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

(21) BR 112021002165-5 A2

(22) Data do Depósito: 06/08/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 04/05/2021

(54) Título: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODOS PARA TRATAR UMA DOENÇA NEURODEGENERATIVA E DEFICIÊNCIA COGNITIVA ASSOCIADA AO ENVELHECIMENTO E NEUROINFLAMAÇÃO

(51) Int. Cl.: A61K 31/4184; C07D 235/18; A61P 25/00.

(30) Prioridade Unionista: 06/08/2018 US 62/714,962.

(71) Depositante(es): THE BOARD OF TRUSTEES OF THE LELAND STANFORD JUNIOR UNIVERSITY.

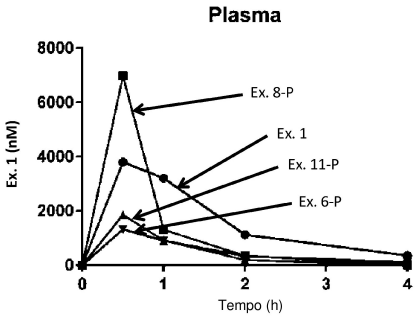
(72) Inventor(es): SAMUEL D. BANISTER; EDGAR ENGLEMAN; KHOA D NGUYEN; MARK SMITH.

(86) Pedido PCT: PCT US2019045229 de 06/08/2019

(87) Publicação PCT: WO 2020/033359 de 13/02/2020

(85) Data da Fase Nacional: 05/02/2021

(57) Resumo: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODOS PARA TRATAR UMA DOENÇA NEURODEGENERATIVA E DEFICIÊNCIA COGNITIVA ASSOCIADA AO ENVELHECIMENTO E NEUROINFLAMAÇÃO. Um gênero de compostos abrangidos pela fórmula (III) e seu uso são descritos, Os compostos ativam Ppargc1a e, como uma consequência, são úteis para tratar uma variedade de doenças neurodegenerativas, como esclerose lateral amiotrófica (ELA), doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doença de Huntington, degeneração frontotemporal, demência com corpos de Lewy, doenças do neurônio motor e uma doença desmielinizante.



COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E MÉTODOS PARA TRATAR UMA DOENÇA NEURODEGENERATIVA E DEFICIÊNCIA COGNITIVA ASSOCIADA AO ENVELHECIMENTO E NEUROINFLAMAÇÃO

Campo da invenção

[001] A invenção refere-se ao uso de 2-arilbenzimidazol, 2-arilbenzoxazol, 2-arilbenzotiazol, 2-arilimidazo[1,2-a]piridina e pró-fármacos derivados dos mesmos como ativadores químicos de Ppargc1a para tratar doenças neurodegenerativas.

Fundamentos

Esclerose lateral amiotrófica

[002] A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa devastadora que é distinguida pela perda de neurônios motores, levando ao declínio progressivo da função motora e, por fim, à morte. Os sintomas motores de ELA incluem fraqueza muscular, fasciculações e atrofia muscular, o que leva a dificuldades na fala, deglutição e na respiração. A causa para morte dos neurônios motores na ELA é desconhecida e 5-10% dos casos de ELA são hereditários.

[003] A ativação de células imunes no sistema nervoso central, bem como no periférico foi sugerida como um determinante crítico de progressão da doença na ELA (Phani et al, Front Pharmacol. 3:150, 2012). Especificamente, a micróglia e os macrófagos demonstraram desempenhar papéis distintos na orquestração de neuroinflamação nessa doença (Dibaj et al, PLoS One. 6(3):e17910, 2011; Boillee et al, Science, 312:1389-92, 2006). Cabe destacar que o transplante de medula óssea (TMO) para substituir células mieloides do hospedeiro demonstrou prolongar a sobrevida em um modelo animal de ELA, o que, acreditou-se era mediado pela substituição da micróglia do SNC (Beers et al, Proc Natl Acad Sci USA. 103:16021-6, 2006). No entanto, estudos recentes verificaram que essas células não se

desenvolvem a partir de células da medula óssea, mas de progenitoras mais primitivas do saco vitelino (Ginhoux et al, Science, 330:841-5, 2110), sugerindo que as células derivadas da medula óssea que mediaram os efeitos terapêuticos do TMO no estudo acima são mais provavelmente macrófagos perivasculares periféricos ou cerebrais. Não obstante, as vias de sinalização específicas que contribuem para a inflamação mediada por células imunes inatas na ELA continuam não sendo completamente entendidas.

[004] Atualmente, não há cura para ELA. Certas terapias como riluzol, transplante de medula óssea (Deda, Cytotherapy. 11:18-25, 2009) e ventilação não invasiva (McDermott et al, BMJ, 336:658-62, 2008) mostraram efeitos modestos em melhorar a qualidade de vida e prolongar a sobrevida, mas nenhuma é curativa ou provê benefício dramático.

Doença de Alzheimer

[005] A doença de Alzheimer (DA) é um transtorno degenerativo do cérebro, distinguida clinicamente por perda progressiva da função motora, além da memória, cognição, raciocínio, julgamento e estabilidade emocional que leva gradualmente à deterioração mental profunda e, no fim, à morte. A disfunção neuronal metabólica na forma de estresse oxidativo foi proposta como a causa subjacente da neurodegeneração na DA (Friedland-Leuner et al Mol Biol Transl Sci, 127:183-201, 2014).

[006] Embora a DA tenha um desenvolvimento diferente em cada pessoa, há muitos sintomas comuns. Os sinais iniciais são com frequência considerados equivocadamente como questões relacionadas à idade, ou manifestações de estresse. Nos estágios iniciais, os sintomas mais comuns são declínio motor e dificuldade para lembrar-se de eventos recentes, conhecido como perda da memória recente (Buchman et al, Exp Rev Neurother, 11:665-76, 2011). Quando há suspeita de DA, o diagnóstico é normalmente baseado em testes que avaliam as capacidades de comportamento e raciocínio, frequentemente seguido por uma varredura do cérebro, se disponível. No

entanto, o diagnóstico definitivo requer um exame do tecido cerebral. À medida que a doença avança, os sintomas podem incluir confusão, irritabilidade, agressão, alterações do humor, dificuldades com a linguagem e perda da memória de longo prazo. À medida que a condição da pessoa declina, ele/ela frequentemente isola-se da família e sociedade. Gradualmente, as funções do corpo são perdidas, levando, finalmente, à morte.

Doença de Parkinson

[007] A doença de Parkinson (DP), também conhecida como parkinsonismo idiopático ou primário, é um transtorno neurológico degenerativo do sistema nervoso central. Os sintomas da DP resultam da morte de células geradoras de dopamina na substância negra, uma região do mesencéfalo; a causa dessa morte celular é desconhecida. Na fase inicial da doença, os sintomas mais óbvios são relacionados ao movimento; esses incluem tremores, rigidez, lentidão de movimento e dificuldade com habilidades motoras finas, caminhar e marcha. Mais tarde, podem surgir problemas de raciocínio e no comportamento, com demência ocorrendo comumente nos estágios avançados da doença, enquanto depressão é o sintoma psiquiátrico mais comum. Outros sintomas incluem problemas sensoriais, para dormir e emocionais.

[008] A DP é distinguida por comprometimento motor progressivo e neuroinflamação induzida pela micróglia, as células imunes residentes do sistema nervoso central (Aguzzi et al, Science, 339:156-61, 2013). Mediadores inflamatórios produzidos pela micróglia disfuncional demonstraram induzir morte de células neuronais, o que fundamenta o comprometimento progressivo no desempenho cognitivo e comportamental nas doenças neurodegenerativas (Czirr et al J Clin Invest, 122:1156-63, 2012). Não obstante, as vias de sinalização específicas que contribuem para a inflamação mediada pela micróglia continuam indefinidas.

Doença de Huntington

[009] A doença de Huntington (DH) é um transtorno degenerativo autossômico dominante do sistema nervoso central, no qual o gene Huntingtin sofreu mutação. A DH é uma doença hereditária que causa o colapso (degeneração) progressivo de células nervosas no cérebro. A DP exerce um amplo impacto sobre as habilidade funcionais pessoais e normalmente resulta em transtornos do movimento, raciocínio (cognitivo) e psiquiátricos.

[0010] Os sintomas da DH variam entre as pessoas afetadas; no entanto, a progressão da doença é relativamente previsível (Mason S et al, J Neurol. 2015). Na fase inicial da doença, os sintomas são sutis, como alterações no humor. Mais tarde, podem surgir problemas cognitivos e motores, com demência ocorrendo comumente nos estágios avançados da doença. Coreia (movimento involuntário) é o sintoma motor mais comum. Outras complicações incluem pneumonia, doença cardíaca e lesões físicas decorrentes de quedas.

[0011] Atualmente, não há cura para DH e cuidados em tempo integral são necessários para as pessoas com a doença avançada.

Degeneração frontotemporal

[0012] A degeneração frontotemporal (DFT) é uma doença que é intimamente relacionada à DA, na qual a degeneração progressiva ocorre nos lobos frontal e temporal do cérebro. Gliose e ativação inflamatória da micróglia foram documentadas em modelos humanos e animais de DFT o (Cagnin et al. Annals of Neurol. 2004 6: 894-897; Yi et al. J. Exp. Med. 2010. 1:117-128). Pacientes com DFT vivenciam um declínio gradual no comportamento e linguagem, normalmente com a memória relativamente preservada. À medida que a doença progride, torna-se cada vez mais difícil para as pessoas acometidas organizarem atividades, comportarem-se do modo adequado e cuidar-se sozinho. Atualmente, não há tratamentos para retardar ou interromper a progressão da doença.

Demência com corpos de Lewy

[0013] A demência com corpos de Lewy (DCL) é um tipo de demência que está relacionada à DP. O marco característico dessa doença é a presença de agregados de alfa-sinucleína no cérebro das pessoas afetadas. Esses pacientes apresentam sintomas semelhantes aos da DP incluindo postura fletida, rigidez muscular, marcha lentificada e dificuldade para iniciar o movimento, bem como alterações no raciocínio e pensamento, perda de memória (mas menos significativamente do que a DA). Como corpos de Lewy estão também presentes na DP, essas duas doenças podem estar ligadas às mesmas anormalidades subjacentes no modo como o cérebro processa a proteína alfa-sinucleína. Além disso, de modo semelhante à DP, neuroinflamação relacionada à micróglia está presente no cérebro de pessoas com DCL, embora essa característica patológica ocorra mais extensivamente (Iannaccone et al, Parkinsonism Relat. Disord. 2013 19: 47- 52).

Doenças do neurônio motor

[0014] Doenças do neurônio motor (DNM) são transtornos neurológicos, semelhantes à ELA, que afetam seletivamente neurônios motores, as células que controlam a atividade de músculos voluntários incluindo a fala, caminhar, deglutição e atividades locomotoras. Não há tratamento eficaz para DNM. Por natureza, são neurodegenerativas e causam incapacidade progressiva e morte. Além disso, uma via específica denominada progranulina pode deflagrar a ativação inflamatória da micróglia em um modelo animal de DNM, e a ablação genética dessa via pode retardar a progressão da doença (Philips et al J Neuropathol Exp Neurol. 2010 69:1191-200).

Doenças desmielinizantes

[0015] Doenças desmielinizanes, como a síndrome de Guillain-Barré e esclerose múltipla (EM) são transtornos degenerativos nos quais a bainha da mielina de neurônios é comprometida. Essa lesão prejudica a condutividade dos sinais nos nervos afetados, causando deficiência em funções sensitivas, de

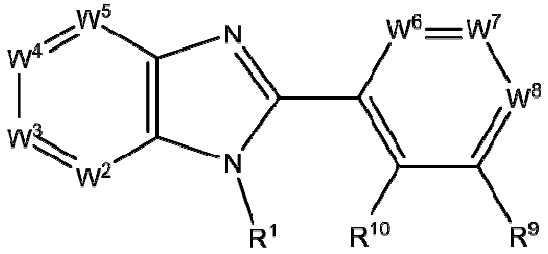
movimento, sensação, movimento, cognição ou outras. Não há cura para essas doenças. Sua forma mais bem conhecida é a EM, uma doença na qual têm sido implicados os subgrupos celulares do sistema imune. Por exemplo, a desmielinização contínua é frequentemente associada à infiltração de células T e macrófagos da circulação, bem como com ativação inflamatória da micróglia (Kutzelnigg et al. Handb. Clin. Neurol. 2014, 122:15-58).

[0016] Os compostos aqui descritos ativam Ppargc1a e são úteis para o tratamento das doenças neurodegenerativas descritas acima.

Sumário da invenção

[0017] Verificou-se agora que um gênero de 2-arilbenzimidazóis, 2-arilbenzoxazóis, 2-arilbenzotiazóis e 2-arilimidazo[1,2-a]piridinas ativa Ppargc1a. Esses compostos e pró-fármaco derivados dos mesmos são úteis para o tratamento de doenças neurodegenerativas, tais como esclerose lateral amiotrófica (ELA), doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doença de Huntington, degeneração frontotemporal, demência com corpos de Lewy, uma doença do neurônio motor e uma doença desmielinizante.

[0018] Em um primeiro aspecto, a invenção refere-se a compostos de fórmula (I):



I

em que:

W2 é N ou C-R2;

W3 é N ou C-R3;

W4 é N ou C-R4;

W5 é N ou C-R5;

W6 é N ou C-R6;

W7 é N ou C-R7;

W8 é N ou C-R8;

em que:

R1 é selecionado dentre -CH2OC(=O)R30, -CH2OP(=O)OR40OR41, -C(=O)OR42 e -C(=O)R43;

em que:

R30 é escolhido dentre (C1-C10)hidrocarbila, (C1-C10)hidrocarbila substituída com amino, (C1-C10)hidrocarbila substituída com (C1-C4)alcoxicarbonila, (C1-C10)hidrocarbila substituída com carboxila, carbóxi, (C1-C6)alcoxicarbonila, (C1-C6)alcoxicarbonilamino, metiltio, heterociclila, (C1-C10)oxaalquila, CHR44NHR45 e guanidina;

em que:

R44 é escolhido dentre qualquer cadeia lateral de aminoácidos de ocorrência natural; e

R45 é escolhido dentre H, metila e (C1-C4)alcoxicarbonila; e

R40 e R41 são escolhidos independentemente dentre hidrogênio e (C1-C6)hidrocarbila;

R42 é (C1-C5)alquila; e

R43 é (C1-C3)alquila; e

R2, R3, R4 e R5 são escolhidos independentemente dentre hidrogênio, deutério, halogênio, perfluoro(C1-C4)alquila, (C1-C4)alquila, (C1-C4)alcóxi, perfluoro(C1-C4)alcoxi, (C1-C4)acila, (C1-C4)alcoxi(C1-C4)alquila, hidroxi(C1-C4)alquila, hidróxi, carbóxi, (C1-C4)alcoxicarbonilamino [-HNC(=O)O-alquila], carboxamido [-C(=O)NH2], (C1-C4)alquilaminocarbonil [-C(=O)NH-alquila], ciano, acetóxi, nitro, amino, (C1-C4)alquilamino, di(C1-C4)alquilamino, mercapto, (C1-C4)alquiltio, aminossulfonila, (C1-C4)alquilasulfonila e (C1-C4)acilamino;

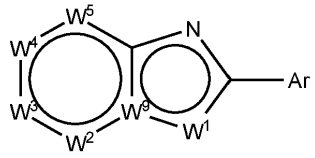
R6 e R10 são escolhidos independentemente dentre hidrogênio, deutério, halo, (C1-C3)alquila, perfluoro(C1-C3)alquila, hidróxi,

(C1-C3)alcóxi, perfluoro(C1-C3)alcóxi e amino;

R7 e R9 são escolhidos independentemente dentre hidrogênio, deutério, hidróxi, ciano, amino, halogênio, halo(C1-C4)alquila, (Cl-C4)alquila, (C1-C4)alcóxi e halo(C1- C4)alcóxi; e

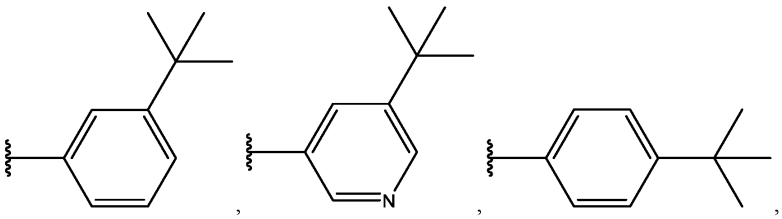
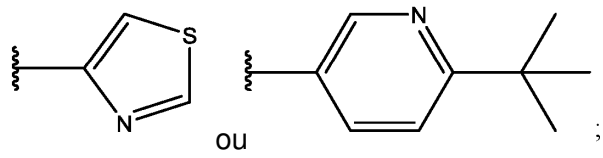
R8 é escolhido dentre hidrogênio, deutério, halogênio, halo(C1-C4)alquila, (C1-C4)alquila, (C1-C4)alcóxi, halo(C1-C4)alcóxi, ciano, fenila, fenóxi, benziloxi e amino.

[0019] Em um seguindo aspecto, a invenção refere-se a compostos de fórmula (II):



II

em que:

Ar é , 

;

W1 é escolhido dentre O, S e N-R1 ou, quando W9 é N, W1 pode ser adicionalmente C-R50;

W2 é N ou C-R2;

W3 é N ou C-R3;

W4 é N ou C-R4;

W5 é N ou C-R5;

W9 é C ou, quando W1 é C-R50, W9 pode ser N;

em que:

R1 é escolhido dentre H, (C1-C3)alquila, -CH2OC(=O)R30;–

CH2OP(=O)OR40OR41, -C(=O)OR42 e -C(=O)R43;

em que:

R30 é escolhido dentre (C1-C10)hidrocarbila, (C1-C10)hidrocarbila substituído com amino, (C1-C10)hidrocarbila substituído com (C1-C4)alcoxicarbonila, (C1-C10)hidrocarbila substituído com carboxila, carbóxi, (C1-C6)alcoxicarbonila, (C1-C6)alcoxicarbonilamino, metiltio, heterociclila, (C1-C10)oxaalquila, CHR44NHR45 e guanidina;

em que:

R44 é escolhido dentre qualquer cadeia lateral de aminoácido de ocorrência natural; e

R45 é escolhido dentre H, metila e (C1-C4)alcoxicarbonila; e

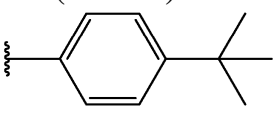
R40 e R41 são escolhidos independentemente dentre hidrogênio e (C1-C6)hidrocarbila;

R42 é (C1-C5)alquila; e

R43 é (C1-C3)alquila; e

R50 é H ou (C1-C3)alquila;

R2, R3, R4 e R5 são escolhidos independentemente dentre hidrogênio, deutério, halogênio, perfluoro(C1-C4)alquila, (C1-C4)alquila, (C1-C4)alcóxi, perfluoro(C1-C4)alcoxi, (C1-C4)acila, (C1-C4)alcoxi(C1-C4)alquila, hidroxi(C1-C4)alquila, hidróxi, carbóxi, (C1-C4)alcoxicarbonilamino [-HNC(=O)O-alquila], carboxamido [-C(=O)NH2], (C1-C4)alquilaminocarbonila [-C(=O)NH-alquila], ciano, acetóxi, nitro, amino, (C1-C4)alquilamino, di(C1-C4)alquilamino, mercapto, (C1-C4)alquiltio, aminossulfonila, (C1-C4)alquilsulfonila e (C1-C4)acilamino;

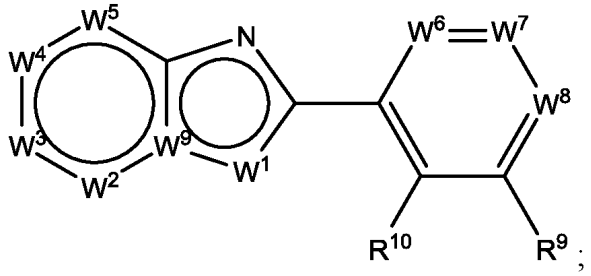
com a condição de que Ar inclui  apenas quando:

W9 é C;

W1 é N-R1; e

R1 não é H ou (C1-C3)alquila.

[0020] Em um terceiro aspecto, a invenção refere-se a um método para tratar uma doença neurodegenerativa, compreendendo administrar um composto de fórmula (III):



;

III

em que:

W1 é escolhido dentre O, S e N-R1 ou, quando W9 é N, W1 pode ser adicionalmente C-R50;

W2 é N ou C-R2;

W3 é N ou C-R3;

W4 é N ou C-R4;

W5 é N ou C-R5;

W6 é N ou C-R6;

W7 é N ou C-R7;

W8 é N ou C-R8;

W9 é C ou, quando W1 é C-R50, W9 pode ser N;

em que:

R1 é escolhido dentre H, (C1-C3)alquila, -CH2OC(=O)R30; -CH2OP(=O)OR40OR41, -C(=O)OR42 e -C(=O)R43;

em que:

R30 é escolhido dentre (C1-C10)hidrocarbila, (C1-C10)hidrocarbila substituído com amino, (C1-C10)hidrocarbila substituído com (C1-C4)alcoxicarbonila, (C1-C10)hidrocarbila substituído com carboxila, carbóxi, (C1-C6)alcoxicarbonila, (C1-C6)alcoxicarbonilamino, metiltio, heterociclila, (C1-C10)oxaalquila, CHR44NHR45 e guanidina;

em que:

R44 é escolhido dentre qualquer cadeia lateral de aminoácido de ocorrência natural; e

R45 é escolhido dentre H, metila e (C1-C4)alcoxicarbonila; e

R40 e R41 são escolhidos independentemente dentre hidrogênio e (C1-C6)hidrocarbila;

R42 é (C1-C5)alquila; e

R43 é (C1-C3)alquila; e

R50 é H ou (C1-C3)alquila;

R2, R3, R4 e R5 são escolhidos independentemente dentre hidrogênio, deutério, halogênio, perfluoro(C1-C4)alquila, (C1-C4)alquila, (C1-C4)alcóxi, perfluoro(C1-C4)alcóxi, (C1-C4)acila, (C1-C4)alcoxi(C1-C4)alquila, hidroxi(C1-C4)alquila, hidróxi, carbóxi, (C1-C4)alcoxicarbonilamino [-HNC(=O)O-alquila], carboxamido [-C(=O)NH2], (C1-C4)alquilaminocarbonil [-C(=O)NH-alquila], ciano, acetóxi, nitro, amino, (C1-C4)alquilamino, di(C1-C4)alquilamino, mercapto, (C1-C4)alquiltio, aminossulfonila, (C1-C4)alquilsulfonila e (C1-C4)acilamino;

R6 e R10 são escolhidos independentemente dentre hidrogênio, deutério, halo, (C1-C3)alquila, perfluoro(C1-C3)alquila, hidróxi, (C1-C3)alcóxi, perfluoro(C1-C3)alcóxi e amino;

R7 e R9 são escolhidos independentemente dentre hidrogênio, deutério, hidróxi, ciano, amino, halogênio, halo(C1-C4)alquila, (C1-C4)alquila, (C1-C4)alcóxi e halo(C1-C4)alcóxi; e

R8 é escolhido dentre hidrogênio, deutério, halogênio, halo(C1-C4)alquila, (C1-C4)alquila, (C1-C4)alcóxi, halo(C1-C4)alcóxi, ciano, fenila, fenóxi, benziloxi e amino;

com a condição de que R8 não seja hidrogênio ou (C1-C4)alquila quando:

(a) W1 é N-R1;

(b) R1 é hidrogênio;

(c) W2, W3, W4, W5, W6 e W7 são C-H;

(d) W8 é C-R8;

(e) W9 é C; e

(f) R9 e R10 são hidrogênio.

