcionou 814 mg (40%) do composto do título. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): $7,45 \text{ (d, } J = 8,8 \text{ Hz, 1H)}$, $7,05 \text{ (d, } J = 3,1 \text{ Hz, 1H)}$, $6,78 \text{ (dd, } J = 8,8, 3,1 \text{ Hz, 1H)}$, $3,98 \text{ (t, } J = 6,4 \text{ Hz, 2H)}$, $3,58 \text{ (s, 2H)}$, $2,93-2,86 \text{ (m, 2H)}$, $2,31 \text{ (s, 6H)}$, $2,29 \text{ (s, 3H)}$, $2,10-1,98 \text{ (m, 2H)}$, $1,86-1,73 \text{ (m, 4H)}$, $1,49-1,22 \text{ (m, 5H)}$.

C. {2-(6-Cloro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-5-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-benzil}-dimetil-amina. A uma solução de {2-bromo-5-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-benzil}-dimetil-amina (801 mg, 2,2 mmol, 1,0 equiv) em THF

(10 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, foi adicionado terc-butil-lítio 1,7 M em pentano (3,83 mL, 6,5 mmol, 3,0 equiv) e a solução foi agitada durante 15 min. A solução foi, depois, aquecida para $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, agitada durante 5 min e, depois, re-aquecida para $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Foi adicionada DMF (1,68 mL, 21,7 mmol, 10,0 equiv) e a mistura foi agitada durante 30 min. Foi adicionada água (1,0 mL) e a mistura foi vertida em NaHCO_3 aq. saturado. A mistura aquosa foi extraída três vezes com acetato de etilo e os extractos combinados foram secos (Na_2SO_4), filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi parcialmente purificado pelo Método 2, para proporcionar 221 mg de uma mistura de 2-dimetilaminometil-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-benzaldeído e vários outros produtos não identificados. O dimetilaminometil-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-benzaldeído em bruto (110 mg) foi dissolvido em DMF e foram adicionados 5-cloro-3-metilbenzeno-1,2-diamina (54 mg, 0,34 mmol) e $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (85 mg, 0,45 mmol). A mistura foi aquecida para $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ e agitada durante 3 h. A mistura reaccional foi purificada pelo Método 2, para proporcionar 15,2 mg do composto do título. MS (electrovaporização): massa calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{ClN}_4\text{O}$, 454,25; m/z verificado, 455,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): 8,07 (d, $J = 8,6\text{ Hz}$, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,07-6,97 (m, 3H), 4,04 (t, $J = 6,4\text{ Hz}$, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,93-2,82 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,43 (s, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,06-1,93 (m, 2H), 1,87-1,70 (m, 4H), 1,49-1,40 (m, 2H), 1,36-1,21 (m, 3H).

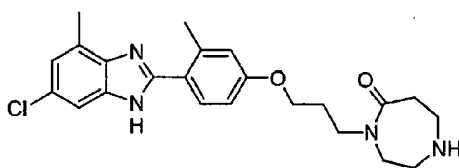
Exemplo 83



{2-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-5-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-benzil}-dimetil-amina.

O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 77. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{26}H_{35}FN_4O$, 438,28; m/z verificado, 439,5 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 8,06 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,43-7,40 (m, 1H), 7,06 (dd, $J = 8,6$, 2,6 Hz, 1H), 7,03-6,95 (m, 2H), 4,06 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,89-2,86 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,44 (s, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,07-1,96 (m, 2H), 1,89-1,72 (m, 4H), 1,51-1,41 (m, 2H), 1,39-1,22 (m, 3H).

Exemplo 84



4-{3-[4-(6-Cloro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-metil-fenoxy]-propil}-[1,4]diazepan-5-ona.

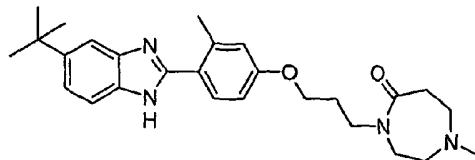
A. 4-(3-Iodo-propoxi)-2-metil-benzaldeído. O 1-bromo-3-cloropropano (5,03 g, 32,0 mmol, 1,0 equiv) foi adicionado a uma

solução de 2-metil-4-hidroxibenzaldeído (4,35 g, 32,0 mmol, 1,0 equiv) e K_2CO_3 (8,8 g, 64,0 mmol, 2,0 equiv) em acetonitrilo (75 mL). A mistura foi aquecida a 65 °C durante 16 h, depois, arrefecida até à t. a. e filtrada através de terra de diatomáceas. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, 10% de acetato de etilo em hexanos) para proporcionar 5,58 g (82%) de 4-(3-cloro-propoxi)-2-metil-benzaldeído. A uma solução em refluxo de 4-(3-cloro-propoxi)-2-metil-benzaldeído em acetona (100 mL), foi adicionado, em porções, KI (58 g) durante 3 dias. A mistura foi arrefecida até à t. a. e foi adicionada água. A mistura aquosa foi extraída três vezes com acetato de etilo e os extractos combinados foram secos (Na_2SO_4), filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, 5% de acetato de etilo em hexanos) para proporcionar 6,13 g (77%) do composto do título. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 10,1 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 8,6, 2,5$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,11 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,36 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,29 (m, 2H).

B. 4-{3-[4-(6-Cloro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-metil-fenoxi]-propil}-[1,4]diazepan-5-ona. A uma solução sob agitação de éster terc-butílico do ácido 5-oxo-[1,4]diazepane-1-carboxílico (3,0 g, 14,0 mmol, 1,0 equiv) em DMF (45 mL) à t. a., foi adicionado hidreto de sódio a 60% (560 mg, 14,0 mmol, 1,0 equiv). Após agitação durante 30 min, foi adicionado 4-(3-iodo-propoxi)-2-metil-benzaldeído (4,26 g, 14,0 mmol, 1,0 equiv) como uma solução em DMF (5 mL). A mistura foi agitada durante 16 h e, depois, vertida em água e extraída com acetato de etilo. Os extractos combinados foram secos (Na_2SO_4), filtrados e concentrados. O resíduo foi parcialmente purificado por

cromatografia em coluna (sílica gel, 5-50% de acetato de etilo em hexanos) para proporcionar éster terc-butílico do ácido 4-[3-(4-formil-3-metil-fenoxi)-propil]-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxílico, como uma mistura com vários produtos não identificados. Esta mistura impura (200 mg), 5-cloro-3-metilbenzene-1,2-diamina (80,1 mg) e Na₂S₂O₅ (97 mg) foram agitados em DMF (1,0 mL), a 90 °C, durante 3 h. Após arrefecimento até à t. a., a mistura reaccional carregada em sílica gel e foi purificada pelo Método 2, para proporcionar éster terc-butílico do ácido 4-{3-[4-(6-cloro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-metil-fenoxi]-propil}-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxílico, como uma mistura com vários produtos não identificados. Esta mistura foi dissolvida em diclorometano (1,0 mL) e TFA (1,0 mL) e agitada à t. a. durante 1 h. A mistura reaccional foi carregada em sílica gel e purificada pelo Método 2, para proporcionar 91,0 mg (42%) do composto do título. MS (electrovaporização): massa calculada para C₂₃H₂₇ClN₄O₂, 426,18; m/z verificado, 427,4 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): 7,55 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,42 (br s, 1H), 7,09-7,06 (m, 1H), 6,97 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,93 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 4,10 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,67-3,56 (m, 4H), 2,98-2,89 (m, 4H), 2,72-2,66 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,12-2,01 (m, 2H).

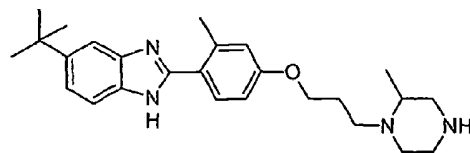
Exemplo 85



4-{3-[4-(5-terc-Butil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-metil-fenoxi]-propil}-1-metil-[1,4]diazepan-5-ona.

A 4-{3-[4-(6-cloro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-metil-fenoxi]-propil}-[1,4]diazepan-5-ona (95 mg, 0,22 mmol, 1,0 equiv) e formaldeído aq. a 37% (35 μ L, 0,44 mmol, 2,0 equiv) foram agitados em dicloroetano, à t. a., durante 1,0 h. Foi adicionado triacetoxiboro-hidreto de sódio (139 mg, 0,66 mmol, 3,0 equiv) e a mistura foi agitada durante 1,0 h, depois, vertida em NaHCO₃ aquoso saturado. A mistura aquosa foi extraída três vezes com acetato de etilo e os extractos combinados foram secos (Na₂SO₄), filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado pelo Método 2, para proporcionar 34 mg (35%) do composto do título. MS (electrovaporização): massa calculada para C₂₇H₃₆N₄O₂, 448,28; m/z verificado, 449,4 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): 7,62 (br s, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 4,09 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,65-3,59 (m, 4H), 2,73-2,59 (m, 6H), 2,52 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,11-2,02 (m, 2H). 1,43 (s, 9H).

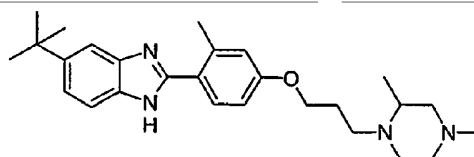
Exemplo 86



5-terc-Butil-2-{2-metil-4-[3-(2-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole.

O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 84, substituindo o éster terc-butílico do ácido 3-metil-piperazina-1-carboxílico por éster terc-butílico do ácido 5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxílico. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{26}H_{36}N_4O$, 420,29; m/z verificado, 421,5 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 7,66-7,49 (m, 3H), 7,38 (dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J = 8,4, 2,5$ Hz, 1H), 4,12 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,10-2,82 (m, 5H), 2,60-2,32 (m, 7H), 2,09-1,89 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,10 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H).

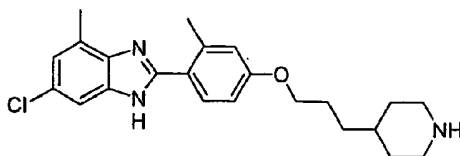
Exemplo 87



5-terc-Butil-2-{2-metil-4-[3-(2-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole.

O composto do título foi preparado a partir de 5-terc-butil-2-{2-metil-4-[3-(2-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole, de acordo com o método descrito no Exemplo 85. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{27}H_{38}N_4O$, 434,30; m/z verificado, 435,5 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 7,69-7,47 (m, 3H), 7,38 (dd, $J = 8,6, 1,9$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 4,11 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,10-2,94 (m, 2H), 2,84-2,70 (m, 2H), 2,56-2,39 (m, 6H), 2,31-2,19 (m, 4H), 2,09-1,88 (m, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,12 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H).

Exemplo 88

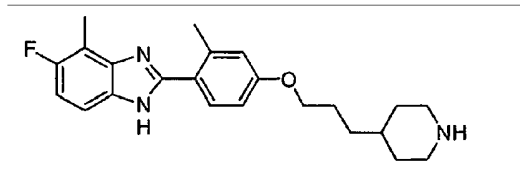


6-Cloro-4-metil-2-[2-metil-4-(3-piperidin-4-il-propoxi)-fenil]-1H-benzoimidazole.

A uma solução de éster terc-butílico do ácido (3-hidroxi-propil)-piperidina-1-carboxílico (4,00 g, 16,4 mmol, 1,0 equiv) e trietilamina (3,40 mL, 24,6 mmol, 1,5 equiv) em diclorometano a 0 °C, foi adicionado cloreto de metanossulfonilo (1,53 mL, 19,7 mmol, 1,2 equiv). A solução foi aquecida até à t. a. e agitada durante 1,0 h, depois, vertida em $NaHCO_3$ sat. aq.. A mistura aquosa foi extraída três vezes com clorofórmio e os extractos combinados foram secos (Na_2SO_4), filtrados e concentrados. O resíduo foi submetido a cromatografia em coluna (sílica gel, 10% de metanol em diclorometano). O éster

terc-butílico do ácido 4-(3-metanossulfoniloxi-propil)-piperidina-1-carboxílico parcialmente purificado (500 mg, 1,56 mmol, 1,0 equiv) foi agitado com 4-hidroxi-2-metil-benzaldeído (212 mg, 1,56 mmol, 1,0 equiv) e carbonato de céσιο (1,01 g, 3,12 mmol, 2,0 equiv) em acetonitrilo à t. a. durante 4 dias. A mistura foi filtrada através de terra de diatomáceas e o filtrado foi concentrado. O material em bruto foi parcialmente purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, 25% de acetato de etilo em hexanos). O éster terc-butílico do ácido 4-[3-(4-formil-3-metil-fenoxi)-propil]-piperidina-1-carboxílico (146 mg, 0,41 mmol, 1,0 equiv), 5-cloro-3-metilbenzeno-1,2-diamina (63 mg, 0,41 mmol, 1,0 equiv) e Na₂S₂O₅ (100 mg, 0,53 mmol, 1,3 equiv) foram agitados a 90 °C em DMF, durante 2,5 h. A mistura foi arrefecida até à t. a. e foi adicionada água (75 mL), provocando a formação de um precipitado castanho claro. O éster terc-butílico do ácido 4-{3-[4-(6-cloro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-metil-fenoxi]-propil}-piperidina-1-carboxílico sólido foi recolhido por filtração, dissolvido numa solução de diclorometano (2,0 mL) e ácido trifluoroacético (1,0 mL) e agitado, à t. a., durante 1,5 h. A mistura reaccional foi carregada directamente em sílica gel e purificada de acordo com o Método 2, que proporcionou 52,1 mg do composto do título. MS (electrovaporização): massa calculada para C₂₃H₂₈ClN₃O, 397,19; m/z verificado, 398,3 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (br s, 1H), 7,10-7,07 (m, 1H), 6,96-6,95 (m, 1H), 6,91 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 4,09 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,45-3,39 (m, 2H), 3,06-2,96 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,07-1,99 (m, 2H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,76-1,64 (m, 1H), 1,59-1,50 (m, 2H), 1,48-1,36 (m, 2H).

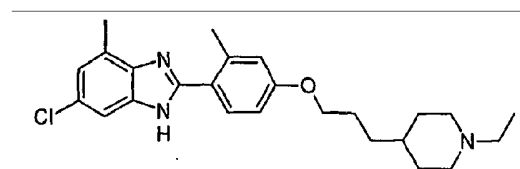
Exemplo 89



5-Fluoro-4-metil-2-[2-metil-4-(3-piperidin-4-il-propoxi)-fenil]-1H-benzoimidazole.

O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 88. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{23}H_{28}FN_3O$, 381,22; m/z verificado, 382,4 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 7,56 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,09-7,02 (m, 1H), 6,96 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J = 8,4, 2,5$ Hz, 1H), 4,09 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,44-3,36 (m, 2H), 3,06-2,95 (m, 2H), 2,52 (d, $J = 1,6$ Hz, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,94-1,83 (m, 2H), 1,77-1,65 (m, 1H), 1,59-1,50 (m, 2H), 1,48-1,35 (m, 2H).

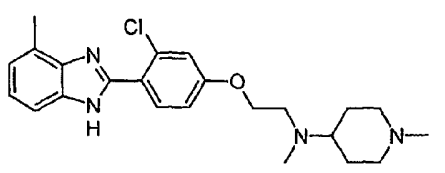
Exemplo 90



6-Cloro-2-{4-[3-(1-etil-piperidin-4-il)-propoxi]-2-metil-fenil}-4-metil-1H-benzoimidazole.

O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 85, substituindo o acetaldeído por formaldeído aq. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{25}H_{32}ClN_3O$, 425,22; m/z verificado, 426,4 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 7,53 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,41 (br s, 1H), 7,09-7,04 (m, 1H), 6,93 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,89 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 4,04 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,05-2,94 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,45 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,05-1,94 (m, 2H), 1,89-1,74 (m, 4H), 1,50-1,21 (m, 5H), 1,13 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Exemplo 91



{2-[3-Cloro-4-(4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenoxi]-etil}-metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amina.

A. 4-(2-Bromo-etoxi)-2-cloro-benzaldeído. O 1,2-dibromoetano (5,5 mL, 64,0 mmol, 5,0 equiv) foi adicionado a uma mistura de 2-cloro-4-hidroxibenzaldeído (2,0 g, 12,8 mmol, 1,0 equiv) e K_2CO_3 (4,0 g, 29,0 mmol, 2,25 equiv) em acetonitrilo (13 mL). A mistura foi aquecida a refluxo, durante 16 h, arrefecida até à t. a. e filtrada através de terra de diatomáceas. O filtrado foi concentrado para proporcionar o produto em bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, 5% de acetato de etilo em hexanos) para proporcionar 2,28 g (72%) do composto do título. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 10,3 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H),

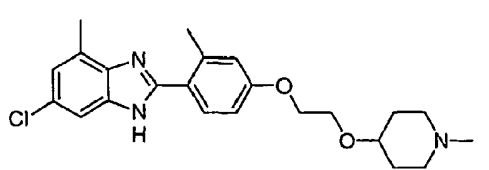
7,06 (ddd, $J = 8,8, 2,5, 0,7$ Hz, 1H), 4,48-4,42 (m, 2H), 3,78-3,74 (m, 2H).

B. 2-Cloro-4-{2-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-etoxi}-benzaldeído. A uma solução de 4-(2-bromo-etoxi)-2-cloro-benzaldeído (1,24 g, 5,0 mmol, 1,0 equiv) e metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amina (1,28 g, 10,0 mmol, 2,0 equiv) em 1-butanol, foi adicionado K_2CO_3 (2,10 g, 15 mmol, 3,0 equiv) e a solução foi aquecida para 90 °C. Após agitação durante 16 h, a mistura foi vertida em água e extraída duas vezes com acetato de etilo. Os extractos combinados foram secos (Na_2SO_4), filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado pelo Método 2, para proporcionar 467 mg (30%) do composto do título. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 10,3 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 4,21 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,00-2,88 (m, 4H), 2,57-2,47 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,11-2,01 (m, 2H), 1,91-1,82 (m, 2H), 1,68-1,58 (m, 2H).

C. {2-[3-Cloro-4-(4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenoxi]-etil}-metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amina. Este composto foi preparado pelo método descrito no Processo Geral 3, utilizando 2-cloro-4-{2-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-etoxi}-benzaldeído (62,2 mg, 0,20 mmol, 1,0 equiv), 3-metil-benzeno-1,2-diamina (26 mg, 0,20 mmol, 1,0 equiv) e $Na_2S_2O_5$ (50 mg, 0,26 mmol, 1,3 equiv). A purificação pelo Método 2 proporcionou 29 mg (35%) do composto do título. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{23}H_{29}ClN_4O$, 412,20; m/z verificado, 413,4 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 7,73 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,49-7,40 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 2H), 7,11-7,04 (m, 2H), 4,18 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,00-2,92 (m, 4H), 2,62 (s, 3H),

2,56-2,48 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,11-1,99 (m, 2H), 1,92-1,81 (m, 2H), 1,70-1,55 (m, 2H).

Exemplo 92



6-Cloro-4-metil-2-{2-metil-4-[2-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-etoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole.

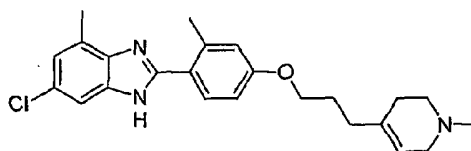
A. Tolueno-4-sulfonato de 4-[2-(4-formil-3-metil-fenoxi)-etoxi]-1-metil-piperidínio. A uma solução de 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decano (1,0 g, 7,0 mmol, 1,0 equiv) em tolueno (20 mL) a 0 °C, foi adicionado hidreto de diisobutilalumínio 1,0 M em hexano (20 mL, 20 mmol, 2,9 equiv). A solução foi aquecida para 80 °C e agitada durante 12 h. Foi adicionado metanol (20 mL), tartarato de sódio e potássio saturado aquoso (20 mL) e 10% de 2-propanol em clorofórmio (100 mL) e a mistura foi agitada durante 30 min. A camada de clorofórmio foi separada e a mistura aquosa foi extraída cinco vezes com 10% de 2-propanol em clorofórmio (25 mL). Os extractos combinados foram secos (Na₂SO₄), filtrados e concentrados para proporcionar o 2-(piperidin-4-iloxi)-etanol em bruto como um sólido branco. O sólido foi dissolvido em dicloroetano (20 mL) e foi adicionado formaldeído aq. a 37% (0,60 mL, 6,9 mmol). Após agitação durante 30 min, foi adicionado triacetoxiboro-hidreto de sódio (2,04 g, 9,6 mmol) e a mistura foi agitada durante 1,5 h. A mistura reaccional foi diluída com NaHCO₃ aquoso saturado (20 mL) e

extraída seis vezes com 10% de 2-propanol em clorofórmio (80 mL). Os extractos combinados foram secos (Na_2SO_4), filtrados e concentrados para proporcionar o 2-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-etanol. O resíduo foi dissolvido em diclorometano, arrefecido para 0 °C e foram adicionados piridina (463 μL , 5,7 mmol) e cloreto de p-toluenossulfonilo (1,1 g, 5,7 mmol). A solução foi aquecida até à t. a. e agitada durante 16 h. A mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi parcialmente purificado pelo Método 2. O material resultante, éster 2-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-etílico do ácido tolueno-4-sulfónico, foi adicionado a uma mistura de 4-hidroxi-2-metil-benzaldeído (275 mg, 2,0 mmol) e K_2CO_3 (699 mg, 5,1 mmol) em DMF. A mistura foi aquecida para 100 °C e agitada durante 16 h. Após arrefecimento até à t. a., a mistura foi vertida em água e extraída três vezes com acetato de etilo. Os extractos combinados foram secos (Na_2SO_4), filtrados e concentrados. O produto em bruto foi purificado pelo Método 2, para proporcionar 409 mg do composto do título. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): 10,10 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,26 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 6,96 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,27-4,22 (m, 2H), 3,90-3,85 (m, 2H), 3,75-3,65 (m, 1H), 3,19-3,07 (m, 2H), 3,03-2,86 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,07-1,83 (m, 4H).

