

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

(21) **PI0609407-4 A2**



* B R P I O 6 0 9 4 0 7 A 2 *

(22) Data de Depósito: 07/03/2006
(43) Data da Publicação: 06/04/2010
(RPI 2048)

(51) *Int.Cl.:*
C07D 401/04 (2010.01)
A61K 31/435 (2010.01)
A61P 3/10 (2010.01)

(54) Título: **PROCESSO PARA PRODUÇÃO DE BENZIMIDAZÓIS 8-N-SUBSTITUÍDOS POR AMIDA E USO DOS MESMOS COMO MEDICAMENTOS**

(30) Prioridade Unionista: 19/03/2005 DE 10 2005 012 874.2

(73) Titular(es): SANOFI-AVENTIS

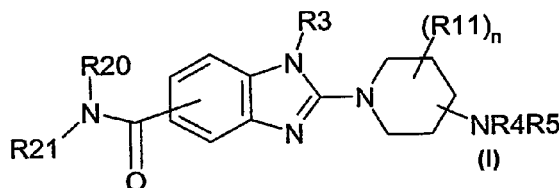
(72) Inventor(es): CHRISTIAN BUNING, ELISABETH DEFOSSA, GEORG TSCHANK, GERHARD JAEHNE, KARL SCHOENAFINGER, ULRICH WERNER

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006002058 de 07/03/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/099943 de 28/09/2006

(57) Resumo: PROCESSO PARA PRODUÇÃO DE BENZIMIDAZÓIS 8-N-SUBSTITUÍDOS POR AMIDA E USO DOS MESMOS COMO MEDICAMENTOS. A presente invenção refere-se a 8-N-benzimidazóis amida-substituídas, e aos sais fisiologicamente aceitáveis e fisiologicamente funcionais derivados dos mesmos. A invenção também refere-se a compostos de fórmula (1) em que os radicais têm as designações citadas, e aos sais fisiologicamente aceitáveis dos mesmos. Os compostos são adequados, por exemplo, como medicamentos para a prevenção e tratamento do diabetes tipo 2.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**PROCESSO PARA PRODUÇÃO DE BENZIMIDAZÓIS 8-N-SUBSTITUÍDOS POR AMIDA E USO DOS MESMOS COMO MEDICAMENTOS**".

A presente invenção refere-se a 8-N-benzimidazóis substituídos por amida e aos sais fisiologicamente compatíveis e fisiologicamente funcionais derivados dos mesmos.

A EP1069124 descreve 2-benzimidazolaminas como agonistas do receptor opióide ORL-1.

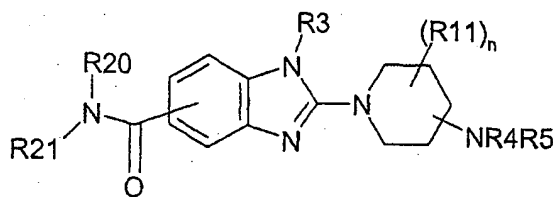
A WO 97/12615 descreve derivados do benzimidazol como inibidores da lipoxigenase 15-LO.

A WO 02/04425 descreve inibidores de polimerase viral, estruturalmente semelhantes.

A WO 02/46168 descreve derivados do benzimidazol para tratamento da doença de Alzheimer.

Um objetivo da invenção foi, portanto, fornecer compostos que exibam uma ação que possa ser utilizada terapeuticamente para redução de açúcar no sangue. Estes compostos devem ser particularmente adequados para o tratamento de diabetes.

A invenção, por conseguinte, refere-se a compostos da fórmula I.