[0021] Em um quarto aspecto, a invenção refere-se a métodos e usos dos compostos descritos acima de fórmulas I, II ou III, ou composições farmacêuticas que compreendem um composto de fórmulas I, II ou III, em medicina, particularmente para o tratamento de uma doença neurodegenerativa. Tais doenças neurodegenerativas incluem esclerose lateral amiotrófica (ELA), doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doença de Huntington, degeneração frontotemporal, demência com corpos de Lewy, uma doença do neurônio motor e uma doença desmielinizante em um paciente. O método inclui administrar uma quantidade eficaz de um composto ou uma composição farmacêutica aqui descritos.

[0022] Em um quinto, a invenção refere-se a métodos e usos dos compostos descritos acima de fórmulas I, II ou III, ou composições farmacêuticas que compreendem um composto de fórmulas I, II ou III, em medicina, particularmente para tratar deficiência cognitiva associada ao envelhecimento e neuroinflamação em um paciente. Esses métodos incluem administrar a um paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, composição farmacêutica, aqui descrito.

Breve descrição das figuras

[0023] A Figura 1 mostra os níveis plasmáticos do API para o pró-fármaco dos Exemplos 6-P, 8-P e 11-P.

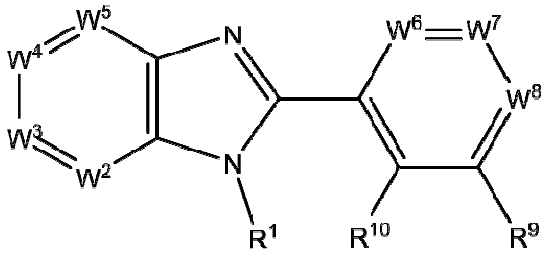
[0024] A Figura 2 mostra os níveis no cérebro do API para o pró-fármaco dos Exemplos 6-P, 8-P e 11-P.

[0025] A Figura 3 mostra os níveis no fígado do API para o pró-fármaco dos Exemplos 6-P, 8-P e 11-P.

Descrição detalhada da invenção

[0026] Os substituintes são em geral definidos quando introduzidos e retêm essa definição por todo o relatório descritivo e em todas as reivindicações independentes.

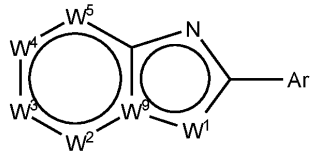
[0027] Em um primeiro aspecto da composição, a invenção refere-se a compostos de fórmula (I):



I

como aqui descritos.

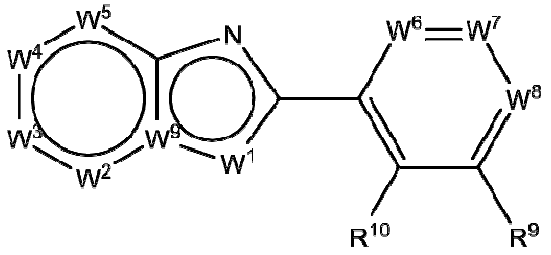
[0028] Em um segundo aspecto da composição, a invenção refere-se a compostos de fórmula (II):



II.

como aqui descritos.

[0029] Em um aspecto do método, a invenção refere-se a compostos de fórmula (III):



III

como aqui descritos.

[0030] Nas modalidades descritas abaixo, o composto pode ser de fórmula I, II ou III, a menos que indicado de outra forma.

[0031] Em algumas modalidades de fórmulas II e III, W1 é N-R1. Em outras modalidades de fórmulas II e III, W1 é O. Em ainda outras modalidades de fórmulas II e III, W1 é S. Em ainda mais outras modalidades de fórmulas II e III, W1 é C-R50, de preferência quando W9 é N. Em algumas modalidades em que W1 é C-R50, R50 é H. Em outras modalidades em que W1 é C-R50, R50 é (C1-C3)alquila.

[0032] Em algumas modalidades de fórmulas I, II e III, R1 é -CH2OC(=O)R30; em que R30 é escolhido dentre (C1-C10)hidrocarbila, (C1-C10)hidrocarbila substituído com amino, (C1-C10)hidrocarbila substituído com (C1-C4)alcoxicarbonila, (C1-C10)hidrocarbila substituído com carboxila, carbóxi, (C1-C6)alcoxicarbonila, (C1-C6)alcoxicarbonilamino, metiltio, heterociclila, (C1-C10)oxaalquila e guanidina.

[0033] Em algumas modalidades quando R1 é -CH2OC(=O)R30, R30 é escolhido dentre: (a) (C1-C6)alquila; (b) fenil substituído com (C1-C4)alquilamino; (c) o resíduo descarboxi de um aminoácido natural; (d) (C1-C3)hidrocarbila substituído com carboxila; (e) (C1-C5)oxaalquila; e (d) piridila.

[0034] Em algumas modalidades de fórmulas II e III, R1 é H. Em outras modalidades de fórmulas II e III, R1 é (C1-C3)alquila.

[0035] Em algumas modalidades de fórmulas I, II e III, W2 é N. Em outras modalidades de fórmulas I, II e III, W2 é C-R2. Em algumas modalidades, W2 é escolhido dentre C-H, C-F, C-D, C-CF3, C-CH3, C-Cl, C-Br, C-OH, C-OCH3, C-NH2, C-CF2H, C-OCF3, C-OCF2H, C-CD3 e C-CONH2, Em algumas modalidades, W2 é escolhido dentre C-H, C-F, C-D, C-CF2H, C-CD3 e C-CF3.

[0036] Em modalidades em que W2 é C-R2, R2 é escolhido dentre hidrogênio, deutério, halogênio, perfluoro(C1-C4)alquila, (C1-C4)alquila, (C1-C4)alcóxi, perfluoro(C1-C4)alcóxi, (C1-C4)acila, (C1-C4)alcoxi(C1-C4)alquila, hidroxi(C1-C4)alquila, hidróxi, carbóxi, (C1-

C4)alcoxicarbonilamino [-HNC(=O)O-alquila], carboxamido [-C(=O)NH2], (C1-C4)alquilaminocarbonil [-C(=O)NH-alquila], ciano, acetóxi, nitro, amino, (C1-C4)alquilamino, di(C1-C4)alquilamino, mercapto, (C1-C4)alquiltio, aminossulfonila, (C1-C4)alquilsulfonila e (C1-C4)acilamino.

[0037] Em algumas modalidades em que W2 é C-R2, R2 é escolhido dentre hidrogênio, perfluoro(C1-C4)alquila, (C1-C4)alquila, (C1-C4)alcóxi, perfluoro(C1-C4)alcóxi, amino, hidróxi, nitrila, halo ou carboxamida. Em algumas modalidades, R2 é escolhido dentre hidrogênio, trifluorometila, metila, etila, metóxi, trifluorometoxi, amino, hidróxi, nitrila, halo ou carboxamida. Em algumas modalidades, R2 é escolhido dentre hidrogênio, halo e perfluoro(C1-C3)alquila.

[0038] Em algumas modalidades de fórmulas I, II e III, W3 é N. Em outras modalidades de fórmulas I, II e III, W3 é C-R3. Em algumas modalidades, W3 é escolhido dentre N, C-H, C-NH2, C-F, C-CF3, C-D, C-OCH3, C-CN, C-OH, C-Cl, C-CH3, C-CF2H, C-OCF3, C-OCF2H, C-CD3 e C-Br. Em algumas modalidades, W3 é escolhido dentre N, C-H, C-NH2, C-F, C-CF3, C-CF2H, C-CD3 e C-D.

[0039] Em algumas modalidades em que W3 é C-R3, R3 é escolhido dentre hidrogênio, deutério, halogênio, perfluoro(C1-C4)alquila, (C1-C4)alquila, (C1-C4)alcóxi, perfluoro(C1-C4)alcóxi, (C1-C4)acila, (C1-C4)alcoxi(C1-C4)alquila, hidroxi(C1-C4)alquila, hidróxi, carbóxi, (C1-C4)alcoxicarbonilamino [-HNC(=O)O-alquila], carboxamido [-C(=O)NH2], (C1-C4)alquilaminocarbonil [-C(=O)NH-alquila], ciano, acetóxi, nitro, amino, (C1-C4)alquilamino, di(C1-C4)alquilamino, mercapto, (C1-C4)alquiltio, aminossulfonila, (C1-C4)alquilsulfonila e (C1-C4)acilamino.

[0040] Em algumas modalidades em que W3 é C-R3, R3 é escolhido dentre hidrogênio, perfluoro(C1-C4)alquila, (C1-C4)alquila, (C1-C4)alcóxi, perfluoro(C1-C4)alcóxi, amino, hidróxi, nitrila, halo ou carboxamida. Em algumas modalidades em que W3 é C-R3, R3 é escolhido dentre hidrogênio,

trifluorometila, metila, etila, metóxi, trifluorometoxi, amino, hidróxi, nitrila, halo ou carboxamida. Em algumas modalidades em que W3 é C-R3, R3 é escolhido dentre H, halo e perfluoro(C1-C3)alquila.

[0041] Em algumas modalidades de fórmulas I, II e III, W4 é N. Em outras modalidades de fórmulas I, II e III, W4 é C-R4. Em algumas modalidades, W4 é escolhido dentre N, C-H, C-NH2, C-F, C-CF3, C-D, C-OCH3, C-CN, C-OH, C-Cl, C-CH3, C-CF2H, C-OCF3, C-OCF2H, C-CD3 e C-Br. Em algumas modalidades, W4 é escolhido dentre N, C-H, C-NH2, C-F, C-CF3, C-CF2H, C-CD3 e C-D.

[0042] Em algumas modalidades em que W4 é C-R4, R4 é escolhido dentre hidrogênio, deutério, halogênio, perfluoro(C1-C4)alquila, (C1-C4)alquila, (C1-C4)alcóxi, perfluoro(C1-C4)alcóxi, (C1-C4)acila, (C1-C4)alcoxi(C1-C4)alquila, hidroxi(C1-C4)alquila, hidróxi, carbóxi, (C1-C4)alcoxicarbonilamino [-HNC(=O)O-alquila], carboxamido [-C(=O)NH2], (C1-C4)alquilaminocarbonil [-C(=O)NH-alquila], ciano, acetóxi, nitro, amino, (C1-C4)alquilamino, di(C1-C4)alquilamino, mercapto, (C1-C4)alquiltio, aminossulfonila, (C1-C4)alquilsulfonila e (C1-C4)acilamino.

[0043] Em algumas modalidades em que W4 é C-R4, R4 é escolhido dentre hidrogênio, perfluoro(C1-C4)alquila, (C1-C4)alquila, (C1-C4)alcóxi, perfluoro(C1-C4)alcóxi, amino, hidróxi, nitrila, halo ou carboxamida. Em algumas modalidades em que W4 é C-R4, R4 é escolhido dentre hidrogênio, trifluorometila, metila, etila, metóxi, trifluorometoxi, amino, hidróxi, nitrila, halo ou carboxamida. Em algumas modalidades em que W4 é C-R4, R4 é escolhido dentre H, halo e perfluoro(C1-C3)alquila.

[0044] Em algumas modalidades de fórmulas I, II e III, W5 é N. Em outras modalidades de fórmulas I, II e III, W5 é C-R5. Em algumas modalidades, W5 é escolhido dentre C-H, C-F, C-D, C-CF3, C-CH3, C-Cl, C-Br, C-OH, C-OCH3, C-NH2, C-CF2H, C-OCF3, C-OCF2H, C-CD3 e C-CONH2. Em algumas modalidades, W5 é escolhido dentre C-H, C-F, C-D, C-

CF2H, C-CD3 e C-CF3.

[0045] Em modalidades em que W5 é C-R5, R5 é escolhido dentre hidrogênio, deutério, halogênio, perfluoro(C1-C4)alquila, (C1-C4)alquila, (C1-C4)alcóxi, perfluoro(C1-C4)alcóxi, (C1-C4)acila, (C1-C4)alcoxi(C1-C4)alquila, hidroxi(C1-C4)alquila, hidróxi, carbóxi, (C1-C4)alcoxicarbonilamino [-HNC(=O)O-alquila], carboxamido [-C(=O)NH2], (C1-C4)alquilaminocarbonil [-C(=O)NH-alquila], ciano, acetóxi, nitro, amino, (C1-C4)alquilamino, di(C1-C4)alquilamino, mercapto, (C1-C4)alquiltio, aminossulfonila, (C1-C4)alquilsulfonila e (C1-C4)acilamino.

[0046] Em algumas modalidades em que W5 é C-R5, R5 é escolhido dentre hidrogênio, perfluoro(C1-C4)alquila, (C1-C4)alquila, (C1-C4)alcóxi, perfluoro(C1-C4)alcóxi, amino, hidróxi, nitrila, halo ou carboxamida. Em algumas modalidades, R5 é escolhido dentre hidrogênio, trifluorometila, metila, etila, metóxi, trifluorometoxi, amino, hidróxi, nitrila, halo ou carboxamida. Em algumas modalidades, R5 é escolhido dentre hidrogênio, halo e perfluoro(C1-C3)alquila.

[0047] Em algumas modalidades de fórmulas I e III, W6 é N. Em outras modalidades de fórmulas I e III, W6 é C-R6, de preferência C-H.

[0048] Em algumas modalidades em que W6 é C-R6, R6 é escolhido dentre hidrogênio, deutério, halo, (C1-C3)alquila, perfluoro(C1-C3)alquila, hidróxi, (C1-C3)alcóxi, perfluoro(C1-C3)alcóxi e amino.

[0049] Em algumas modalidades de fórmulas I e III, W7 é N. Em outras modalidades de fórmulas I e III, W7 é C-R7. Em algumas modalidades em que W7 é C-R7, R7 é escolhido dentre hidrogênio, deutério, hidróxi, ciano, amino, halogênio, halo(C1-C4)alquila, (C1-C4)alquila, (C1-C4)alcóxi e halo(C1-C4)alcóxi. Em algumas modalidades em que W7 é C-R7, R7 é hidrogênio ou (C3-C4)alquila.

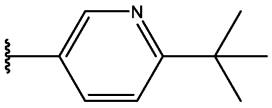
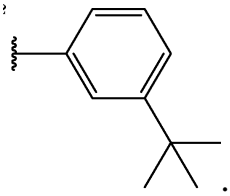
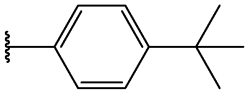
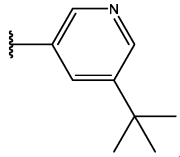
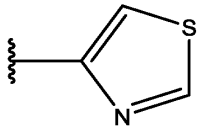
[0050] Em algumas modalidades de fórmulas I e III, W8 é N. Em outras modalidades de fórmulas I e III, W8 é C-R8. Em algumas modalidades

em que W8 é C-R8, R8 é escolhido dentre hidrogênio, deutério, halogênio, halo(C1-C4)alquila, (C1-C4)alquila, (C1-C4)alcóxi, halo(C1-C4)alcóxi, ciano, fenila, fenóxi, benziloxi e amino. Em algumas modalidades em que W8 é C-R8, R8 é escolhido dentre H, (C1-C4)alquila, amino, (C1-C4)alcóxi, halo(C1-C4)alcóxi e hidróxi. Em algumas modalidades em que W8 é C-R8, R8 é escolhido dentre H, terc-butila, amino e metóxi, de preferência terc-butila quando W7 é N ou R7 é hidrogênio.

[0051] Em algumas modalidades de fórmulas II e III quando W1 é CR50, W9 é N. Em outras modalidades de fórmulas II e III quando W1 é NR1, O ou S, W9 é C.

[0052] Em algumas modalidades de fórmulas I e III, R9 é escolhido dentre hidrogênio, deutério, hidróxi, ciano, amino, halogênio, halo(C1-C4)alquila, (C1-C4)alquila, (C1-C4)alcóxi e halo(C1-C4)alcóxi. Em modalidades preferidas quando R7 é hidrogênio e R8 é H, R9 é terc-butila.

[0053] Em algumas modalidades de fórmulas I e III, R10 é escolhido dentre hidrogênio, deutério, halo, (C1-C3)alquila, perfluoro(C1-C3)alquila, hidróxi, (C1-C3)alcóxi, perfluoro(C1-C3)alcóxi e amino, de preferência H.

[0054] Em algumas modalidades de fórmula II, Ar é . Em outras modalidades de fórmula II, Ar é . Em ainda outras modalidades de fórmula II, Ar é . Em outras modalidades de fórmula II, Ar é . Em outras modalidades de fórmula II, Ar é .

[0055] Pode ser verificado, mediante exame, que certas espécies e

gêneros não sejam patenteáveis para os inventores neste pedido. Nesse caso, a exclusão de espécies e gêneros em reivindicações das requerentes deverá ser considerada artefatos do processo de patentes e que não reflete o conceito ou descrição dos inventores da sua invenção, a qual abrange todos os membros dos gêneros I, II e III que não sejam do domínio público.

[0056] Como usado no presente documento, e como seria entendido pelo versado na técnica, a enumeração de "um composto" - a menos que expressamente limitado mais - destina-se a incluir sais daquele composto. Em uma modalidade em particular, o termo "composto de fórmula" refere-se ao composto ou a um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0057] O termo "sal farmaceuticamente aceitável" refere-se a sais preparados a partir de ácidos ou bases não tóxicos farmaceuticamente aceitáveis, incluindo ácidos e bases inorgânicos e ácidos e bases orgânicos. Quando os compostos da presente invenção são básicos, os sais podem ser preparados a partir de ácidos não tóxicos farmaceuticamente aceitáveis incluindo ácidos inorgânicos e orgânicos. Os sais farmaceuticamente aceitáveis da adição de ácidos para os compostos da presente invenção incluem acético, adípico, algínico, ascórbico, aspártico, benzenossulfônico (besilato), benzoico, bórico, canfórico, canforossulfônico, carbônico, cítrico, etanodissulfônico, etanossulfônico, etilenodiaminotetracético, fórmico, fumárico, glicoheptônico, glucônico, glutâmico, bromídrico, clorídrico, iodídrico, hidroxinaftóico, isetiônico, láctico, lactobiônico, laurilsulfônico, maleico, málico, mandélico, metanossulfônico, múcico, naftilenossulfônico, nítrico, oleico, pamóico, pantotênico, fosfórico, piválico, poligalacturônico, salicílico, esteárico, succínico, sulfúrico, tânico, ácido tartárico, teoclático, p-toluenossulfônico e similares. Quando os compostos contêm uma cadeia lateral ácida, os sais farmaceuticamente aceitáveis da adição de bases para os compostos da presente invenção incluem, entre outros, sais metálicos gerados com alumínio, cálcio, lítio, magnésio, potássio, sódio e zinco ou sais

orgânicos gerados com lisina, arginina, N,N'-dibenziletilenodiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina (N-metilglucamina) e procaína. Outros sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, quando adequado, cátions não tóxicos de amônio e ânions carboxilato, sulfonato e fosfonato ligados a alquila tendo de 1 a 20 átomos de carbono.

[0058] Embora possa ser possível para os compostos de fórmulas I, II e III serem administrados como o produto químico bruto, é preferível que sejam apresentados como uma composição farmacêutica. De acordo com um aspecto adicional, a presente invenção provê uma composição farmacêutica que compreende um composto de fórmula I ou fórmula II, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, juntamente com um ou mais more carreadores farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos e, opcionalmente, um ou mais outros ingredientes terapêuticos. O(s) carreador(es) deve(m) ser "aceitável(is)" no sentido de serem compatíveis com os outros ingredientes da formulação e não nocivos para o receptor dos mesmos.

[0059] As formulações incluem aquelas adequadas para administração oral, parenteral (incluindo subcutânea, intradérmica, intramuscular, intravenosa e intra-articular), retal e tópica (incluindo dérmica, bucal, sublingual e intraocular). A via mais adequada pode depender da condição e do transtorno do receptor. As formulações pode ser convenientemente apresentadas em forma de dose unitária e podem ser preparadas por qualquer um dos métodos bem conhecidos no campo técnico da farmácia. Todos os métodos incluem a etapa de levar um composto de fórmula I, II ou III, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ("ingrediente ativo"), a se associar ao carreador que constitui um ou mais ingredientes acessórios. Em geral, as formulações são preparadas levando o ingrediente ativo a se associar de modo uniforme e íntimo com carreadores líquidos ou carreadores sólidos finamente divididos, ou ambos, e então, se necessário, moldar os produto na formulação

desejada.