B. 6-Cloro-4-metil-2-{2-metil-4-[2-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-etoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole. Este composto foi preparado pelo método descrito no Processo Geral 3, utilizando tolueno-4-sulfonato de 4-[2-(4-formil-3-metil-fenoxi)-etoxi]-1-metil-piperidínio (47,5 mg, 0,11 mmol, 1,0 equiv), 5-cloro-3-metil-benzeno-1,2-diamina (27 mg, 0,17 mmol, 1,6 equiv) e $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (42 mg, 0,22 mmol, 2,1 equiv). A purificação pelo Método 2

proporcionou 20 mg (46%) do composto do título. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{23}H_{28}ClN_3O_2$, 413,19; m/z verificado, 414,3 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 7,55 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,42 (br s, 1H), 7,08-7,05 (m, 1H), 6,98 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,93 (dd, $J = 8,5, 2,5$ Hz, 1H), 4,21-4,17 (m, 2H), 3,88-3,83 (m, 2H), 3,57-3,47 (m, 1H), 2,81-2,67 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,33-2,20 (m, 5H), 2,02-1,90 (m, 2H), 1,76-1,60 (m, 2H).

Exemplo 93



6-Cloro-4-metil-2-{2-metil-4-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole.

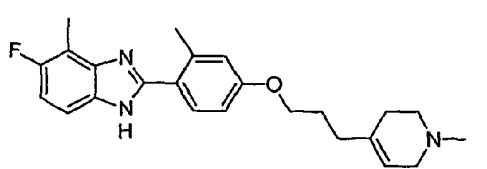
A. 3-(1-Metil-1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-propan-1-ol. A uma solução de iodeto de 4-(3-hidroxi-propil)-1-metil-piridínio (28 g, 100,4 mmol, 1,0 equiv) em etanol (200 mL) a 0 °C, foi adicionado boro-hidreto de sódio (5,7 g, 151 mmol, 1,5 equiv). A mistura reaccional que foi deixada aquecer até à t. a., foi agitada durante 30 min e, depois, vertida em água. A solução aquosa foi extraída com acetato de etilo e o extracto foi seco (Na_2SO_4), filtrado e concentrado para proporcionar 15,2 g (97%) do composto do título. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 5,46-5,41 (m, 1H), 3,56 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,98-2,91 (m, 2H), 2,60 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,21-2,14 (m, 2H), 2,12-2,04 (m, 2H), 1,71-1,62 (m, 2H).

B. 2-Metil-4-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-propoxi]-benzaldeído. A uma solução de 3-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-propan-1-ol (2,24 g, 14,5 mmol, 1,0 equiv) e piridina (1,64 mL, 20,2 mmol, 1,4 equiv) em diclorometano (50 mL) a 0 °C, foi adicionado cloreto de p-toluenossulfonilo (3,85 g, 20,2 mmol, 1,4 equiv). A mistura reaccional que foi deixada aquecer até à t. a., foi agitada durante 12 h e depois vertida em água. A mistura aquosa foi extraída com diclorometano e o extracto foi seco (Na₂SO₄), filtrado e concentrado. O resíduo foi submetido a cromatografia em coluna em sílica gel (10% de metanol em diclorometano) e o óleo resultante foi adicionado a uma mistura de 4-hidroxi-2-metil-benzaldeído (639 mg, 4,69 mmol) e K₂CO₃ (1,62 g, 11,7 mmol) em DMF e aquecido para 100 °C. Após agitação durante 16 h, a mistura foi deixada arrefecer até à t. a. e filtrada através de uma almofada de terra de diatomáceas. A terra de diatomáceas foi enxaguada com acetato de etilo e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado pelo Método 2, para proporcionar 356 mg (9%) do composto do título. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): 10,1 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 5,49-5,43 (m, 1H), 4,09 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,97-2,91 (m, 2H), 2,65-2,57 (m, 5H), 2,35 (s, 3H), 2,25-2,16 (m, 4H), 1,99-1,88 (m, 2H).

C. 6-Cloro-4-metil-2-{2-metil-4-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole. Este composto foi preparado pelo método descrito no Processo Geral 3, utilizando 2-metil-4-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-propoxi]-benzaldeído (50 mg, 0,18 mmol, 1,0 equiv), 5-cloro-3-metil-benzeno-1,2-diamina (29 mg, 0,18 mmol, 1,0 equiv) e Na₂S₂O₅ (45,2 mg, 0,24 mmol, 1,3 equiv). A purificação pelo

Método 2 proporcionou 15,7 mg (21%) do composto do título. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{24}H_{28}ClN_3O$, 409,19; m/z verificado, 410,4 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 7,53 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,41 (br s, 1H), 7,08-7,04 (m, 1H), 6,93 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,89 (dd, $J = 8,5, 2,5$ Hz, 1H), 5,49-5,44 (m, 1H), 4,04 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,96-2,91 (m, 2H), 2,64-2,56 (m, 5H), 2,49 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,28-2,16 (m, 4H), 1,96-1,88 (m, 2H).

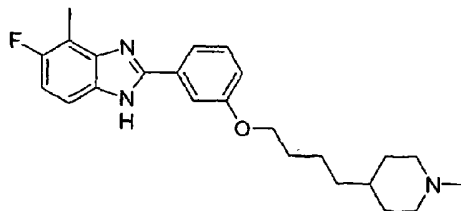
Exemplo 94



5-Fluoro-4-metil-2-{2-metil-4-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole.

O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 93. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{24}H_{28}FN_3O$, 393,22; m/z verificado, 394,4 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 7,54 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,39 (br s, 1H), 7,05-6,95 (m, 1H), 6,94 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J = 8,5, 2,5$ Hz, 1H), 5,50-5,46 (m, 1H), 4,06 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,99-2,94 (m, 2H), 2,65-2,59 (m, 2H), 2,53-2,47 (m, 6H), 2,36 (s, 3H), 2,27-2,18 (m, 4H), 1,98-1,90 (m, 2H).

Exemplo 95



6-Fluoro-7-metil-2-{3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole.

A. 3-[4-(1-Metil-piperidin-4-il)-butoxi]-benzonitrilo. O 4-(1-metil-piperidin-4-il)-butan-1-ol (0,747 g, 4,37 mmol, 1,0 equiv), 3-hidroxi-benzonitrilo (0,52 g, 4,37 mmol, 1,0 equiv) e trifenilfosfina em suporte polimérico (2,3 g, 8,73 mmol, 2,0 equiv) foram suspensos em THF (40 mL). A mistura foi agitada sob N₂ e arrefecidos para 0 °C. Foi adicionado, gota a gota, azodicarboxilato de diisopropilo (1,72 mL, 8,73 mmol, 2,0 equiv), via seringa. Após 6 h, a mistura foi filtrada e concentrada. O óleo em bruto resultante foi purificado pelo Método 2, para proporcionar 0,84 g (71%) do composto do título. MS (electrovaporização): massa calculada para C₁₇H₂₄N₂O, 272,19; m/z verificado, 273,4 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): 7,38-7,33 (m, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 2H), 3,96 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,88-2,80 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,94-1,84 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,72-1,64 (m, 2H), 1,52-1,42 (m, 2H), 1,34-1,17 (m, 5H).

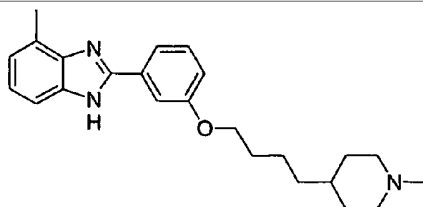
B. 3-[4-(1-Metil-piperidin-4-il)-butoxi]-benzaldeído. A uma solução sob agitação de 3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-benzonitrilo (0,84 g, 3,09 mmol, 1,0 equiv) em tolueno (5,0 mL) a 0 °C, foi adicionado hidreto de diisobutilalumínio 1,5 M em

tolueno (4,63 mL, 4,63 mmol, 1,5 equiv). Após 3 h, foi adicionado, gota a gota, metanol (9,0 mL) e H₂SO₄ 1,0 M (10 mL). Após agitação durante 30 min, foi adicionado NaOH 1,0 M (10 mL), seguido por tartarato de potássio e sódio aq. saturado (40 mL) e diclorometano (100 mL). A solução foi extraída três vezes com clorofórmio (50 mL) e os extractos combinados foram lavados com solução salina saturada, secos (Na₂SO₄), filtrados e concentrados. O óleo em bruto foi purificado pelo Método 2, para proporcionar 0,56 g (66%) do composto do título. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): 9,97 (s, 1H), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,39-7,37 (m, 1H), 7,19-7,15 (m, 1H), 4,02 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,86-2,80 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,83-1,75 (m, 2H), 1,73-1,63 (m, 2H), 1,54-1,44 (m, 2H), 1,34-1,18 (m, 5H).

C. 6-Fluoro-7-metil-2-{3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole. Este composto foi preparado pelo método descrito no Processo Geral 3, utilizando 3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-benzaldeído (20 mg, 0,07 mmol, 1,0 equiv), 4-fluoro-3-metil-benzeno-1,2-diamina (12 mg, 0,09 mmol, 1,0 equiv) e Na₂S₂O₅ (18 mg, 0,10 mmol, 1,3 equiv). A purificação pelo Método 2 proporcionou 28,7 mg (54%) do composto do título. MS (electrovaporização): massa calculada para C₂₄H₃₀FN₃O, 395,24; m/z verificado, 396,4 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): 7,72-7,62 (m, 2H), 7,47-7,32 (m, 2H), 7,08-6,94 (m, 2H), 4,07 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,04-1,92 (m, 2H), 1,85-1,66 (m, 4H), 1,59-1,47 (m, 2H), 1,39-1,17 (m, 5H).

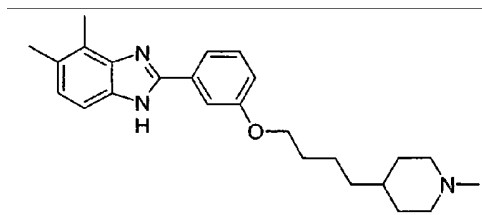
Os seguintes compostos nos Exemplos 96-101, foram preparados de acordo com os processos descritos no Exemplo 95.

Exemplo 96



7-Metil-2-{3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{24}H_{31}N_3O$, 377,25; m/z verificado, 378,4 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 7,86-7,71 (m, 2H), 7,44 (br s, 1H), 7,29-7,22 (m, 1H), 7,26-7,09 (m, 1H), 7,02 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,89 (dd, $J = 8,2, 1,8$ Hz, 1H), 3,59 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,52 (br s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,89 (m, 2H), 1,63-1,47 (m, 4H), 1,28-1,07 (m, 7H).

Exemplo 97

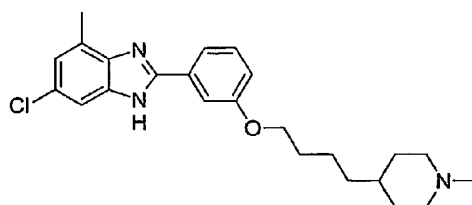


6,7-Dimetil-2-{3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{25}H_{33}N_3O$, 391,56; m/z verificado, 392,5 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 7,73-7,61 (m, 2H), 7,46-7,36 (m, 1H), 7,36-7,25 (m, 1H), 7,09-6,98 (m, 2H), 4,08 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,93-2,82 (m, 2H),

2,53 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,08-1,97 (m, 2H), 1,86-1,68 (m, 4H), 1,60-1,47 (m, 2H), 1,39-1,17 (m, 5H).

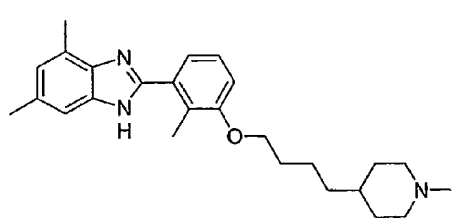
Exemplo 98



5-Cloro-7-metil-2-{3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{24}H_{30}ClN_3O$, 411,21; m/z verificado, 412,4 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 7,73-7,62 (m, 2H), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,09-7,02 (m, 2H), 4,09 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,91-2,81 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,05-1,93 (m, 2H), 1,87-1,67 (m, 4H), 1,60-1,48 (m, 2H), 1,39-1,18 (m, 5H).

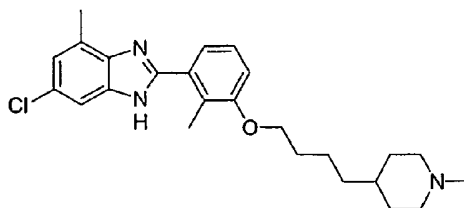
Exemplo 99



5,7-Dimetil-2-{2-metil-3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{26}H_{35}N_3O$, 405,28; m/z verificado, 406,4 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 7,30-7,23 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 7,07-7,01 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,04 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,89-2,80 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,04-1,91 (m, 2H), 1,88-1,77 (m, 2H), 1,77-1,68 (m, 2H), 1,61-1,49 (m, 2H), 1,40-1,17 (m, 5H).

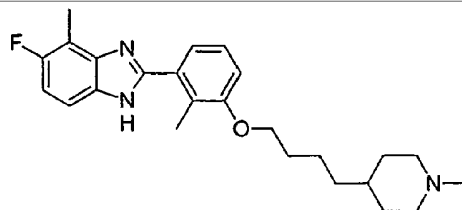
Exemplo 100



5-Cloro-7-metil-2-{2-metil-3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{25}H_{32}ClN_3O$, 425,22; m/z verificado, 426,4 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 7,40 (s, 1H), 7,33-7,24 (m, 1H), 7,17-7,10 (m, 1H), 7,10-7,02 (m, 2H), 4,04 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,91-2,80 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,04-1,92 (m, 2H), 1,89-1,65 (m, 4H), 1,63-1,48 (m, 2H), 1,41-1,16 (m, 5H).

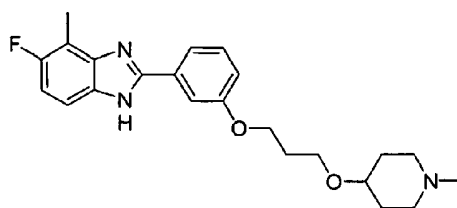
Exemplo 101



6-Fluoro-7-metil-2-{2-metil-3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{25}H_{32}FN_3O$, 409,25; m/z verificado, 410,4 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 7,43-7,33 (s, 1H), 7,30 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,16-7,10 (s, 1H), 7,10-6,96 (m, 2H), 4,05 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,91-2,81 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,07-1,94 (m, 2H), 1,89-1,67 (m, 4H), 1,63-1,49 (m, 2H), 1,41-1,16 (m, 5H).

Exemplo 102



6-Fluoro-7-metil-2-{3-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole.

A. 3-[3-(1-Metil-piperidin-4-iloxi)-propoxi]-benzonitrilo.

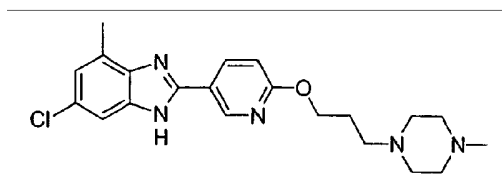
A uma mistura de 3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-propan-1-ol (295 mg, 1,7 mmol, 1,0 equiv) e trifenilfosfina em suporte

polimérico (1,14 g, 3,41 mmol, 2,0 equiv) em THF (40 mL) a 0 °C, foi adicionado, gota a gota, azodicarboxilato de diisopropilo (0,67 mL, 3,41 mmol, 2,0 equiv), via seringa. Após 6 h, a mistura foi filtrada através de uma frita de vidro e o filtrado foi concentrado. O óleo em bruto foi purificado pelo Método 2 para proporcionar 187 mg (40%) do composto do título. MS (electrovaporização): massa calculada para C₁₆H₂₂N₂O₂, 274,17; m/z verificado, 275,4 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): 7,40-7,33 (m, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,17-7,10 (m, 2H), 4,09 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,61 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,34-3,25 (m, 1H), 2,73-2,61 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,17-2,00 (m, 4H), 1,94-1,84 (m, 2H), 1,68-1,55 (m, 2H).

B. 6-Fluoro-7-metil-2-{3-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole. A uma solução sob agitação de 3-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-propoxi]-benzocitrilo (0,187 g, 0,68 mmol, 1,0 equiv) em tolueno (5,0 mL) a 0 °C, foi adicionado hidreto de diisobutilalumínio 1,5 M em tolueno (1,02 mL, 1,02 mmol, 1,5 equiv). Após 3 h, foi adicionado metanol (9 mL) e H₂SO₄ 1 M (10 mL). A mistura foi agitada durante 30 min, depois, foi adicionado NaOH 1,0 M (10 mL), seguido por tartarato de sódio e potássio aq. saturado (40 mL) e diclorometano (100 mL). Após agitação durante 30 min, a mistura foi extraída três vezes com clorofórmio (50 mL) e os extractos combinados foram lavados com solução salina saturada, secos (Na₂SO₄), filtrados e concentrados. O resíduo foi parcialmente purificado pelo Método 2, para proporcionar 106 mg de uma mistura de 3-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-propoxi]-benzaldeído e vários outros produtos não identificados. Uma solução do 3-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-propoxi]-benzaldeído em bruto (53 mg), 4-fluoro-3-metil-benzeno-1,2-diamina (27 mg) e Na₂S₂O₅ em DMF foi agitada, a 90 °C, durante 18 h. A mistura reaccional foi carregada

directamente em sílica gel e purificada de acordo com o Método 2, que proporcionou 28,7 mg do composto do título. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{23}H_{28}FN_3O_2$, 397,22; m/z verificado, 398,4 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 7,64-7,53 (m, 2H), 7,38-7,25 (m, 2H), 7,00-6,85 (m, 2H), 4,06 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,60-3,52 (m, 2H), 3,33-3,19 (br s, 1H), 2,58 (br s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,17-2,03 (m, 5H), 2,01-1,90 (m, 2H), 1,86-1,72 (m, 2H), 1,60-1,42 (m, 2H).

Exemplo 103



6-Cloro-4-metil-2-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole.

A. 6-[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-propoxi]-nicotinonitrilo.

A uma solução sob agitação de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propan-1-ol (1,0 g, 6,32 mmol, 1,0 equiv) em DMF (60 mL) sob uma atmosfera de azoto, foi adicionado, em porções, hidreto de sódio a 60% (379 mg, 9,48 mmol, 1,5 equiv). Uma vez terminada a efervescência inicial, a mistura foi aquecida a 60 °C durante 1 h e, depois, arrefecida até à t. a. Uma solução de 6-cloronicotinonitrilo (876 mg, 6,32 mmol, 1,0 equiv) em DMF (5 mL) foi depois adicionada e a mistura agitada durante 16 h. A mistura reaccional foi particionada entre $NaHCO_3$ aq. saturado (30 mL) e clorofórmio (60 mL). A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada para proporcionar uma mistura em

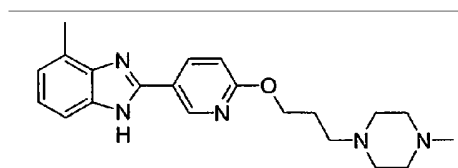
bruto, que foi purificada por cromatografia em coluna (sílica gel, 0-10% (amónia 2,0 M em metanol) em diclorometano) para proporcionar 776 mg (47%) de um sólido bege. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{14}H_{20}N_4O$, 260,16; m/z verificado, 261,3 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): 8,47 (dd, $J = 2,3, 0,8$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H), 6,80 (dd, $J = 8,6, 0,8$ Hz, 1H), 4,41 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,76-2,35 (m, 10H), 2,29 (s, 3H), 2,01-1,95 (m, 2H).

B. 6-[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-propoxi]-piridina-3-carbaldeído. A uma solução arrefecida (0 °C) de 6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-nicotinonitrilo (486 mg, 1,86 mmol, 1,0 equiv) em tolueno (20 mL), sob uma atmosfera de azoto, foi adicionado, gota a gota, hidreto de diisobutilalumínio 1 M em hexanos (2,79 mL, 2,79 mmol, 1,5 equiv). A mistura foi aquecida até à t. a. e agitada durante 2 h. Foi adicionado metanol (5 mL), seguido por H_2SO_4 1 M (10 mL). Após agitação durante 30 min, a solução foi neutralizada com $NaHCO_3$ aq. saturado, diluída com tartarato de sódio e potássio aq. saturado (10 mL) e agitada durante mais 30 min ou até ficar límpida. A mistura foi extraída com clorofórmio (3 x 50 mL) e os extractos combinados foram secos (Na_2SO_4) e concentrados, proporcionando o produto em bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, 0-10% (amónia 2 M em metanol) em diclorometano), para proporcionar 225 mg (46%) de um resíduo incolor. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{14}H_{21}N_3O_2$, 263,16; m/z verificado, 264,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): 9,94 (1 H, s), 8,61 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,06 (dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,46 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,64-2,33 (m, 10H), 2,29 (s, 3H), 2,03-1,96 (m, 2H).

C. 6-Cloro-4-metil-2-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1 H-benzoimidazole. Este composto foi preparado pelo método descrito no Processo Geral 3, utilizando 6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-piridina-3-carbaldeído (49 mg, 0,17 mmol, 1,0 equiv), 5-cloro-3-metil-benzeno-1,2-diamina (27 mg, 0,17 mmol, 1,0 equiv) e Na₂S₂O₅ (42 mg, 0,22 mmol, 1,3 equiv). A purificação pelo Método 2 proporcionou 54 mg (79%) do composto do título. MS (electrovaporização): massa calculada para C₂₁H₂₆ClN₅O, 399,18; m/z verificado, 400,3 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,75 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,49-7,32 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,71 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,28 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,67-2,31 (m, 13H), 2,26 (s, 3H), 1,98-1,87 (m, 2H).

Os seguintes compostos nos Exemplos 104-105 foram preparados de acordo com os processos descritos no Exemplo 103.