I

em que:

R20 representa H, (C₁-C₃)-alquila, em que (C₁-C₃)-alquila é mono ou polissubstituída por CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-alquila, O-(C₁-C₆)-alquila ou S-(C₁-C₆)-alquila;

(C₄-C₆)-alquila, em que (C₄-C₆)-alquila é mono ou polissubstituída por F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, CF₃, (C₁-C₆)-alquila, O-(C₁-C₆)-alquila

ou S-(C₁-C₆)-alquila;

(C₇-C₁₀)-alquila, (C₃-C₁₀)-cicloalquila, (C₂-C₁₀)-alquenila, (C₂-C₁₀)-alquinila, (C₆-C₁₀)-arila, heterociclila, (C₁-C₆)-alquilen-(C₆-C₁₀)-arila, em que (C₁-C₆)-alquilen-(C₆-C₁₀)-aril (C₁-C₆)-alquilen-(C₆-C₁₀)-heterociclila ou S(O)₂-arila, em que os radicais alquila, cicloalquila, alquenila, alquinila, alquilen, arila e heterociclila podem ser mono ou polissubstituídos por F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, CF₃, (C₁-C₆)-alquila, O-(C₁-C₆)-alquila ou S-(C₁-C₆)-alquila;

R21 representa (C₁-C₃)-alquila, em que (C₁-C₃)-alquila é mono ou polissubstituída por CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-alquila, O-(C₁-C₆)-alquila ou S-(C₁-C₆)-alquila;

(C₄-C₆)-alquila, em que (C₄-C₆)-alquila é mono ou polissubstituída por F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, CF₃, (C₁-C₆)-alquila, O-(C₁-C₆)-alquila ou S-(C₁-C₆)-alquila;

(C₇-C₁₀)-alquila, (C₃-C₁₀)-cicloalquila, (C₂-C₁₀)-alquenila, (C₂-C₁₀)-alquinila, (C₂-C₁₀)-arila, heterociclila, (C₁-C₆)-alquilen-(C₆-C₁₀)-arila, em que (C₁-C₆)-alquilen-(C₆-C₁₀)-arila (C₁-C₆)-alquilen-(C₆-C₁₀)-heterociclila ou S(O)₂-arila, em que os radicais alquila, cicloalquila, alquenila, alquinila, alquilen, arila e heterociclila podem ser mono ou polissubstituídos por F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, CF₃, (C₁-C₆)-alquila, O-(C₁-C₆)-alquila ou S-(C₁-C₆)-alquila;

Excluindo as definições de fenila não substituída e benzila não substituída do radical R21;

R3 representa (C₁-C₆)-alquila, (C₃-C₇)-cicloalquila, (C₃-C₇)-cicloalquil-(C₁-C₃)-alquila, fenila, piridila, em que os radicais alquila, cicloalquila, cicloalquila, fenila e piridila são mono ou polissubstituídos por CN, NO₂, -CF₃, -OCF₃, OR₁₂, NR₇R₈, NR₇CONR₇R₈, COR₇, OCOR₇, OCOOR₇, COOR₇, CONR₇R₈ ou OCONR₇R₈;

(C₂-C₁₀)-alquenila, (C₂-C₁₀)-alquinila, (C₆-C₁₀)-arila, heterociclila ou (C₁-C₆)-alquilen-(C₆-C₁₀)-arila, em que os radicais alquenila, alquinila, arila, heterociclila e alquilenarila podem ser mono ou polissubstituídos por F, Cl, Br, I, CN, NO₂, OH, (C₁-C₆)-alquila, -CF₃, -OCF₃, OR₇, NR₇R₈,

NR7CONR7R8, COR7, OCOR7, OCCOR7, COOR7, CONR7R8 ou OCONR7R8;

5 excluindo as definições de fenila não substituída e piridila não substituída, além daquelas de fenila e piridila, cada uma substituída por F, Cl, Br, I ou (C₁-C₆)-alquila do radical R3;

R7 e R8 representam independentemente H, (C₁-C₆)-alquila, -CF₃, (C₃-C₁₀)-cicloalquila, (C₆-C₁₀)-arila, heterociclila, (C₁-C₆)-alquilen-
CONR9R10, CONR9R10, (C₁-C₆)-alquilen-COOR9, COOR9, COR9, (C₁-C₆)-
10 alquilen-COR9, (C₁-C₆)-alquilen-OR9, (C₁-C₆)-alquilen-NR9R10, (C₁-C₆)-
alquilen-SR9, (C₁-C₆)-alquilen-S(O)R9, (C₁-C₆)-alquilen-S(O)₂R9, S(O)₂R9,
(C₁-C₄)-alquilen-(C₆-C₁₀)-arila ou (C₁-C₄)-alquilen-heterociclila;