[0060] As formulações da presente invenção adequadas para administração oral podem ser apresentadas em unidades distintas tais como cápsulas, cachets ou comprimidos, cada um contendo uma quantidade predeterminada do ingrediente ativo; em pó ou grânulos; em uma solução ou uma suspensão em um líquido aquoso ou líquido não aquoso; ou em uma emulsão líquida óleo em água ou uma emulsão líquida água em óleo. O ingrediente ativo pode também ser apresentado em um bolus, eletuário ou pasta.

[0061] Um comprimido pode ser produzido por prensagem ou moldagem, opcionalmente com um ou mais ingredientes acessórios. Comprimidos prensados podem ser preparados por prensagem em uma máquina adequada do ingrediente ativo em forma de fluxo livre, tal como pó ou grânulos, opcionalmente misturando com um aglutinante, lubrificante, diluente inerte, agente de superfície ativa ou agente dispersante. Comprimidos moldados podem ser produzidos por moldagem em uma máquina adequada de uma mistura do composto em pó umedecido com um diluente líquido inerte. Os comprimidos podem ser, opcionalmente, revestidos ou marcados e podem ser formulados para que provejam liberação sustentada, retardada ou controlada do ingrediente ativo no mesmo.

[0062] As formulações para administração parenteral incluem soluções injetáveis aquosas e não aquosas estéreis que podem conter antioxidantes, tampões, bacteriostáticos e solutos que tornem a formulação isotônica com o sangue do receptor pretendido. As formulações para administração parenteral também incluem suspensões aquosas e não aquosas estéreis que podem incluir agentes de suspensão e agentes espessantes. As formulações podem ser apresentadas em recipientes de dose unitária ou de múltiplas doses, por exemplo, ampolas e frascos fechados, e podem ser armazenadas em condição seca-congelada (liofilizada) requerendo somente a

adição de um carreador líquido estéril, por exemplo, solução salina com tampão fosfato (PBS) ou similares, imediatamente antes do uso. Soluções e suspensões injetáveis extemporâneas podem ser preparadas a partir de pós, grânulos e comprimidos estéreis do tipo descrito anteriormente.

[0063] Será identificado que os compostos desta invenção podem existir em forma radiomarcada, isto é, os compostos podem conter um ou mais átomos com massa atômica ou número de massa diferente da massa atômico ou número de massa normalmente verificados na natureza. Os radioisótopos de hidrogênio, carbono, fósforo, flúor e cloro incluem 2H, 3H, 13C, 14C, 15N, 35S, 18F e 36Cl, respectivamente. Compostos que contenham esses radioisótopos e/ou outros radioisótopos de outros átomos são abrangidos pelo escopo desta invenção. Radioisótopos de trítio, isto é, 3H, e de carbono-14, isto é, 14C são especialmente preferidos pela facilidade com que são preparados e detectados. Os compostos que contêm os isótopos 11C, 13N, 15O e 18F são bem adequados para tomografia por emissão de pósitrons. Os compostos radiomarcados de fórmulas I, II e III desta invenção e pró-fármacos dos mesmos podem em geral ser preparados por métodos bem conhecidos pelos versados na técnica. Convenientemente, tais compostos radiomarcados podem ser preparados realizando os procedimentos descritos nos Exemplos e Esquemas, substituindo reagente não radiomarcado por um reagente radiomarcado facilmente disponível.

[0064] Os compostos aqui providos podem ser utilizados para tratar doenças neurodegenerativas em um paciente, em que o método compreende administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmulas I, II ou III.

[0065] A menos que definidos de outra forma, todos os termos técnicos e científicos usados têm o mesmo significado que é comumente entendido por qualquer técnico no assunto ao qual pertence esta descrição. Uma lista abrangente de abreviações utilizadas por químicos orgânicos (isto é,

pessoas técnicas no assunto) aparece na primeira edição de cada volume do Journal of Organic Chemistry. A lista, que é normalmente apresentada em uma tabela intitulada “Standard List of Abbreviations” é aqui incorporada por referência. No caso de haver uma pluralidade de definições para termos aqui citados, aqueles nesta seção prevalecem a menos que afirmado o contrário.

[0066] Como usado no presente documento, os termos “compreender” e “incluir” ou variantes gramaticais dos mesmos deverão ser interpretados no sentido de especificar as características, números inteiros, etapas ou componentes declarados, mas não impedem a adição de uma ou mais características, números inteiros, etapas, componentes ou grupos adicionais dos mesmos. Esse termo abrange os termos “consistir em” e “consistir essencialmente em”.

[0067] A expressão “consistir essencialmente em” ou variantes gramaticais da mesma, quando usadas no presente, deve ser interpretada no sentido de especificar as características, números inteiros, etapas ou componentes declarados, mas não impede a adição de uma ou mais características, números inteiros, etapas, componentes ou grupos adicionais dos mesmos, mas somente se as características, números inteiros, etapas, componentes ou grupos adicionais dos mesmos não alterarem substancialmente as características básicas e novas da composição ou método reivindicado.

[0068] Um “paciente”, conforme usado no presente documento, inclui tanto humanos como outros animais, particularmente mamíferos. Desse modo, os métodos são aplicáveis tanto a aplicações na terapia humana como veterinárias. Em algumas modalidades, o paciente é um mamífero, por exemplo, um primata. Em algumas modalidades, o paciente é um humano.

[0069] O tratamento pode envolver administrar um composto aqui descrito a um paciente diagnosticado com uma doença, e pode envolver administrar o composto a um paciente que não apresenta sintomas ativos. Por

outro lado, o tratamento pode envolver administrar as composições a um paciente em risco de desenvolver uma doença em particular, ou a um paciente que relata um ou mais dos sintomas fisiológicos de uma doença, ainda que um diagnóstico dessa doença possa ainda não ter sido efetuado.

[0070] Os termos “administrar”, “administrando” ou “administração” em referência a uma forma farmacêutica da invenção refere-se ao ato de introduzir a forma farmacêutica no sistema de um indivíduo com necessidade de tratamento. Quando uma forma farmacêutica da invenção é dada em combinação com um ou mais outros agentes ativos (nas suas respectivas formas farmacêuticas), “administração” e suas variantes são entendidas cada no sentido de incluir a introdução simultânea e/ou sequencial da forma farmacêutica e dos outros agentes ativos. A administração de qualquer uma das formas farmacêuticas descritas inclui administração em paralelo, coadministração ou administração sequencial. Em algumas situações, as terapias são administradas aproximadamente ao mesmo tempo, por exemplo, em aproximadamente poucos segundos a poucas horas uma da outra.

[0071] Uma quantidade “terapeuticamente eficaz” dos compostos aqui descritos é normalmente aquela que é suficiente para alcançar o efeito desejado e pode variar de acordo com a natureza e gravidade da condição e da potência do composto. Será reconhecido que concentrações diferentes podem ser empregadas para a profilaxia e para o tratamento de uma doença ativa. Um benefício terapêutico é alcançado com a melhora de um ou mais dos sintomas fisiológicos associados ao transtorno subjacente de tal modo que uma melhora é observada no paciente, independentemente de o paciente poder estar ainda acometido pelo transtorno subjacente.

[0072] Por todo este relatório descritivo, os termos e substituintes retêm as suas definições.

[0073] Hidrocarbonetos C1 a C20 incluem alquila, cicloalquila, policicloalquila, alquenila, alquinila, arila e combinações dos mesmos. Os

exemplos incluem benzila, fenetila, ciclo-hexilmetila, adamantila, canforila e naftiletila. Hidrocarbila refere-se a qualquer substituinte formado por hidrogênio e carbono como os únicos constituintes elementares. Hidrocarbonetos alifáticos são hidrocarbonetos que não são aromáticos; eles podem ser saturados ou insaturados, cíclicos, lineares ou ramificados. Os exemplos de hidrocarbonetos alifáticos incluem isopropila, 2-butenila, 2-butinila, ciclopentila, norbornila etc. Hidrocarbonetos aromáticos incluem benzeno (fenila), naftaleno (naftila), antraceno etc.

[0074] A menos que especificado de outra forma, alquila (ou alquileno) destina-se a incluir estruturas lineares ou ramificadas de hidrocarbonetos saturados e combinações dos mesmos. Alquila refere-se a grupos alquila de 1 a 20 átomos de carbono, de preferência 1 a 10 átomos de carbono, mais preferivelmente 1 a 6 átomos de carbono. Os exemplos de grupos alquila incluem metila, etila, propila, isopropila, n-butila, s- butila, t-butila e similares.

[0075] Cicloalquila é um subconjunto de hidrocarbonetos e inclui grupos hidrocarbonetos cíclicos de 3 a 8 átomos de carbono. Os exemplos de grupos cicloalquila incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, norbonila e similares.

[0076] A menos que especificado de outra forma, o termo “carbociclo” destina-se a incluir sistemas de anéis nos quais os átomos do anel são todos carbono, mas de qualquer estado de oxidação. Assim, carbociclo (C3-C10) refere-se a sistemas não aromáticos e aromáticos, incluindo sistemas tais como ciclopropano, benzeno e ciclohexeno; policarbociclo (C8-C12) refere-se a sistemas tais como norbornano, decalina, indano e naftaleno. Carbociclo, se não limitado de outra forma, refere-se a monociclos, biciclos e policiclos.

[0077] Heterociclo significa um resíduo carbocíclico alifático ou aromático no qual de um a quatro carbonos são substituídos com um

heteroátomo selecionado a partir do grupo que consiste em N, O e S. Os heteroátomos nitrogênio e enxofre podem ser opcionalmente oxidados, e o heteroátomo nitrogênio pode ser opcionalmente quaternizado. A menos que especificado de outra forma, um heterociclo pode ser não aromático (heteroalifático) ou aromático (heteroarila). Os exemplos de heterociclos incluem pirrolidina, pirazol, pirrol, indol, quinolina, isoquinolina, tetrahidroisoquinolina, benzofurano, benzodioxano, benzodioxole(comumente referido como metilenodioxifenila, quando ocorre como um substituinte), tetrazol, morfolina, tiazol, piridina, piridazina, pirimidina, tiofeno, furano, oxazol, oxazolina, isoxazol, dioxano, tetrahidrofurano e similares. Os exemplos de resíduos heterocíclicos incluem piperazinila, piperidinila, pirazolidinila, imidazolila, imidazolinila, imidazolidinila, pirazinila, oxazolidinila, isoxazolidinila, tiazolidinila, isotiazolila, quinuclidinila, isotiazolidinila, benzimidazolila, tiadiazolila, benzopiranila, benzotiazolila, tetrahidrofurila, tetrahidropiranila, tienila (também denominado historicamente tiofenila), benzotienila, tiamorfolinila, oxadiazolila, triazolila e tetrahidroquinolinila.

[0078] Alcóxi ou alcoxila refere-se a grupos de 1 a 20 átomos de carbono, de preferência 1 a 10 átomos de carbono, mais preferivelmente 1 a 6 átomos de carbono de uma configuração reta ou ramificada anexada à estrutura original através de um oxigênio. Os exemplos incluem metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi e similares. Alcóxi inferior refere-se a grupos contendo um a quatro carbonos. Para efeitos deste pedido, alcóxi e alcóxi inferior incluem metilenodioxi e etilenodioxi.

[0079] Oxaalquila refere-se a resíduos alquila nos quais um ou mais carbonos (e os seus hidrogênios associados) foram substituídos com oxigênio. Os exemplos incluem metoxipropoxi, 3,6,9-trioxadecila e similares. O termo oxaalquila destina-se a ser como entendido na técnica [ver Naming and Indexing of Chemical Substances for Chemical Abstracts, publicado pela

American Chemical Society, 196, mas sem a restrição de 127(a)], isto é, refere-se a compostos nos quais o oxigênio é unido através de uma ligação dupla a seus átomos adjacentes (formando ligações éter); não se refere a oxigênio unido por ligação dupla, como seria verificado em grupos carbonila. Do mesmo modo, tia-alquila e aza-alquila referem-se a resíduos alquila nos quais um ou mais carbonos foram substituídos com enxofre ou nitrogênio, respectivamente. Os exemplos incluem etilaminoetila e metiltiopropila.

[0080] O termo "halogênio" significa átomos de flúor, cloro, bromo ou iodo. Em uma modalidade, halogênio pode ser um átomo de flúor ou de cloro.

[0081] A menos que especificado de outra forma, acila refere-se a formila e a grupos de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 8 átomos de carbono de configuração reta, ramificada, cíclica, saturados, insaturados e aromáticos e combinações dos mesmos, anexados à estrutura original através de uma funcionalidade carbonila. Os exemplos incluem acetila, benzoíla, propionila, isobutirila e similares. Acila inferior refere-se a grupos que contêm um a quatro carbonos. O oxigênio da ligação dupla, quando o próprio é referido como substituinte, é denominado "oxo".

[0082] Como usado no presente documento, o termo "opcionalmente substituído" pode ser usado alternadamente com "não substituído ou substituído". O termo "substituído" refere-se à substituição de um ou mais átomos de hidrogênio em um grupo especificado por um radical especificado. Por exemplo, alquila, arila, cicloalquila, heterociclila substituído etc. referem-se a alquila, arila, cicloalquila, ou heterociclila em que um ou mais átomos de H em cada resíduo são substituídos com halogênio, haloalquila, alquila, acila, alcoxialquila, hidróxi alquila inferior, carbonila, fenila, heteroarila, benzenossulfonila, hidróxi, alcoxi inferior, haloalcoxi, oxaalquila, carbóxi, alcoxicarbonil [-C(=O)O-alquila], alcoxicarbonilamino [HNC(=O)O-alquila], aminocarbonila (também conhecido como carboxamido) [-C(=O)NH2],

alquilaminocarbonil [-C(=O)NH-alquila], ciano, acetóxi, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, (alquil)(aril)aminoalquila, alquilaminoalquila (incluindo cicloalquilaminoalquila), dialquilaminoalquila, dialquilaminoalcoxi, heterociclilalcoxi, mercapto, alquiltio, sulfóxido, sulfona, sulfonilamino, alquilsulfinila, alquilsulfonila, acilaminoalquila, acilaminoalcoxi, acilamino, amidino, arila, benzila, heterociclila, heterociclilalquila, fenóxi, benzilóxi, heteroariloxi, hidroxi-imino, alcoxi-imino, oxaalquila, aminossulfonila, tritila, amidino, guanidino, ureído, benziloxifenila e benziloxi. "Oxo" está também incluído entre os substituintes referidos em "opcionalmente substituído"; será reconhecido pelos versados na técnica que, por oxo ser um radical bivalente, há circunstâncias em que não este será adequado como um substituinte (por exemplo, em fenila). Em uma modalidade, 1, 2 ou 3 átomos de hidrogênio são substituídos com um radical especificado. No caso de alquila e cicloalquila, mais de três átomos de hidrogênio podem ser substituídos com flúor; na verdade, todos os átomos disponíveis de hidrogênio poderiam ser substituídos com flúor.

[0083] Os substituintes Rn são geralmente definidos quando introduzidos e retêm aquela definição por todo o relatório descritivo e em todas as reivindicações independentes. Para todos e quaisquer compostos mostrados ou reivindicados, em que é possível tautomerismo, todos os possíveis tautômeros destinam-se a ser incluídos.

Seção experimental

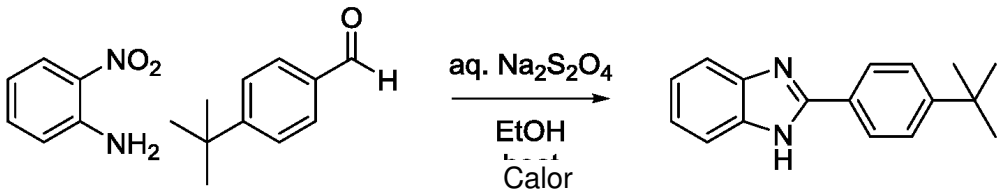
[0084] A preparação de compostos pode envolver a proteção e desproteção de vários grupos químicos. A necessidade de proteção e desproteção, e a seleção de grupos protetores adequados, pode ser rapidamente determinada pelo versado na técnica. Grupos adequados para essa finalidade são discutidos em livros-texto padrões no campo da química, tais como Protective Groups in Organic Synthesis por T.W. Greene e P.G.M. Wuts [John Wiley & Sons, Nova York, 1999], em Protecting Group

Chemistry, 1a Ed., Oxford University Press, 2000; e em March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5ª edição., Wiley-Interscience Publication, 2001.

[0085] Compostos benzimidazólicos foram sintetizados por: i) reação de 2-nitroanilinas opcionalmente substituídas com aril aldeídos na presença de hidrossulfito de sódio (D. Fokas et al. Synthesis. 2005, 1, 47-56.); ou ii) reação de cloretos ácidos com 1,2-fenilenodiaminas opcionalmente substituídas, seguida por ciclocondensação das amidas intermediárias.

Método A - Benzimidazóis a partir da reação de 2-nitroanilinas com aril aldeídos

Exemplo 1. 2-(4-(terc-Butil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol

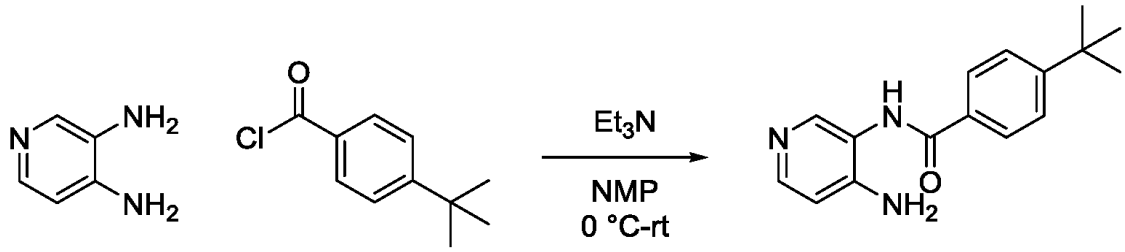


Exemplo 1

[0086] Uma solução de 2-nitroanilina (691 mg, 5,00 mmol) e 4-terc-butilbenzaldeído (836 µL, 5,00 mmol, 1,0 equiv.) em etanol (20 mL) foi tratada com uma solução recém-preparada de hidrossulfito de sódio aquoso 1 M (15 mL, 15,0 mmol, 3,0 equiv.) e a mistura aquecida a 70ºC por 14 horas. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, interrompida pela adição de hidróxido de amônio aquoso 5 M (10 mL) e o sólido formado coletado por filtração e lavado diversas vezes com água. O produto foi purificado por recristalização com etanol-água para fornecer um sólido esbranquiçado (739 mg, 59%). RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 12,84 (1H, br s), 8,10 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,57 (4H, app d, J = 8,4 Hz, br sobreposto), 7,21-7,17 (2H, m), 1,33 (9H, s); LCMS: rt 2,48-2,52 min., +ve ESI m/z 250,8 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 248,7 (M - H]-, 100%).

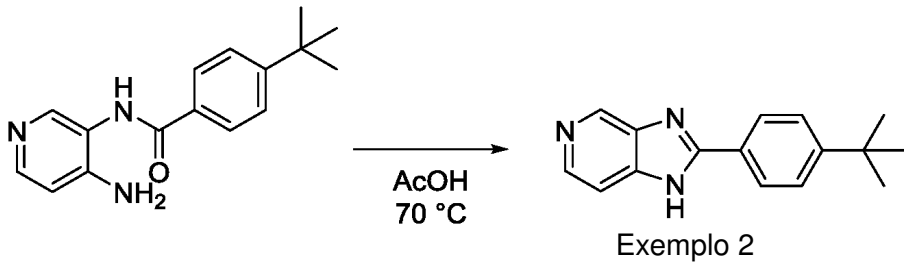
Método B - Benzimidazóis a partir da reação de cloretos ácidos com 1,2-fenilenodiaminas seguida por ciclocondensação das amidas intermediárias

Exemplo 2. 2-(4-(terc-Butil)fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina



[0087] Uma solução resfriada (0ºC) de 3,4-diaminopiridina (437 mg, 4,00 mmol) e trietilamina (669 µL, 4,80 mmol, 1,2 equiv.) em DMF (15 mL) foi tratada gota a gota com uma solução de cloreto de 4-terc-butilbenzoíla (781 µL, 4,00 mmol, 1,0 equiv.) em DMF (1 mL). A mistura foi deixada aquecer-se até a temperatura ambiente e agitada por 12 horas. A mistura foi lentamente adicionada à água gelada agitada vigorosamente (240 mL) e o sólido formado coletado por filtração.

[0088] A purificação por cromatografia flash (hexano-EtOAc, 100:0 para 0:100) forneceu N-(4-aminopiridin-3-il)-4-(terc-butil)benzamida como um sólido branco (369 mg, 34%). RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 9,66 (1H, s), 8,09 (1H, s), 7,89 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,80 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,44 (1H, d, J = 5,2 Hz), 5,17 (2H, s), 1,32 (9H, s); LCMS: rt 2,46-2,50 min., +ve ESI m/z 269,7 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 267,7 (M - H]-, 100%).



Exemplo 2

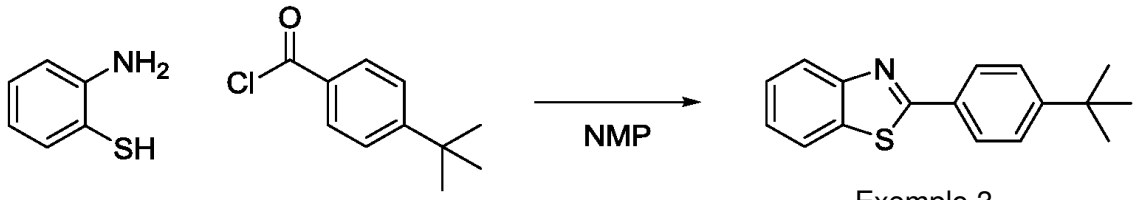
[0089] Uma solução de N-(4-aminopiridin-3-il)-4-(terc-butil)benzamida (135 mg, 0,50 mmol) em ácido acético glacial (5 mL) foi aquecida a 70ºC por 14 horas. A solução foi resfriada até a temperatura ambiente e vertida em acetato de etila (50 mL). A camada orgânica foi lavada com água (2 × 5 mL), hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado (2 × 5

mL), salmoura (5 mL), seca (Na2SO4) e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi ressuspenso em acetato de etila mínimo (~0,5 mL) e tratado gota a gota com hexano sob agitação, e o precipitado formado foi filtrado e seco para fornecer 2-(4-(terc-butil)fenil)-1H-imidazo[4,5- c]piridina como um sólido branco (34 mg, 27%). RMN 1H (500 MHz, CD3OD): δ 8,88 (1H, s), 8,32 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,09 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,64 (3H, app d, J = 8,4 Hz, sobreposto), 1,39 (9H, s); LCMS: rt 2,41-2,45 min., +ve ESI m/z 251,8 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 249,7 (M - H]$^-$, 100%).