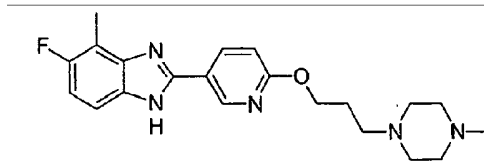
Exemplo 104



4-Metil-2-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para C₂₁H₂₇N₅O, 365,47; m/z verificado, 366,2 [M+H]⁺.

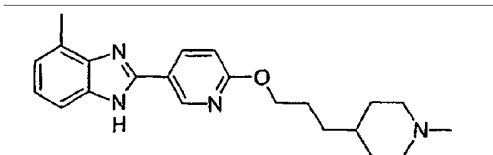
Exemplo 105



5-Fluoro-4-metil-2-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{21}H_{26}FN_5O$, 383,46; m/z verificado, 384,2 $[M+H]^+$.

Exemplo 106



4-Metil-2-{6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole.

A. 6-[3-(1-Metil-piperidin-4-il)-propoxi]-nicotinonitrilo.

A uma solução sob agitação de 3-(1-metil-piperidin-4-il)-propan-1-ol (5,0 g, 31,7 mmol, 1,1 equiv) em DMF (200 mL) sob uma atmosfera de azoto, foi adicionado, em porções, hidreto de sódio a 60% (1,73 g, 43,3 mmol, 1,5 equiv). Uma vez terminada a efervescência inicial, a mistura foi aquecida a 60 °C durante 1 h e depois arrefecida até à t. a. Foi, depois, adicionada uma solução de 6-cloronicotinonitrilo (4,0 g, 28,9 mmol, 1,0 equiv) em DMF (20 mL) e a mistura agitada durante 16 h. A reacção foi

atenuada com NaHCO₃ aq. saturado (50 mL) e solução salina saturada (50 mL). Formou-se um precipitado e foi recolhido por filtração em vácuo para proporcionar 3,67 g do produto desejado. O filtrado foi concentrado para metade do volume e foi recolhida uma segunda colheita de precipitado e combinada para proporcionar 5,64 g (76%) de um sólido laranja que foi utilizado sem purificação posterior. MS (electrovaporização): massa calculada para C₁₅H₂₁N₃O, 259,17; m/z verificado, 260,4 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,46 (dd, *J* = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 6,80 (dd, *J* = 8,6, 0,8 Hz, 1H), 4,34 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,96-2,82 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,92-1,68 (m, 7H), 1,37-1,34 (m, 2H), 0,89-0,81 (m, 2H).

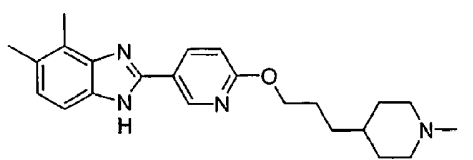
B. 6-[3-(1-Metil-piperidin-4-il)-propoxil]-piridina-3-carbaldeído. A uma solução arrefecida (0 °C) de 6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxil]-nicotinonitrilo (640 mg, 2,47 mmol, 1,0 equiv) em tolueno (20 mL), sob uma atmosfera de azoto, foi adicionado, gota a gota, hidreto de diisobutilalumínio 1 M em hexanos (3,70 mL, 3,70 mmol, 1,5 equiv). A mistura foi aquecida até à t. a. e agitada durante 2 h. Foi adicionado metanol (5 mL), seguido por H₂SO₄ 1 M (10 mL). Após agitação durante 30 min, a solução foi neutralizada com NaHCO₃ aq. saturado, diluída com tartarato de potássio e sódio aq. saturado (10 mL) e agitada durante mais 30 min ou até ficar límpida. A mistura foi extraída com clorofórmio (3 x 50 mL) e os extractos combinados foram secos (Na₂SO₄), filtrados e concentrados. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, 0-10% (amónia 2 M em metanol) em diclorometano) para proporcionar 598 mg (92%) de um óleo incolor. MS (electrovaporização): massa calculada para C₁₅H₂₂N₂O₂, 262,17; m/z verificado, 263,1 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): 9,87 (br s, 1H), 8,53 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz,

1H), 6,74 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,34 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,78-2,26 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,85-1,62 (m, 7H), 1,35-1,16 (m, 4H).

C. 4-Metil-2-{6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole. Este composto foi preparado pelo método descrito no Processo Geral 3, utilizando 6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridina-3-carbaldeído (100 mg, 0,38 mmol, 1,0 equiv), 3-metil-benzeno-1,2-diamina (46 mg, 0,38 mmol, 1,0 equiv) e $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (94 mg, 0,50 mmol, 1,3 equiv). A purificação pelo Método 2 proporcionou 35 mg (25%) do composto do título. MS (electrovaporização): massa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}$, 364,23; m/z verificado, 365,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): 8,77 (s, 1H), 8,23 (dd, $J = 8,7, 2,3$ Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,12 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,04-6,98 (m, 1H), 6,74 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,34 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,84-2,76 (m, 2H), 2,73-2,34 (br s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,81-1,62 (m, 4H), 1,39-1,17 (m, 5H).

Os seguintes compostos nos Exemplos 107-108 foram preparados de acordo com os processos descritos no Exemplo 106.

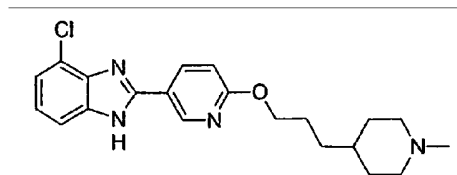
Exemplo 107



4,5-Dimetil-2-{6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{23}H_{30}N_4O$, 378,24; m/z verificado, 379,4 $[M+H]^+$.

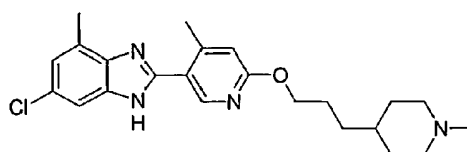
Exemplo 108



4-Cloro-2-{6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{21}H_{25}ClN_4O$, 384,17; m/z verificado, 385,3 $[M+H]^+$.

Exemplo 109



6-Cloro-4-metil-2-{4-metil-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole.

A. 4-Metil-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-nicotinonitrilo. A uma solução sob agitação de 2,2,6,6-tetrametil-piperidina (0,20 mL, 1,16 mmol, 1,5 equiv) em THF (3 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, foi adicionado n-butil-lítio 2,5 M em hexanos

(0,46 mL, 1,16 mmol, 1,5 equiv). Após 10 min, a mistura reaccional foi aquecida para 0 °C durante 45 min, antes de ser novamente arrefecida para -78 °C. Foi, depois, adicionada uma solução de 6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-nicotinonitrilo (200 mg, 0,77 mmol, 1,0 equiv) em THF (3 mL). Após agitação durante 1 h a -78 °C, a mistura foi tratada com iodeto e metilo (0,05 mL, 0,84 mmol, 1,1 equiv) e a agitação continuou durante 1,5 h, antes de atenuação a -78 °C com NaHCO₃ aq. saturado (5 mL). A mistura foi aquecida até à t. a. e extraída com clorofórmio (2 x 10 mL). Os extractos combinados foram secos (Na₂SO₄), filtrados e concentrados para proporcionar um resíduo em bruto, que foi purificado pelo Método 2 para proporcionar 120 mg (57%) do composto do título. MS (electrovaporização): massa calculada para C₁₆H₂₃N₃O, 273,18; m/z verificado, 274,4 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,39 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,31 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,90-2,79 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,95-1,63 (m, 6H), 1,40-1,20 (m, 5H).

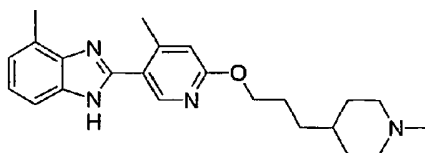
B. 4-Metil-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridina-3-carbaldeído. A uma solução de 4-metil-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-nicotinonitrilo (260 mg, 0,95 mmol, 1,0 equiv) em tolueno (10 mL) a 0 °C, foi adicionado hidreto de diisobutilalumínio 1,5 M em tolueno (1,26 mL, 1,90 mmol, 2,0 equiv). A mistura foi aquecida até à t. a. e agitada durante 2 h. Foi adicionado metanol (2 mL), seguido por H₂SO₄ 1,0 M (3 mL). Após agitação durante 30 min, a solução foi neutralizada com NaHCO₃ aq. saturado, diluída com tartarato de sódio e potássio (10 mL) e agitada durante mais 30 min ou até ficar límpida. A mistura foi extraída com clorofórmio (3 x 15 mL) e os extractos combinados foram secos (Na₂SO₄), filtrados e concentrados para proporcionar 200 mg do produto em bruto que

foi utilizado sem purificação posterior. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): 10,0 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,35 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,86-2,80 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,92-1,66 (m, 6H), 1,43-1,22 (m, 5H).

C. 4-Metil-2-{6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole. Este composto foi preparado pelo método descrito no Processo Geral 3, utilizando 4-metil-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridina-3-carbaldeído (60 mg, 0,22 mmol, 1,0 equiv), 5-cloro-3-metilbenzeno-1,2-diamina (34 mg, 0,22 mmol, 1,0 equiv) e $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (54 mg, 0,29 mmol, 1,3 equiv). A purificação pelo Método 2 proporcionou 27 mg (30%) do composto do título. MS (electrovaporização): massa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}$, 412,20; m/z verificado, 413,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): 8,77 (s, 1H), 8,23 (dd, $J = 8,7, 2,3$ Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,12 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,04-6,98 (m, 1H), 6,74 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,34 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,84-2,76 (m, 2H), 2,73-2,34 (br s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,81-1,62 (m, 4H), 1,39-1,17 (m, 4H).

Os seguintes compostos nos Exemplos 110-114 foram preparados de acordo com os processos descritos no Exemplo 109.

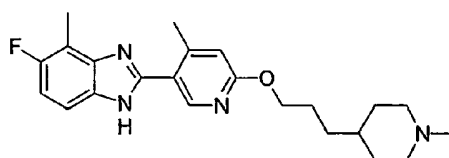
Exemplo 110



4-Metil-2-{4-metil-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{23}H_{30}N_4O$, 378,24; m/z verificado, 379,5 $[M+H]^+$.

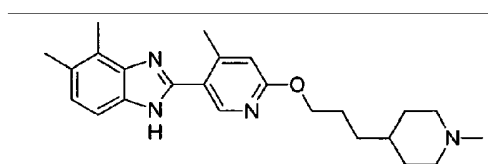
Exemplo 111



5-Fluoro-4-metil-2-{4-metil-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{23}H_{29}FN_4O$, 396,23; m/z verificado, 397,4 $[M+H]^+$.

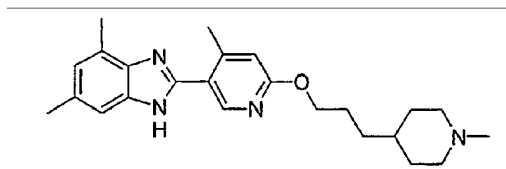
Exemplo 112



4,5-Dimetil-2-{4-metil-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{24}H_{32}N_4O$, 392,26; m/z verificado, 393,5 $[M+H]^+$.

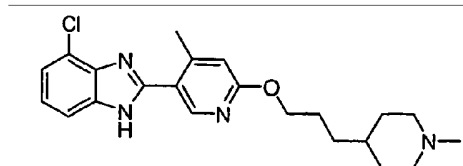
Exemplo 113



4,6-Dimetil-2-{4-metil-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{24}H_{32}N_4O$, 392,26; m/z verificado, 393,5 $[M+H]^+$.

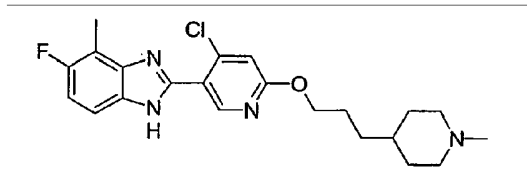
Exemplo 114



4-Cloro-2-{4-metil-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{22}H_{27}ClN_4O$, 398,19; m/z verificado, 399,3 $[M+H]^+$.

Exemplo 115



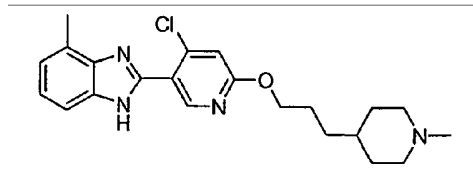
2-{4-Cloro-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-5-fluoro-4-metil-1H-benzoimidazole.

A. 4-Cloro-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-nicotinonitrilo. A uma solução sob agitação de 2,2,6,6-tetrametil-piperidina (0,31 mL, 2,32 mmol, 1,2 equiv) em THF (10 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, foi adicionado n-butil-lítio 1,6 M em hexanos (1,45 mL, 2,32 mmol, 1,2 equiv). Após 10 min, a mistura reaccional foi aquecida para $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 45 min, antes de ser novamente arrefecida para $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Foi, depois, adicionada uma solução de 6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-nicotinonitrilo (500 mg, 1,93 mmol, 1,0 equiv) em THF (10 mL). Após agitação durante 1 h a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, a mistura foi tratada com hexacloroetano (0,05 mL, 0,84 mmol, 1,1 equiv) em THF (2 mL) e deixada a aquecer para $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. A agitação continuou durante 1,5 h, antes de atenuação a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ com hidrogenocarbonato de sódio (10 mL). A mistura foi aquecida até à t. a. e extraída com clorofórmio (2 x 20 mL). Os extractos combinados foram secos (Na_2SO_4), filtrados e concentrados, para proporcionar um resíduo em bruto que foi purificado pelo Método 2, para proporcionar 380 mg (67%) do composto do título. MS (electrovaporização): massa calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}$, 293,13; m/z verificado, 294,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): 8,43 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,35 (t, $J = 6,7\text{ Hz}$, 2H), 2,97-2,88 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,05-1,94 (m, 2H), 1,83-1,67 (m, 5H), 1,43-1,23 (m, 4H).

B. 2-{4-Cloro-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-5-fluoro-4-metil-1H-benzoimidazole. A uma solução de 4-cloro-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-nicotinonitrilo (380 mg, 1,30 mmol, 1,0 equiv) em tolueno (10 mL) a 0 °C, foi adicionado hidreto de diisobutilalumínio 1,5 M em tolueno (1,72 mL, 2,60 mmol, 2,0 equiv). A mistura foi aquecida até à t. a. e agitada durante 2 h. Foi adicionado metanol (5 mL), seguido por H₂SO₄ 1,0 M (5 mL). Após agitação durante 30 min, a solução foi neutralizada com NaHCO₃ aq. saturado, diluída com tartarato de sódio e potássio aq. saturado (10 mL) e agitada durante mais 30 min ou até ficar límpida. A mistura foi extraída com clorofórmio (3 x 15 mL) e os extractos combinados foram secos (Na₂SO₄), filtrados e concentrados para proporcionar 132 mg do produto em bruto que foi utilizado sem purificação. Esta mistura em bruto (33 mg, 0,11 mmol, 1,0 equiv) foi utilizada como descrito no Processo Geral 3 com 4-fluoro-3-metil-benzeno-1,2-diamina (16 mg, 0,11 mmol, 1,0 equiv) e Na₂S₂O₅ (27 mg, 0,14 mmol, 1,3 equiv). A purificação pelo Método 2 proporcionou 12 mg (26%) de um resíduo oleoso. MS (electrovaporização): massa calculada para C₂₂H₂₆ClFN₄O, 416,18; m/z verificado, 417,3 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): 8,48 (s, 1H), 7,41 (dd, J = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,46-6,99 (m, 2H), 4,36 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,91-2,82 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,06-1,95 (m, 2H), 1,88-1,69 (m, 4H), 1,47-1,18 (m, 5H).

Os seguintes compostos nos Exemplos 116-118 foram preparados de acordo com os processos descritos no Exemplo 115.

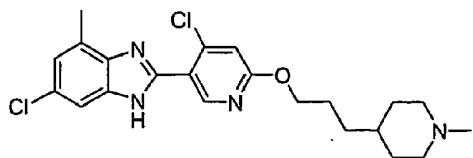
Exemplo 116



2-{4-Cloro-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-4-metil-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{22}H_{27}ClN_4O$, 398,19; m/z verificado, 399,3 $[M+H]^+$.

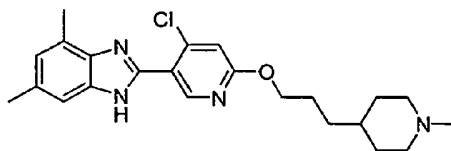
Exemplo 117



6-Cloro-2-{4-cloro-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-4-metil-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{22}H_{26}Cl_2N_4O$, 432,15; m/z verificado, 433,3 $[M+H]^+$.

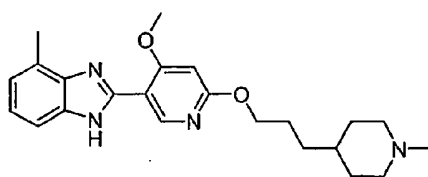
Exemplo 118



2-{4-Cloro-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-4,6-dimetil-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{23}H_{29}ClN_4O$, 412,20; m/z verificado, 413,4 $[M+H]^+$.

Exemplo 119

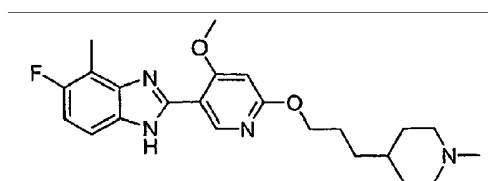


2-{4-Metoxi-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-4-metil-1H-benzoimidazole.

Uma solução de 4-cloro-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-nicotinonitrilo (Exemplo 115) em metanol (0,2 M) foi tratada com metóxido de sódio (4 equiv) à temperatura de refluxo durante 4 h. A mistura foi arrefecida até à t. a., diluída com $NaHCO_3$ aq. saturado e extraída com clorofórmio. O extracto orgânico foi seco (Na_2SO_4), filtrado e concentrado para proporcionar 4-metoxi-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-nicotinonitrilo (100%). Este intermediário foi convertido no composto do título, de acordo com o Exemplo 115.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{23}H_{30}ClN_4O_2$, 394,24; m/z verificado, 395,4 $[M+H]^+$.

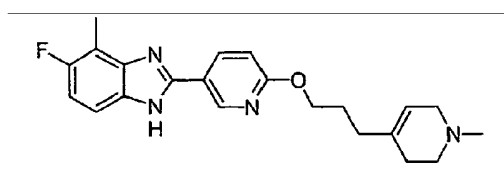
Exemplo 120



5-Fluoro-2-{4-metoxi-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-4-metil-1H-benzoimidazole.

O composto do título foi preparado de acordo com o processo descrito no Exemplo 119. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{23}H_{29}FN_4O_2$, 412,23; m/z verificado, 413,4 $[M+H]^+$.

Exemplo 121



5-Fluoro-4-metil-2-{6-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole.

A. 6-[3-(1-Metil-1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-propoxi]-nicotinonitrilo. A uma solução sob agitação de 3-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-propan-1-ol (1,23 g, 7,94 mmol, 1,1 equiv) em DMF (50 mL), sob uma atmosfera

de azoto, foi adicionado, em porções, hidreto de sódio a 60% (433 mg, 10,8 mmol, 1,5 equiv). Uma vez terminada a efervescência inicial, a mistura foi aquecida a 60 °C durante 1 h e depois arrefecida até à t. a. Foi, depois, adicionada uma solução de 6-cloronicotinonitrilo (1,0 g, 7,21 mmol, 1,0 equiv) em DMF (5 mL) e a mistura foi agitada durante 16 h. A reacção foi atenuada com NaHCO₃ aq. saturado (10 mL) e solução salina saturada (10 mL). A mistura foi extraída com clorofórmio (2 x 50 mL). Os extractos combinados foram secos (Na₂SO₄), filtrados e concentrados para proporcionar um resíduo em bruto, que foi purificado pelo Método 2, proporcionando 1,43 g (77%) do composto do título. MS (electrovaporização): massa calculada para C₁₅H₁₉N₃O, 257,15; m/z verificado, 258,3 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,46 (dd, J = 2,4, 0,6 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 8,7, 0,6 Hz, 1H), 5,44-5,39 (m, 1H), 4,35 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,92-2,87 (m, 2H), 2,51 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,18-2,08 (m, 4H), 1,96-1,83 (m, 2H).

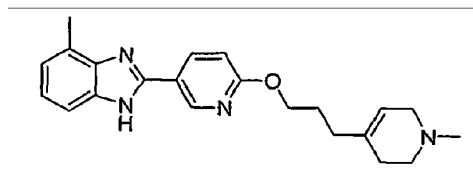
B. 6-[3-(1-Metil-1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-propoxil]-piridina-3-carbaldeído. A uma solução arrefecida (0 °C) de 6-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-propoxil]-nicotinonitrilo (1,42 mg, 5,56 mmol, 1,0 equiv) em tolueno (40 mL), sob uma atmosfera de azoto, foi adicionado, gota a gota, hidreto de diisobutilalumínio 1,0 M em hexanos (8,34 mL, 8,34 mmol, 1,5 equiv). A mistura foi aquecida até à t. a. e agitada durante 2 h. Foi adicionado metanol (5 mL), seguido por H₂SO₄ 1,0 M (10 mL). Após agitação durante 30 min, a solução foi neutralizada com NaHCO₃ aq. saturado, diluída com tartarato de sódio e potássio aq. saturado (25 mL) e agitada durante mais 30 min ou até ficar límpida. A mistura foi extraída com clorofórmio (3 x 50 mL) e os extractos combinados foram secos

(Na₂SO₄), filtrados e concentrados para proporcionar 1,29 g do produto que foi utilizado sem purificação. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): 9,93 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,05 (dd, *J* = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,45-5,39 (m, 1H), 4,40 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,92-2,86 (m, 2H), 2,54-2,48 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,18-2,09 (m, 4H), 2,98-1,84 (m, 2H).