R9 e R10 representam independentemente H, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-alquilen-(C₆-C₁₀)-arila, -(C₆-C₁₀)-arila, heterociclila ou (C₁-C₆)-
alquilen-heterociclila;

15 R12 representa (C₁-C₆)-alquila, -CF₃, (C₃-C₁₀)-cicloalquila, (C₆-
C₁₀)-arila, heterociclila, (C₁-C₆)-alquilen-CONR9R10, CONR9R10, (C₁-C₆)-
alquilen-COOR9, COOR9, COR9, (C₁-C₆)-alquilen-COR9, (C₁-C₆)-alquilen-
OR9, (C₁-C₆)-alquilen-NR9R10, (C₁-C₆)-alquilen-SR9, (C₁-C₆)-alquilen-
S(O)R9, (C₁-C₆)-alquilen-S(O)₂R9, S(O)R9, S(O)₂R9, (C₂-C₄)-alquilen-(C₆-
20 C₁₀)-arila ou (C₁-C₄)-alquilen-heterociclila;

R4 e R5 representam independentemente H, (C₁-C₆)-alquila ou (C₃-C₈)-cicloalquila, em que (C₁-C₆)-alquila ou (C₃-C₈)-cicloalquila pode ser substituída por F, Cl, Br, I, CN, arila, heterociclila, NH₂, NH(C₁-C₆)-
alquila, N((C₁-C₆)-alquila)₂, OH, O(C₁-C₆)-alquila, Oarila, Oheteroarila, S(C₁-
25 C₆)-alquila, S(O)(C₁-C₆)-alquila ou S(O)₂(C₁-C₆)-alquila, em que estes grupos alquila podem, por sua vez, serem substituídos por F, Cl, Br ou I;

R11 representa H, F, Cl, Br, I, (C₁-C₆)-alquila, (C₃-C₈)-cicloalquila, NH₂, NH(C₁-C₆)-alquila, NH(C₃-C₇)-cicloalquila, N((C₁-C₆)-alquila)₂ ou O-(C₁-C₆)-alquila, em que os grupos alquila podem ser mono ou polissubstituídos por F, Cl, Br ou I;

n representa 0, 1 ou 2;

e sais fisiologicamente compatíveis dos mesmos.

É dada preferência a compostos da fórmula I em que um ou mais radicais são, individualmente, definidos da forma como segue:

R20 representa H;

R21 representa (C₃-C₁₀)-cicloalquila, (C₁-C₆)-alquilen-(C₆-C₁₀)-arila, fenila, (C₁-C₆)-alquilen-(C₆-C₁₀)-piridila, em que os radicais cicloalquila, arila e piridila podem ser mono ou polissubstituídos por F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, CF₃, (C₁-C₆)-alquila, O-(C₁-C₆)-alquila ou S-(C₁-C₆)-alquila; excluindo as definições de fenila não substituída e benzila não substituída do radical R21;

R3 representa (C₁-C₆)-alquila, (C₃-C₇)-cicloalquila, (C₃-C₇)-cicloalquil-(C₁-C₃)-alquila, fenila, piridila, em que os radicais alquila, cicloalquila, fenila e piridila são mono ou polissubstituídos por CN, NO₂, -CF₃, -OCF₃, OR₁₂, NR₇R₈, NR₇CONR₇R₈, COR₇, OCOR₇, OCOOR₇, COOR₇, CONR₇R₈ ou OCONR₇R₈;

(C₂-C₁₀)-alquenila, (C₂-C₁₀)-alquenila, (C₆-C₁₀)-arila, heterociclila ou (C₁-C₆)-alquilen-(C₆-C₁₀)-arila, em que os radicais alquenila, alquinila, arila, heterociclica e alquilenarila podem ser mono ou polissubstituídos por F, Cl, Br, I, CN, NO₂, OH, (C₁-C₆)-alquila, -CF₃, -OCF₃, OR₇, NR₇R₈, NR₇CONR₇R₈, COR₇, OCOR₇, OCOOR₇, COOR₇, CONR₇R₈ ou OCONR₇R₈;

excluindo as definições de fenila não substituída e piridila não substituída, além daquelas de fenila e piridila individualmente substituídas por F, Cl, Br, I, OH ou (C₁-C₆)-alquila, do radical R3;