[0090] Compostos benzotiazólicos foram sintetizados reagindo 2-aminotiofenol opcionalmente substituído com um cloreto ácido seguido por calor.

Método C - Benzotiazóis a partir da reação de cloretos ácidos com 2-aminotiofenóis

Exemplo 3. 2-(4-terc-Butilfenil)-1,3-benzotiazol



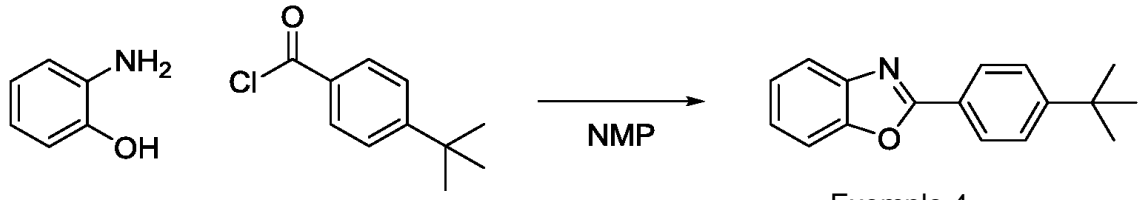
Exemplo 3

[0091] Uma solução de 2-aminotiofenol (1,070 mL, 10 mmol) em NMP (20 mL) foi tratada gota a gota com cloreto de 4-terc-butilbenzoíla (2,930 mL, 15 mmol, 1,5 equiv.) e a solução aquecida até 100ºC por 6 horas. A reação resfriada foi vertida sobre água gelada (300 mL), e o pH ajustado para 9-10 pela adição de NH4OH aquoso concentrado. A mistura foi filtrada e o precipitado lavado diversas vezes com água. A purificação por cromatografia flash (hexano-EtOAc, 100:0 para 70:30) forneceu um sólido cristalino branco (1,831 g, 65%). RMN 1H (500 MHz, CDCl3): δ 8,07 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,03 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,90 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,49 (1H, td, J = 7,8; 0,8 Hz), 7,37 (1H, td, J = 7,8; 0,8 Hz), 1,37 (9H, s); LCMS: rt 4,58-4,62 min., +ve ESI m/z 268,1 ([M + H]+, 100%).

[0092] Compostos benzoxazólicos foram sintetizados reagindo 2-aminofenol opcionalmente substituído com um cloreto ácido seguido por calor.

Método D - Benzoxazóis a partir da reação de cloretos ácidos com 2-aminofenóis

Exemplo 4. 2-(4-terc-Butilfenil)-1,3-benzoxazol



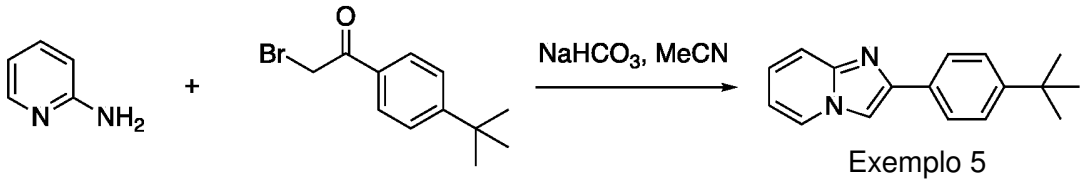
Exemplo 4

[0093] Uma solução resfriada (0ºC) de 2-aminofenol (1,091 mL, 10 mmol) em NMP (5 mL) foi tratada gota a gota com cloreto de 4-terc-butilbenzoíla (1,953 mL, 10 mmol, 1,0 equiv.), seguido pela adição de piridina (1,011 mL, 12,5 mmol, 1,25 equiv.), e a solução agitada a 180ºC por 3 horas. A reação foi vertida sobre água-MeOH (80:20, 20 mL), e a mistura resfriada até 0ºC. O produto precipitado foi filtrado e purificado por cromatografia flash (hexano-EtOAc, 100:0 para 75:25) fornecendo um sólido branco (1,977 g, 75%). RMN 1H (500 MHz, CDCl3): δ 8,19 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,79-7,75 (1H, m), 7,59-7,57 (1H, m), 7,55 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,36-7,33 (2H, m), 1,38 (9H, s); LCMS: rt 4,38-4,42 min., +ve ESI m/z 252,1 ([M + H]+, 100%).

[0094] Imidazo[1,2-a]piridinas foram sintetizadas aquecendo 2-aminopiridina com 2-bromo-1-feniletan-1-ona na presença de uma base.

Método E - Imidazo[1,2-a]piridinas a partir da reação de 2-aminopiridina com 2-bromo-1-feniletan-1-ona

Exemplo 5. 2-(4-terc-Butilfenil)imidazo[1,2-a]piridina



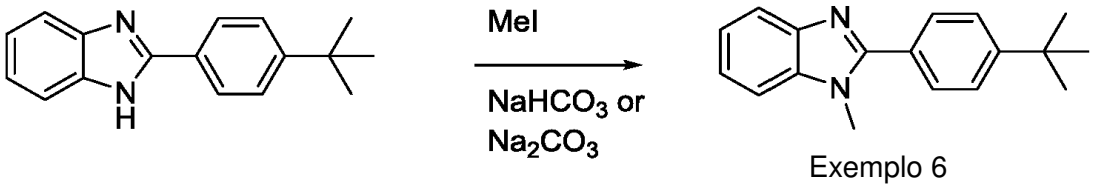
Exemplo 5

[0095] Piridin-2-amina (63,8 mg, 0,68 mmol) e 2-bromo-1-(4-terc-butilfenil)etanona (0,136 mL, 0,68 mmol) foram adicionados a um balão e dissolvidos em acetonitrila (2,7 mL), seguido pela adição de bicarbonato de sódio (114 mg, 1,36 mmol). A reação foi submetida ao refluxo por 1 hora e, então, resfriada. O precipitado foi removido por filtração e o filtrado evaporado com pressão reduzida. O produto bruto foi purificado com cromatografia flash (50:50 EtOAC:Hexano) para fornecer 2-(4-terc-Butilfenil)imidazo[1,2-a]piridina (0,061 g, 35%) como um sólido amarelo. RMN 1H (500 MHz, CD3OD): δ 8,42 (1H, d, J = 6,9 Hz), 8,16 (1H, s), 7,85 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,55 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,32 (1H, t, J = 7,9 Hz), 6,92 (1H, t, J = 6,8 Hz), 1,36 (9H, s); LCMS: rt 2,51-2,55 min., +ve ESI m/z 250,8 ([M + H]+, 100%).

Método F - Alquilação de benzimidazóis para obter 1-alquil-benzimidazóis

[0096] 1-Alquil-benzimidazóis foram sintetizados pela adição gota a gota de haletos de alquila na presença de bicarbonato de sódio ou carbonato de sódio.

Exemplo 6. 2-(4-terc-Butilfenil)-1-metil-benzo[d]imidazol



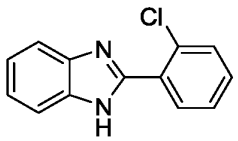
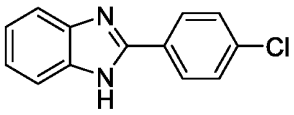
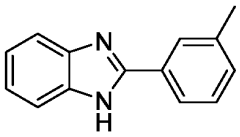
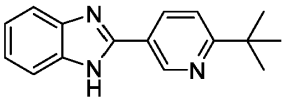
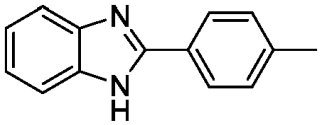
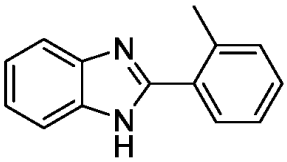
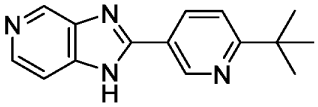
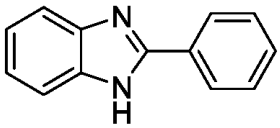
Exemplo 6

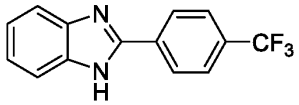
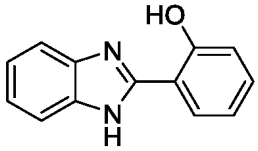
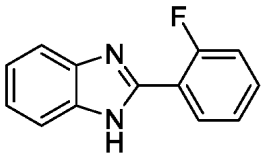
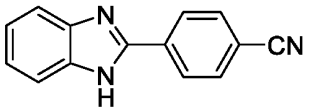
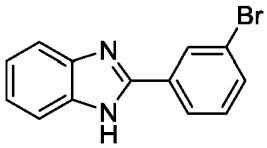
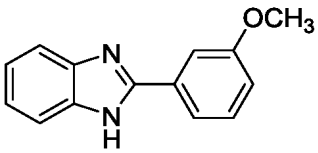
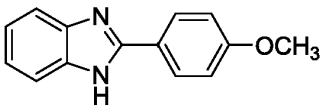
[0097] Sólido branco. RMN 1H (500 MHz, CD3OD): δ 7,73 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,68 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,65 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,55 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,35 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,31 (1H, t, J = 7,8 Hz), 3,90 (3H, s), 1,40 (9H, s); LCMS: rt 2,63-2,67 min., +ve ESI m/z 264,8 ([M + H]+, 100%).

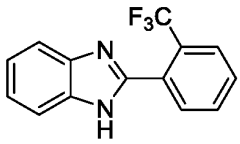
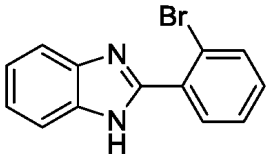
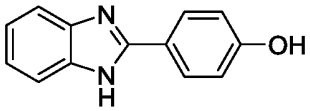
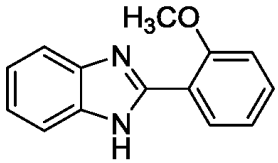
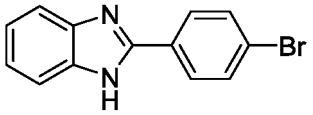
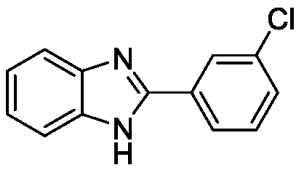
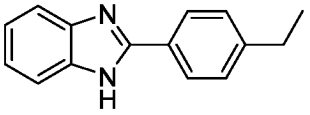
[0098] Os nomes, estruturas, dados espectroscópicos e o método

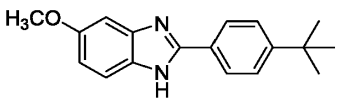
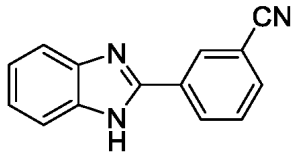
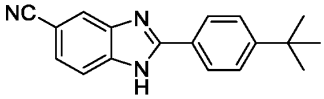
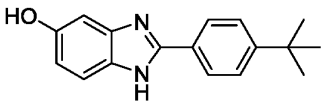
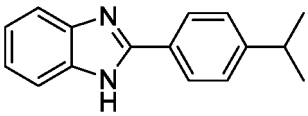
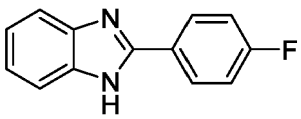
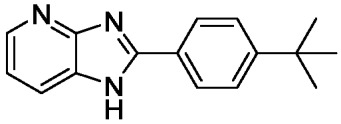
sintético (M. S.) para os Exemplos 7-78 são mostrados na Tabela 1.

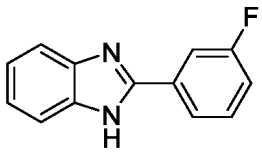
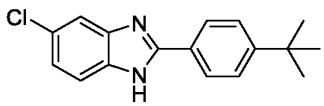
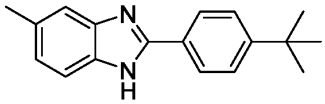
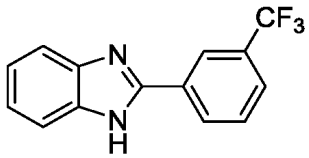
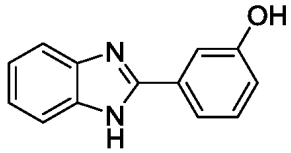
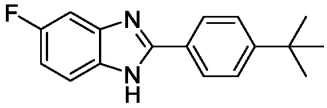
Tabela 1

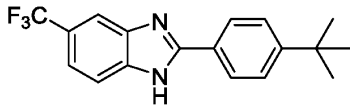
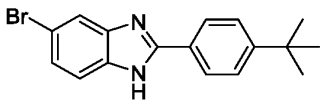
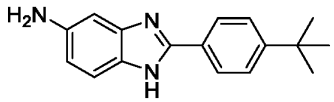
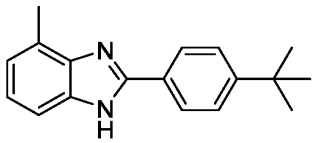
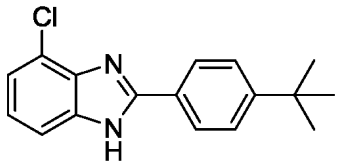
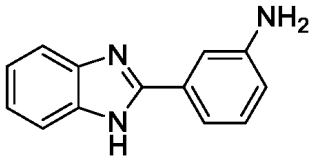
Exemplo no	Estrutura / Nome	Dados Experimentais	M. S.
7	 2-(2-clorofenil)-1H-benzo[d]imidazol	Sólido esbranquiçado. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 12,72 (1H, br s), 7,90 (1H, dd, J = 7,3; 1,9 Hz), 7,68-7,60 (3H, m), 7,57-7,50 (2H, m), 7,26-7,22 (2H, m); LCMS: rt 2,05-2,09 min., +ve ESI m/z, 229,0 ([M + H]+, 100%).	A
8	 2-(4-clorofenil)-1H-benzo[d]imidazol	Sólido esbranquiçado. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 12,98 (1H, br s), 8,19 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,67 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,63 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,54 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,25-7,18 (2H, m); LCMS: rt 2,25-2,29 min, +ve ESI m/z 229,1 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 227,1 (M - H]-, 100%).	A
9	 2-(3-metilfenil)1H-benzo[d]imidazol	Sólido branco. LCMS: rt 2,11-2,15 min, +ve ESI m/z 209,1 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 207,2 (M - H]-, 100%).	A
10	 2-(6-terc-butil-2-piridil)-1H-benzo[d]imidazol	Sólido branco. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 9,27 (d, 1H), 8,45-8,41 (m, 1H), 7,67–7,58 (m, 3H), 7,24–7,29 (m, 2H), 1,34 (s, 9H).	B
11	 2-(4-metilfenil)-1H-benzo[d]-imidazol	CAS no 120-03-6	A
12	 2-(2-metilfenil)-1H-benzo[d]imidazol	CAS no 2963-64-6	A
13	 2-(6-terc-butil-3-piridil)-1H-imidazo[4,5-c]-piridina	RMN 1H (500 MHz, Clorofórmio-d) δ 9,30 (s, 3H), 8,96 (s, 3H), 8,45 (d, J = 8,4 Hz, 4H), 8,28 (d, J = 5,7 Hz, 4H), 7,52–7,46 (m, 6H), 2,16 (s, 5H), 1,38 (s, 27H), 1,21 (t, J = 7,1 Hz, 1H).	B
14	 2-(fenil)-1H-benzo[d]imidazol	Sólido branco. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 12,91 (1H, br s), 8,18 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,62-7,48 (5H, m), 7,22-7,19 (2H, m); LCMS: rt 1,95-1,99 min, +ve ESI m/z 195,2 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 193,2 (M - H]$^-$, 100%).	A

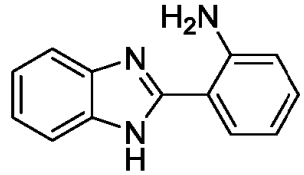
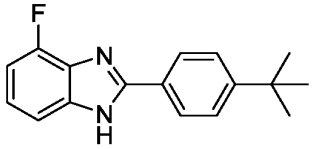
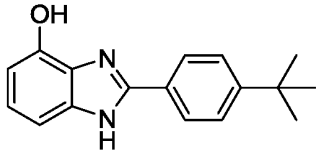
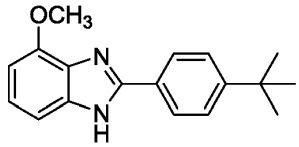
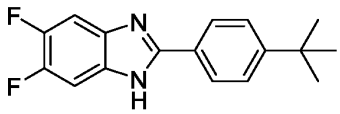
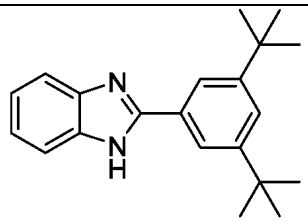
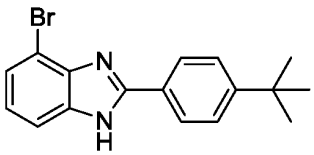
Exemplo no	Estrutura / Nome	Dados Experimentais	M. S.
15	 2-(4-trifluoro-metilfenil)-1H-benzo[d]imidazol	Sólido branco. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 13,17 (1H, br s), 8,39 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,71 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,57 (1H, d, J =7,6 Hz), 7,28-7,21 (2H, m); LCMS: rt 2,60-2,64 min, +ve ESI m/z 263,1 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 261,1 (M - H]-, 100%).	A
16	 2-(2-hidroxi-fenil)-1H-benzo[d]imidazol	Sólido amarelo claro. LCMS: rt 2,06-2,11 min, +ve ESI m/z 211,1 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 209,2 $(M - H]^-$, 100%).	A
17	 2-(2-fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol	Sólido branco. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 12,59 (1H, br s), 8,23 (1H, td, J = 7,7; 1,2 Hz), 7,64 (s), 7,59-7,55 (1H, m), 7,46-7,38 (2H, m), 7,25-7,21(2H, m); LCMS: rt 1,97-2,01 min, +ve ESI m/z 213,1 ([M + H]+, 100%).	A
18	 2-(4-cianofenil)-1H-benzo[d]-imidazol	Sólido marrom claro. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,45 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,17 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,81-7,80 (2H, m), 7,49-7,47 (2H, m); LCMS: rt 2,21-2,25 min, +ve ESI m/z 220,1 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 218,1 (M - H]-, 100%).	A
19	 2-(3-bromofenil)-1H-benzo[d]imidazol	Sólido branco, RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 13,04 (1H, br s), 8,37 (1H, s), 8,18 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,61 (2H, br), 7,52 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,24-7,22 (2H, m); LCMS: rt2,38-2,42 min, +ve ESI m/z 274,9 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 273,0 (M - H]-, 100%).	A
20	 2-(3-metoxi-fenil)-1H-benzo[d]imidazol	Sólido marrom claro. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 12,89 (1H, br s), 7,76 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,75 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,53 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,46 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,24-7,17 (2H, m), 7,06 (1H, d, J = 7,4 Hz), 3,87 (3H, s); LCMS: rt 2,09-2,14 min, +ve ESI m/z 225,1 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 223,2 $(M - H]^-$, 100%).	A
21	 2-(4-metoxi-fenil)-1H-benzo[d]imidazol	Sólido branco, RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 12,73 (1H, br s), 8,11 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,60 (1H, br s), 7,49 (1H, br s), 7,17 (2H, d, J = 4,5 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,8 Hz), 3,84 (3H, s); LCMS: rt 2,07-2,12 min, +ve ESI m/z 225,1 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 223,2 (M - H]-,	A

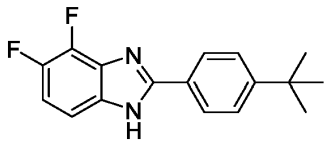
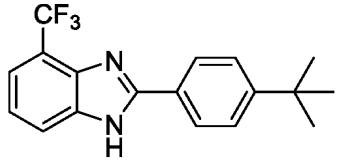
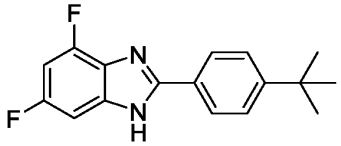
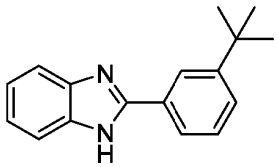
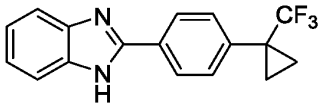
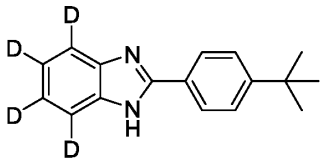
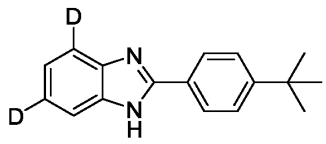
Exemplo no	Estrutura / Nome	Dados Experimentais	M. S.
		100%).	
22	 2-(2-trifluoro-metilfenil)-1H-benzo[d]imidazol	Sólido branco. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 12,76 (1H, br s), 7,95 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,85 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,81-7,76 (2H, m), 7,69 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,54 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,28-7,21(2H, m); LCMS: rt 2,22-2,27 min, +ve ESI m/z 263,0 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 261,1 (M - H]-, 100%).	A
23	 2-(2-bromofenil)-1H-benzo[d]imidazol	Sólido marrom claro. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 12,74 (1H, br s), 7,82 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 7,6; 1,3 Hz), 7,62 (2H, br s), 7,56 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,47 (1H, td, J = 7,7; 1,2 Hz), 7,25-7,22 (2H, m); LCMS: rt 2,88-2,12 min, +ve ESI m/z 274,9 ([M + H]+, 100%).	A
24	 2-(4-hidroxi-fenil)-1H-benzo[d]imidazol	Sólido branco. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 12,65 (1H, br s), 9,56 (1H, br s), 8,00 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,54-7,522H, m), 7,17-7,13 (2H, m), 6,91 (2H, d, J = 8,6 Hz); LCMS: rt 1,91-1,95 min, +ve ESI m/z 211,1 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 209,2 (M - H]-, 100%).	A
25	 2-(2-metoxi-fenil)-1H-benzo[d]imizazol	Sólido branco. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 12,12 (1H, br s), 8,32 (1H, dd, J = 7,7; 1,4 Hz), 7,63-7,61 (2H, m), 7,48 (1H, td, J = 7,8; 1,5 Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,20-7,17 (2H, m), 7,12 (1H, t, J = 7,5 Hz), 4,03 (3H, s); LCMS: rt 2,11-2,15 min, +ve ESI m/z 225,1 ([M + H]+, 100%).	A
26	 2-(4-bromofenil)1H-benzo[d]imidazol	Sólido branco. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 13,00 (1H, br s), 8,12 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,77 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,60 (2H, br s), 7,23-7,20 (2H, m); LCMS: rt 2,28-2,32 min, +ve ESI m/z 274,9 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 273,0 (M - H]-, 100%).	A
27	2-(3-  clorofenil 2-(3-clorofenil)1H-benzo[d]imidazol	Sólido amarelo claro. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 13,03 (1H, br s), 8,22 (1H, s), 8,14 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,65-7,55 (4H, m), 7,24-7,22 (2H, m); LCMS: rt 2,31-2,35 min, +ve ESI m/z 229,0 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 227,1 (M - H]-, 100%).	A
28	 2-(4-etilfenil)-1H-benzo[d]imidazol	Sólido branco. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 12,83 (1H, br s), 8,09 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,58 (2H, br s), 7,39 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,19 (2H, br s), 2,68 (2H, q, J = 7,6 Hz), 1,23 (3H, t, J = 7,6 Hz); LCMS: rt 2,32-	A