C. 5-Fluoro-4-metil-2-{6-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-propoxil]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole. Este composto foi preparado pelo método descrito no Processo Geral 3, utilizando 6-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-propoxil]-piridina-3-carbaldeído (100 mg, 0,39 mmol, 1,0 equiv), 4-fluoro-3-metil-benzeno-1,2-diamina (66 mg, 0,39 mmol, 1,0 equiv) e Na₂S₂O₅ (96 mg, 0,51 mmol, 1,3 equiv). A purificação pelo Método 2 proporcionou 24 mg (16%) do composto do título. MS (electrovaporização): massa calculada para C₂₂H₂₅FN₄O, 380,20; m/z verificado, 381,4 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): 11,8-10,8 (br s, 1H), 8,86-8,58 (m, 1H), 8,24 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,58-7,36 (m, 0,5H), 7,21-7,03 (m, 0,5H), 6,93 (t, *J* = 9,9 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,42-5,33 (m, 1H), 4,29 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,92-2,81 (m, 2H), 2,58-2,44 (m, 4H), 2,36-2,26 (m, 4H), 2,18-2,02 (m, 4H), 1,93-1,82 (m, 2H).

Os seguintes compostos nos Exemplos 122-126 foram preparados de acordo com os processos descritos no Exemplo 121.

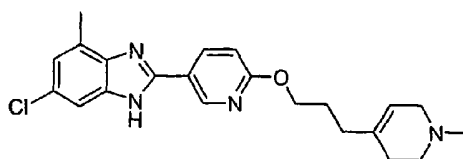
Exemplo 122



4-Metil-2-{6-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{22}H_{26}N_4O$, 362,21; m/z verificado, 363,4 $[M+H]^+$.

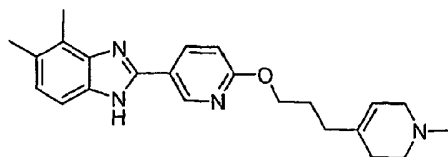
Exemplo 123



6-Cloro-4-metil-2-{6-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{22}H_{25}ClN_4O$, 396,17; m/z verificado, 397,4 $[M+H]^+$.

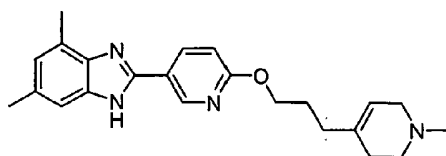
Exemplo 124



4,5-Dimetil-2-{6-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{23}H_{28}N_4O$, 376,23; m/z verificado, 377,4 $[M+H]^+$.

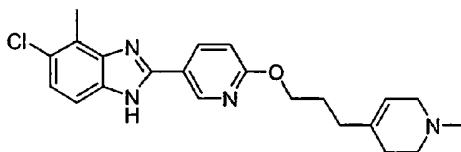
Exemplo 125



4,6-Dimetil-2-{6-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{23}H_{28}N_4O$, 376,23; m/z verificado, 377,4 $[M+H]^+$.

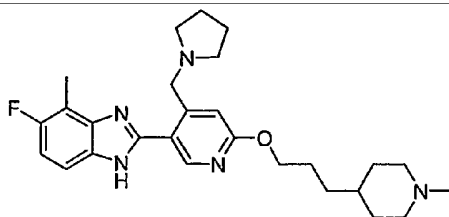
Exemplo 126



5-Cloro-4-metil-2-{6-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{22}H_{25}ClN_4O$, 396,17; m/z verificado, 397,4 $[M+H]^+$.

Exemplo 127



5-Fluoro-4-metil-2-{6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-4-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole.

A. 5-Bromo-2-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridina.

A uma solução sob agitação de 3-(1-metil-piperidin-4-il)-propan-1-ol (2,0 g, 12,7 mmol, 1,0 equiv) em DMF (100 mL) sob uma atmosfera de azoto, foi adicionado, em porções, hidreto de sódio a 60% (764 mg, 19,1 mmol, 1,5 equiv). Um vez terminada a efervescência inicial, a mistura foi aquecida a 60 °C durante 1 h, depois foi arrefecida até à t. a. Foi, depois, adicionada

uma solução de 2,5-dibromopiridina (3,0 g, 12,7 mmol, 1,0 equiv) e, DMF (7 mL) e a mistura foi agitada durante 16 h. A reacção foi atenuada com NaHCO₃ aq. saturado (25 mL) e solução salina saturada (25 mL). A mistura foi extraída com clorofórmio (2 x 30 mL). Os extractos orgânicos foram secos (Na₂SO₄), filtrados e concentrados, para proporcionar um resíduo em bruto que foi purificado pelo Método 2 proporcionando 3,31 g (88%) do composto do título. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,18-8,13 (m, 1H), 7,65-7,58 (m, 1H), 6,65-6,60 (m, 1H), 4,21 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,87-2,80 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,94-1,62 (m, 6H), 1,43-1,17 (m, 5H).

B. 5-Bromo-2-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxil]-piridina-4-carbaldeído. A uma solução arrefecida (-78 °C) de LDA 2,0 M em heptano/THF (4,05 mL, 8,07 mmol, 2,0 equiv) em THF (20 mL), foi adicionada, gota a gota, uma solução de 5-bromo-2-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxil]-piridina (1,2 g, 3,85 mmol, 1,0 equiv) em THF (15 mL). Após 30 min, foi adicionada, gota a gota, DMF (1,49 mL, 19,2 mmol, 5,0 equiv) e a mistura foi agitada durante mais 20 min a -78 °C, depois, aquecida para 0 °C e atenuada com NaHCO₃ aq. saturado (5 mL). A mistura foi aquecida até à t. a. e extraída com clorofórmio (2 x 30mL). Os extractos combinados foram secos (Na₂SO₄), filtrados e concentrados para proporcionar 1,10 g de um óleo em bruto, que foi utilizado sem purificação. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): 10,3 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,31 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,87-2,75 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,97-1,60 (m, 6H), 1,43-1,15 (m, 5H).

C. 5-Bromo-2-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxil]-4-pirrolidin-1-ilmetil-piridina. A uma mistura de 5-bromo-2-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxil]-piridina-4-carbaldeído (85 mg, 0,25 mmol, 1,0 equiv) e pirrolidina (0,05 mL, 0,62 mmol,

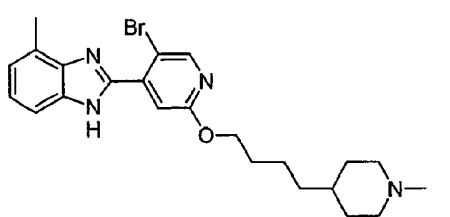
2,5 equiv) em dicloroetano (5 mL), foi adicionado triacetoxiboro-hidreto de sódio (156 mg, 0,74 mmol, 3,0 equiv). Após 24 h, a mistura foi neutralizada com NaHCO₃ aq. saturado e extraída com clorofórmio (2 x 15 mL). Os extractos combinados foram secos (Na₂SO₄), filtrados e concentrados para proporcionar um produto oleoso em bruto que foi purificado pelo Método 2, para proporcionar 38 mg de um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,15 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,24 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,87-2,77 (m, 2H), 2,64-2,53 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,95-1,62 (m, 10H), 1,42-1,20 (m, 5H).

D. 5-Fluoro-4-metil-2-{6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxil]-4-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole.

A uma solução arrefecida (-78 °C) de 5-bromo-2-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxil]-4-pirrolidin-1-ilmetil-piridina (38 mg, 0,10 mmol, 1,0 equiv) em THF seco (2 mL), sob uma atmosfera de azoto, foi adicionado, gota a gota, *n*-butil-lítio (2,75 M em hexanos, 0,04 mL, 0,11 mmol, 1,1 equiv). Após 10 min, foi adicionada DMF (0,07 mL, 1,00 mmol, 10,0 equiv). A solução foi aquecida para 0 °C, atenuada com NaHCO₃ aq. saturado (2 mL), e extraída com clorofórmio (2 x 10 mL). Os extractos combinados foram secos (Na₂SO₄), filtrados e concentrados para obter um resíduo em bruto. Este resíduo foi imediatamente dissolvido em DMF (2 mL) e tratado com 4-fluoro-4-fluoro-3-metil-benzeno-1,2-diamina (15 mg, 0,11 mmol, 1,1 equiv) e Na₂S₂O₅ (25 mg, 0,13 mmol, 1,3 equiv) de acordo com Processo Geral 3. A purificação pelo Método 2 proporcionou 10 mg (22%) do composto do título. MS (electrovaporização): massa calculada para C₂₇H₃₆FN₅O, 465,26; *m/z* verificado, 466,5 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): 8,81 (s, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 10,3, 8,8 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,40 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,94-2,81 (m, 2H), 2,77-2,66 (m,

4H), 2,51 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,00-1,92 (m, 6H), 1,89-1,70 (m, 4H), 1,46-1,19 (m, 5H).

Exemplo 128



2-{5-Bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-4-metil-1H-benzoimidazole.

A. 5-Bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridina.

A uma solução sob agitação de 4-(1-metil-piperidin-4-il)-butan-1-ol (3,98 g, 623 mmol, 1,1 equiv) em DMF (100 mL), sob uma atmosfera de azoto, foi adicionado, em porções, hidreto de sódio a 60% (1,26 mg, 6,81 mmol, 1,5 equiv). Um vez terminada a efervescência inicial, a mistura foi aquecida a 60 °C durante 1 h, depois foi arrefecida até à t. a.. Foi, depois, adicionada uma solução de 2,5-dibromopiridina (5 mg, 21,1 mmol, 1,0 equiv) em DMF (50 mL) e a mistura foi agitada durante 16 h. A mistura foi particionada entre NaHCO₃ aq. saturado (100 mL) e clorofórmio (200 mL). A camada de clorofórmio foi seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada para proporcionar uma mistura em bruto que foi purificada por cromatografia em coluna (sílica gel, 0-10% (amónia 2 M em metanol) em diclorometano) para proporcionar 2,73 g (40%) de um sólido branco. MS (electrovaporização): massa calculada para C₁₅H₂₃BrN₂O, 326,1; m/z verificado, 327,3 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,17 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,63 (dd,

$J = 7,6, 2,5$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,24 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,91-2,80 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,79-1,63 (m, 4H), 1,49-1,38 (m, 2H), 1,34-1,20 (m, 5H).

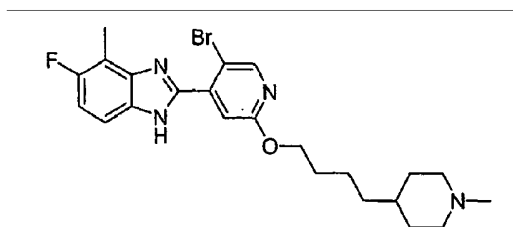
B. 5-Bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridina-4-carbaldeído. A uma solução arrefecida (-78 °C) de LDA 2,0 M em heptano/THF (3,47 mL, 6,94 mmol, 2,0 equiv) em THF (10 ML), foi adicionada, gota a gota, uma solução de 5-bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridina (1,13 g, 3,47 mmol, 1,0 equiv) em THF (15 mL). Após 30 min, foi adicionada, gota a gota, DMF (1,07 mL, 13,9 mmol, 4,0 equiv) e a mistura agitada durante mais 20 min a -78 °C. A mistura foi aquecida para 0 °C e foi adicionado NaHCO_3 aq. saturado (5 mL). Após aquecimento até à t. a., a mistura foi extraída com clorofórmio (2 x 20 mL). Os extractos combinados foram secos (Na_2SO_4), filtrados e concentrados para proporcionar 1,34 g de um óleo laranja em bruto, que foi utilizado sem purificação. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): 10,3 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,31 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,89-2,79 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,96-1,63 (m, 9H), 1,43-1,20 (m, 4H).

C. 2-{5-Bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-4-metil-1H-benzoimidazole. Este composto foi preparado pelo método descrito no Processo Geral 3, utilizando 5-bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridina-4-carbaldeído (100 mg, 0,28 mmol, 1,0 equiv), 3-metil-benzeno-1,2-diamina (38 mg, 0,31 mmol, 1,1 equiv) e $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (70 mg, 0,37 mmol, 1,3 equiv). A purificação pelo Método 2 proporcionou 25 mg (20%) do composto do título. MS (electrovaporização): massa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{BrN}_4\text{O}$, 456,15; m/z verificado, 466,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): 10,6-10,3 (br s, 1H), 8,45-8,28 (m, 1H), 7,76-7,62 (m, 2H), 7,25-7,21 (m, 1H),

7,19-7,07 (m, 1H), 4,29 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,87-2,77 (m, 2H), 2,76-2,63 (m, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,95-1,61 (m, 7H), 1,53-1,39 (m, 2H), 1,35-1,15 (m, 4H).

Os seguintes compostos nos Exemplos 129-135 foram preparados de acordo com os processos descritos no Exemplo 128.

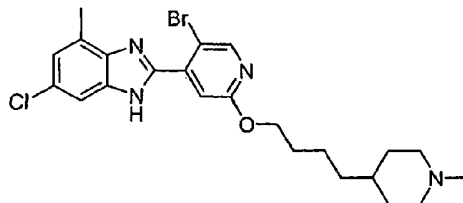
Exemplo 129



2-{5-Bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-5-fluoro-4-metil-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{23}H_{28}BrFN_5O$, 474,14; m/z verificado, 477,4 $[M+H]^+$.

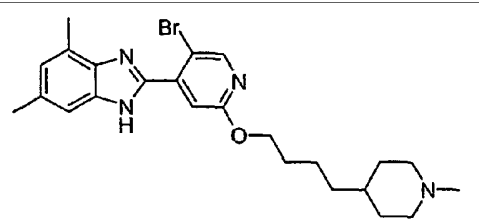
Exemplo 130



2-{5-Bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-6-cloro-4-metil-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{23}H_{28}BrClN_5O$, 490,1; m/z verificado, 493,4 $[M+H]^+$.

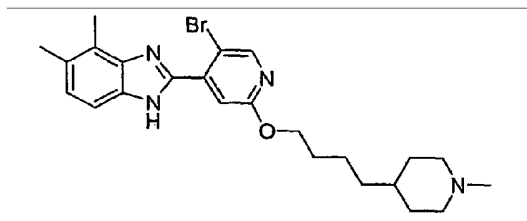
Exemplo 131



2-{5-Bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-4,6-dimetil-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{24}H_{31}BrN_4O$, 470,17; m/z verificado, 471,4 $[M+H]^+$.

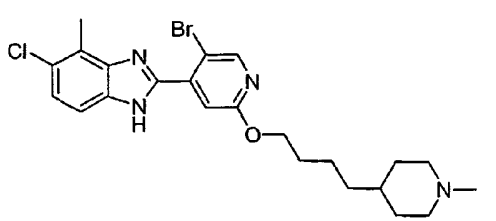
Exemplo 132



2-{5-Bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-4,5-dimetil-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{24}H_{31}BrN_4O$, 470,17; m/z verificado, 471,4 $[M+H]^+$.

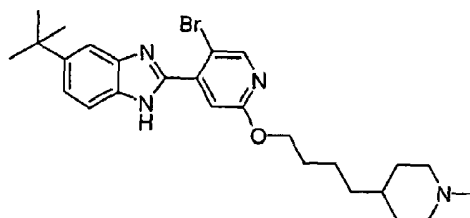
Exemplo 133



2-{5-Bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-5-cloro-4-metil-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{24}H_{31}BrN_4O$, 470,17 m/z verificado, 471,4 $[M+H]^+$. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{23}H_{28}BrClN_4O$, 490,11; m/z verificado, 493,4 $[M+H]^+$.

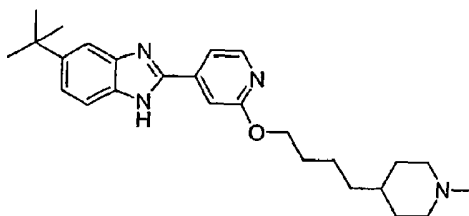
Exemplo 134



2-{5-Bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-5-terc-butil-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{26}H_{35}BrN_4O$, 498,20; m/z verificado, 501,4 $[M+H]^+$.

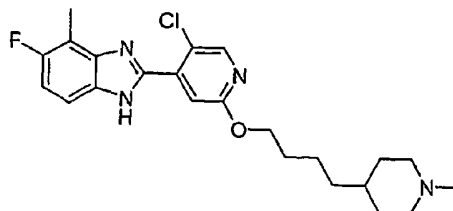
Exemplo 135



5-terc-Butil-2-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{26}H_{31}N_4O$, 420,29; m/z verificado, 421,5 $[M+H]^+$.

Exemplo 136



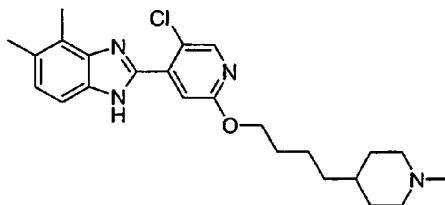
2-{5-Cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-5-fluoro-4-metil-1H-benzoimidazole.

A. 5-Cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridina. A uma solução sob agitação de 4-(1-metil-piperidin-4-il)-butan-1-ol (1,5 g, 8,77 mmol, 1,0 equiv) em DMF (10 mL) sob uma atmosfera de azoto, foi adicionado, em porções, hidreto de sódio a 60% (573 mg, 14,3 mmol, 1,5 equiv). Um vez terminada a efervescência inicial, a mistura foi aquecida a 60 °C durante 1 h e depois foi arrefecida até à t. a. Foi, depois, adicionada uma solução de 2,5-dicloropiridina (1,42 mg, 9,55 mmol, 1,1 equiv) em DMF (10 mL) e a mistura foi agitada durante 4 h. A mistura foi particionada entre NaHCO₃ aq. saturado (20 mL) e clorofórmio (40 mL). A camada de clorofórmio foi seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada para proporcionar uma mistura em bruto que foi purificada por cromatografia em coluna (sílica gel, 0-10% (amónia 2 M em metanol) em diclorometano) para proporcionar 1,62 g (65%) de um sólido branco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,07 (dd, *J* = 2,5, 0,4 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 6,67 (dd, *J* = 8,8, 0,4 Hz, 1H), 4,27 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,86-2,78 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,94-1,60 (m, 7H), 1,52-1,37 (m, 2H), 1,35-1,14 (m, 4H).

B. 5-Cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridina-4-carbaldeído. A uma solução arrefecida (-78 °C) de LDA 2,0 M em heptano/THF (5,74 mL, 11,5 mmol, 2,0 equiv) em THF (10 ML), foi adicionada, gota a gota, uma solução de 5-cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridina (1,62 g, 5,74 mmol, 1,0 equiv) em THF (15 mL). Após 30 min, foi adicionada, gota a gota, DMF (2,22 mL, 28,7 mmol, 5,0 equiv) e a mistura foi agitada durante mais 20 min a -78 °C. A mistura foi aquecida para 0 °C e atenuada com NaHCO₃ aq. saturado (5 mL). A mistura foi aquecida até à t. a. e extraída com clorofórmio (2 x 20 mL). Os extractos combinados foram secos (Na₂SO₄), filtrados e concentrados para proporcionar 968 mg de um resíduo em bruto, que foi utilizado sem purificação. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): 10,4 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,31 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,87-2,80 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,99-1,60 (m, 7H), 1,51-1,38 (m, 2H), 1,43-1,20 (m, 4H).

C. 2-{5-Cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-5-fluoro-4-metil-1H-benzoimidazole. Este composto foi preparado pelo método descrito no Processo Geral 3, utilizando 5-cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridina-4-carbaldeído (45 mg, 0,15 mmol, 1,0 equiv), 4-fluoro-3-metil-benzeno-1,2-diamina (23 mg, 0,17 mmol, 1,1 equiv) e Na₂S₂O₅ (37 mg, 0,20 mmol, 1,3 equiv). A purificação pelo Método 2 proporcionou 12 mg (18%) do composto do título. MS (electrovaporização): massa calculada para C₂₃H₂₈ClFN₄O, 430,19; m/z verificado, 431,4 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): 8,30 (s, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,9, 4,5 Hz, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 7,07 (dd, *J* = 10,2, 8,9 Hz, 1H), 4,31 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,88-2,81 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,05-1,90 (m, 2H), 1,84-1,66 (m, 4H), 1,55-1,42 (m, 2H), 1,37-1,15 (m, 5H).

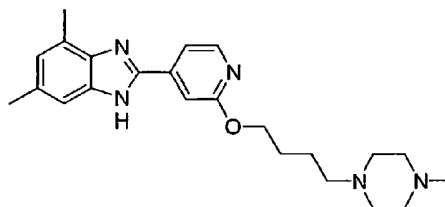
Exemplo 137



2-{5-Chloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-4,5-dimetil-1H-benzoimidazole.

O composto do título foi preparado de acordo com os métodos descritos no Exemplo 136. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{24}H_{31}ClN_4O$, 426,22; m/z verificado, 427,4 $[M+H]^+$.

Exemplo 138



4,6-Dimetil-2-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole.

A. 2-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-butoxi]-isonicotinonitrilo.

A uma solução de 4-(4-metil-piperazin-1-il)-butan-1-ol (2,5 g, 14,5 mmol, 1,0 equiv) em DMF (25 mL) a 0 °C, foi adicionado hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo, 0,70 g, 17,4 mmol, 1,2 equiv). A mistura foi aquecida até à t. a. e agitada durante 1 h antes de ser novamente arrefecida para 0 °C. Foi adicionada,

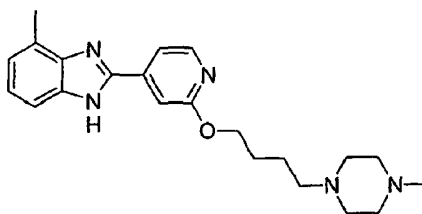
gota a gota, uma solução de 2-cloro-isonicotinonitrilo (2,01 g, 14,5 mmol, 1,0 equiv) em DMF (12 mL). A mistura foi agitada à t. a. for mL) foi adicionado. A mistura foi extraída com clorofórmio (3 x 25 mL) e os extractos combinados foram concentrados. A purificação pelo Método 2 proporcionou 1,07 g de composto impuro. Massa calculada para C₁₅H₂₂N₄O, 274,18; m/z verificado, 275,4 [M+H]⁺.