R7 e R8 representam cada um independentemente H, (C₁-C₆)-alquila, -CF₃, (C₃-C₁₀)-cicloalquila, (C₆-C₁₀)-arila, heterociclila, (C₁-C₆)-alquilen-CONR₉R₁₀, CONR₉R₁₀, (C₁-C₆)-alquilen-COOR₉, COOR₉, COR₉, (C₁-C₆)-alquilen-COR₉, (C₁-C₆)-alquilen-OR₉, (C₁-C₆)-alquilen-NR₉R₁₀, (C₁-C₆)-alquilen-SR₉, (C₁-C₆)-alquilen-S(O)R₉, (C₁-C₆)-alquilen-S(O)₂R₉, S(O)R₉, S(O)₂R₉, (C₁-C₄)-alquilen-(C₆-C₁₀)-arila ou (C₁-C₄)-alquilen-heterociclila;

R9 e R10 representam cada um independentemente H, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-alquilen-(C₆-C₁₀)-arila, -(C₆-C₁₀)-arila, heterociclila ou (C₁-

C₆)-alquilenos-heterociclila;

R12 representa (C₁-C₆)-alquila, -CF₃, (C₃-C₁₀)-cicloalquila, (C₆-C₁₀)-arila, heterociclila, (C₁-C₆)-alquilenos-CONR₉R₁₀, CONR₉R₁₀, (C₁-C₆)-alquilenos-COOR₉, COOR₉, COR₉, (C₁-C₆)-alquilenos-COR₉, (C₁-C₆)-alquilenos-OR₉, (C₁-C₆)-alquilenos-NR₉R₁₀, (C₁-C₆)-alquilenos-SR₉, (C₁-C₆)-alquilenos-S(O)R₉, (C₁-C₆)-alquilenos-S(O)₂R₉, S(O)R₉, S(O)₂R₉, (C₂-C₄)-alquilenos-(C₆-C₁₀)-arila ou (C₁-C₄)-alquilenos-heterociclila;

R4 e R5 representam independentemente H, (C₁-C₆)-alquila ou (C₃-C₈)-cicloalquila, em que (C₁-C₆)-alquila ou (C₃-C₈)-cicloalquila podem ser substituídas por F, Cl, Br, I, CN, arila, heterociclila, NH₂, NH(C₁-C₆)-alquila, N((C₁-C₆)-alquila)₂, OH, O(C₁-C₆)-alquila, Oarila, Oheteroarila, S(C₁-C₆)-alquila, S(O)(C₁-C₆)-alquila ou S(O)₂(C₁-C₆)-alquila, em que estes grupos alquila podem, por seu turno, serem substituídos por F, Cl, Br ou I;

R11 representa H, F, Cl, Br, I, (C₁-C₆)-alquila, (C₃-C₈)-cicloalquila, NH₂, NH(C₁-C₆)-alquila, NH(C₃-C₇)-cicloalquila, N((C₁-C₆)-alquila)₂ ou O-(C₁-C₆)-alquila, em que os grupos alquila podem ser mono ou polissubstituídos por F, Cl, Br ou I;

n representa 0, 1 ou 2;

e sais fisiologicamente compatíveis dos mesmos)

É dada particular preferência a compostos da fórmula I em que um ou mais radicais são individualmente definidos da forma como segue:

R20 representa H;

R21 representa (C₃-C₁₀)-cicloalquila, (C₁-C₆)-alquilenos-(C₆-C₁₀)-arila, fenila, (C₁-C₆)-alquilenos-(C₆-C₁₀)-piridila, em que os radicais cicloalquila, arila e piridila podem ser mono ou polissubstituídos por F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, CF₃, (C₁-C₆)-alquila, O-(C₁-C₆)-alquila ou S-(C₁-C₆)-alquila; excluindo as definições de fenila não substituída e benzila não substituída do radical R21;

R3 representa independentemente (C₂-C₁₀)-alquenila ou (C₁-C₆)-alquilenos-(C₆-C₁₀)-arila, em que os radicais alquenila e (C₁-C₆)-alquilenos-(C₆-C₁₀)-arila podem ser mono ou polissubstituídos por F, Cl, Br;