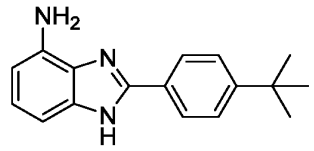
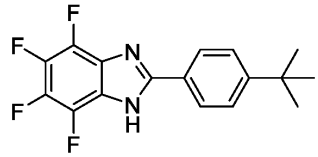
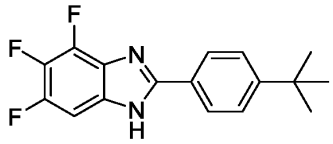
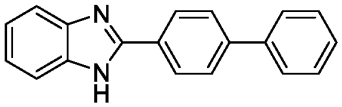
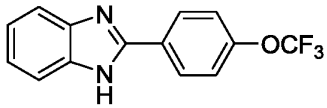
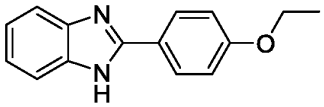
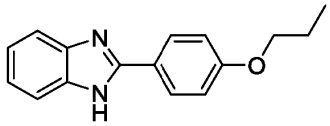
Exemplo no	Estrutura / Nome	Dados Experimentais	M. S.
		2,36 min, +ve ESI m/z 223,2 ([M + H]+, 100%).	
29	 2-(4-terc-butilfenil)5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol	Sólido branco. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 12,67 (1H, br s), 8,05 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,46 (1H, br s), 7,06 (1H, br s), 6,82 (1H, d, J = 8,7 Hz), 3,80 (3H, s), 1,33 (9H, s); LCMS: rt 2,69-2,73 min, +ve ESI m/z 281,1 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 279,2 (M - H]-, 100%).	A
30	 2-(3-cianofenil)-1H-benzo[d]imidazol	Sólido branco. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 13,10 (1H, br s), 8,56 (1H, br s), 8,49 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,97 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,78 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,64 (2H, br s), 7,25 (2H, br s); LCMS: rt2,19-2,23 min, +ve ESI m/z 220,1 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 218,2 (M - H]-, 100%).	A
31	 2-(4-terc-butilfenil)1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrila	Sólido rosado claro. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 13,40 (1H, br s), 8,14 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,11 (1H, br s), 7,74 (1H, br s), 7,62-7,58 (3H, m), 1,34 (9H, s); LCMS: rt 3,30-3,34 min, +ve ESI m/z 276,2 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 274,2 (M - H]-, 100%).	A
32	 2-(4-terc-butilfenil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ol	Sólido branco. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 12,50 (1H, br s), 9,13 (1H, br s), 8,02 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,37 (1H, br d, J = 7,3 Hz), 6,88 (1H, s), 6,67 (1H, d, J = 8,5 Hz), 1,32 (9H, s); LCMS: rt 2,52-2,57 min, +ve ESI m/z 267,1 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 265,2 (M - H]-, 100%).	A
33	 2(4-isopropilfenil)-1H-benzo[d]imidazol	Sólido branco. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 12,84 (1H, br s), 8,09 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,58 (2H, br s), 7,43 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,19 (2H, br s), 2,97 (1H, sept., J = 6,9 Hz), 1,25 (6H, d, J = 6,9 Hz); LCMS: rt 2,46-2,50 min, +ve ESI m/z 237,2 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 235,2 (M - H]-, 100%).	A
34	 2-(4-fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol	Sólido amarelo claro. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 12,92 (1H, br s), 8,22 (2H, dd, J = 8,7; 5,5 Hz), 7,59 (2H, br s), 7,41(2H, t, J = 8,7 Hz), 7,22-7,19 (2H, m); LCMS: rt 2,02-2,06 min, +ve ESI m/z 213,1 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 211,2 (M - H]-, 100%).	A
35		Sólido esbranquiçado. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 13,48 (1H, br s), 8,32 (1H, br s), 8,16 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,01 (1H, br s),	B

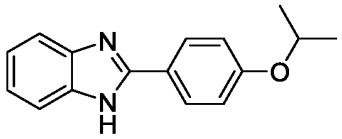
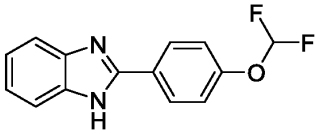
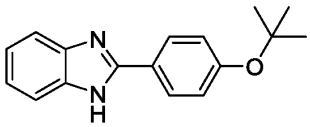
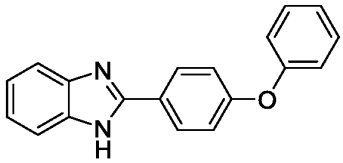
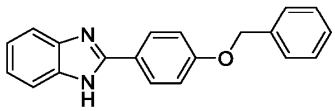
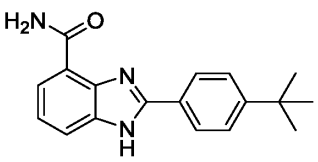
Exemplo no	Estrutura / Nome	Dados Experimentais	M. S.
	2-(4-terc-butilfenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina	7,59 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 7,8; 4,8 Hz), 1,34 (9H, s); LCMS: rt 2,66-2,70 min, +ve ESI m/z 251,8 ([M + H]+, 100%).	
36	 2-(3-fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol	Sólido marrom claro. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 13,01 (1H, br s), 8,03 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,96 (1H, d, J = 10,2 Hz), 7,64-7,58 (3H, m), 7,34 (1H, t, J = 8,5 Hz), 7,25-7,21 (2H, m); LCMS: rt 2,09-2,13 min, +ve ESI m/z 213,1 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 211,2 (M - H]-, 100%).	A
37	 2(4-terc-butilfenil)-5-cloro-1H-benzo[d]imidazol	Sólido branco. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 13,04 (1H, br s), 8,10 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,63 (2H, br s), 7,58 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,5 Hz); LCMS: rt 3,10-3,15 min, +ve ESI m/z 285,1 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 283,2 (M – H]-, 100%).	A
38	 2-(4-terc-butilfenil)-5-metil-1H-benzo[d]imidazol	Sólido branco. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 12,69 (1H, br s), 8,07 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,46 (1H, br s), 7,35 (1H, br s), 7,01 (1H, d, J = 8,0 Hz), 2,42 (3H, s), 1,33 (9H, s); LCMS: rt 2,73-2,77 min, +ve ESI m/z 265,1 ([M + H]+, 100%).	A
39	 2(3-trifluorometilfenil)-1H-benzo[d]imidazol	Sólido marrom claro. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 13,17 (1H, br s), 8,52 (1H, s), 8,48 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,86 (1H, d, J= 7,8 Hz), 7,81 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,64 (2H, br s), 7,26-7,23 (2H, m); LCMS: rt2,60-2,64 min, +ve ESI m/z 263,1 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 261,1 (M - H]-, 100%).	A
40	 2-(3-hidroxifenil)-1H-benzo[d]imidazol	Sólido amarelo claro. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 12,80 (1H, br s), 9,71 (1H, s), 7,64-7,60 (4H, br m), 7,33 (1H, t, J =7,7 Hz), 7,21-7,17 (2H, m), 6,89 (1H, dd, J = 7,7; 1,9 Hz); LCMS: rt 1,92-1,96 min, +ve ESI m/z 211,1 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 209,2 (M – H]-, 100%).	A
41	 2-(4-terc-butilfenil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol	Sólido esbranquiçado. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 12,95 (1H, br s), 8,12-8,06(2H, m), 7,66-7,48 (3H, m), 7,45-7,28(1H, m), 7,09-7,01 (1H, m), 1,33 (9H, s); LCMS: rt 2,81-2,85 min, +ve ESI m/z269,1 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z267,2 (M -H]-, 100%).	A

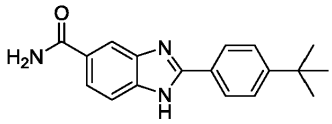
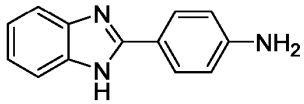
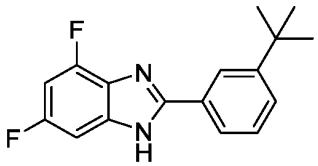
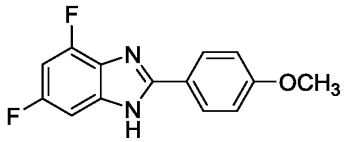
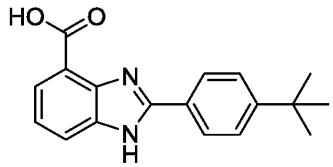
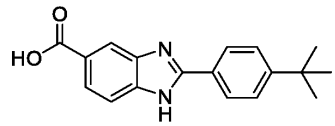
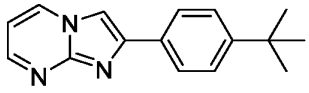
Exemplo no	Estrutura / Nome	Dados Experimentais	M. S.
42	 (4-terc-butilfenil)-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol	Sólido branco cristalino. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 13,27 (1H, br s), 8,14 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,01 (1H, s), 8,01-7,70 (2H, m), 7,61 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,53-7,52 (1H, m), 1,34 (9H, s); LCMS: rt 3,53-3,57 min, +ve ESI m/z 319,1 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z317,2 (M - H]-, 100%).	A
43	 2-(4-terc-butilfenil)-5-bromo-1H-benzo[d]imidazol	Sólido esbranquiçado. RMN 1H (500 MHz, CD3OD): δ 8,01 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,75 (1H, br s), 7,60 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,51 (1H, br s), 7,37 (1H, d, J = 8,6 Hz), 1,38 (9H, s); LCMS: rt 3,19-3,23 min, +ve ESI m/z 330,6 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 328,6 (M - H]-, 100%).	A
44	 2-(4-terc-butilfenil)-1H-benzo-[d]imidazol-5-amina	sólido esbranquiçado cristalino. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 12,23 (1H, br s), 7,98 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,26 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,67 (1H, s), 6,51 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,99 (2H, br s), 1,32 (9H, s); LCMS: rt 2,42-2,46 min, +ve ESI m/z 266,1 ([M + H]+, 100%).	A
45	 2-(4-terc-butilfenil)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol	Sólido branco. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 12,78 (1H, br s), 8,13 (2H, br s), 7,57 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,38 (1H, br s), 7,08 (1H, t, J = 7,4 Hz), 6,98 (1H, d, J = 7,4 Hz), 2,57 (3H, s), 1,34 (9H, s); LCMS: rt 2,73-2,77 min, +ve ESI m/z 265,1 ([M + H]+, 100%).	A
46	 2-(4-terc-butilfenil)-4-cloro-1H-benzo[d]imidazol	Sólido esbranquiçado. RMN 1H (500 MHz, CD3OD): δ 8,08 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,48 (1H, br s), 7,26 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,22 (1H, t, J = 7,7 Hz), 1,39 (9H, s); LCMS: rt 3,33-3,37 min, +ve ESI m/z 285,1 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 283,2 (M - H]-, 100%).	A
47	 2-(3-aminofenil)-1H-benzo[d]imidazol	Sólido marrom claro. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 13,73 (1H, s), 7,61 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,48 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,42 (1H, s), 7,27 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,20-7,14 (3H, m), 6,67 (1H, dd, J = 7,9; 1,3 Hz), 5,31 (2H, br); LCMS: rt 1,84-1,88 min, +ve ESI m/z 210,1 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 208,2 (M - H]-, 100%).	A

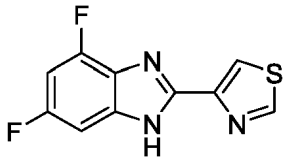
Exemplo no	Estrutura / Nome	Dados Experimentais	M. S.
48	 2-(2-aminofenil)-1H-benzo[d]imidazol	Sólido marrom claro. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 12,65 (1H, br s), 7,83 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,64 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,50 (1H, d, 7,4 Hz), 7,25-7,13 (5H, m), 6,83 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,65 (1H, t, J = 7,5 Hz).	A
49	 2-(4-terc-butilfenil)-4-fluoro-1H-benzo[d]imidazol	Sólido branco. RMN 1H (500 MHz, CD3OD): δ 8,04 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,59 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,39 (1H, br s), 7,23-7,19 (1H, m), 6,99-6,95 (1H, m), 1,38 (9H, s); LCMS: rt 3,11-3,15 min, +ve ESI m/z 268,7 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 266,7 (M - H]-, 100%).	A
50	 2-(4-terc-butilfenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-ol	Sólido marrom claro. RMN 1H (500 MHz, CD3OD): δ 8,02 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,10-7,03 (2H, m), 6,64-6,62 (1H, m), 1,38 (9H, s); LCMS: rt 2,50-2,54 min, +ve ESI m/z 266,7 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 264,7 (M- H]-, 100%).	A
51	 2-(4-terc-butilfenil)-4-metoxi-1H-benzo[d]imidazol	Sólido branco. RMN 1H (500 MHz, CD3OD): δ 8,03 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,19 (1H, br s), 7,17 (1H, t, J = 7,9 Hz), 6,77 (1H, br s), 4,01 (3H, s), 1,38 (9H, s); LCMS: rt 2,63-2,67 min, +ve ESI m/z 280,8 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 278,7 (M – H]-, 100%).	A
52	 2-(4-terc-butilfenil)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol	Sólido branco. RMN 1H (500 MHz, CD3OD): δ 7,98 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,60 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,45 (2H, dd, J = 9,6; 7,9 Hz), 1,38 (9H, s); LCMS: rt 3,22-3,26 min, +ve ESI m/z 286,7 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 284,7 (M - H]-, 100%).	A
53	 2-(3,5-di-terc-butilfenil)-1H-benzo[d]imidazol	Sólido branco. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 12,86 (1H, br s), 8,05 (2H, d, J = 1,6 Hz), 7,66 (1H, br s), 7,55 (1H, br s), 7,52 (1H, s), 7,20 (2H, br s), 1,38 (18H, s); LCMS: rt 4,21-4,25 min, +ve ESI m/z 336,9 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 334,8 (M - H]-, 100%).	A
54	 2-(4-terc-butilfenil)-4-bromo-1H-benzo[d]imidazol	Sólido amarelo claro. RMN 1H (500 MHz, CD3OD): δ 8,07 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,60 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,54 (1H, br s), 7,42 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,15 (1H, t, J = 7,8 Hz), 1,38 (9H, s); LCMS: rt 3,40-3,44 min, +ve ESI m/z 330,6 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 328,6 (M – H]-, 100%).	A

Exemplo no	Estrutura / Nome	Dados Experimentais	M. S.
55	 2-(4-terc-butilfenil)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol	Sólido branco. RMN 1H (500 MHz, CD3OD): δ 8,03 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,60 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,32-7,30 (1H, m), 7,18-7,13 (1H, m), 1,38 (9H, s); LCMS: rt 3,52-3,56 min, +ve ESI m/z 286,7 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 284,7 (M - H]-, 100%).	A
56	 2-(4-terc-butilfenil)-4-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol	Sólido esbranquiçado. RMN 1H (500 MHz, CD3OD): δ 8,10 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,97-7,78 (1H, br), 7,61 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,55 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,38 (1H, t, J = 7,2 Hz), 1,39 (9H, s); LCMS: rt 3,73-3,77 min, +ve ESI m/z 318,7 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 316,7 (M - H]-, 100%).	A
57	 2-(4-terc-butilfenil)4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol	Sólido esbranquiçado cristalino. RMN 1H (500 MHz, CD3OD): δ 8,02 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,60 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,12 (1H, app d, J = 8,2 Hz), 6,87 (1H, app t, J = 10,2 Hz), 1,38 (9H, s); LCMS: rt 3,54-3,58 min, +ve ESI m/z 286,7 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 284,7 (M – H]-, 100%).	A
58	 2-(3-terc-butilfenil)-1H-benzo[d]imidazol	Sólido branco cristalino. RMN 1H (500 MHz, CD3OD): δ 8,24 (1H, s), 7,92 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,63 (2H, br s), 7,60 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,49 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,30-7,26 (2H, m), 1,45 (9H, s); LCMS: rt 2,59-2,63 min, +ve ESI m/z 250,7 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 248,7 (M - H]-, 100%).	A
59	 2-[4-[1-(trifluorometil)-ciclopropil]fenil]1H-benzo[d]imidazol	Sólido branco. RMN 1H (500 MHz, CD3OD): δ 8,10 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,66 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,62 (2H, br s), 7,29-7,26 (2H, m), 1,44-1,41 (2H, m), 1,18-1,15 (2H, m); LCMS: rt 2,64-2,68 min, +ve ESI m/z 302,7 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 300,7 (M - H]-, 100%).	A
60	 2-(4-terc-butilfenil)-4,5,6,7-tetradeutério-1H-benzo[d]imidazol	Sólido branco. RMN 1H (500 MHz, CD3OD): δ 8,02 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,59 (2H, d, J = 8,5 Hz), 1,38 (9H, s); LCMS: rt 2,57-2,61 min, +ve ESI m/z 254,8 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 252,7 (M - H]-, 100%).	A
61	 2-(4-terc-butilfenil)4,6-dideutério-1H-benzo[d]imidazol	Sólido branco. RMN 1H (500 MHz, CD3OD): δ 8,03 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,60 (3H, app d, J = 8,4 Hz, sobreposto), 7,25 (1H, s), 1,39 (9H, s); LCMS: rt 2,57-2,61 min, +ve ESI m/z 252,8 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 250,7 (M - H]-, 100%).	A

Exemplo no	Estrutura / Nome	Dados Experimentais	M. S.
62	 2-(4-terc-butilfenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-amina	Sólido marrom claro. RMN 1H (500 MHz, CD3OD): δ 7,99 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,58 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,01 (1H, t, J = 7,8 Hz), 6,90 (1H, br s), 6,55 (2H, d, J = 7,6 Hz), 1,38 (9H, s); LCMS: rt 2,53-2,57 min, +ve ESI m/z 265,8 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 263,6 (M - H]-, 100%).	A
63	 2-(4-terc-butilfenil)-4,5,6,7-tetrafluoro-1H-benzo[d]imidazol	Sólido branco. RMN 1H (500 MHz, CDCl3): δ 9,71 (1H, br s), 7,98 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,98 (2H, d, J = 8,5 Hz), 1,37 (9H, s); LCMS: rt 4,01-4,05 min, +ve ESI m/z 322,8 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 320,6 (M - H]-, 100%).	A
64	 2-(4-terc-butilfenil)-4,5,6-trifluoro-1H-benzo[d]imidazol	Sólido branco. RMN 1H (500 MHz, CD3OD): δ 8,01 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,30-7,27 (1H, m), 1,38 (9H, s); LCMS: rt 3,73-3,77 min, +ve ESI m/z 304,8 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 302,7 (M - H]-, 100%).	A
65	 2-(4-bifenil)-1H-benzo[d]imidazol	Sólido amarelo claro. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 13,01 (1H, br s), 8,27 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,88 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,78 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,62 (2H, br s), 7,51 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,51 (2H, t, J =7,5 Hz), 7,41 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,24-7,20 (2H, m); LCMS: rt 2,61-2,65 min, +ve ESI m/z 270,8 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 268,7 (M - H]-, 100%).	A
66	 2-(4-trifluorometoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol	Sólido amarelo claro. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 13,03 (1H, br s), 8,29 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,62 (2H, br s), 7,57 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,24-7,21 (2H, m); LCMS: rt 2,50-2,54 min, +ve ESI m/z 278,6 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 276,6 (M - H]-, 100%).	A
67	 2-(4-etoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol	Sólido esbranquiçado. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 12,76 (1H, br s), 8,09 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,55 (2H, br s), 7,18-7,15 (2H, m), 7,09 (2H, d, J = 8,7 Hz), 4,12 (2H, q, J = 7,0 Hz), 1,36 (3H, t, J = 7,0 Hz); LCMS: rt 2,24-2,29 min, +ve ESI m/z 238,8 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 236,6 (M - H]-, 100%).	A
68	 2-(4-propoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol	Sólido esbranquiçado. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 12,73 (1H, br s), 8,09 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,56 (2H, br s), 7,19-7,15 (2H, m), 7,10 (2H, d, J = 8,8 Hz), 4,02 (2H, t, J = 6,5 Hz), 1,80-1,73 (2H, m), 1,00 (3H, t, J = 7,4 Hz); LCMS: rt	A