B. 4,6-Dimetil-2-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole. A uma solução sob agitação de 2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butoxi]-isonicotinonitrilo) em tolueno (5,0 mL) a 0 °C, foi adicionado hidreto de diisobutilalumínio 1,5 M em tolueno (3,9 mL, 5,86 mmol, 1,5 equiv). Após 3 h, foi adicionado metanol (9 mL) e H₂SO₄ 1,0 M (10 mL). A mistura foi agitada durante 30 min e, depois, foi adicionado NaOH 1,0 M (10 mL), seguido por tartarato de potássio e sódio aq. saturado (40 mL) e diclorometano (100 mL). Após agitação durante 30 min, a mistura foi extraída com clorofórmio (3 x 50 mL) e os extractos combinados foram lavados com solução salina saturada, secos (Na₂SO₄), filtrados e concentrados. O resíduo foi parcialmente purificado pelo Método 2, para proporcionar 240 mg de uma mistura de 3-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-propoxi]-benzaldeído e vários outros produtos não identificados. Uma porção do 3-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-propoxi]-benzaldeído em bruto (40 mg), 3,5-dimetil-benzeno-1,2-diamina (17,6 mg) e Na₂S₂O₅ (32 mg) foram agitados em DMF (4 mL) a 90 °C durante 18 h. A mistura reaccional foi carregada directamente em sílica gel e purificada pelo Método 2, que proporcionou 19 mg do composto do título. MS (electrovaporização): massa calculada para C₂₃H₃₁N₅O, 393,25; m/z verificado, 394,5 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): 8,26 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H),

7,25 (br s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,38 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,76-2,33 (m, 16H), 2,32-2,24 (s, 3H), 1,92-1,79 (m, 2H), 1,79-1,66 (m, 2H).

Os seguintes compostos nos Exemplos 139-142 foram preparados de acordo com os processos descritos no Exemplo 138.

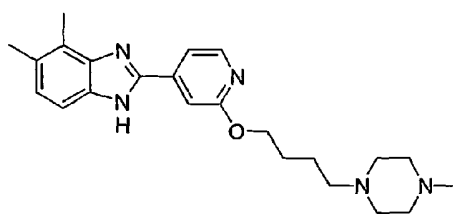
Exemplo 139



4-Metil-2-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{22}H_{29}N_5O$, 379,24; m/z verificado, 380,4 $[M+H]^+$.

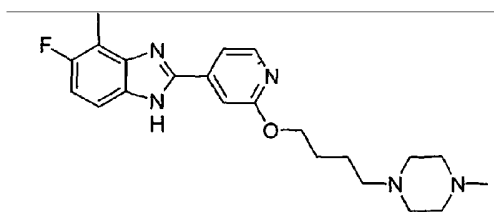
Exemplo 140



4,5-Dimetil-2-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{23}H_{31}N_5O$, 393,25; m/z verificado, 394,5 $[M+H]^+$.

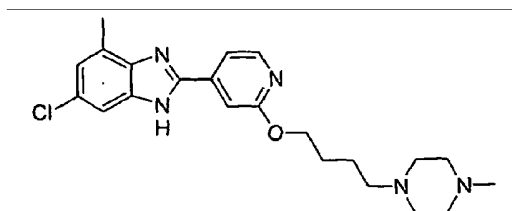
Exemplo 141



5-Fluoro-4-metil-2-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{22}H_{28}FN_5O$, 397,23; m/z verificado, 398,4 $[M+H]^+$.

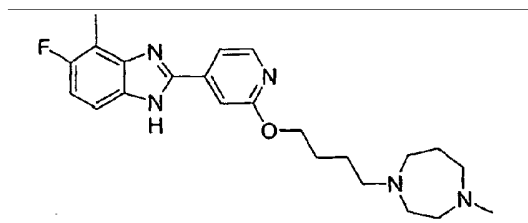
Exemplo 142



6-Cloro-4-metil-2-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{22}H_{28}ClN_5O$, 413,20; m/z verificado, 414,4 $[M+H]^+$.

Exemplo 143



5-Fluoro-4-metil-2-{2-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole.

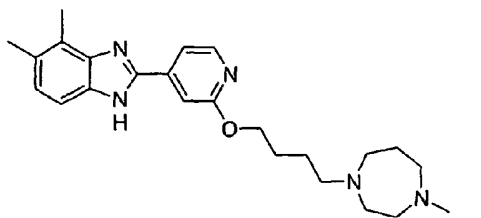
A. 2-[4-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-butoxi]-isonicotinonitrilo. A uma solução de 1-metil-[1,4]diazepano (21,3 g, 185 mmol, 2,0 equiv) e 4-cloro-butan-1-ol (10,0 g, 92,6 mmol, 1,0 equiv) em 1-butanol (200 mL), foram adicionados K_2CO_3 (38,0 g, 278 mmol, 3,0 equiv) e NaI (13,9 g, 92,6 mmol, 1,0 equiv). A mistura foi aquecida para 95 °C e agitada durante 36 h. A mistura foi, depois, arrefecida até à t. a., diluída com água e extraída com clorofórmio (3 x 100 mL). Os extractos combinados foram lavados com solução salina saturada, secos ($MgSO_4$), filtrados e concentrados. A purificação pelo Método 2 proporcionou 9,3 g de 4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-butan-1-ol com uma pequena impureza não identificada. Uma porção do álcool impuro (5,0 g) foi dissolvida em DMF (50 mL) e arrefecida para 0 °C. Foi adicionado hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo, 1,29 g, 32,2 mmol, 1,2 equiv). A mistura foi aquecida até à t. a., agitada durante 1 h e, depois, novamente arrefecida para 0 °C. Foi adicionada, gota a gota, uma solução de 2-cloro-isonicotinonitrilo (3,72 g, 26,8 mmol, 1,0 equiv) em DMF (25 mL). A mistura foi agitada à t. a. durante 18 h, depois, foi diluída com água (25 mL) e $NaHCO_3$ aq. saturado (100 mL) e foi

extraída com clorofórmio (3 x 100 mL). Os extractos combinados foram lavados com solução salina saturada, secos (Na_2SO_4), filtrados e concentrados. A purificação pelo Método 2 proporcionou o composto do título (1,0 g). MS (electrovaporização): massa calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$, 288,20; m/z verificado, 289,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): 8,28 (dd, $J = 4,4$ Hz, 0,8 Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 3,9$, 1,1 Hz, 1H) 6,96 (s, 1H), 4,33 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,75-2,68 (m, 4H), 2,65-2,57 (m, 4H), 2,56-2,49 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,84-1,74 (m, 4H), 1,66-1,55 (m, 2H).

B. 5-Fluoro-4-metil-2-{2-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole. A uma solução sob agitação de 2-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-butoxi]-isonicotinonitrilo (1,0 g, 3,47 mmol, 1,0 equiv) em tolueno (5,0 mL) a 0 °C, foi adicionado hidreto de diisobutilalumínio 1,0 M em tolueno (5,2 mL, 5,2 mmol, 1,5 equiv). Após 3 h, foi adicionado metanol (9 mL) e H_2SO_4 1,0 M (10 mL). A mistura foi agitada durante 30 min e, depois foi adicionado NaOH 1,0 M (10 mL), seguido por tartarato de potássio e sódio (40 mL) e diclorometano (100 mL). Após agitação durante 30 min, a mistura foi extraída com clorofórmio (3 x 50 mL) e os extractos combinados foram lavados com solução salina saturada, secos (Na_2SO_4), filtrados e concentrados. O resíduo foi parcialmente purificado pelo Método 2 para proporcionar 268 mg de uma mistura de 2-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-butoxi]-piridina-4-carbaldeído e vários outros produtos não identificados. Uma porção do 2-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-butoxi]-piridina-4-carbaldeído impuro (63 mg), 4-fluoro-3-metil-benzeno-1,2-diamina (30,3 mg) e $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (53,4 mg) foram agitados em DMF (3 mL) a 90 °C durante 18 h. A mistura reaccional foi carregada directamente em sílica gel e purificada pelo Método 2 que

proporcionou 5,0 mg do composto do título. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{23}H_{30}FN_5O$, 411,24; m/z verificado, 412,5 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): 8,27 (dd, $J = 4,8, 0,5$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 4,0, 1,4$ Hz, 1H), 7,52-7,40 (m, 2H), 7,10-7,01 (m, 1H), 4,27 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,86-2,77 (m, 4H), 2,77-2,68 (m, 4H), 2,65-2,57 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,90-1,66 (m, 6H).

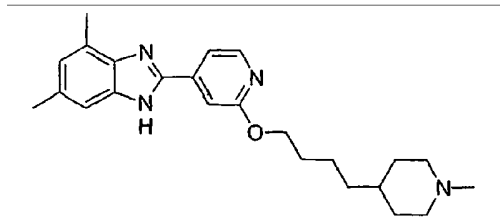
Exemplo 144



4,5-Dimetil-2-{2-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole.

Este composto foi preparado de acordo com os métodos descritos no Exemplo 143. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{24}H_{33}N_5O$, 407,27; m/z verificado, 408,5 $[M+H]^+$.

Exemplo 145



4,6-Dimetil-2-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole.

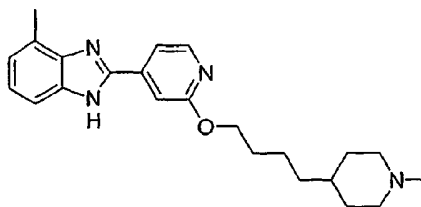
A. 2-[4-(1-Metil-piperidin-4-il)-butoxi]-isonicotinonitrilo.

A uma solução de 4-(1-metil-piperidin-4-il)-butan-1-ol (1,0 g, 5,85 mmol, 1,0 equiv) em DMF (25 mL) a 0 °C, foi adicionado hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo, 0,28 g, 7,02 mmol, 1,2 equiv). A mistura foi aquecida até à t. a. e agitada durante 1 h. A mistura foi depois novamente arrefecida para 0 °C e foi adicionada, gota a gota, uma solução de 2-cloro-isonicotinonitrilo (0,81 g, 5,85 mmol, 1,0 equiv) em DMF (10 mL). A mistura foi agitada, à t. a., durante 18 h, depois, foi diluída com água (25 mL) e NaHCO₃ aq. saturado (100 mL). A mistura foi extraída com clorofórmio (3 x 100 mL) e os extractos combinados foram concentrados. A purificação pelo Método 2 proporcionou 0,44 g (28%) do composto do título. MS (electrovaporização): massa calculada para C₁₆H₂₃N₃O, 273,18; m/z verificado, 274,4 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): 8,28 (dd, J = 5,2, 0,7 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 5,2, 1,3 Hz, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 4,21 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,88-2,79 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,95-1,83 (m, 2H), 1,81-1,59 (m, 4H), 1,51-1,38 (m, 2H), 1,34-1,16 (m, 5H).

B. 4,6-Dimetil-2-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole. A uma solução sob agitação de 2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-isonicotinonitrilo (440 mg, 1,61 mmol, 1,0 equiv) em tolueno (5,0 mL) a 0 °C, foi adicionado hidreto de diisobutilalumínio 1,0 M em tolueno (2,41 mL, 2,41 mmol, 1,5 equiv). Após 3 h, foi adicionado metanol (8 mL) e H₂SO₄ 1,0 M (5 mL). A mistura foi agitada durante 30 min e, depois, foi adicionado NaOH 1,0 M (10 mL), seguida por tartarato de sódio e potássio aq. saturado (40 mL) e diclorometano (100 mL). Após agitação durante 30 min, a mistura foi extraída com clorofórmio (3 x 50 mL) e os extractos combinados foram lavados com solução salina saturada, secos (Na₂SO₄), filtrados e concentrados. O resíduo foi parcialmente purificado pelo Método 2 para proporcionar 318 mg de uma mistura de 2-(4-piperidin-4-il-butoxi)-piridina-4-carbaldeído e vários outros produtos não identificados. Uma porção do 2-(4-piperidin-4-il-butoxi)-piridina-4-carbaldeído em bruto (100 mg), 3,5-dimetilbenzeno-1,2-diamina (70 mg) e Na₂S₂O₅ (93 mg) foram agitados em DMF (3 mL), a 90 °C, durante 18 h. A mistura reaccional foi carregada directamente em sílica gel e purificada de acordo com o Método 2 que proporcionou 38 mg do composto do título. MS (electrovaporização): massa calculada para C₂₄H₃₂N₄O, 392,26; m/z verificado 393,4 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): 8,25 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 4,5, 1,0 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,34 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,91-2,83 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,07-1,95 (m, 2H), 1,86-1,69 (m, 5H), 1,57-1,18 (m, 6H).

Os seguintes compostos nos Exemplos 146-151 foram preparados de acordo com os métodos descritos para o Exemplo 145.

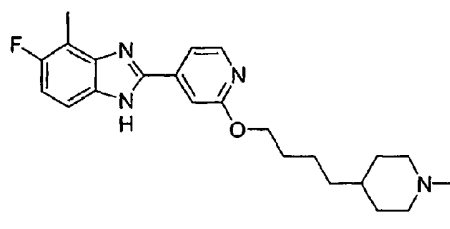
Exemplo 146



4-Metil-2-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{23}H_{30}N_4O$, 378,24; m/z verificado, 379,4 $[M+H]^+$.

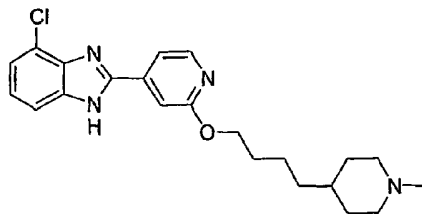
Exemplo 147



5-Fluoro-4-metil-2-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{23}H_{29}FN_4O$, 396,23; m/z verificado, 387,4 $[M+H]^+$.

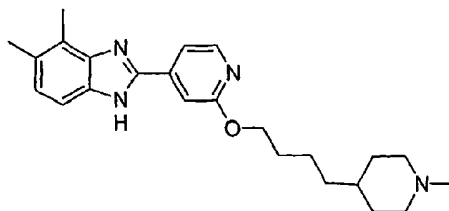
Exemplo 148



4-Cloro-2-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{22}H_{27}ClN_4O$, 398,19; m/z verificado, 398,4 $[M+H]^+$.

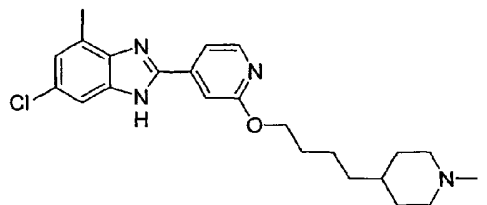
Exemplo 149



4,5-Dimetil-2-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{24}H_{32}N_4O$, 392,26; m/z verificado, 393,5 $[M+H]^+$.

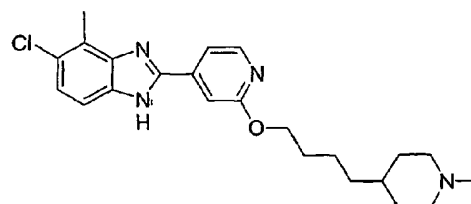
Exemplo 150



6-Cloro-4-metil-2-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{23}H_{29}ClN_4O$, 412,20 m/z verificado; 413,4 $[M+H]^+$.

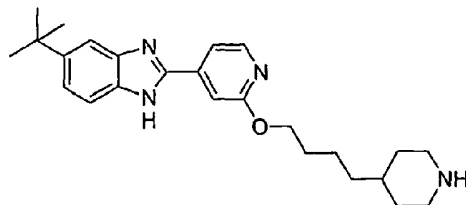
Exemplo 151



5-Cloro-4-metil-2-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{23}H_{29}ClN_4O$, 412,24; m/z verificado, 413,4 $[M+H]^+$.

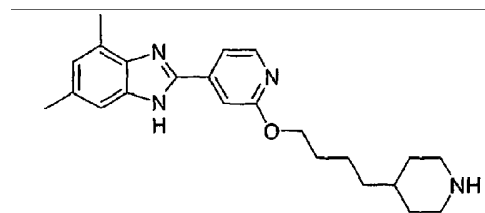
Exemplo 152



5-terc-Butil-2-[2-(4-piperidin-4-il-butoxi)-piridin-4-il]-1H-benzoimidazole.

O composto do título foi preparado de acordo com os métodos descritos no Exemplo 145, substituindo o éster terc-butílico do ácido 4-(4-hidroxi-butil)-piperidina-1-carboxílico por 4-(1-metil-piperidin-4-il)-butan-1-ol, para proporcionar o éster terc-butílico do ácido 4-{4-[4-(5-terc-butil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-iloxi]-butil}-piperidina-1-carboxílico. Este intermediário foi depois convertido no composto do título, como descrito no Exemplo 14. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{25}H_{34}N_4O$, 406,27; m/z verificado, 407,5 $[M+H]^+$.

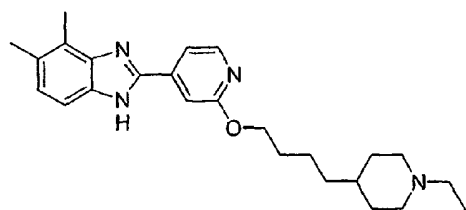
Exemplo 153



4,6-Dimetil-2-[2-(4-piperidin-4-il-butoxi)-piridin-4-il]-1H-benzoimidazole.

O composto do título foi preparado de acordo com os processos como descrito no Exemplo 152. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{23}H_{30}N_4O$, 378,24; m/z verificado, 379,5 $[M+H]^+$.

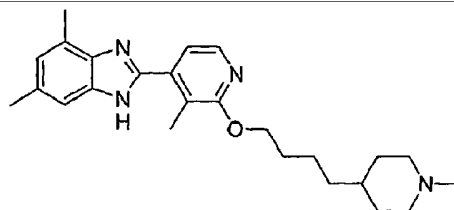
Exemplo 154



2-{2-[4-(1-Etil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-4,5-dimetil-1H-benzoimidazole.

O composto do título foi preparado de acordo com os métodos descritos no Exemplo 90. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{25}H_{34}N_4O$, 406,27; m/z verificado, 407,4 $[M+H]^+$.

Exemplo 155



4,6-Dimetil-2-{3-metil-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole.

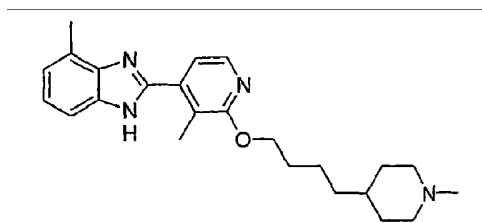
A. 3-Metil-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-isonicotinonitrilo. A um frasco seco no forno sob N₂, foi adicionado 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (2,13 mL, 12,6 mmol, 1,5 equiv) e THF (50 mL). O frasco foi arrefecido para -78 °C e foi adicionado n-butil-lítio (2,5 M em hexanos, 5,03 mL, 12,6 mmol, 1,5 equiv). A mistura foi aquecida para 0 °C durante 1 h e, depois, foi novamente arrefecida para -78 °C. Foi adicionada, gota a gota, uma solução de 2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-isonicotinonitrilo (2,3 g, 8,38 mmol, 1,0 equiv) em THF (15 mL) e a mistura resultante foi agitada, a -78 °C, durante 1 h. Foi adicionado, gota a gota, iodeto de metilo (1,30 g, 9,22 mmol, 1,1 equiv) em THF (10 mL). Após 1 h, a reacção foi atenuada com NaHCO₃ aq. saturado, aquecida até à t. a., diluída com clorofórmio e lavada com NaHCO₃ aq. saturado. A camada orgânica foi seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. A purificação pelo Método 2 proporcionou 405 mg de uma mistura de 3-metil-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-isonicotinonitrilo e outros produtos não identificados. MS (electrovaporização): massa calculada para C₁₇H₂₅N₃O, 287,20; m/z verificado, 288,4 [M+H]⁺.

B. 4,6-Dimetil-2-{3-metil-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole. A uma solução sob agitação de 3-metil-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-isonicotinonitrilo impuro (283 mg) a 0 °C, foi adicionado hidreto de diisobutilalumínio 1,5 M em tolueno (1,32 mL). Após 3 h, foi adicionado metanol (8 mL) e H₂SO₄ 1,0 M (5 mL). A mistura foi agitada durante 30 min, depois, foi adicionado NaOH 1,0 M (10 mL), seguido por tartarato de potássio e sódio aq. saturado (40 mL) e diclorometano (100 mL). Após agitação durante 30 min, a mistura foi extraída com clorofórmio (3 x 50 mL) e os

extractos combinados foram lavados com solução salina saturada, secos (Na_2SO_4), filtrados e concentrados. O resíduo foi parcialmente purificado pelo Método 2, para proporcionar 180 mg de uma mistura de 2-(4-piperidin-4-il-butoxi)-piridina-4-carbaldeído e vários outros produtos não identificados. Uma porção do 2-(4-piperidin-4-il-butoxi)-piridina-4-carbaldeído impuro (19,5 mg), 3,5-dimetil-benzeno-1,2-diamina (9,2 mg) e $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (16,6 mg) foram agitados em DMF (3 mL), a 90 °C, durante 18 h. A mistura reaccional foi carregada directamente em sílica gel e purificada pelo Método 2 que proporcionou 9,4 mg do composto do título. MS (electrovaporização): massa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}$, 406,27; m/z verificado, 407,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): 8,06 (dd, $J = 5,3, 0,4$ Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,13 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,36 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,92-2,81 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,07-1,94 (m, 2H), 1,87-1,67 (m, 4H), 1,60-1,46 (m, 2H), 1,40-1,15 (m, 5H).

Os seguintes compostos nos Exemplos 156-157 foram preparados de acordo com os processos descritos para o Exemplo 155.