R4 e R5 representam cada um H;

n representa 0;

e sais fisiologicamente compatíveis dos mesmos

É dada preferência muito particular a compostos da fórmula I em que um ou mais radicais são, individualmente, definidos conforme segue:

5 R20 representa H;

R21 representa (C₃-C₁₀)-cicloalquila, benzila, piridila, fenila, em que os radicais alquila, cicloalquila e benzila podem ser mono ou polissubstituídos por F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-alquila, O-(C₁-C₆)-alquila ou S-(C₁-C₆)-alquila;

10 excluindo as definições de fenila não substituída e benzila não substituída do radical R21.

R3 representa independentemente (C₂-C₁₀)-alquenila ou (C₁-C₆)-alquilen-(C₆-C₁₀)-arila, em que os radicais alquenila e (C₁-C₆)-alquilen-(C₆-C₁₀)-arila podem ser mono ou polissubstituídos por F, Cl, Br;

15 R4 e R5 representam cada um H;

n representa 0;

e sais fisiologicamente compatíveis dos mesmos.

A invenção está relacionada a compostos da fórmula I, na forma de seus racematos, misturas racêmicas e enantiômeros puros, além de seus diastereômeros e misturas dos mesmos.

Quando os radicais ou substituintes ocorrerem mais de uma vez nos compostos da fórmula I, todos eles poderão, independentemente, ter as definições especificadas e serem iguais ou diferentes.

Em virtude de sua alta solubilidade em água, sais farmacologicamente aceitáveis são particularmente adequados para aplicações medicinais, em comparação aos compostos de partida ou básicos. Estes sais deverão possuir um ânion ou cátion farmacologicamente aceitável. Os sais ácidos acrescentados, farmacologicamente aceitáveis e adequados dos compostos da invenção são sais de ácidos inorgânicos como, por exemplo, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico, ácido nítrico e ácido sulfúrico e ácidos orgânicos como, por exemplo, ácido acético, ácido benzeno sulfônico, ácido benzóico, ácido cítrico, ácido etano sulfônico, ácido

fumárico, ácido glucônico, ácido glicólico, ácido isetiônico, ácido láctico, ácido lactobiônico, ácido maléico, ácido málico, ácido metano sulfônico, ácido succínico, ácido p-tolueno sulfônico e ácido tartárico. Sais básicos farmacologicamente aceitáveis são sais de amônia, sais de metais alcalinos (como, 5 sais de sódio e de potássio) e sais de metais alcalino-terrosos (como sais de magnésio e de cálcio) e sais de trometamol (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol), dietanolamina, lisina ou de etilenodiamina.

Sais com um ânion farmacologicamente inaceitável como, por exemplo, trifluoracetato, são igualmente incluídos no escopo da invenção 10 como produtos intermediários úteis para o preparo ou purificação de sais, farmacologicamente aceitáveis, e/ou para o uso em aplicações não terapêuticas como, por exemplo, *in vitro*.

O termo "derivado fisiologicamente funcional", utilizado neste documento, refere-se a qualquer derivado fisiologicamente compatível de um 15 composto da invenção da fórmula I, como, por exemplo, um éster que ao ser administrado a um mamífero, como, por exemplo, o ser humano, é capaz (direta ou indiretamente) de formar um composto da fórmula I ou um metabólito ativo do mesmo.

Os derivados fisiologicamente funcionais incluem também pró- 20 fármacos dos compostos da invenção. Estes pró-fármacos podem ser metabolizados *in vivo* dando origem a um composto da invenção. Estes pró-fármacos podem ou não ser, por si só, ativos.

Os compostos da invenção podem também estar presentes em diversas formas polimórficas, como, por exemplo, sob as formas polimórficas 25 amorfa e cristalina. Todas as formas polimórficas dos compostos da invenção estão incluídas no escopo da invenção, sendo ainda um aspecto adicional da invenção.

Doravante, todas as referências a "composto(s) da fórmula (I)" se relacionam a composto(s) da fórmula I conforme descrito(s) acima, além 30 de seus sais, solvatos e derivados fisiologicamente funcionais como descritos aqui.