Exemplo no	Estrutura / Nome	Dados Experimentais	M. S.
		2,43-2,47 min, +ve ESI m/z 252,8 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 250,7 (M - H]-, 100%).	
69	 2-(4-isopropoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol	Sólido esbranquiçado. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 12,72 (1H, br s), 8,08 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,55 (2H, br s), 7,18-7,14 (2H, m), 7,07 (2H, d, J = 8,4 Hz), 4,72 (1H, sept. J = 6,0 Hz), 1,31 (6H, d, J =6,0 Hz); LCMS: rt 2,37-2,41 min, +ve ESI m/z 252,8 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 250,7 (M - H]-, 100%).	A
70	 2-(4-difluorometoxi)fenil)-1H-benzo[d]imidazol	Sólido marrom claro. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 12,94 (1H, br s), 8,22 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,59 (2H, br s), 7,363 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,361 (1H, t, J = 72,0 Hz), 7,22-7,19 (2H, m); LCMS: rt 2,23-2,27 min, +ve ESI m/z 260,7 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 258,6 (M - H]-, 100%).	A
71	 2-(4-terc-butoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol	Sólido marrom claro. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 12,80 (1H, br s), 8,08 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,56 (2H, br s), 7,20-7,16 (2H, m), 7,14 (2H, d, J = 8,7 Hz), 1,37 (9H, s); LCMS: rt 2,44-2,48 min, +ve ESI m/z 266,8 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 264,7 (M - H]-, 100%).	A
72	 2-(4-fenoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol	Sólido marrom claro. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 12,89 (1H, br s), 8,18 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,58 (2H, br s), 7,46 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,23-7,12 (7H, m); LCMS: rt 2,62-2,66 min, +ve ESI m/z 286,7 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 284,6 (M - H]-, 100%).	A
73	 2-(4-benziloxifenil)-1H-benzo[d]imidazol	Sólido esbranquiçado. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 12,73 (1H, br s), 8,11 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,56 (2H, br s), 7,49 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,41 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,35 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,20-7,15 (4H, m), 5,20 (2H, s); LCMS: rt 2,54-2,58 min, +ve ESI m/z 300,8 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 298,7 (M - H]-, 100%).	A
74	 2-(4-terc-butilfenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida	Sólido esbranquiçado. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 13,32 (1H, br s), 9,37 (1H, br s), 8,16 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,86 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,76 (1H, br s), 7,72 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,34 (1H, t, J = 7,6 Hz), 1,34 (9H, s); LCMS: rt 3,07-3,11 min, +ve ESI m/z 293,9 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 291,7 (M - H]-,	A

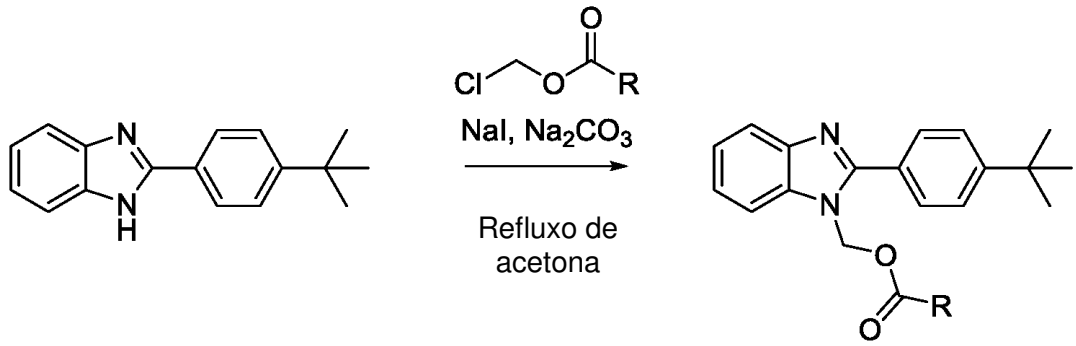
Exemplo no	Estrutura / Nome	Dados Experimentais	M. S.
		100%).	
75	 2-(4-terc-butilfenil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	Sólido esbranquiçado. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 13,05 (1H, br s), 8,19 (1H, br s), 8,13 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,97 (1H, br s), 7,77 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,60 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,57 (1H, br s), 7,26 (1H, br s), 1,34 (9H, s); LCMS: rt 2,39-2,43 min, +ve ESI m/z 293,8 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 291,7 (M - H]-, 100%).	A
76	 2-(4-aminofenil)-1H-benzo[d]imidazol	Sólido amarelo claro. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 12,43 (1H, br s), 7,83 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,47 (2H, br s), 7,12-7,10 (2H, m), 6,66 (2H, d, J = 8,5 Hz), 5,60 (2H, br s); LCMS: rt 1,94-1,98 min, +ve ESI m/z 210,1 ([M + H]+, 100%).	A
77	 2-(3-terc-butilfenil)-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol	Sólido esbranquiçado. RMN 1H (500 MHz, CD3OD): δ 8,21 (1H, s), 7,89 (1H, d, J =7,8 Hz), 7,60 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,48 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,14 (1H, br s), 6,89 (1H, t, J = 10,0 Hz), 1,42 (9H, s); LCMS: rt 3,65-3,69 min, +ve ESI m/z 286,7 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 284,7 (M - H]-, 100%).	A
78	 4,6-difluoro-2-(4-metoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol	Sólido marrom claro. RMN 1H (500 MHz, CD3OD): δ 8,03 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,12 (1H, br s), 7,10 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,86 (1H, t, J = 10,3 Hz), 3,89 (3H, s); LCMS: rt 2,79-2,83 min, +ve ESI m/z 260,7 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 258,6 (M - H]-, 100%).	A
79	 Ácido 2-(4-(terc-butil)fenil)1H-benzo-d]imidazol-4-carboxílico		
80	 Ácido 2-(4-(terc-butil)fenil)1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico		
81	 2-(4-(terc-butil)fenil)imidazol[1,2-a]pirimidina		

Exemplo no	Estrutura / Nome	Dados Experimentais	M. S.
82	 4-(4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tiazol		

[0099] Pró-fármacos benzimidazólicos foram sintetizados pelos métodos G e H como descritos abaixo.

Método G - Pró-fármacos benzimidazólicos a partir da reação com halometilésteres e carbonatos de halometila

[00100] Pró-fármacos benzimidazólicos são preparados por aquecimento de benzimidazóis com ésteres clorometílicos na presença de iodeto de sódio e carbonato de sódio em refluxo com acetona ou, alternativamente, podem ser preparados pelo aquecimento de benzimidazóis com carbonatos de clorometila na presença de iodeto de sódio e carbonato de sódio em refluxo com acetona (Exemplos 6-P to 9-P e 11-P).

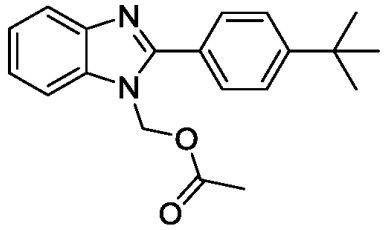


[00101] Em um procedimento típico como descrito infra, uma solução de benzimidazol (1,0 mmol) em acetona (10 mL) é tratada com carbonato de sódio (2,0-3,0 mmol), iodeto de sódio (1,0-1,5 mmol) e, opcionalmente, éster clorometílico protegido (1,0-1,5 mmol). A mistura é aquecida ao refluxo que concluída a reação. A mistura é, a seguir, filtrada e o solvente evaporado seguido por purificação com cromatografia flash em sílica. A desproteção do produto é realizada utilizando protocolos padrão conforme conhecido na técnica (Exemplos 10-P e 12-P).

[00102] Alternativamente, benzimidazóis são tratados com hidreto de

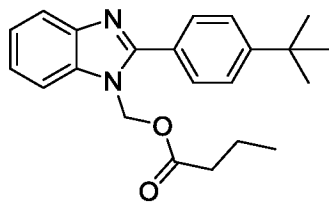
sódio, seguido pela adição de ésteres bromometílicos para fornecer os pró-fármacos desejados (Exemplo 5-P).

Exemplo 1-P. Acetato de (2-(4-(terc-butil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metila



[00103] Uma solução resfriada (0ºC) de 2-(4-terc-butilfenil)-1H-benzimidazol (250 mg, 1,00 mmol) em DMF (5 mL) foi tratada de porção em porção com hidreto de sódio (dispersão 60% em óleo mineral, 40 mg, 1,00 mmol, 1,0 equiv.) e deixada agitar à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi resfriada até 0ºC, tratada gota a gota com acetato de bromometila (98 μL, 1,00 mmol, 1,0 equiv.) e deixada agitar à temperatura ambiente por 48 horas. A reação foi despejada em H2O (100 mL) e extraída com EtOAc (4 x 25 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (25 mL), secas (Na2SO4), e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia flash em sílica eluindo com hexano-EtOAc (100:0 para 60:40) para produzir o composto do título como um sólido cristalino branco (108 mg, 32%). RMN 1H (500 MHz, CDCl3): δ 7,83-7,81 (1H, m), 7,80 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,62-7,60 (1H, m), 7,57 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,36-7,33 (2H, m), 6,18 (2H, s), 2,18 (3H, s), 1,38(9H, s), LCMS: rt 3,27-3,47 min., +ve ESI m/z 322,8 ([M + H]+, 100%).

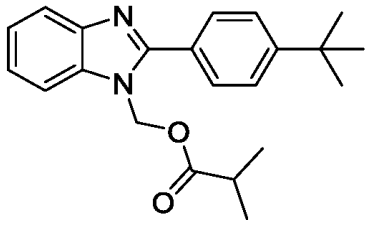
Exemplo 2-P. Butirato de (2-(4-(terc-butil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metila



[00104] Uma mistura de 2-(4-terc-butilfenil)-1H-benzimidazol (501

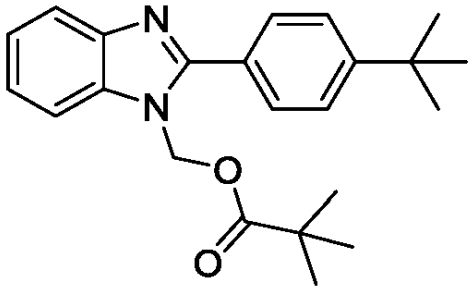
mg, 2,00 mmol), carbonato de sódio (636 mg, 6,00 mmol, 3,0 equiv.) e iodeto de sódio (450 mg, 3,00 mmol, 1,5 equiv.) em acetona (20 mL) foi tratada com butanoato de clorometila (382 μL, 3,00 mmol, 1,5 equiv.) e a mistura aquecida ao refluxo por 24 horas. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, filtrada, e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (hexano-EtOAc, 100:0 para 70:30) para fornecer um sólido ceroso que foi triturado com hexano para fornecer um sólido branco (143 mg, 20%). RMN 1H (500 MHz, CDCl3): δ 7,83-7,81 (1H, m), 7,80 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,62-7,60 (1H, m), 7,56 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,35-7,33 (2H, m), 6,18 (2H, s), 2,41 (2H, t, J = 7,4 Hz), 1,74-1,67 (2H, app, sexteto, J = 7,4 Hz), 1,38 (9H, s), 0,96 (3H, t, J = 7,4 Hz); LCMS: rt 3,62-3,78 min., +ve ESI m/z 350,9 ([M + H]+, 100%).

Exemplo 3-P. Isobutirato de (2-(4-(terc-butil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metila



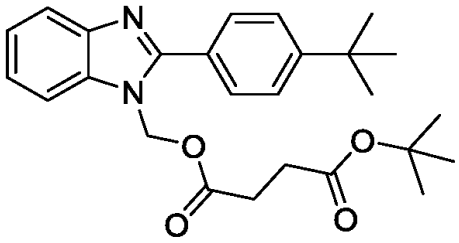
[00105] Uma mistura de 2-(4-terc-butilfenil)-1H-benzimidazol (501 mg, 2,00 mmol), carbonato de sódio (636 mg, 6,00 mmol, 3,0 equiv.) e iodeto de sódio (450 mg, 3,00 mmol, 1,5 equiv.) em acetona (20 mL) foi tratada com 2-metilpropanoato de clorometila (379 μL, 3,00 mmol, 1,5 equiv.) e a mistura aquecida ao refluxo por 24 horas. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, filtrada, e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (hexano-EtOAc, 100:0 para 70:30) para fornecer um sólido ceroso que foi triturado com hexano para fornecer um sólido branco.

Exemplo 4-P. Pivalato de (2-(4-(terc-butil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metila



[00106] Uma mistura de 2-(4-terc-butilfenil)-1H-benzimidazol (250 mg, 1,00 mmol), carbonato de sódio (159 mg, 1,50 mmol, 1,5 equiv.) e iodeto de sódio (165 mg, 1,10 mmol, 1,1 equiv.) em acetona (10 mL) foi tratada com pivalato de clorometila (159 µL, 1,10 mmol, 1,1 equiv.) e a mistura aquecida ao refluxo por 24 horas. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, filtrada, e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (hexano-EtOAc, 100:0 para 70:30) para fornecer um sólido branco (41 mg, 11%). LCMS: rt 3,87-3,91 min., +ve ESI m/z 364,9 ([M + H]+, 100%).

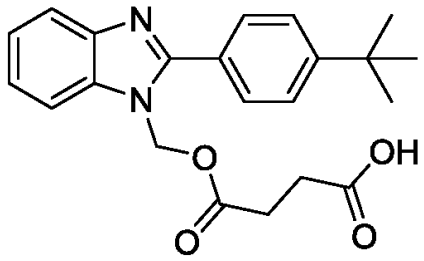
Exemplo 5-P. ((2-(4-(terc-butil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil) succinato de terc-butila



[00107] Uma mistura de 2-(4-terc-butilfenil)-1H-benzimidazol (1001 mg, 4,00 mmol), carbonato de sódio (848 mg, 8,00 mmol, 2,0 equiv.) e iodeto de sódio (660 mg, 4,40 mmol, 1,1 equiv.) em acetona (40 mL) foi tratada com (clorometil)succinato de terc-butila (ClCH2OC(=O)CH2CH2C(=O)OC(CH3)3) (980 mg, 4,40 mmol, 1,1 equiv.) e a mistura aquecida ao refluxo por 48 horas. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, filtrada, e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (hexano-EtOAc, 100:0 para

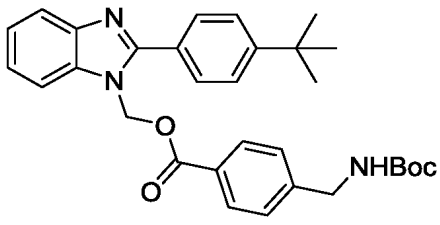
70:30) fornecendo um sólido ceroso que foi triturado com hexano para fornecer um sólido branco (487 mg, 28%). RMN 1H (500 MHz, CDCl3): δ 7,83-7,80 (3H, m, sobreposto), 7,61-7,59 (1H, m), 7,57 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,35-7,33 (2H, m), 6,20 (2H, s), 2,69 (2H, t, J = 6,5 Hz), 2,60 (2H, t, J = 6,5 Hz), 1,41 (9H, s), 1,38 (9H, s); LCMS: rt 3,80-3,90 min., +ve ESI m/z 437,1 ([M + H]+, 100%).

Exemplo 6-P. Ácido 4-((2-(4-(terc-butil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metoxi)-4-oxobutanoico



[00108] Uma solução de ((2-(4-(terc-butil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)succinato de terc-butila (Exemplo 9-P, 87 mg, 0,200 mmol) em diclorometano (0,5 mL) foi tratada com ácido trifluoroacético (0,5 mL) e a solução agitada à temperatura ambiente por 4 horas. A solução foi evaporada sob pressão reduzida e seca sob alto vácuo para fornecer um sólido cristalino branco (70 mg, 92%). RMN 1H (500 MHz, CDCl3): δ 8,02 (1H, m), 7,92 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,86-7,84 (1H, m), 7,71 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,61-7,60 (2H, m), 6,32 (2H, s), 6,01 (1H, br s), 2,73 (4H, s), 1,39 (9H, s), LCMS: rt 2,90-2,94 min., +ve ESI m/z 380,9 ([M + H]+, 100%).

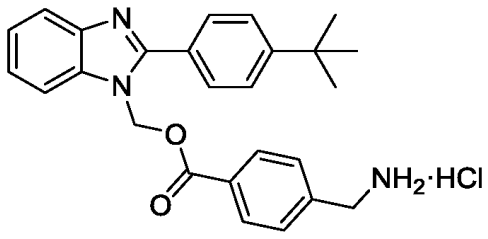
Exemplo 7-P. (4-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)benzoato de(2-(4-(terc-butil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metila



[00109] Uma mistura de 2-(4-terc-butilfenil)-1H-benzimidazol (1001

mg, 4,00 mmol), carbonato de sódio (1272 mg, 12,00 mmol, 3,0 equiv.) e iodeto de sódio (660 mg, 4,40 mmol, 1,1 equiv.) em acetona (40 mL) foi tratada com 4-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)benzoato de clorometila (1319 mg, 4,40 mmol, 1,1 equiv.) e a mistura aquecida ao refluxo por 48 horas. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, filtrada, e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (hexano-EtOAc, 100:0 para 70:30) para fornecer a sólido branco (532 mg, 26%). RMN 1H (500 MHz, CDCl3): δ 8,04 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,87-7,83 (3H, m, sobreposto), 7,68- 7,66 (1H, m), 7,58 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,39-7,34 (4H, m, sobreposto), 6,43 (2H, s), 4,93 (1H, br s), 4,38 (2H, d, J = 5,2 Hz), 1,46 (9H, s), 1,38 (9H, s); LCMS: rt 3,88-3,92 min., +ve ESI m/z 514,1 ([M + H]+, 100%).

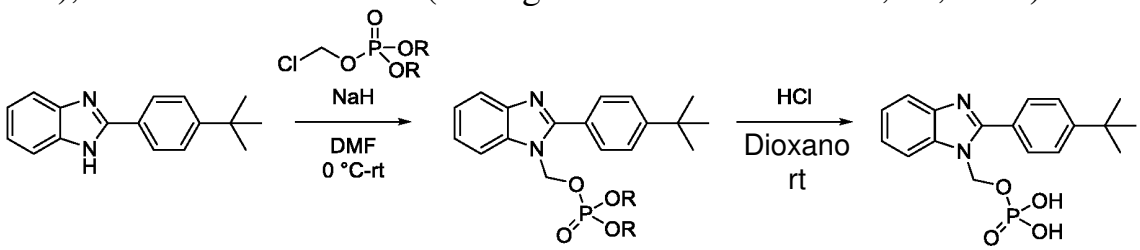
Exemplo 8-P. Cloridrato de (4-(((2-(4-(terc-butil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metoxi)carbonil)-fenil)metilamônio



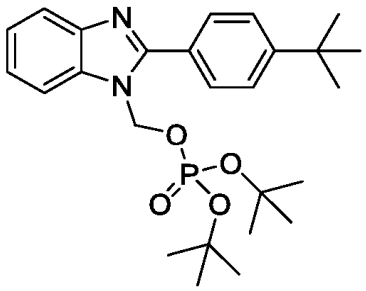
[00110] Uma solução de 4-(((terc-butoxicarbonil) amino)metil)benzoato de (2-(4-(terc-butil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metila (462 mg, 0,90 mmol) em acetato de etila (13,5 mL) foi tratada com uma solução de cloreto de hidrogênio 2,5 M em etanol (3,6 mL, 9,00 mmol, 10,0 equiv.) e a solução agitada à temperatura ambiente por 24 horas. A solução foi evaporada sob pressão reduzida e seca sob vácuo. O sólido obtido foi recristalizado com metanol-éter dietílico para fornecer agulhas brancas finas (337 mg, 93%). RMN 1H (500 MHz, CD3OD): δ 8,24-8,22 (1H, m), 8,14 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,01-7,99 (2H, m), 7,90-7,87 (3H, m), 7,76-7,70 (2H, m), 7,63-7,60 (2H, m), 6,69 (2H, s), 4,21 (2H, s), 1,45 (9H, s), LCMS: rt 2,66-2,70 min., +ve ESI m/z 414,0 ([M + H]+, 20%).

Método H - Pró-fármacos benzimidazólicos a partir da reação com clorometil-fosfatos de dialquila

[00111] Pró-fármacos benzimidazólicos são preparados tratando benzimidazóis com hidreto de sódio em excesso, seguido por tratamento com clorometilfosfatos de dialquila. No caso de clorometilfosfatos de di-terc-butila, o produto resultante pode ser submetido à hidrólise mediada por ácidos para fornecer o pró-fármaco di-hidrogenofosfato. Esses procedimentos são adaptados daqueles relatados por Chassaing et al. (J Med Chem. 2008, 51, 1111), e Flores- Ramos et al. (Bioorg Med Chem Lett. 2014, 24, 5814).



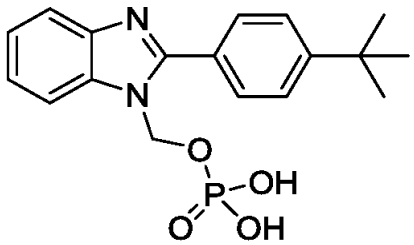
Exemplo 9-P. ((2-(4-(terc-butil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fosfato de di-terc-butila



[00112] A uma solução resfriada (0ºC) de 2-(4-terc-butilfenil)-1H-benzimidazol (2,00 g, 8,00 mmol) em DMF (35 mL), adicionou-se hidreto de sódio em porções (dispersão 60% em óleo, 1,12 g, 28,0 mmol, 3,5 equiv.), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi resfriada (0ºC), tratada gota a gota com uma solução de clorometilfosfato de di-terc-butila (2,41 mL, 10,4 mmol, 1,3 equiv.) em DMF (5 mL), e agitada à temperatura ambiente por 12 horas. A mistura foi resfriada (0ºC), diluída com DCM (150 mL) e cuidadosamente tratada gota a gota e, a seguir de porção em porção com H2O (50 mL). As camadas foram separadas e a camada orgânica

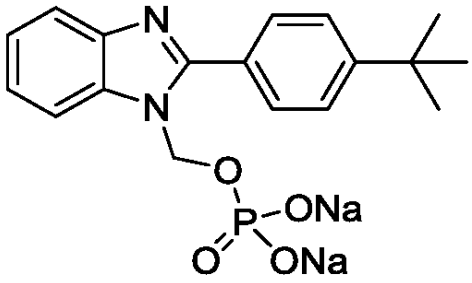
foi lavada com H2O (3 x 50 mL), salmoura (2 x 50 mL), seca (Na2SO4), e o solvente evaporado. O material bruto foi purificado por cromatografia flash em sílica (hexano-EtOAc, 100:0 para 50:50), e óleo obtido foi cristalizado ao ser armazenado durante a noite a -20ºC. A massa cristalina foi triturada com hexanos (3 x 10 mL) para fornecer um sólido branco (2,54 g, 64%). RMN 1H (500 MHz, CDCl3): δ 7,87 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,82-7,80 (1H, m), 7,76-7,74 (1H, m), 7,56 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,36-7,32 (2H, m), 6,00 (2H, d, J = 8,2 Hz), 1,43 (18H, s), 1,38 (9H, s); LCMS: rt 3,7-3,8 min., +ve ESI m/z 473,0 ([M + H]+, 100%).