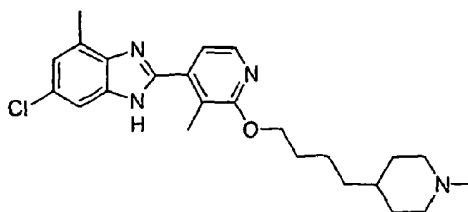
Exemplo 156



4-Metil-2-{3-metil-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{24}H_{32}N_4O$, 392,26; m/z verificado, 393,4 $[M+H]^+$.

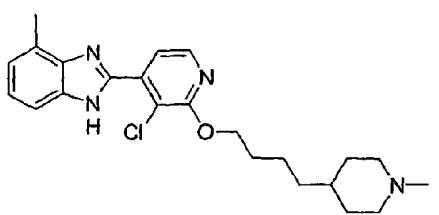
Exemplo 157



6-Cloro-4-metil-2-{3-metil-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{24}H_{31}ClN_4O$, 426,22; m/z verificado, 427,4 $[M+H]^+$.

Exemplo 158



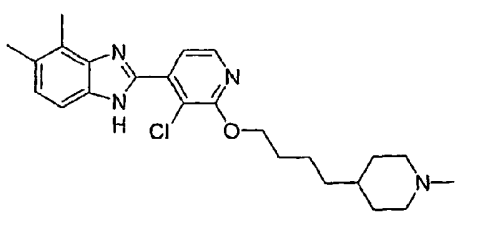
2-{3-Cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-4-metil-1H-benzimidazole.

O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 155, substituindo o hexacloroetano por iodeto de metilo.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{23}H_{29}ClN_4O$, 412,20; m/z verificado, 413,4 $[M+H]^+$.

Os seguintes compostos nos Exemplos 159-164 foram preparados de acordo com os processos descritos para o Exemplo 158.

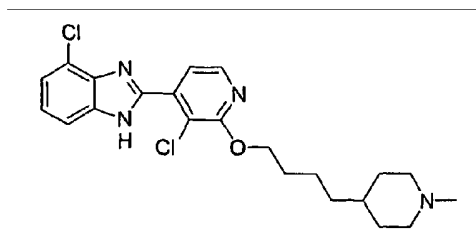
Exemplo 159



2-{3-Chloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-4,5-dimetil-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{24}H_{31}ClN_4O$, 426,22; m/z verificado, 427,4 $[M+H]^+$.

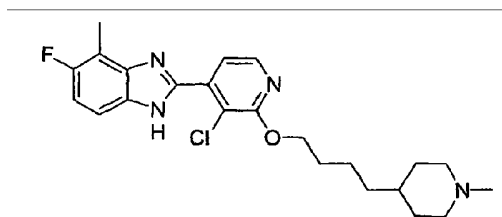
Exemplo 160



4-Chloro-2-{3-cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{22}H_{26}Cl_2N_4O$, 432,15; m/z verificado, 433,3 $[M+H]^+$.

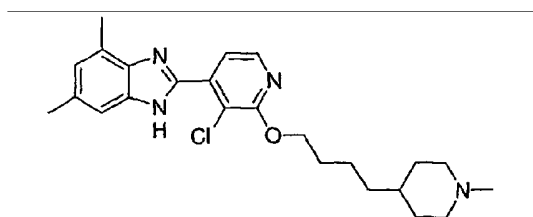
Exemplo 161



2-{3-Cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-5-fluoro-4-metil-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{23}H_{28}ClFN_4O$, 430,19; m/z verificado, 431,4 $[M+H]^+$.

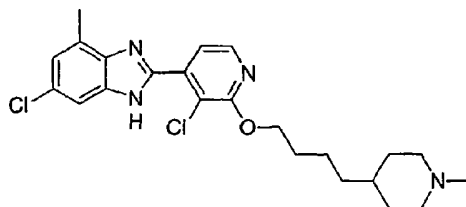
Exemplo 162



2-{3-Cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-4,6-dimetil-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{24}H_{31}ClN_4O$, 426,22; m/z verificado 427,4 $[M+H]^+$.

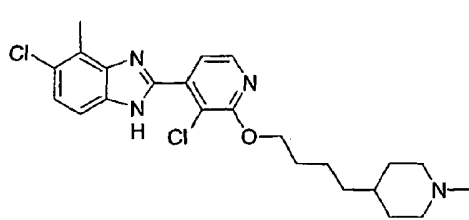
Exemplo 163



6-Cloro-2-{3-cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-4-metil-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{23}H_{28}Cl_2N_4O$, 446,16; m/z verificado, 446,4 $[M+H]^+$.

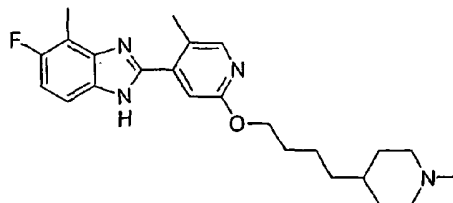
Exemplo 164



5-Cloro-2-{3-cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-4-metil-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{23}H_{28}Cl_2N_4O$, 446,16; m/z verificado, 446,4 $[M+H]^+$.

Exemplo 165



5-Fluoro-4-metil-2-{5-metil-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole.

A. 5-Bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridina. A uma solução de 4-(1-metil-piperidin-4-il)-butan-1-ol (14,9 g, 86,9 mmol, 1,0 equiv) em DMF (180 mL) a 0 °C, foi adicionado hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo, 4,86 g, 122 mmol, 1,4 equiv). A mistura foi aquecida até à t. a. durante 1 h e, depois, foi novamente arrefecida para 0 °C. Foi adicionada, gota a gota, uma solução de 5-bromo-2-cloro-piridina (20,6 g, 86,9 mmol, 1,0 equiv) em DMF (20 mL). A mistura foi agitada, à t. a., durante 18 h, depois, foi diluída com água (100 mL) e NaHCO₃ aq. saturado (250 mL). A mistura foi extraída com clorofórmio (3 x 100 mL) e os extractos combinados foram concentrados. A purificação pelo Método 2 proporcionou 8,82 g de 5-bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridina como uma mistura com várias impurezas não identificadas. MS (electrovaporização): massa calculada para C₁₅H₂₃BrN₂O, 326,10; m/z verificado, 327,3 [M+H]⁺.

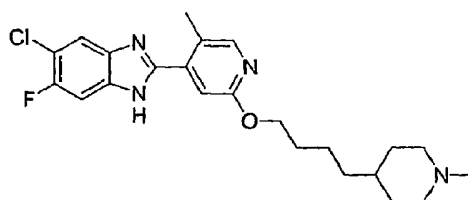
B. 5-Fluoro-4-metil-2-{5-metil-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole. A uma solução de LDA (2,0 M em THF, 18,2 mL, 36,4 mmol, 2,2 equiv) a -78 °C num frasco de fundo redondo de 100 mL, seco no forno, foi

adicionada, gota a gota, uma solução de 5-bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridina (5,40 g, 16,6 mmol, 1,0 equiv) em THF (20 mL). A solução foi agitada a -78 °C durante 45 min e, depois, foi adicionada, gota a gota, DMF (6,05 mL, 82,8 mmol, 5,0 equiv). A solução foi atenuada com NaHCO₃ aq. saturado (25 mL) e extraída com clorofórmio (3 x 50 mL). Os extractos combinados foram lavados com solução salina saturada e concentrados. O resíduo em bruto foi diluído com etanol (5 mL) e tratado com bisulfito de sódio (2,1 g). O precipitado que se formou foi recolhido por filtração em vácuo e lavado com éter dietílico. O sólido foi diluído com clorofórmio (50 mL) e lavado com NaHCO₃ aq. saturado (50 mL). A camada orgânica foi seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada para proporcionar 5-bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridina-4-carbaldeído como um mistura como vários outros produtos não identificados. Uma solução desta mistura em bruto em metanol (15 mL) foi tratada com H₂SO₄ concentrado (1 mL) e a solução resultante foi agitada durante 14 h. A mistura foi diluída com NaHCO₃ aq. saturada (25 mL) e extraída com clorofórmio (3 x 25 mL). Os extractos combinados foram concentrados para proporcionar 5-bromo-4-dimetoximetil-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridina. Uma solução da piridina a -78 °C (2,0 g, 5,0 mmol, 1,0 equiv) em THF (50 mL), foi tratada com *n*-butil-lítio (2,5 M em hexanos, 2,2 mL, 5,5 mmol, 1,1 equiv). A solução foi agitada durante 30 min e, depois, foi adicionado iodeto de metilo (0,312 g, 5,0 mmol, 1,0 equiv). Após 30 min, a reacção foi atenuada com NaHCO₃ aq. saturado (10 mL) e extraída com clorofórmio (3 X 25 mL). Os extractos combinados foram secos (Na₂SO₄), filtrados e concentrados para proporcionar 4-dimetoximetil-5-metil-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridina como uma mistura em bruto. Uma solução de 4-dimetoximetil-5-metil-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridina (0,64 mg) em THF

(100 mL) foi tratada com HCl 1,0 M (20 mL) e a mistura foi agitada durante 4 h. A mistura foi diluída com NaHCO₃ aq. saturado e extraída com clorofórmio (3 X 100 mL). Os extractos combinados foram secos (Na₂SO₄), filtrados e concentrados para proporcionar 5-metil-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridina-4-carbaldeído. Uma porção deste aldeído (110 mg), 4-fluoro-3-metil-benzeno-1,2-diamina (60 mg) e Na₂S₂O₅ (100 mg) foram agitados em DMF (2 mL), a 90 °C, durante 36 h. A mistura reaccional foi concentrada e purificada por HPLC de fase reversa, para proporcionar o composto do título. MS (electrovaporização): massa calculada para C₂₄H₃₁FN₄O, 410,25; m/z verificado, 411,5 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): 8,17 (s, 1H), 7,54-7,43 (m, 1H), 7,19-7,05 (m, 2H), 4,34 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,53-3,43 (m, 2H), 3,04-2,89 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,06-1,95 (m, 2H), 1,85-1,76 (m, 2H), 1,64-1,29 (m, 7H).

Os seguintes compostos nos Exemplos 166-168 foram preparados de acordo com os processos descritos para o Exemplo 165.

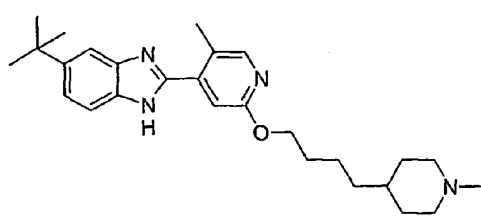
Exemplo 166



5-Cloro-6-fluoro-2-{5-metil-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridina-4-il}-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{23}H_{28}ClFN_4O$, 430,19; m/z verificado, 431,4 $[M+H]^+$.

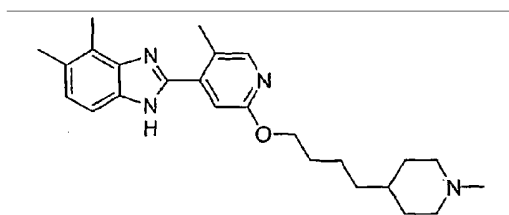
Exemplo 167



5-terc-Butil-2-{5-metil-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{27}H_{38}N_4O$, 434,30; m/z verificado, 435,5 $[M+H]^+$.

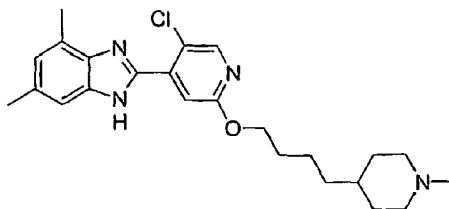
Exemplo 168



4,5-Dimetil-2-{5-metil-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{25}H_{34}N_4O$, 406,27; m/z verificado, 407,5 $[M+H]^+$.

Exemplo 169

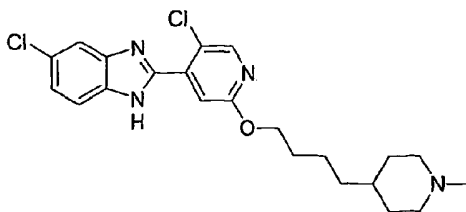


2-{5-Chloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-4,6-dimetil-1H-benzoimidazole.

O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 165, substituindo o hexafluoroetano por iodeto de metilo. MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{24}H_{31}ClN_4O$, 426,22; m/z verificado, 427,4 $[M+H]^+$.

Os seguintes compostos nos Exemplos 170-172 foram preparados de acordo com os processos descritos para o Exemplo 169.

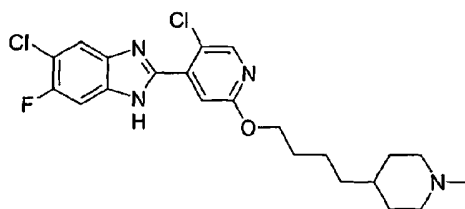
Exemplo 170



5-Chloro-2-{5-cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{22}H_{26}Cl_2N_4O$, 432,15; m/z verificado 433,3 $[M+H]^+$.

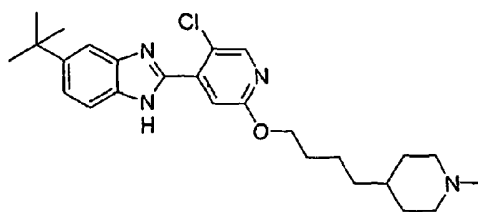
Exemplo 171



5-Cloro-2-{5-cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-6-fluoro-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{22}H_{25}Cl_2FN_4O$, 450,14; m/z verificado 451,3 $[M+H]^+$.

Exemplo 172

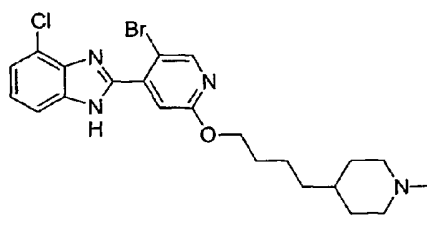


5-terc-Butil-2-{5-cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{26}H_{35}ClN_4O$, 454,25; m/z verificado 455,5 $[M+H]^+$.

Os seguintes compostos nos Exemplos 173-175 foram preparados de acordo com os processos descritos para o Exemplo 128.

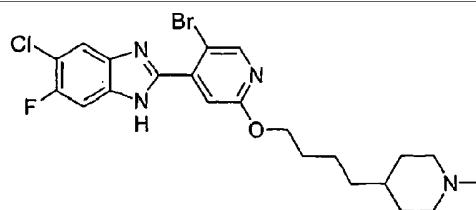
Exemplo 173



2-{5-Bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-4-cloro-H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{22}H_{26}BrClN_4O$, 476,10; m/z verificado 477,3 $[M+H]^+$.

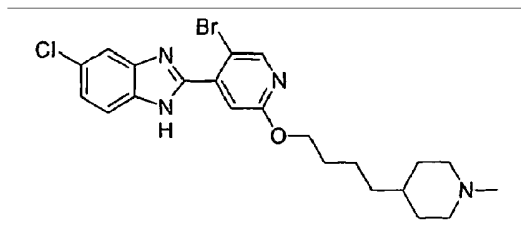
Exemplo 174



2-{5-Bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-5-cloro-6-fluoro-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{22}H_{25}BrClFN_4O$, 494,09; m/z verificado 495,3 $[M+H]^+$.

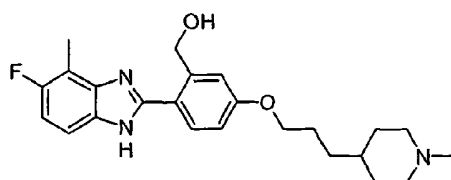
Exemplo 175



2-{5-Bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-5-cloro-1H-benzoimidazole.

MS (electrovaporização): massa calculada para $C_{22}H_{26}BrClN_4O$, 476,10; m/z verificado 477,3 $[M+H]^+$.

Exemplo 176



{2-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-5-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-metanol.

A. 4-[3-(4-Bromo-3-[1,3]dioxan-2-il)-fenoxi]-propil]-1-metil-piperidina. A uma solução de 3-(1-metil-piperidin-4-il)-propan-1-ol (7,07 g, 45 mmol, 1,0 equiv) e cloreto de metanossulfonilo (4:18 mL, 54 mmol, 1,2 equiv) em diclorometano (100 mL) a 0 °C, foi adicionada trietilamina (9,41 mL, 68 mmol, 1,5 equiv). A mistura reaccional que foi deixada aquecer até à t. a., foi agitada durante 30 min e, depois, vertida em $NaHCO_3$ aq. saturado.

A mistura aquosa foi extraída com clorofórmio e, depois, acetato de etilo. Os extractos combinados foram secos (Na_2SO_4), filtrados e concentrados. O resíduo foi dissolvido em acetonitrilo (100 mL) e foi adicionado 4-bromo-3-[1,3]dioxan-2-il-fenol (11,7 g, 45 mmol, 1,0 equiv) e carbonato de céσιο (29,2 mg, 90 mmol, 2,0 equiv). A mistura foi agitada, à t. a., durante 12 h, depois aquecida para 50 °C durante 1,0 h. A mistura foi vertida em NaHCO_3 aq. saturado e extraída com acetato de etilo (2x) e clorofórmio. Os extractos combinados foram secos (Na_2SO_4), filtrados e concentrados. A purificação pelo Método 2 proporcionou 4,82 g (27%) do composto do título. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): 7,43 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J = 8,8, 3,1$ Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 4,27-4,19 (m, 2H), 4,10-4,00 (m, 2H), 3,97 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,93-2,85 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,25-2,11 (m, 1H), 2,07-1,97 (m, 2H), 1,85-1,72 (m, 4H), 1,52-1,21 (m, 6H).

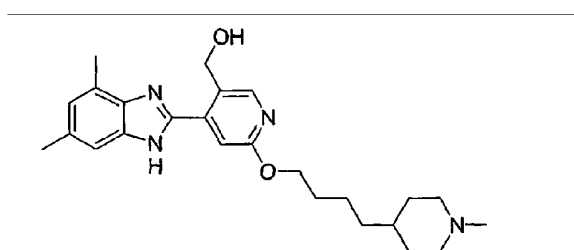
B. 2-{2-[1,3]Dioxan-2-il-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxil]-fenil}-5-fluoro-4-metil-1H-benzoimidazole. A uma solução sob agitação de 4-[3-(4-bromo-3-[1,3]dioxan-2-il-fenoxi)-propil]-1-metil-piperidina (4,82 g, 12,4 mmol, 1,0 equiv) em THF (62 mL) a -78 °C, foi adicionado n-butil-lítio 2,5 M em hexanos (22 mL, 55 mmol, 4,4 equiv). A solução laranja resultante foi agitada durante 30 min, depois, foi adicionada DMF (9,6 mL, 124 mmol, 10,0 equiv). A solução foi aquecida até à t. a. e agitada durante 1,0 h, depois, novamente arrefecida para -78 °C e foi adicionado NaHCO_3 aq. saturado. A mistura foi aquecida até à t. a., vertida em água e extraída com acetato de etilo. Os extractos combinados foram secos (Na_2SO_4), filtrados e concentrados. O resíduo em bruto foi parcialmente purificado pelo Método 2. O 2-[1,3]dioxan-2-il-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxil]-benzaldeído resultante (491 mg, 1,41 mmol,

1,0 equiv) foi agitado com 4-fluoro-3-metil-benzeno-1,2-diamina (198 mg, 1,41 mmol, 1,0 equiv) e Na₂S₂O₅ (350 mg, 1,84 mmol, 1,3 equiv) em DMF (7,0 mL), a 90 °C, durante 2 h. A mistura foi carregada em sílica gel e purificada pelo Método 2, para proporcionar 509 mg (77%) do composto do título. MS (electrovaporização): massa calculada para C₂₇H₃₄FN₃O₃, 467,26; m/z verificado, 468,4 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): 7,62 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,44-7,37 (m, 1H), 7,35 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,09-6,99 (m, 2H), 5,97 (s, 1H), 4,19-4,13 (m, 2H), 4,09 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,95-3,86 (m, 2H), 2,95-2,87 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,22-1,99 (m, 3H), 1,93-1,76 (m, 4H), 1,51-1,22 (m, 6H).

C. {2-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-5-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxil]-fenil}-metanol. 0
2-2-[1,3]dioxan-2-il-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxil]-fenil}-5-fluoro-4-metil-1H-benzoimidazole (401 mg) e ácido p-toluenossulfónico (1,0 g) foram agitados numa solução de acetona (10 mL) e água (1,0 mL), a refluxo, durante 16 h. A solução foi vertida em NaHCO₃ aq. saturado e extraída com acetato de etilo. Os extractos combinados foram secos (Na₂SO₄), filtrados e concentrados. Uma porção do resíduo em bruto (43,3 mg) foi dissolvida em etanol (2,0 mL) e foi adicionado boro-hidreto de sódio (300 mg). A mistura foi agitada durante 1,0 h e, depois, vertida em NaHCO₃ aq. saturado. A mistura aquosa foi extraída com acetato de etilo e os extractos combinados foram secos (Na₂SO₄), filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado pelo Método 2 para proporcionar 6,0 mg do composto do título. MS (electrovaporização): massa calculada para C₂₄H₃₀FN₃O₂, 411,23; m/z verificado, 412,4 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): 7,82 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,43-7,33 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 7,06-6,97 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,09 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H),

2,94-2,86 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,11-1,99 (m, 2H), 1,91-1,74 (m, 4H), 1,52-1,42 (m, 2H), 1,41-1,21 (m, 4H).

Exemplo 177



{4-(4,6-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-6-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-3-il}-metanol.

A 5-bromo-4-dimetoximetil-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridina (0,5 g, 1,25 mmol, 1,0 equiv) foi dissolvida em THF (6 mL) e arrefecida para -78 °C. Foi adicionada, gota a gota, uma solução de *n*-butil-lítio 2,5 M em hexanos (0,6 mL, 1,5 mmol, 1,2 equiv). A solução foi agitada durante 45 min e, depois, foi adicionada DMF (0,55 mL, 1,25 mmol, 1,0 equiv). Após 1 h, foi adicionado boro-hidreto de sódio (38 mg, 1,36 mmol, 1,1 equiv). A mistura foi deixada aquecer para -40 °C durante 30 min, depois foi atenuada com NaHCO₃ aq. saturado (10 mL). A mistura foi extraída com clorofórmio (3 X 30 mL) e os extractos combinados foram secos (Na₂SO₄), filtrados e concentrados, para proporcionar {4-dimetoximetil-6-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-3-il}-metanol como uma mistura em bruto. Este material em bruto (88 mg) foi dissolvido em THF (3 mL) e foi adicionado, em porções, HCl 1,0 M (3 mL) durante 3 h a 60 °C. A mistura foi arrefecida, foi adicionado NaHCO₃ aq. saturado e a mistura foi extraída com clorofórmio (3 X 30 mL). Os extractos

combinados foram secos (Na_2SO_4), filtrados e concentrados. Uma porção do 5-hidroximetil-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridina-4-carbaldeído em bruto resultante (33 mg), 3,5-dimetil-benzeno-1,2-diamina (22 mg) e $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (36 mg) foram agitados em DMF (2 mL), a 90 °C, durante 36 h. A mistura reaccional foi purificada pelo Método 2, para proporcionar 5,3 mg do composto do título. MS (electrovaporização): massa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2$, 422,27; m/z verificado, 423,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): 8,21 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,23 (br s, 1H), 6,95 (br s, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,34 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,95-2,82 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,11-1,98 (m, 2H), 1,86-1,68 (m, 4H), 1,57-1,44 (m, 2H), 1,39-1,15 (m, 5H).

Exemplos Biológicos

Ensaio de Ligação ao Receptor H_4 da Histamina Humano Recombinante

As células SK-N-MC ou células COS7 foram transientemente transfectadas com pH4R e cresceram em placas e cultura de tecido com 150 cm^2 . As células foram lavadas com solução salina, raspadas com um raspador de células e recolhidas por centrifugação (1000 rpm, 5 min). As membranas celulares foram preparadas por homogeneização do sedimento celular em Tris-HCl 20 mM com um homogeneizador de tecidos polytron durante 10 s, a velocidade elevada. O homogenato foi centrifugado a 1000 rpm durante 5 min, a 4 °C. O sobrenadante foi, depois, recolhido e centrifugado a 20000 x g durante 25 min, a 4 °C. O sedimento final foi ressuspenso em Tris-HCl 50 mM. As membranas celulares foram incubadas com ^3H -histamina (5-70 nM) na presença ou

ausência de excesso de histamina (10000 nM). A incubação ocorreu à temperatura ambiente durante 45 min. As membranas foram recolhidas por filtração rápida com filtros Whatman GF/C e lavadas 4 vezes com Tris-HCl 50 mM gelado. Os filtros foram depois secos, misturados com líquido de cintilação e contados para a radioactividade. As células SK-N-MC ou COS7 que expressam o receptor H₄ da histamina humano foram utilizadas para determinar a afinidade de ligação de outros compostos e a sua capacidade para deslocar a ligação do ³H-ligando ao incubar a reacção acima descrita na presença de várias concentrações de inibidor ou composto a ser testado. Para os estudos de ligação competitiva utilizando ³H-histamina, os valores de K_i foram calculados com base num valor de K_D determinado experimentalmente de 5 nM e uma concentração de ligando de 5 nM, de acordo com Y.-C. Cheng e W.H. Prusoff (Biochem. Pharmacol. 1973, 22(23):3099-3108): $K_i = (IC_{50}) / (1 + ([L] / (K_D)))$.

Resultados do Ensaio de Ligação

Tabela

Ex.	K _i (nM)	Ex.	K _i (nM)	Ex.	K _i (nM)	Ex.	K _i (nM)
1	46	45	110	89	120	134	117
2	9	46	113	90	73	135	47
3	21	47	129	91	633	136	1
4	26	48	154	92	113	137	3
5	43	49	173	93	7	138	46
6	61	50	187	94	13	139	69
7	66	51	278	95	4	140	144
8	138	52	641	96	1	141	60

(continuação)

Ex.	K _i (nM)	Ex.	K _i (nM)	Ex.	K _i (nM)	Ex.	K _i (nM)
9	250	53	872	97	25	142	73
10	89	54	30	98	28	143	6
11	59	55	203	99	38	144	8
12	224	56	324	100	41	145	3
13	257	57	17	101	55	146	5
14	497	58	101	102	321	147	8
15	22	59	86	103	41	148	17
16	16	60	39	104	266	149	4
17	136	61	49	105	85	150	19
18	64	62	51	106	12	151	21
19	18	63	57	107	26	152	117
20	65	64	121	108	31	153	179
21	84	65	157	109	6	154	111
22	1	66	32	110	6	155	13
23	103	67	1	111	21	156	20
24	109	68	5	112	6	157	28
25	119	69	6	113	4	158	21
26	142	70	20	114	11	159	19
27	74	71	26	115	4	160	53
28	9	72	5	116	12	161	20
29	326	73	69	117	5	162	15
30	22	74	22	118	4	163	12
31	9	75	28	119	51	164	7
32	93	76	121	120	94	165	3
33	81	77	4	121	60	166	6
34	112	78	21	122	71	167	4
35	28	79	14	123	67	168	6
36	35	80	128	124	86	169	1

(continuação)

Ex.	K _i (nM)	Ex.	K _i (nM)	Ex.	K _i (nM)	Ex.	K _i (nM)
37	36	81	150	125	77	170	5
38	65	82	23	126	427	171	12
39	66	83	161	127	773	172	1
40	74	84	267	128	3	173	21
41	78	85	39	129	5	174	31
42	79	86	103	130	5	175	6
43	82	87	61	131	3	176	4
44	87	88	52	132	5	177	4
				133	12		

Ensaio de Quimiotaxia em Mastócitos

A acumulação de mastócitos no epitélio da mucosa é uma característica bem conhecida da rinite alérgica e asma. Além disso, é conhecido que os números de mastócitos aumentam em várias patologias inflamatórias. Em parte, isto é devido à quimiotaxia de mastócitos para os locais de inflamação. Esta quimiotaxia para agentes específicos pode ser mimetizada *in vitro*. Transwells (Costar, Cambridge, MA) com um tamanho de poro de 8 μm são revestidas com 100 μL de fibronectina humana 100 ng/mL (Sigma) durante 2 h, à temperatura ambiente. Após a remoção da fibronectina, são adicionados 600 μL de RPMI com 5% de BSA, na presença de histamina 10 μM , ao fundo da câmara. Para testar os vários antagonistas do receptor da histamina (HR), são adicionadas soluções dos compostos de teste 10 μM e/ou 1 μM , ao topo e fundo das câmaras. Os mastócitos (2×10^5 /poço) são adicionados ao topo da câmara. As placas são incubadas durante 3 h, a 37 °C. As transwells são removidas e as células no fundo da câmara são contadas durante sessenta segundos, utilizando uma

citómetro de fluxo. Os dados de inibição do HR são assim obtidos.

Distribuição da Expressão de H₄ por Tipos de Células

O ARN foi preparado a partir de células diferentes, utilizando um kit RNeasy (Qiagen, Valência, CA) de acordo com as instruções do fabricante. O ARN total foi extraído de células humanas purificadas utilizando o kit RNeasy (Qiagen, Valência, CA) e transcrito de modo reverso para ADNc utilizando o kit de reacção RT (Invitrogen), de acordo com as instruções do fabricante. O ARN do receptor H₄ foi detectado por RT-PCR utilizando iniciadores específicos para o receptor H₄ humano, 5'-ATGCCAGATACTAATAGCACA e 5'-CAGTCGGTCAGTATCTTCT. A banda de PCR amplificado para o receptor H₄ é de 1170 bp.

Resultados

Os resultados de RT-PCR indicam que o receptor H₄ é expresso em mastócitos, células dendríticas, basófilos e eosinófilos. Estes resultados positivos são consistentes com a literatura publicada (e. g. Oda *et al.*, Nguyen *et al.* e Morse *et al.* na secção de Antecedentes). A acumulação de mastócitos e eosinófilos em tecidos afectados é uma das principais características da rinite alérgica e asma. Uma vez que a expressão do receptor H₄ é observada nestes tipos de células, é muito provável que a sinalização do receptor H₄ receptor medeia a infiltração de mastócitos e eosinófilos em resposta à histamina: A seguinte tabela indica a Distribuição da Expressão de H₄ por Tipos de Células por RT-PCR.

Espécies	Tipo de célula	H ₄
Humano	Eosinófilos	+
	Células Dendríticas Imaturas	+
	Células Dendríticas Maduras	+
	Mastócitos	+
	Basófilos	+
	Monócitos CD14 ⁺	
	Células T CD4 ⁺	+
	Células T CD8 ⁺	-
	Células B	-
	Neutrófilos	-
	Murganho/ (Rato)	Eosinófilos
Mastócitos Peritoneais (Rato)		+
Derivados de Medulo Óssea		-
Mastócitos		+
Células Dendríticas Imaturas		+
Células Dendríticas Maduras		+
Derivados de Medulo Óssea		-
Macrófagos Peritoneais Macrófagos		-
Células T CD4 ⁺		-
Células T CD8 ⁺		-
Células B		-

A Inibição da Alteração da Forma de Eosinófilos Por Antagonistas do Receptor H₄ da Histamina

A acumulação de eosinófilos em locais de reacção alérgica é uma característica bem conhecida de rinite alérgica e asma. Este exemplo demonstra que os antagonistas do receptor H₄ da histamina podem bloquear a resposta de alteração da forma em eosinófilos

humanos em resposta à histamina. A alteração da forma é uma característica celular que antecede a quimiotaxia de eosinófilos.

Métodos

Os granulócitos humanos foram isolados de sangue humano através de um gradiente de Ficoll. Os glóbulos vermelhos foram lisados com tampão de lise 5-10X Qiagen à temperatura ambiente durante 5-7 min. Os granulócitos foram recolhidos e lavados uma vez com tampão FACS. As células foram ressuspensas a uma densidade de 2×10^6 células/mL em tampão de reacção.

Para testar a inibição por antagonistas específicos do receptor da histamina, foram incubados 90 μ L da suspensão celular ($\sim 2 \times 10^5$ células) com 10 μ M de uma das soluções dos vários compostos de teste. Após 30 min, foram adicionados 11 μ L de uma das várias concentrações de histamina. Dez minutos mais tarde, as células foram transferidas para gelo e fixas com 250 μ L de tampão de fixação gelado (2% de formaldeído) durante 1 min. A alteração da forma foi quantificada utilizando um ensaio de dispersão frontal de accionada por autofluorescência (GAFS) (S.A. Bryan *et al.*, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002, 165(12):1602-1609).

Resultados - Alteração da Forma de Eosinófilos Mediada pela Histamina Através do Receptor H₄

A alteração da forma de eosinófilos é devida a alterações no citoesqueleto que antecedem a quimiotaxia e, deste modo, é uma

medição da quimiotaxia. Os dados na seguinte tabela mostram que a histamina induz uma alteração da forma dependente da dose em eosinófilos. Os antagonistas do receptor da histamina (HR) foram utilizados para identificar qual é o receptor da histamina que é responsável pela alteração da forma. Os antagonistas específicos para o receptor H_1 (difenidramina) ou H_2 (ranatidina) da histamina não modificaram a alteração de forma induzida pela histamina. No entanto, um antagonista duplo de H_3/H_4 (tioperamida) e um antagonista específico do receptor H_4 da histamina ((5-cloro-1*H*-indol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona, $K_i = 5$ nM) inibiram a alteração da forma dos eosinófilos induzida pela histamina com um IC_{50} de 1,5 e 0,27 μ M, respectivamente.

Histamina (μ M):	Aumento da Alteração				
	10	1	0,1	0,01	0
Sem Antagonista HR	1,34	1,31	1,21	1,01	1,00
Antagonista de H_4 10 μ M	1,09	1,05	1,05	1,01	1,00
Tiop 10 μ M	1,08	1,05	1,01	1,04	1,00
Difen 10 μ M	1,63	1,50	1,18	1,03	1,00
Ranat 10 μ M	1,64	1,49	1,21	1,04	1,00

A Inibição da Quimiotaxia de Eosinófilos Por Antagonistas do Receptor H_4 da Histamina

A acumulação de eosinófilos em locais de reacção alérgica é uma característica bem conhecida da rinite alérgica e asma. Os eosinófilos são purificados de sangue humano com métodos convencionais. Os ensaios de quimiotaxia são efectuados utilizando transwells (Costar, Cambridge, MA) com um tamanho de

poro de 5 μm , revestidas com 100 μL de fibronectina humana 100 ng/mL (Sigma) durante 2 h à temperatura ambiente. Após a remoção da fibronectina, são adicionados 600 μL de RPMI com 5% de BSA, na presença de histamina (variando de 1,25–20 μM), ao fundo da câmara.

Para testar os vários antagonistas do receptor da histamina, podem ser adicionadas soluções dos compostos de teste 10 μM à câmara superior ou inferior. Os mastócitos serão adicionados à câmara superior, enquanto a histamina ou factores quimiotacticos serão colocados na câmara inferior. As placas são incubadas durante 3 h a 37 °C. As transwells são removidas e o número de células na câmara inferior pode ser contado durante 60 s, utilizando uma citómetro de fluxo ou pode ser quantificado utilizando a coloração de Giemsa.

A Inibição de Peritonite Induzida por Zimosano em Murganhos por um Antagonista do Receptor H₄ da Histamina

Foi demonstrado que os antagonistas do receptor H₄ da histamina podem bloquear a peritonite induzida por zimosano, que é um componente polissacárido insolúvel da parede celular de *Saccharomyces cerevisiae*. Este é normalmente utilizado para induzir peritonite em murganhos e parece actuar de um modo dependente de mastócitos. Os compostos da presente invenção podem ser testados em tal modelo para demonstrar a sua utilidade como agentes anti-inflamatórios. Ao tempo 0, são administrados aos murganhos o determinado composto ou PBS, s.c. ou p.o. Quinze minutos mais tarde, cada murganho recebe 1 mg de zimosano A (Sigma) i.p. Os murganhos são sacrificados 4 h depois e as cavidades peritoneais são lavadas com 3 mL de PBS contendo

EDTA 3 mM. O número de leucócitos que migraram é determinado por recolha de uma alíquota (100 µL) do fluido de lavagem e diluição 1:10 em solução de Turk (0,01% de violeta de cristal em ácido acético a 3%). As amostras são depois vortexadas e são colocados 10 µL da solução celular corada num hemacitómetro de Neubauer. As contagens celulares diferenciais são efectuadas utilizando um microscópio óptico (Olympus B061). Considerando as suas características cromáticas e a aparência dos seus núcleos e citoplasma, os leucócitos polimorfonucleares (PMN; >95% de neutrófilos) podem ser facilmente identificados. O tratamento com zimosano aumenta o número de neutrófilos que é representativo de uma resposta inflamatória. O tratamento com antagonista de H₄ bloqueia este aumento.

Inibição da Quimiotaxia de Mastócitos pelo Antagonista do Receptor H₄ num Modelo Animal de Asma e Rinite Alérgica

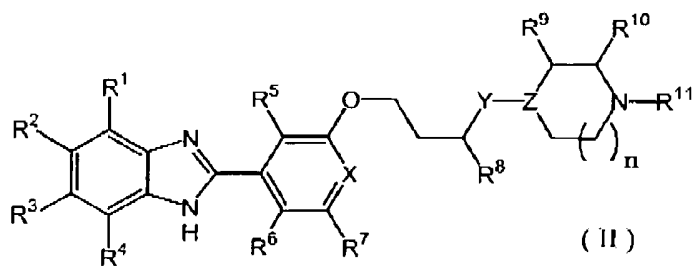
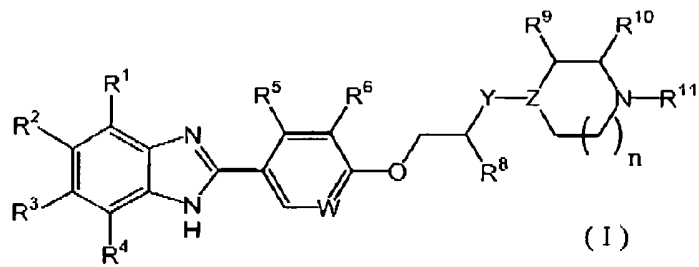
É utilizado um modelo animal para testar a observação que os mastócitos se acumulam em resposta a inflamação alérgica e que tal pode ser bloqueado por antagonistas do receptor H₄. Os compostos da presente invenção podem ser testados neste modelo para demonstrar a sua utilidade como tratamento para a rinite alérgica ou asma. Os murganhos são sensibilizados por injeção intraperitoneal de ovalbumina/Alum (10 µg em 0,2 mL de Al(OH)₃, 2%) no Dia 0 e Dia 14. No Dia 21 até 23, os murganhos são estimulados por PBS ou ovalbumina e sacrificados 24 h após o último estímulo ao Dia 24. É removida uma secção da traqueia e fixa em formalina. São efectuadas secções longitudinais das traqueias e embebidas em parafina, seguido por coloração dos mastócitos com azul de toluidina. Alternativamente, as traqueias são congeladas em OCT para seccionamento congelado e os

mastócitos são identificados por coloração com IgE. Os mastócitos são quantificados como sub-mucosais ou sub-epiteliais, dependendo da sua localização em cada secção da traqueia. A exposição ao alergénio deverá aumentar o número de mastócitos sub-epiteliais e este efeito é bloqueado por antagonistas do receptor H₄.

Lisboa, 30 de Abril de 2009

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I) ou (I)



em que

W é N ou CR⁷;

X é N ou CH;

Y é O, NR¹² ou CR¹²R¹³;

Z é N ou CR¹⁴;

n é 0, 1 ou 2;

cada de R^{1-4} é, independentemente de outros substituintes atribuídos, H, alquilo C_{1-4} , alcenilo C_{2-5} , alcinilo C_{2-5} , cicloalquilo C_{3-6} , -alcoxilo C_{1-4} , -alquil C_{1-4} amino, -alquil C_{1-4} tio, -alquil C_{1-4} sulfonilo, -Ocicloalquilo C_{3-6} , -OCH₂Ph, ciano, -CF₃, F, Cl, Br, I, nitro, -OCF₃, -SCF₃, -OR^c, -SR^c, -S(O)R^c, -SO₂R^c, -C(O)R^c, fenilo, benzilo, fenetilo, -C(O)NR^aR^b, -C(O)OR^c, -NR^aR^b, -CH₂NR^aR^b ou -CH₂OR^c; em que cada um de R^a, R^b e R^c é, independentemente de outros substituintes atribuídos, seleccionado de H, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, (cicloalquil C_{3-6})alquilo C_{1-2} , benzilo e fenetilo ou R^a e R^b, considerados em conjunto com o azoto ao qual estão ligados, formam um anel heterocíclico com 4-7 membros HetCycl, em que o referido anel HetCycl tem 0 ou 1 heteroátomos adicionais seleccionados de O, S, >NH e >Nalquilo C_{1-6} e em qualquer porção fenilo, fenetilo, benzilo, alquilo ou cicloalquilo em qualquer um referidos R^{1-4} , R^a, R^b, R^c e o referido anel HetCycl é, opcionalmente e independentemente de outros substituintes atribuídos, substituído com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados de alquilo C_{1-3} , halo, hidroxilo, amino e alcoxilo C_{1-3} ; cada de R^{5-7} é, independentemente de outros substituintes atribuídos, H, alquilo C_{1-6} , F, Cl, Br, I, CF₃, -OCF₃, -OR^c, alquil C_{1-3} OR^c, alquil C_{1-3} SR^c, -SR^c, -S(O)R^c, -SO₂R^c, alcoxilo C_{1-4} , ciano, nitro, -C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -alquil C_{1-3} NR^aR^b, -C(O)fenilo, -C(O)alquilo C_{1-6} , -S(O)alquilo C_{1-4} ou -SO₂alquilo C_{1-4} ; ou, R⁵ e R⁶ para um composto de fórmula (I), considerado em conjunto com os átomos de carbono ao qual estão ligados, formam uma estrutura cíclica Cycl, seleccionado de arilo,

heteroarilo, carbociclo com 5 ou 6 membros e heterociclo com 5 ou 6 membros com 1 ou 2 heteroátomos, em que a referida estrutura cíclica Cyc1 é, independentemente de outros substituintes atribuídos, substituída com 0, 1 ou 2 substituintes seleccionados de alquiloC₁₋₃, halo, hidroxilo, amino e alcoxiloC₁₋₃; ou, R⁷ e R⁶ para um composto de fórmula (II), considerado em conjunto com os átomos de carbono ao qual estão ligados, formam uma estrutura cíclica Cyc2, seleccionada de arilo, heteroarilo, carbociclo com 5 ou 6 membros e heterociclo com 5 ou 6 membros com 1 ou 2 heteroátomos, em que a referida estrutura cíclica Cyc2 é, independentemente de outros substituintes atribuídos, substituída com 0, 1 ou 2 substituintes seleccionados de alquiloC₁₋₃, halo, hidroxilo, amino e alcoxiloC₁₋₃;

R⁸ é H, alquiloC₁₋₆, alcoxiloC₁₋₄ ou OH;

cada de R⁹ e R¹⁰ é, independentemente de outros substituintes atribuídos, H ou alquiloC₁₋₆ ou R⁹ e R¹⁰, considerados em conjunto formam uma estrutura cíclica com 5-6 membros Cyc3, em que a referida estrutura cíclica Cyc3 é um carbociclo com 5 ou 6 membros ou um heterociclo com 5 ou 6 membros com 1 ou 2 heteroátomos e em que a referida estrutura cíclica Cyc3 é, independentemente de outros substituintes atribuídos, substituída com 0, 1 ou 2 substituintes seleccionado de alquiloC₁₋₃, halo, hidroxilo, amino e alcoxiloC₁₋₃;

R¹¹ é H ou alquiloC₁₋₄;

cada de R^{12} e R^{13} é, independentemente de outros substituintes atribuídos, H ou alquilo C_{1-4} ; ou, quando Y é $CR^{12}R^{13}$, R^{12} e R^{13} considerados em conjunto com o membro de carbono ao qual estão ligados formam uma estrutura cíclica opcionalmente substituída Cyc4, em que a referida estrutura cíclica Cyc4 é um carbociclo com 3 ou 6 membros ou um heterociclo com 3 ou 6 membros com 0 ou 1 heteroátomos adicionais ou $CR^{12}R^{13}$ é C=O;

R^{14} é H, alquilo C_{1-4} , OH ou alcoxilo C_{1-4} ;

um seu enantiómero, diastereómero, racemato ou um seu sal, amida ou éster farmacologicamente aceitável; desde que:

(i) quando W é CR^7 , Y é CH_2 , Z é N, n é 1 e cada de R^{1-10} é H, R^{11} não é metilo;

(ii) quando Y é O ou NR^{12} , então Z é CR^{14} e R^8 não é OH ou alcoxilo C_{1-4} ;

(iii) quando Z é N, Y é $CR^{12}R^{13}$; e

(iv) nenhum de R^{1-4} é C(O)NH₂.