Exemplo 10-P. ((2-(4-(terc-butil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fosfato de di-hidrogênio



[00113] Uma solução de ((2-(4-(terc-butil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fosfato de di-terc-butila (118 mg, 0,25 mmol) em 1,4-dioxano (0,5 mL) à temperatura ambiente foi tratada gota a gota com uma solução de cloreto de hidrogênio 4 M em 1,4-dioxano (0,5 mL) e a mistura agitada por 20 horas. A mistura de reação foi diluída com 1,4-dioxano (1,0 mL), e o precipitado foi filtrado, lavado com dioxano frio (1,0 mL), éter dietílico frio (1,0 mL) e seco sob alto vácuo para fornecer um sólido cristalino branco (69 mg, 73%). RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,04 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,96 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,87 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,76 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,62-7,56 (2H, m), 6,05 (2H, d, J = 9,0 Hz), 1,37 (9H, s); LCMS: rt 2,1-2,2 min., +ve ESI m/z 360,8 ($[M + H]^+$, 100%), -ve ESI m/z 358,7 ([M - H]-, 100%).

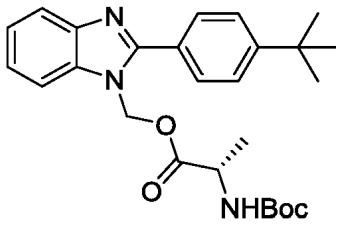
Exemplo 11-P. ((2-(4-(terc-butil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fosfato dissódico



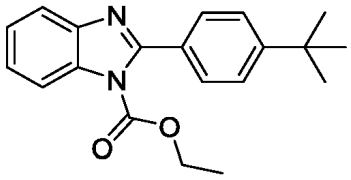
[00114] Uma suspensão de ((2-(4-(terc-butil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fosfato de di-hidrogênio (180 mg, 0,500 mmol) em metanol (5 mL) à temperatura ambiente foi tratada gota a gota com uma solução de metóxido de sódio 0,5 M em metanol (2 mL, 1,00 mmol, 2,0 equiv.). A solução transparente resultante foi evaporada sob pressão reduzida e seca sob alto vácuo para fornecer um sólido branco (196 mg, 96%). RMN 1H (500 MHz, D2O): δ 7,92-7,89 (3H, m, sobreposto), 7,79-7,77 (3H, m, sobreposto), 7,50 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,46 (1H, t, J = 7,5 Hz), 5,88 (2H, d, J = 4,3 Hz), 1,40 (9H, s); LCMS: rt 2,06-2,10 min., +ve ESI m/z 360,8 ([M + H]+, 100%), -ve ESI m/z 358,7 ([M - H]-, 100%).

[00115] Outros pró-fármacos derivados sintetizados são mostrados abaixo. Exemplos de carbamato foram normalmente formados pelo tratamento do benzimidazol precursor com o cloroformato adequado em piridina/diclorometano.

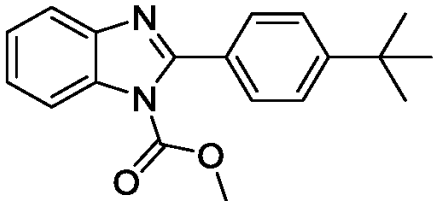
Exemplo 12-P. (terc-butoxicarbonil)-L-alaninato de (2-(4-(terc-butil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metila



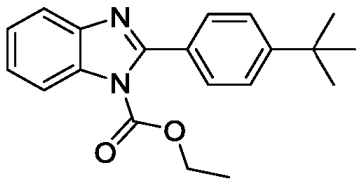
Exemplo 13-P. 2-(4-(terc-butil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de etila



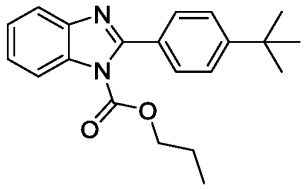
Exemplo 14-P. 2-(4-(terc-butil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de metila



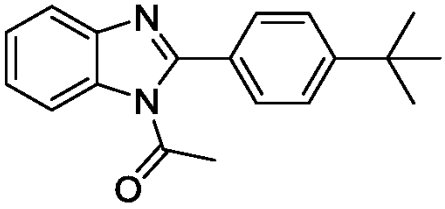
Exemplo 15-P. 2-(4-(terc-butil)fenil)-1H-benzo[d]imidazole-1-carboxilato de etila



Exemplo 16-P. 2-(4-(terc-butil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de propila



Exemplo 17-P. 1-(2-(4-(terc-Butil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)ethan-1-ona



Ensaios biológicos

[00116] O metabolismo oxidativo exerce um efeito anti-inflamatório no fenótipo de células mieloides (O'Neill LA, Front Immunol. 2014) e Ppargc1a pode promover essa via metabólica energética (Spiegelman BM,

Novartis Found Symp. 2007). Assim, seria de esperar que a ativação farmacológica de Ppargc1a iniba a resposta inflamatória de células mieloides. Esse fenômeno pode ser medido em culturas por um ensaio de inibição de TNF-α.

Protocolo de ensaio celular para medir a inibição de TNF-α

[00117] A linhagem BV2 de células mieloides murinas ou células mononucleares do sangue periférico (PBMC) humano são cultivadas em meio RPMI 1640 (Cat. no 11875119, Gibco) suplementado com soro fetal bovino 10%, L-glutamina 1% e penicilina 1%. Essas células são então estimuladas com lipopolissacarídeo 100 ng/mL (LPS, O111:B4, Cat. no L2630, Sigma) ao longo de 24 horas. A estimulação com LPS resulta na secreção da citocina TNF-α por células BV2 ou PBMC, que pode ser quantificada por ELISA em amostras do sobrenadante da cultura de acordo com o protocolo do fabricante (Cat. no 558273 para BV2 e Cat. no 558299 para PBMC, BD Biosciences). Para determinar se os compostos dos Exemplos 1-78 inibem a produção de TNF-α por células BV2 ou PBMC, as células foram cultivadas na presença dos compostos em diferentes concentrações, e determinou-se o fator de redução na produção de TNF-α em relação à produção de TNF-α pelas mesmas células cultivadas na presença de dimetilsulfóxido (como veículo controle). Os resultados são mostrados na Tabela 2.

Tabela 2 - Inibição de TNF-α

Exemplo no	Inibição de TNF-α A = inib. > 80%. B = inib. 50-80% C = inib. < 50%	Exemplo no	Inibição de TNF-α A = inib. > 80%. B = inib. 50-80% C = inib. < 50%	Exemplo no	Inibição de TNF-α A = inib. > 80%. B = inib. 50-80% C = inib. < 50%
1	A	7	C	13	B
2	A	8	C	14	C
3	C	9	C	15	C
4	B	10	A	16	C
5	A	11	A	17	C
6	B	12	C	18	C
19	C	33	C	47	C
20	C	34	C	48	C
21	A	35	C	49	A
22	C	36	C	50	A
23	B	37	A	51	A
24	A	38	A	52	C
25	C	39	B	53	C

Exemplo no	Inibição de TNF-α A = inib. > 80%. B = inib. 50-80% C = inib. < 50%	Exemplo no	Inibição de TNF-α A = inib. > 80%. B = inib. 50-80% C = inib. < 50%	Exemplo no	Inibição de TNF-α A = inib. > 80%. B = inib. 50-80% C = inib. < 50%
26	C	40	B	54	A
27	C	41	C	55	A
28	C	42	A	56	A
29	A	43	A	57	A
30	C	44	A	58	A
31	A	45	A	59	C
32	A	46	A	60	A
61	A	67	C	73	C
62	A	68	C	74	A
63	A	69	A	75	A
64	A	70	B	76	A
65	C	71	B	77	A
66	C	72	C	78	C

[00118] Ensaios de estabilidade em microssomos e ensaios de permeabilidade em Caco-2 foram realizados em compostos selecionados da presente invenção.

Protocolo do ensaio de estabilidade em microssomos

[00119] Microssomos hepáticos humanos (Corning no 452117, lote 38291) ou microssomos hepáticos de camundongo (Corning no 452701, lote no 6328004) foram combinados separadamente em uma concentração final de 11,25 mg de proteína/composto com KxPO4, pH 7,4 (100 mM), MgCl2 (10 mM) e composto em teste (1 μM) e pré-incubados (10 min., 37ºC). Em seguida, NADPH (1 mM) foi adicionado para começar as reações (volume total: 100 μL). As reações foram interrompidas em vários momentos (0, 10, 20 e 40 minutos) com a solução de parada Clem (100 μL, 625 ng/mL) (Cyprotex) em acetonitrila. Amostras foram centrifugadas a 4000 g por 20 minutos, diluídas (75 μL em 75 μL de ácido fórmico 0,1% em água) e analisadas por LC-MS/MS. Os resultados são mostrados na Tabela 3.

Protocolo do ensaio de permeabilidade em Caco-2

[00120] Células Caco-2 foram mantidas em DMEM em atmosfera de CO2 5%. Para os experimentos de transporte, 5 × 105 células/poço foram semeadas em insertos com filtros de policarbonato e deixadas crescer e diferenciar por 21 ± 4 dias antes que as monocamadas celulares fossem usadas para os experimentos. Coeficientes de permeabilidade aparente foram

determinados para os sentidos A → B e B → A com e sem a presença de elacridar como inibidor do transportador. Até três itens em teste e compostos de referência foram dissolvidos em solução salina balanceada de Hank, pH 7,4, para produzir uma concentração final de 10 μM. Os ensaios foram realizados em HBSS contendo HEPES 25 mM (pH 7,4) a 37ºC. Antes do estudo, as monocamadas foram lavadas em HBSS pré-aquecida. No início dos experimentos, a HBSS pré-aquecida contendo os itens em teste foi adicionada ao lado doador da monocamada e HBSS sem os itens em teste foi adicionada ao lado recebedor. Alíquotas do lado recebedor foram retiradas ao longo do período de incubação de 2 horas; alíquotas do lado doador foram retiradas em 0h e 2h. As alíquotas foram diluídas com um volume igual de metanol/água com ácido fórmico 0,1% contendo o padrão interno. A mistura foi analisada por LC-MS/MS. Os coeficientes de permeabilidade aparente (Pap) foram calculados usando a fórmula: $Pap = (dC_{rec}/dt)/(A \times C_{0,doador})] \times 106$, com dC_{rev}/dt sendo a variação em concentração no compartimento recebedor com o tempo, $C_{0,doador}$ a concentração no compartimento doador no tempo 0 e A a área do compartimento com as células. Os resultados são mostrados na Tabela 3.

Tabela 3 - Estabilidade em microssomos e permeabilidade em Caco-2

Exemplo no	Caco2 A → B (nm/s)	Caco2 A → B (nm/s) c/ elacridar	Caco2 B → A (nm/s)	HLM (t1/2 min.)	MLM (t1/2 min.)
1	16,3; 7,96	6,59	31,5	14	16,7
2	24,7; 22,3	21,5	57,1	n.d.	n.d.
5	9,86	8,58	n.d.	11,5	8,4
21	93,2	33,1	n.d.	4,2	3,2
42	0,878	0,408	1,2	83,8	110
44	23,6	20,5	45,4	42,5	20,6
55	4,27	0,693	9,94	20,6	21,4
56	0,748	0,849	1,73	102,7	23,2
57	11,1	1,3	8,42	99,2	46,7
58	21	8,6	30,9	6,9	4,7
60	15,8	9,16	40,7	14,3	19,8
61	15,5	10,6	n.d.	13,6	23,8
63	0,675; 1,69; 0,675; 1,69; 2,15	0,336; 0,005	1,31	59,8	132,4
64	4,45; 4,45; 0,892; 0,892; 3,57	0,792; 0,0126	2,54	112,4	83,1

Exemplo no	Caco2 A → B (nm/s)	Caco2 A → B (nm/s) c/ elacridar	Caco2 B → A (nm/s)	HLM (t1/2 min.)	MLM (t1/2 min.)
75	16	13,3	28,5	n.d.	n.d.
76	47,8	31,1	n.d.	25,4	8,3
77	13,3	0,634	n.d.	31,3	10,5
1-P	2,18; 2,18; 0,271	1,05	n.d.	10,1	0
2-P	0.532; 1,01; 1,01	0,282	n.d.	0	0
10-P	0,0893; 0,0893; 0,0565	0,0140	n.d.	159	159
14-P	9,33; 6,35; 6,35	2,51	n.d.	25,1	5,5

[00121] Foram realizados estudos farmacocinéticos (camundongo) nos compostos do Exemplo 1, 6-P, 8-P e 11-P da presente invenção. Os compostos do Exemplo 1, 6-P, 8-P e 11-P foram administrados a camundongos a 10 mg/kg, via oral (n=2). Plasma, cérebro e fígado foram coletados em 0,5 h, 1 h, 2 h e 4h. As amostras foram analisadas por LCMS para determinar os níveis do composto do Exemplo 1, isto é, o ingrediente farmacêutico ativo (API) dos Exemplos 6-P, 8-P, e 11-P de pró-fármaco.

[00122] A Figura 1 mostra os níveis plasmáticos do API para os Exemplos 6-P, 8-P e 11-P de pró-fármaco.

[00123] A Figura 2 mostra os níveis no cérebro do API para os Exemplos 6-P, 8-P e 11-P de pró-fármaco.

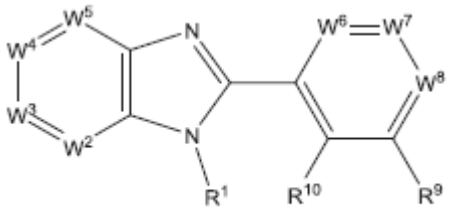
[00124] A Figura 3 mostra os níveis no fígado do API para os Exemplos 6-P, 8-P e 11-P de pró-fármaco.

[00125] Em geral, as Figuras 1-3 mostram que os Exemplos 6-P, 8-P e 11-P de pró-fármaco levaram a quantidades mensuráveis do API no plasma, cérebro e fígado no estudo PK em camundongos.

[00126] Embora modalidades típicas tenham sido apresentadas para fins de ilustração, as descrições e exemplos acima não devem ser interpretados como uma limitação sobre o escopo da invenção. Consequentemente, várias modificações, adaptações e alternativas podem ocorrer ao versado na técnica sem que se desviarem do espírito e escopo da presente invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I):



I

caracterizado pelo fato de que:

W^2 é N ou C-R^2;

W^3 é N ou C-R^3;

W^4 é N ou C-R^4;

W^5 é N ou C-R^5;

W^6 é N ou C-R^6;

W^7 é N ou C-R^7;

W^8 é N ou C-R^8;

em que:

R^1 é selecionado dentre -$CH_2OC(=O)R^{30}$, -$CH_2OP(=O)OR^{40}OR^{41}$, -$C(=O)OR^{42}$ e -$C(=O)R^{43}$;

em que:

R^{30} é escolhido dentre (C_1-C_{10})hidrocarbila, (C_1-C_{10})hidrocarbila substituída com amino, (C_1-C_{10})hidrocarbila substituída com (C_1- C_4)alcoxicarbonila, (C_1-C_{10})hidrocarbila substituída com carboxila, carbóxi, (C_1-C_6)alcoxicarbonila, (C_1-C_6)alcoxicarbonilamino, metiltio, heterociclila, (C_1-C_{10})oxaalquila, $CHR^{44}NHR^{45}$ e guanidina;

em que:

R^{44} é escolhido dentre qualquer cadeia lateral de aminoácidos de ocorrência natural ; e

R^{45} é escolhido dentre H, metila, e (C_1-C_4)alcoxicarbonila; e R^{40} e R^{41} são escolhidos independentemente dentre hidrogênio e (C_1-

C_6)hidrocarbila;

R^{42} é (C_1-C_5)alquila; e

R^{43} é (C_1-C_3)alquila; e

R^2, R^3, R^4 e R^5 são escolhidos independentemente dentre hidrogênio, deutério, halogênio, perflúor(C_1-C_4)alquila, (C_1-C_4)alquila, (C_1-C_4)alcóxi, perflúor(Cl-C4)alcóxi, (C1-C4)acila, (C_1-C_4)alcóxi(C_1-C_4)alquila, hidróxi(C_1-C_4)alquila, hidróxi, carbóxi, (C_1-C_4)alcoxicarbonilamino [-*HNC(=O)O-alquila],* carboxamido *[-C(=O)NH2],* (C_1-C_4)alquilaminocarbonila *[-C(=O)NH-alquila],* ciano, acetóxi, nitro, amino, (C_1-C_4)alquilamino, di(C_1-C_4)alquilamino, mercapto, (C_1-C_4)alquiltio, aminossulfonila, (C_1-C_4)alquilasulfonila e (C_1-C_4)acilamino;

R^6 e R^{10} são escolhidos independentemente dentre hidrogênio, deutério, halo, (C_1- C_3)alquila, perflúor(C_1- C_3)alquila, hidróxi, (C_1-C_3)alcóxi, perflúor(C_1- C_3)alcóxi, e amino;

R^7 e R^9 são escolhidos independentemente dentre hidrogênio, deutério, hidróxi, ciano, amino, halogênio, halo(C_1-C_4)alquila, (C_1-C_4)alquila, (C_1-C_4)alcóxi, e halo(C_1- C_4)alcóxi; e

R^8 é escolhido dentre hidrogênio, deutério, halogênio, halo(C_1-C_4)alquila, (C_1-C_4)alquila, (C_1-C_4)alcóxi, halo(C_1-C_4)alcóxi, ciano, fenila, fenóxi, benziloxi, e amino;

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

W^6 é C-H; W^8 é C-R^8;

R^9 e R^{10} são hidrogênio;

R^7 é H ou (C_3-C4)alquila; e

R^8 é escolhido dentre H, (C_1-C_4)alquila, amino, (C_1-C_4)alcóxi, halo(C_1-C_4)alcóxi, e hidróxi.

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

W^2 e W^5 são C-R^2 e C-R^5, respectivamente;

R^2, R^3, R^4, e R^5 são independentemente selecionados dentre H, halo, e perflúor(C_1-C_3)alquila;

e

R^1 é -$CH_2OP(=O)OR^{40}OR^{41}$.

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

W^2 e W^5 são C-R^2 e C-R^5, respectivamente;

R^2, R^3, R^4, e R^5 são independentemente selecionados dentre H, halo, e perflúor(C_1-C_3)alquila;

R^1 é -$CH_2OC(=O)OR^{30}$; e

R^{30} é escolhido dentre:

(a) (C_1-C_6)alquila;

(b) fenila substituída com (C_1-C_4)alquilamino;

(c) o resíduo descarboxi de um aminoácido natural;

(d) (C_1-C_3)hidrocarbila substituída com carboxila;

(e) (C_1-C_5)oxaalquila; e

(d) piridila.

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

W^2 e W^5 são independentemente escolhidos dentre C-H, C-F, C-D, C-CF_3, C-CH_3, C-Cl, C-Br, C-OH, C-OCH_3, C-NH_2, C-CF_2H, C-OCF_3, C-OCF_2H, C-CD_3, e C-$CONH_2$;

W^3 é escolhido dentre N, C-H, C-NH_2, C-F, C-CF_3, C-D, C-OCH_3, C-CN, C-OH, C-Cl, C-CH_3, C-CF_2H, C-OCF_3, C-OCF_2H, C-CD_3, e C-Br;

W^4 é escolhido dentre N, C-H, C-NH_2, C-F, C-CF_3, C-D, C-OCH_3, C-CN, C-OH, C-Cl, C-CH_3, C-CF_2H, C-OCF_3, C-OCF_2H, C-CD_3, e C-

Br;

W^6 é C-H;

W^7 é N ou C-R^7;

W^8 é C-R^8;

R^8 é escolhido dentre H, (C_1-C_4)alquila, amino, (C_1-C_4)alcóxi, halo(C_1-C_4)alcóxi, e hidróxi;

R^9 é H ou (C_1-C_4)alquila; e

R^{10} é H.

6. Composto de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que:

W^2 e W^5 são independentemente escolhidos dentre C-H, C-F, C-D, C-CF_2H, C-CD_3 e C-CF_3;

W^3 é escolhido dentre N, C-H, C-NH_2, C-F, C-CF_3, C-CF_2H, C-CD_3 e C-D;

W^4 é escolhido dentre N, C-H, C-NH_2, C-F, C-CF_3, C-CF_2H, C-CD_3 e C-D;

W^7 é C-H;

R^8 é escolhido dentre H, terc-butila, amino e metóxi; e

R^9 é H ou terc-butila

7. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que de um a quatro de W^2, W^3, W^4 e W^5 são C-D ou C-F.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que um de R^2, R^3, R^4 e R^5 é perflúor(C_l-C_4)alquila, (C_1-C_4)alquila, (C_l-C_4)alcóxi, perflúor(C_1-C_4)alcóxi, amino, hidróxi, nitrila, halo ou carboxamida, e o restante é hidrogênio.

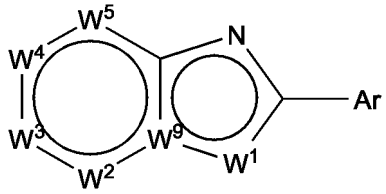
9. Composto de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que um de R^2, R^3, R^4 e R^5 é trifluorometila, metila, etila, metóxi, trifluorometóxi, amino, hidróxi, nitrila, halo ou carboxamida.

10. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que um de W^3 ou W^4 é N e o outro, junto com W^2 e W^5, é C-H.

11. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que W^2, W^3, W^4, W^5, W^6 e W^7 são C-H.

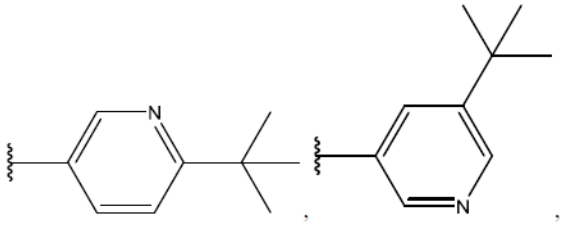
12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que R é t-butila.

13. Composto de fórmula (II):

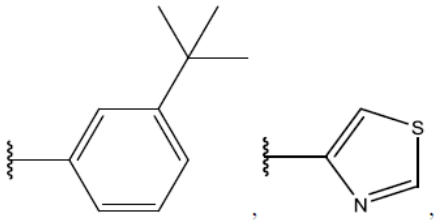


II

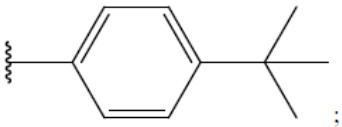
caracterizado pelo fato de que:



Ar é



ou



;

W^1 é escolhido dentre O, S, e N-R^1, ou, quando W^9 é N, W^1 pode adicionalmente ser C-R^{50};

W^2 é N ou C-R^2;

W^3 é N ou C-R^3;

W^4 é N ou C-R^4;

W^5 é N ou C-R^5;

W^9 é C, ou, quando W^1 é C-R^{50}; W^9 pode ser N;

em que:

R^1 é escolhido dentre H, (C_1-C_3)alquila, -$CH_2OC(=O)OR^{30;}$ $CH_2OP(=O)OR^{40}OR^{41}$, -$C(=O)OR^{42}$ e -$C(=O)R^{43}$;

em que:

R^{30} é escolhido dentre (C_1-C_{10})hidrocarbila, (C_1-C_{10})hidrocarbila

substituída com amino, (C_1-C_{10})hidrocarbila substituída com (C_1- C_4)alcoxicarbonila, (C_1-C_{10})hidrocarbila substituída com carboxila, carbóxi, (C_1-C_6)alcoxicarbonila, (C_1-C_6)alcoxicarbonilamino, metiltio, heterociclila, (C_1-C_{10})oxaalquila, $CHR^{44}NHR^{45}$, e guanidina;

em que:

R^{44} é escolhido dentre qualquer cadeia lateral de aminoácidos de ocorrência natural

; e

R^{45} é escolhido dentre H, metila, e (C_1-C_4)alcoxicarbonila; e R^{40} e R^{41} são escolhidos independentemente dentre hidrogênio e (C_1-C_6)hidrocarbila;

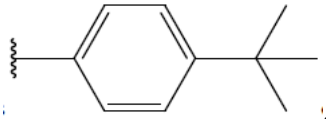
R^{42} é (C_1-C_5)alquila; e

R^{43} é (C_1-C_3)alquila; e

R^{50} é H ou (C_1-C_3)alquila; e

R^2, R^3, R^4 e R^5 são escolhidos independentemente dentre hidrogênio, deutério, halogênio, perflúor(C_1-C_4)alquila, (C_1-C_4)alquila, (C_1-C_4)alcóxi, perflúor(Cl-C4)alcóxi, (C1-C4)acila, (C_1-C_4)alcóxi(C_1-C_4)alquila, hidróxi(C_1-C_4)alquila, hidróxi, carbóxi, (C_1-C_4)alcoxicarbonilamino [-*HNC(=O)O-alquila],* carboxamido *[-C(=O)NH2],* (C_1-C_4)alquilaminocarbonila *[-C(=O)NH-alquila],* ciano, acetóxi, nitro, amino, (C_1-C_4)alquilamino, di(C_1-C_4)alquilamino, mercapto, (C_1-C_4)alquiltio,

aminossulfonila, (C_1-C_4)alquilasulfonila e (C_1-C_4)acilamino;

com a condição de que Ar inclui  apenas quando:

W^9 é C;

W^1 é N-R^1; e

R^1 não é H ou (C_1-C_3)alquila.

14. Composto de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que:

W^2 e W^5 são C-R^2 e C-R^5, respectivamente; e

R^2, R^3, R^4, e R^5 são independentemente selecionados dentre H, deutério, halo, (C_1-C_3)alcóxi, perflúor(C_1-C_3)alcóxi, nitrila, amino, hidroxila, aminocarbonila, (C_1-C_3)alquila e perflúor(C_1-C_3)alquila.

15. Composto de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que:

R^2, R^2, R^3, e R^5 são independentemente selecionados dentre H, halo, e perflúor(C_1-C_3)alquila.

16. Composto de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que:

W^1 é N-H ou C-H;

W^2 e W^5 são independentemente escolhidos dentre C-H, C-F, C-D, C-CF_3, C-CH_3, C-Cl, C-Br, C-OH, C-OCH_3, C-NH_2, C-CF_2H, C-OCF_3, C-OCF_2H, C-CD_3, e C-$CONH_2$;

W^3 é escolhido dentre N, C-H, C-NH_2, C-F, C-CF_3, C-D, C-OCH_3, C-CN, C-OH, C-Cl, C-CH_3, C-CF_2H, C-OCF_3, C-OCF_2H, C-CD_3, e C-Br; e

W^4 é escolhido dentre N, C-H, C-NH_2, C-F, C-CF_3, C-D, C-OCH_3, C-CN, C-OH, C-Cl, C-CH_3, C-CF_2H, C-OCF_3, C-OCF_2H, C-CD_3, e C-Br.

17. Composto de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que:

W^2 e W^5 são independentemente escolhidos dentre C-H, C-F, C-D, C-CF_2H, C-CD_3 e C-CF_3;

W^3 é escolhido dentre N, C-H, C-NH_2, C-F, C-CF_3, C-CF_2H, C-CD_3 e C-D;

W^4 é escolhido dentre N, C-H, C-NH_2, C-F, C-CF_3, C-CF_2H, C-CD_3 e C-D.

18. Composto de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que de um a quatro de W^2, W^3, W^4 e W^5 são C-D ou C-F.

19. Composto de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que um de R^2, R^3, R^4 e R^5 é perflúor(C_1-C_4)alquila, (C_1-C_4)alquila, (C_1-C_4)alcóxi, perflúor(C_1-C_4)alcóxi, amino, hidróxi, nitrila, halo ou carboxamida, e o restante é hidrogênio.

20. Composto de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que um de R^2, R^3, R^4 e R^5 é trifluorometila, metila, etila, metóxi, trifluorometóxi, amino, hidróxi, nitrila, halo ou carboxamida.

21. Composto de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que um de W^3 ou W^4 é N e o outro, junto com W^2 e W^5, é C-H.

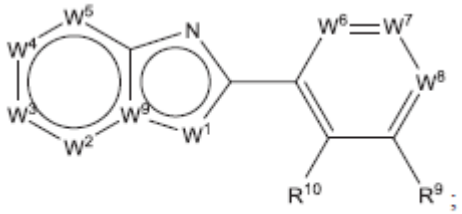
22. Composto de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que W^2, W^3, W^4 e W^5 são C-H.

23. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um carreador farmaceuticamente aceitável e um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11 e 13 a 22.

24. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um carreador farmaceuticamente aceitável e um composto como definido na reivindicação 12.

25. Método para tratar uma doença neurodegenerativa, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo que

sofre de uma doença neurodegenerativa uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (III):



III

em que:

W^1 é escolhido dentre O, S, e N-R^l, ou, quando W^9 é N, W^1 pode adicionalmente ser C-R^{50};

W^2 é N ou C-R^2;

W^3 é N ou C-R^3;

W^4 é N ou C-R^4;

W^5 é N ou C-R^5;

W^6 é N ou C-R^6;

W^7 é N ou C-R^7;

W^8 é N ou C-R^8;

W^9 é C, ou, quando W^1 é C-R^{50}; W^9 pode ser N;

em que:

R^1 é escolhido dentre H, (C_1-C_3)alquila, -$CH_2OC(=O)OR^{30}$; -$CH_2OP(=O)OR^{40}OR^{41}$, -$C(=O)OR^{42}$ e -$C(=O)R^{43}$;

em que:

R^{30} é escolhido dentre (C_1-C_{10})hidrocarbila, (C_1-$_{10}$)hidrocarbila substituída com amino, (C_1-C_{10})hidrocarbila substituída com (C_1-C_4)alcoxicarbonila, (C_1-C_{10})hidrocarbila substituída com carboxila, carbóxi, (C_1-C_6)alcoxicarbonila, (C_1-C_6)alcoxicarbonilamino, metiltio, heterociclila, (C_1-C_{10})oxaalquila, $CHR^{44}NHR^{45}$, e guanidina;

em que:

R^{44} é escolhido dentre qualquer cadeia lateral de aminoácidos de ocorrência natural ; e

R^{45} é escolhido dentre H, metila, e (C_1-C_4)alcoxicarbonila; e

R^{40} e R^{41} são escolhidos independentemente dentre hidrogênio e (C_1-C_6)hidrocarbila;

R^{42} é (C_1-C_5)alquila; e

R^{43} é (C_1-C_3)alquila; e

R^{50} é H ou (C_1-C_3)alquila;

R^2, R^3, R^4 e R^5 são escolhidos independentemente dentre hidrogênio, deutério, halogênio, perflúor(C_1-C_4)alquila, (C_1-C_4)alquila, (C_1-C_4)alcóxi, perflúor(Cl-C4)alcóxi, (C1-C4)acila, (C_1-C_4)alcóxi(C_1-C_4)alquila, hidróxi(C_1-C_4)alquila, hidróxi, carbóxi, (C_1-C_4)alcoxicarbonilamino [*-HNC(=O)O-alquila],* carboxamido *[-C(=O)NH2],* (C_1-C_4)alquilaminocarbonila *[-C(=O)NH-alquila],* ciano, acetóxi, nitro, amino, (C_1-C_4)alquilamino, di(C_1-C_4)alquilamino, mercapto, (C_1-C_4)alquiltio, aminossulfonila, (C_1-C_4)alquilasulfonila e (C_1-C_4)acilamino;

R^6 e R^{10} são escolhidos independentemente dentre hidrogênio, deutério, halo, (C_1- C_3)alquila, perflúor(C_1- C_3)alquila, hidróxi, (C_1-C_3)alcóxi, perflúor(C_1- C_3)alcóxi, e amino;

R^7 e R^9 são escolhidos independentemente dentre hidrogênio, deutério, hidróxi, ciano, amino, halogênio, halo(C_1-C_4)alquila, (C_1-C_4)alquila, (C_1-C_4)alcóxi, e halo(C_1- C_4)alcóxi; e

R^8 é escolhido dentre hidrogênio, deutério, halogênio, halo(C_1-C_4)alquila, (C_1-C_4)alquila, (C_1-C_4)alcóxi, halo(C_1-C_4)alcóxi, ciano, fenila, fenóxi, benziloxi, e amino;

com a condição de que R^8 não é hidrogênio ou (C_1-C_4)alquila quando:

(a) W^1 é N-R^1;

(b) R^1 é hidrogênio;

(c) W^2, W^3, W^4, W^5, W^6, e W^7 são C-H;

(d) W^8 é C-R^8;

(e) W^9 é C; e

(f) R^9 e R^{10} são hidrogênio.

26. Método de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que a dita doença neurodegenerativa é selecionada a partir do grupo que consiste em esclerose lateral amiotrófica (ELA), doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doença de Huntington, degeneração frontotemporal, demência com corpos de Lewy, uma doença do neurônio motor e uma doença desmielinizante.

27. Método para tratar deficiência cognitiva associada ao envelhecimento e neuroinflamação, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo que sofre de deficiência cognitiva associada ao envelhecimento e neuroinflamação uma quantidade eficaz de um composto de fórmula III como definido na reivindicação 25.

Figura 1

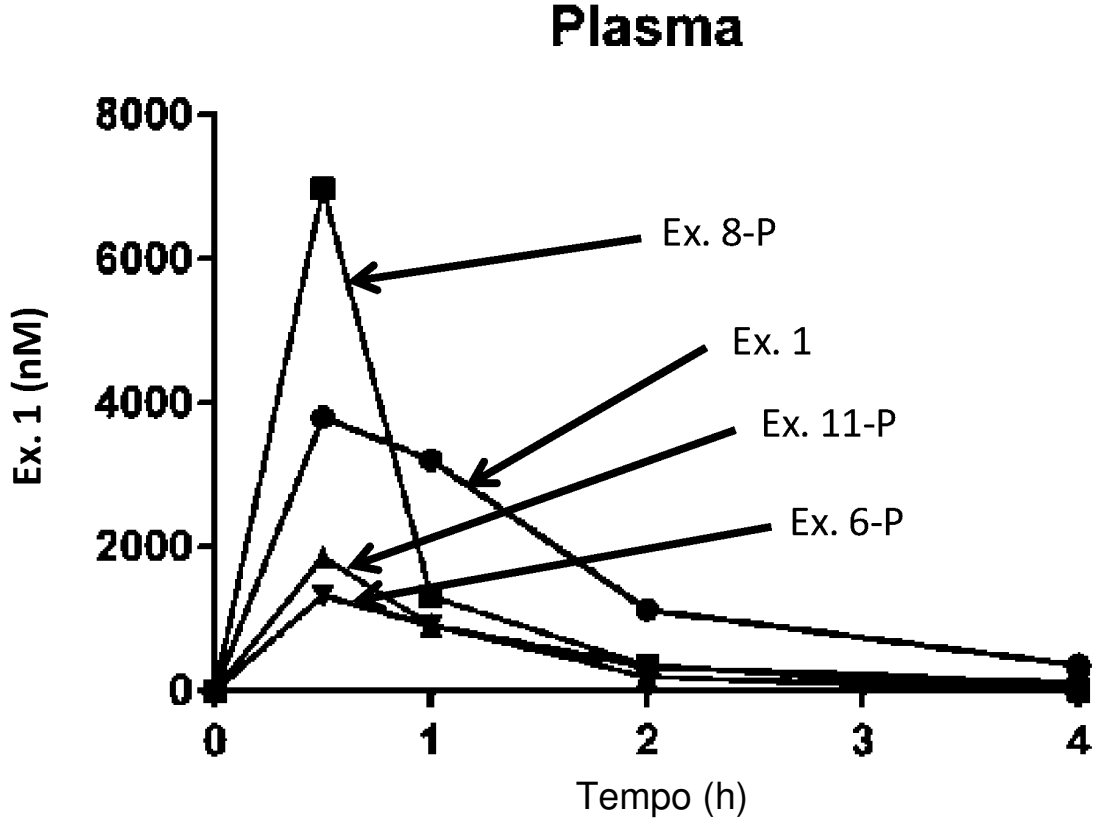

Plasma
8000
6000
4000
2000
0
Ex. 1 (nM)
0
1
2
3
4
Tempo (h)
Ex. 8-P
Ex. 1
Ex. 11-P
Ex. 6-P

Figura 2

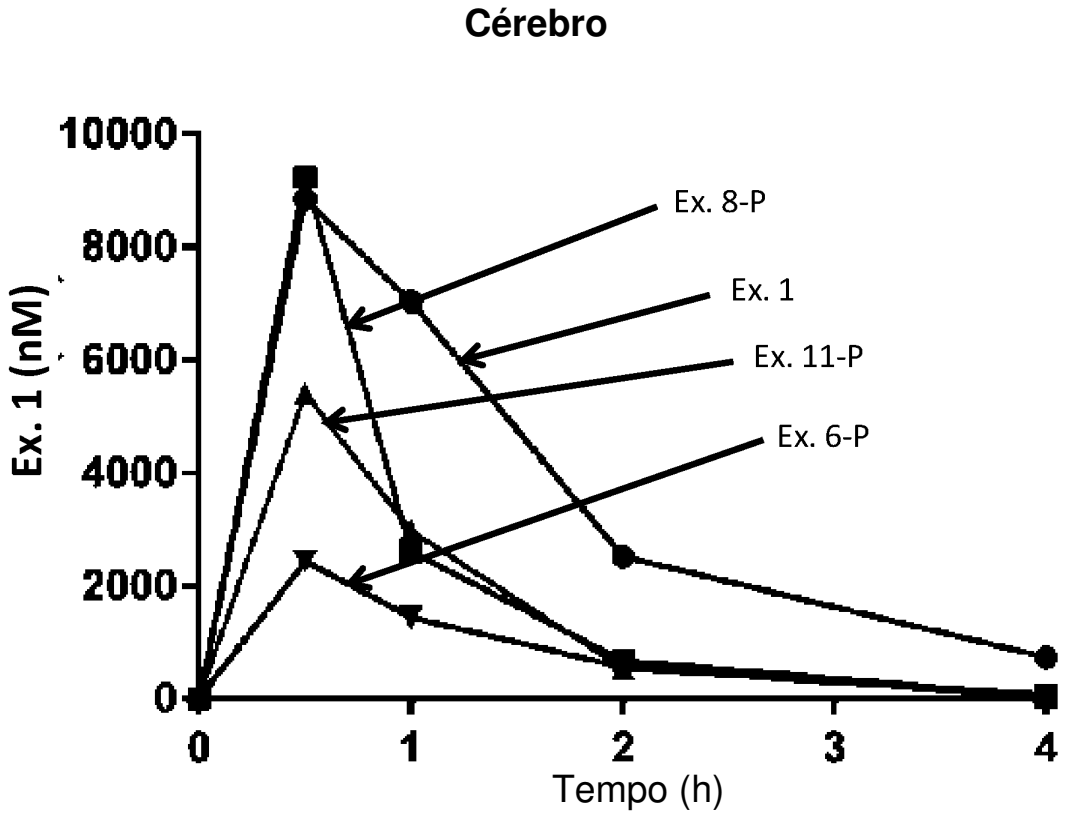
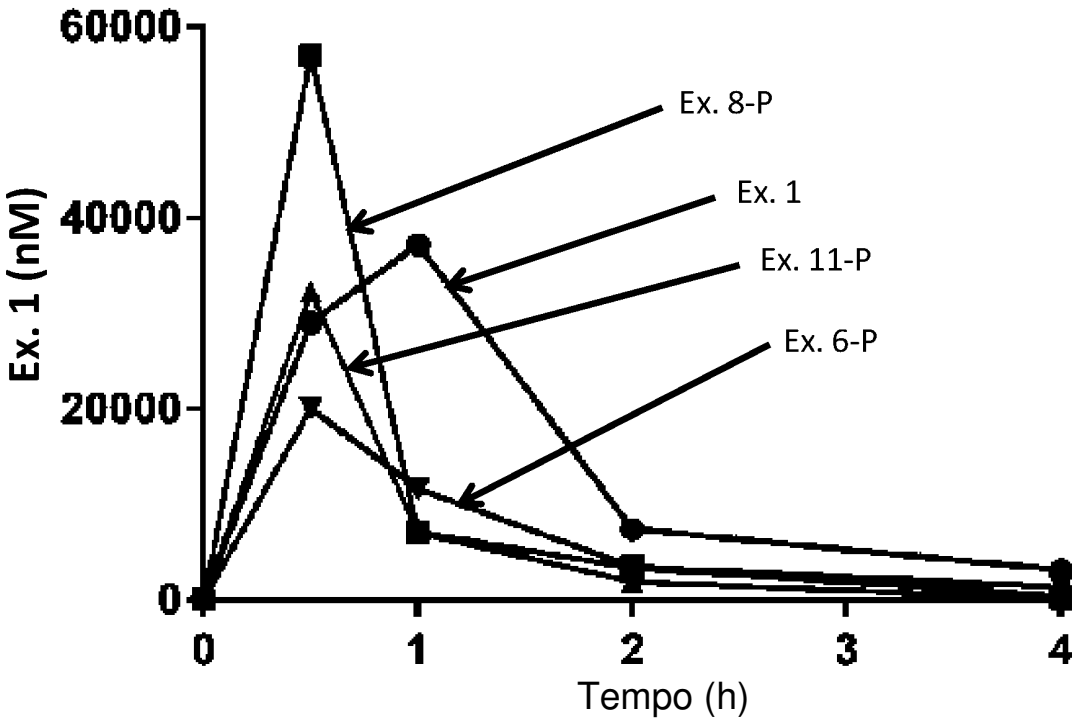

Cérebro
10000
8000
6000
4000
2000
0
Ex. 1 (nM)
0
1
2
3
4
Tempo (h)
Ex. 8-P
Ex. 1
Ex. 11-P
Ex. 6-P

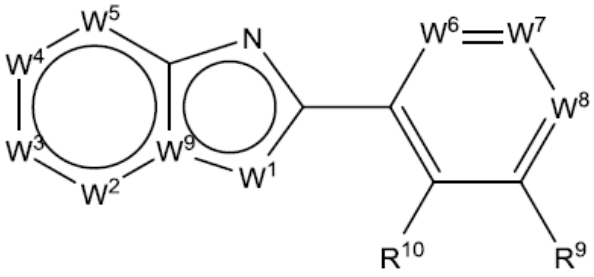
Figura 3


Fígado
60000
40000
20000
0
Ex. 1 (nM)
0
1
2
3
4
Tempo (h)
Ex. 8-P
Ex. 1
Ex. 11-P
Ex. 6-P

RESUMO

COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODOS PARA TRATAR UMA DOENÇA NEURODEGENERATIVA E DEFICIÊNCIA COGNITIVA ASSOCIADA AO ENVELHECIMENTO E NEUROINFLAMAÇÃO

Um gênero de compostos abrangidos pela fórmula (III) e seu uso são descritos:



Os compostos ativam Ppargc1a e, como uma consequência, são úteis para tratar uma variedade de doenças neurodegenerativas, como esclerose lateral amiotrófica (ELA), doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doença de Huntington, degeneração frontotemporal, demência com corpos de Lewy, doenças do neurônio motor e uma doença desmielinizante.