2. Composto como reivindicado na reivindicação 1, em que W é N ou CR^7 .
3. Composto como reivindicado na reivindicação 1 ou reivindicação 2, em que X é N ou CH.

4. Composto como reivindicado em qualquer reivindicação anterior, em que Y é $CR^{12}R^{13}$.
5. Composto como reivindicado na reivindicação 4, em que Y é CH_2 .
6. Composto como reivindicado em qualquer reivindicação anterior, em que Z é N ou OH.
7. Composto como reivindicado em qualquer reivindicação anterior, em que n = 1 ou 2.
8. Composto como reivindicado na reivindicação 7, em que n = 1.
9. Composto como reivindicado em qualquer reivindicação anterior, em que R^1 é seleccionado do grupo consistindo de H, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, F, Cl, Br, ciano, fenilo, carboximetilo, dimetilcarboxamido ou CH_2OMe .
10. Composto como reivindicado na reivindicação 9, em que R^1 é H, metilo, F ou Cl.
11. Composto como reivindicado em qualquer reivindicação anterior, em que R^2 é seleccionado do grupo consistindo de H, metilo, etilo, isopropilo, t-butilo, ciclopropilo, CF_3 , OCF_3 , F, Cl, Br, ciano, fenilo, carboximetilo, dimetilcarboxamido ou benzoílo.
12. Composto como reivindicado na reivindicação 11, em que R^2 é H, F, Cl, metilo, CF_3 , OCF_3 ou t-butilo.

13. Composto como reivindicado em qualquer reivindicação anterior, em que R^3 é seleccionado do grupo consistindo de H, metilo, etilo, isopropilo, t-butilo, ciclopropilo, CF_3 , OCF_3 , F, Cl, Br, ciano, fenilo, carboximetilo, dimetilcarboxamido e benzoílo.
14. Composto como reivindicado na reivindicação 13, em que R^3 é H, F, Cl, metilo, CF_3 , OCF_3 e t-butilo.
15. Composto como reivindicado em qualquer reivindicação anterior, em que R^4 é seleccionado do grupo consistindo de H, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, F, Cl, Br, ciano, fenilo, carboximetilo, dimetilcarboxamido e CH_2OMe .
16. Composto como reivindicado na reivindicação 15, em que R^4 é H, metilo, F ou Cl.
17. Composto como reivindicado em qualquer reivindicação anterior, em que um ou dois de R^{1-4} não são H
18. Composto como reivindicado em qualquer reivindicação anterior, em que R^5 é H, F, Cl, metilo ou etilo.
19. Composto como reivindicado na reivindicação 18, em que R^5 é F, Cl, metilo, hidroximetilo, hidroxietilo, pirrolidinilmetilo ou dietilaminometilo.
20. Composto como reivindicado em qualquer reivindicação anterior, em que R^6 é H, F, Cl ou metilo.
21. Composto como reivindicado em qualquer reivindicação anterior, em que R^7 é H, F, Cl ou metilo.

22. Composto como reivindicado na reivindicação 19, em que R^5 é Cl, metilo ou hidroximetilo.
23. Composto como reivindicado em qualquer reivindicação anterior, em que R^8 é H, metilo ou OH.
24. Composto como reivindicado na reivindicação 23, em que R^8 é H.
25. Composto como reivindicado em qualquer reivindicação anterior, em que R^9 e R^{10} são, independentemente, seleccionados do grupo consistindo de
- a) H,
 - b) metilo, etilo, propilo, isopropilo e
 - c) trifluorometilo.
26. Composto como reivindicado na reivindicação 25, em que R^9 e R^{10} são, independentemente, H ou metilo.
27. Composto como reivindicado em qualquer reivindicação anterior, em que R^{11} é H, metilo ou etilo.
28. Composto como reivindicado na reivindicação 27, em que R^{11} é metilo.
29. Composto seleccionado de:

2-{2-Cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-
4,5-dimetil-1*H*-benzoimidazole;

2-{2-Cloro-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-4-
metil-1*H*-benzoimidazole;

2-{2-Cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-5-
trifluorometoxi-1*H*-benzoimidazole;

5-*terc*-Butil-2-{3-cloro-4-[3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-
propoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole;

5-*terc*-Butil-2-{3-cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-
propoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole;

4,5-Dimetil-2-{3-metil-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-
propoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole;

5-*terc*-Butil-2-{3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butoxi]-
fenil}-1*H*-benzoimidazole;

5-*terc*-Butil-2-{3-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-butoxi]-
fenil}-1*H*-benzoimidazole;

(1-{3-[4-(5-*terc*-Butil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-2-cloro-
fenoxi]-propil}-pirrolidin-3-il)-dimetilamina;

5-Cloro-2-{3-cloro-4-[3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-
propoxi]-fenil}-6-metil-1*H*-benzoimidazole;

2-{3-Fluoro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-
4-metil-1*H*-benzoimidazole;

5-Metil-2-{4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-naftalen-1-il}-1*H*-benzoimidazole;

4-[3-(5-*terc*-Butil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-fenoxi]-1-(4-metil-piperazin-1-il)-butan-1-ona;

5-Cloro-2-[3-cloro-4-(3-piperazin-1-il-propoxi)-fenil]-6-fluoro-1*H*-benzoimidazole;

5-*terc*-Butil-2-{3-metil-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole;

2-{2-Cloro-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-4,6-dimetil-1*H*-benzoimidazole;

2-{2-Cloro-4-[2-metil-3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-4-metil-1*H*-benzoimidazole;

5-Cloro-2-{3-cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-6-metil-1*H*-benzoimidazole;

6-Cloro-2-{2-cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-4-metil-1*H*-benzoimidazole;

5-*terc*-Butil-2-{3-cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole;

5-Cloro-2-{3-fluoro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole;

2-{2-Cloro-4-[3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-propoxi]-fenil}-4,6-dimetil-1*H*-benzoimidazole;

5-Cloro-6-metil-2-{3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole;

5-Cloro-6-fluoro-2-{3-fluoro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole;

2-{3-Fluoro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-5-metil-1*H*-benzoimidazole;

5,6-Difluoro-2-{3-fluoro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole;

2-{3-Fluoro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole;

2-{2-Cloro-4-[3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-propoxi]-fenil}-4,5-dimetil-1*H*-benzoimidazole;

5,6-Dimetil-2-{3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole;

2-{2-Cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-4,6-dimetil-1*H*-benzoimidazole;

2-{2-Cloro-4-[3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-propoxi]-fenil}-4-metil-1*H*-benzoimidazole;

5-*terc*-Butil-2-{2-cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole;

2-{3-Metoxi-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-
5-trifluorometil-1*H*-benzoimidazole;

5-Cloro-2-{3-cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-
fenil}-6-fluoro-1*H*-benzoimidazole;

5,6-Dicloro-2-{2-cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-
propoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole;

5-Cloro-2-{2-cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-
fenil}-1*H*-benzoimidazole;

5-Cloro-2-{2-cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-
fenil}-6-fluoro-1*H*-benzoimidazole;

5-Cloro-2-{3-metil-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-
fenil}-1*H*-benzoimidazole;

2-{3-Cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-5-
metil-1*H*-benzoimidazole;

5,6-Dicloro-2-{3-cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-
propoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole;

5-Cloro-6-metil-2-{3-metil-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-
propoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole;

2-{2-Cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-5-
metil-1*H*-benzoimidazole;

5-Cloro-2-{3-cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole;

2-{3-Cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-5-trifluorometil-1H-benzoimidazole;

5-Cloro-6-fluoro-2-{3-metil-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzomidazole;

5-Metil-2-{3-metil-4-[3-(4-metil-piperazin-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole;

2-{3-Cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole;

2-{3-Metil-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole;

2-{2-Cloro-4-[3-(4-metil-piperzin-1-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole;

5-Cloro-6-fluoro-2-{3-Metoxi-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole;

2-{3-Cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-5-metoxi-1H-benzoimidazole;

5-terc-Butil-2-{3,5-dibromo-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole;

2-{2-Metoxi-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-5-trifluorometil-1H-benzoimidazole;

2-{2-Cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-5-trifluorometil-1*H*-benzoimidazole;

2-{3-[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole;

(2-{3-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-butoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazol-5-il)-fenil-metanona;

6-Cloro-2-{2-cloro-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-4-metil-1*H*-benzoimidazole;

5-*terc*-Butil-2-{3-cloro-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole;

2-{2-Cloro-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-4,5-dimetil-1*H*-benzoimidazole;

5-Cloro-6-metil-2-{4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole;

5-Cloro-2-{4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole;

5-Cloro-6-fluoro-2-{4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole;

5-*terc*-Butil-2-{4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-1*H*-benzoimidazole;

5-Metil-2-{4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoksi]-fenil}-
1H-benzoimidazole;

2-{4-[3-(1-Metil-piperidin-4-il)-propoksi]-fenil}-1H-
benzoimidazole;

6-Cloro-2-{2-fluoro-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoksi]-
fenil}-4-metil-1H-benzoimidazole;

5-Fluoro-2-{2-metil-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoksi]-
fenil}-1H-benzoimidazole;

4-Cloro-2-{2-metil-4-[3-(1-metil-piperidin-1-il)-propoksi]-
fenil}-1H-benzoimidazole;

6-Cloro-4-metil-2-{2-metil-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-
propoksi]-fenil}-1H-benzoimidazole;

5-Cloro-2-{2-cloro-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoksi]-
fenil}-6-fluoro-1H-benzoimidazole;

2-{2-Cloro-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoksi]-fenil}-
3H-nafto[1,2-d]imidazole;

4,6-Dimetil-2-{2-metil-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-
propoksi]-fenil}-1H-benzoimidazole;

2-{2-Cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoksi]-fenil}-4-
metil-1H-benzoimidazole;

2-{2-Cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoksi]-fenil}-5-
fluoro-4-metil-1H-benzoimidazole;

2-{2-Cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-
3H-nafto[1,2-d]imidazole;

6-{2-Cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-
5H-[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]imidazole;

6-Cloro-2-{2-cloro-4-[3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-
propoxi]-fenil}-4-metil-1H-benzoimidazole;

2-{3-Cloro-4-[3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-propoxi]-
fenil}-4-metil-1H-benzoimidazole;

4,6-Dimetil-2-{3-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-butoxi]-
fenil}-1H-benzoimidazole;

5-Cloro-2-{4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-
1H-benzoimidazole;

{2-(6-Cloro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-5-[3-(4-metil-
piperidin-4-il)-propoxi]-benzil}-dimetil-amina;

{2-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-5-[3-(1-metil-
piperidin-4-il)-propoxi]-benzil}-dimetil-amina;

4-{3-[4-(6-Cloro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-metil-
fenoxi]-propil}-[1,4]diazepan-5-ona;

4-{3-[4-(5-terc-Butil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-metil-
fenoxi]-propil}-1-metil-[1,4]diazepan-5-ona;

5-terc-Butil-2-{2-metil-4-[3-(2-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole;

5-terc-Butil-2-{2-metil-4-[3-(2-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole;

6-Cloro-4-metil-2-[2-metil-4-(3-piperidin-4-il-propoxi)-fenil]-1H-benzoimidazole;

5-Fluoro-4-metil-2-[2-metil-4-(3-piperidin-4-il-propoxi)-fenil]-1H-benzoimidazole;

6-Cloro-2-{4-[3-(1-etil-piperidin-4-il)-propoxi]-2-metil-fenil}-4-metil-1H-benzoimidazole;

{2-[3-Cloro-4-(4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenoxi]-etil}-metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amina;

6-Cloro-4-metil-2-{2-metil-4-[2-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-etoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole;

6-Cloro-4-metil-2-{2-metil-4-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole;

5-Fluoro-4-metil-2-{2-metil-4-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole;

6-Fluoro-7-metil-2-{3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole;

7-Metil-2-{3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole;

6,7-Dimetil-2-{3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole;

5-Cloro-7-metil-2-{3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole;

5,7-Dimetil-2-{2-metil-3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole;

5-Cloro-7-metil-2-{2-metil-3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole;

6-Fluoro-7-metil-2-{2-metil-3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole;

6-Fluoro-7-metil-2-{3-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazole; e

{2-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-5-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-metanol.

30. Composto seleccionado de:

6-Cloro-4-metil-2-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole;

4-Metil-2-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole;

5-Fluoro-4-metil-2-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole;

4-Metil-2-{6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole;

4,5-Dimetil-2-{6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole;

4-Cloro-2-{6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole;

6-Cloro-4-metil-2-{4-metil-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole;

4-Metil-2-{4-metil-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole;

5-Fluoro-4-metil-2-{4-metil-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole;

4,5-Dimetil-2-{4-metil-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole;

4,6-Dimetil-2-{4-metil-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole;

4-Cloro-2-{4-metil-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole;

2-{4-Cloro-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-5-fluoro-4-metil-1H-benzoimidazole;

2-{4-Cloro-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-4-metil-1H-benzoimidazole;

6-Cloro-2-{4-cloro-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-4-metil-1H-benzoimidazole;

2-{4-Cloro-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-4,6-dimetil-1H-benzoimidazole;

2-4-Metoxi-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-4-metil-1H-benzoimidazole;

5-Fluoro-2-{4-metoxi-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-4-metil-1H-benzoimidazole;

5-Fluoro-4-metil-2-{6-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole;

4-Metil-2-{6-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole;

6-Cloro-4-metil-2-{6-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole;

4,5-Dimetil-2-{6-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole;

4,6-Dimetil-2-{6-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole;

5-Cloro-4-metil-2-{6-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole;

5-Fluoro-4-metil-2-{6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-4-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-3-il}-1H-benzoimidazole;

2-{5-Bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-4-metil-1H-benzoimidazole;

2-{5-Bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-5-fluoro-4-metil-1H-benzoimidazole;

2-{5-Bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-6-cloro-4-metil-1H-benzoimidazole;

2-{5-Bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-4,6-dimetil-1H-benzoimidazole;

2-{5-Bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-4,5-dimetil-1H-benzoimidazole;

2-{5-Bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-5-cloro-4-metil-1H-benzoimidazole;

2-{5-Bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-5-terc-butil-1H-benzoimidazole;

5-terc-Butil-2-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole;

2-{5-Cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-5-fluoro-4-metil-1H-benzoimidazole;

2-{5-Cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-4,5-dimetil-1H-benzoimidazole;

4,6-Dimetil-2-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole;

4-Metil-2-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole;

4,5-Dimetil-2-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole;

5-Fluoro-4-metil-2-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole;

6-Cloro-4-metil-2-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole;

5-Fluoro-4-metil-2-{2-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole;

4,5-Dimetil-2-{2-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole;

4,6-Dimetil-2-{2-[4-(1-metil-pipendin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole;

4-Metil-2-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole;

5-Fluoro-4-metil-2-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole;

4-Cloro-2-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole;

4,5-Dimetil-2-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole;

6-Cloro-4-metil-2-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole;

5-Cloro-4-metil-2-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole;

5-terc-Butil-2-[2-(4-piperidin-4-il-butoxi)-piridin-4-il]-1H-benzoimidazole;

4,6-Dimetil-2-[2-(4-piperidin-4-il-butoxi)-piridin-4-il]-1H-benzoimidazole;

2-{2-[4-(1-Etil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-4,5-dimetil-1H-benzoimidazole;

4,6-Dimetil-2-{3-metil-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole;

4-Metil-2-{3-metil-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole;

6-Cloro-4-metil-2-{3-metil-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole;

2-{3-Cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-4-metil-1H-benzoimidazole;

2-{3-Cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-4,5-dimetil-1H-benzoimidazole;

4-Cloro-2-{3-cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole;

2-{3-Cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-5-fluoro-4-metil-1H-benzoimidazole;

2-{3-Cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-4,6-dimetil-1H-benzoimidazole;

6-Cloro-2-{3-cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-4-metil-1H-benzoimidazole;

5-Cloro-2-{3-cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-4-metil-1H-benzoimidazole;

5-Fluoro-4-metil-2-{5-metil-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole;

5-Cloro-6-fluoro-2-{5-metil-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole;

5-terc-Butil-2-{5-metil-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole;

4,5-Dimetil-2-{5-metil-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole;

2-{5-Cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-4,6-dimetil-1H-benzoimidazole;

5-Cloro-2-{5-cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole;

5-terc-Butil-2-{5-cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-1H-benzoimidazole;

2-{5-Bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-4-cloro-1H-benzoimidazole;

2-{5-Bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-5-cloro-6-fluoro-1H-benzoimidazole;

2-{5-Bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il}-5-cloro-1H-benzoimidazole; e

{4-(4,6-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-6-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-3-il}-metanol.

31. Composição farmacêutica para o tratamento ou prevenção de uma patologia mediada pelo receptor H_4 num indivíduo, compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de, pelo menos, um modulador do receptor H_4 seleccionado dos compostos como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1-30.
32. Composição farmacêutica para inibir o recrutamento de leucócitos num indivíduo, compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de, pelo menos, um inibidor do

recrutamento de leucócitos seleccionado dos compostos como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1-30.

33. Composição anti-inflamatória, compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de, pelo menos, um composto anti-inflamatório seleccionado dos compostos como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1-30.
34. Utilização de uma quantidade terapêuticamente eficaz de, pelo menos, um composto anti-inflamatório na preparação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de uma resposta inflamatória num indivíduo, em que o referido composto é como definido em qualquer das reivindicações 1-30, excepto com a condição (i) da reivindicação 1 não se aplicar.
35. Utilização como reivindicado na reivindicação 34, em que a resposta inflamatória é:
 - (a) uma resposta a, pelo menos, uma das patologias: distúrbios inflamatórios, distúrbios alérgicos, distúrbios dermatológicos, doença auto-imune, distúrbios linfáticos, urticária e distúrbios de imunodeficiência; ou
 - (b) uma resposta a quimioterapia; ou
 - (c) uma resposta a, pelo menos, uma de uma resposta a um estímulo físico e uma resposta a um estímulo químico; ou
 - (d) uma resposta a infecção; ou

(e) uma resposta a uma invasão por um corpo que é estranho ao referido indivíduo;

(f) uma resposta a um estímulo imunológico; ou

(g) uma resposta a, pelo menos, uma das patologias: alergia, asma, doença pulmonar obstrutiva crónica (COPD), aterosclerose, artrite reumatóide, esclerose múltipla e doença intestinal inflamatória; ou

(h) é uma resposta a, pelo menos, uma de psoríase, rinite alérgica, escleroderma, doença auto-imunitária da tiróide, diabetes mellitus mediado por imunidade e lúpus; ou

(i) uma resposta a, pelo menos, uma das patologias: miastenia gravis, neuropatia auto-imunitária; ou

(j) uma resposta a, pelo menos, uma das patologias: uveíte auto-imunitária, anemia hemolítica auto-imunitária, anemia maligna, trombocitopenia auto-imunitária, arterite temporal, síndrome anti-fosfolípido e vasculites; ou

(k) uma resposta a, pelo menos, uma das patologias: doença de Behcet, dermatite herpetiforme, pênfigo vulgaris, vitiligo, cirrose biliar primária, hepatite auto-imunitária, ooforite, orquite auto-imunitária, doença auto-imunitária da glândula adrenal, polimiosite, dermatomiosite, espondiloartropatia; ou

(l) uma resposta a, pelo menos, síndrome de Sjogren.

36. Utilização como reivindicado na reivindicação 35, em que a doença intestinal inflamatória é, pelo menos, uma de doença de Crohn e colite ulcerosa.
37. Utilização como reivindicado na reivindicação 35, em que a neuropatia auto-imune é a neuropatia de Guillain-Barré.
38. Utilização como reivindicado na reivindicação 35, em que a vasculites é a granulomatose de Wegener.
39. Utilização como reivindicado na reivindicação 35, em que a espondiloartropatia é a espondilite anquilosante.
40. Utilização como reivindicado na reivindicação 34, em que a resposta inflamatória é, pelo menos, uma de inflamação aguda; inflamação alérgica; e inflamação crónica.
41. Utilização de uma quantidade terapêuticamente eficaz de, pelo menos, um modulador do receptor anti-H₄, como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1-30, na preparação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de uma patologia mediada por um receptor H₄, num indivíduo.
42. Utilização de uma quantidade terapêuticamente eficaz de, pelo menos, um inibidor do recrutamento de leucócitos, na preparação de um medicamento para a inibição do recrutamento de leucócitos num indivíduo, em que o referido inibidor do recrutamento de leucócitos é como definido em qualquer uma das reivindicações 1-30, excepto com a condição (i) da reivindicação 1 não se aplicar.

Lisboa, 30 de Abril de 2009

RESUMO

"COMPOSTOS DE BENZOIMIDAZOLE"

Compostos de benzoimidazole, composições e métodos para os utilizar na inibição do recrutamento de leucócitos, na modulação do receptor H_4 e no tratamento de patologias tais como inflamação, patologias mediadas pelo receptor H_4 e patologias relacionadas.