Entende-se que um radical alquila signifique uma cadeia linear

ou ramificada de hidrocarbonetos que contenha um ou mais carbonos como, por exemplo, radicais metila, etila, isopropila, terc-butila, hexila.

Os radicais alquila podem ser mono ou polissubstituídos por grupos adequados como, por exemplo:

- 5 F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO(C₁-C₆)alquila, CO-NH₂, CONH(C₁-C₆)alquila, CON[(C₁-C₆)alquila]₂, cicloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, (C₂-C₆)-alquinila, O-(C₁-C₆)-alquila, O-CO-(C₁-C₆)-alquila, O-CO-(C₁-C₆)-arila, O-CO-(C₁-C₆)-heterociclo;
- 10 PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-alquila, SO₂N[(C₁-C₆)-alquila]₂, S-(C₁-C₆)-alquila, S-(CH₂)_n-arila, S-(CH₂)_n-heterociclo, SO-(C₁-C₆)-alquila, SO-(CH₂)_n-arila, SO-(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-(C₁-C₆)-alquila, SO₂-(CH₂)_n-arila, SO₂-(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-NH(CH₂)_n-arila, SO₂-NH(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-N((C₁-C₆)-alquil)(CH₂)_n-arila, SO₂-N((C₁-C₆)-alquil)(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-N((CH₂)_n-arila)₂, SO₂-N((CH₂)_n-heterociclo)₂ em que n pode
- 15 ser de 0 a 6 e o radical arila ou o radical heterocíclico por ser até bisubstituído por F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-alquila ou NH₂;
- C(=NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)-alquila, N((C₁-C₆)-alquila)₂, NH-CO-(C₁-C₆)-alquila, NH-COO-(C₁-C₆)-alquila, NH-CO-arila, NH-CO-heterociclo, NH-COO-arila, NH-COO-heterociclo, NH-CO-NH-(C₁-C₆)-alquila, NH-CO-NH-arila, NH-CO-NH-heterociclo, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-(C₁-C₆)-alquila, N((C₁-C₆)-alquil)-COO-(C₁-C₆)-alquila, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-arila, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-heterociclo, N((C₁-C₆)-alquil)-COO-arila, N((C₁-C₆)-alquil)-COO-heterociclo, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-NH-(C₁-C₆)-alquila, N((C₁-C₆)-alquila)-CO-
- 25 NH-arila, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-NH-heterociclo, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-N((C₁-C₆)-alquila)₂, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-N((C₁-C₆)-alquil)-arila, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-N((C₁-C₆)-alquil)-heterociclo, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-N-(arila)₂, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-N-(heterociclo)₂, N(aril)-CO-(C₁-C₆)-alquila, N(heterociclo)-CO-(C₁-C₆)-alquila, N(aril)-COO-(C₁-C₆)-alquila, N(heterociclo)-COO-(C₁-C₆)-
- 30 alquila, N(aril)-CO-arila, N(heterociclo)-CO-arila, N(aril)-COO-arila, N(heterociclo)-COO-arila, N(aril)-CO-NH-(C₁-C₆)-alquila, N(heterociclo)-CO-NH-(C₁-C₆)-alquila, N(aril)-CO-NH-arila, N(heterociclo)-CO-NH-arila, N(aril)-CO-

N((C₁-C₆)-alquila)₂, N(heterociclo)-CO-N((C₁-C₆)-alquila)₂, N(aril)-CO-N((C₁-C₆)-alquil)-arila, N(heterociclo)-CO-N((C₁-C₆)-alquil)-arila, N(aril)-CO-N-(arila)₂, N(heterociclo)-CO-N-(arila)₂, arila, O-(CH₂)_n-arila e O-(CH₂)_n-heterociclo, em que n pode ser de 0 a 6, em que o radical arila ou radical heterocíclico
 5 pode ser de mono a trissubstituído por F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-alquila, NH₂, NH(C₁-C₆)-alquila, N((C₁-C₆)-alquila)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alquila ou CONH₂.

Entende-se que um radical alquênica signifique uma cadeia linear ou ramificada de hidrocarbonetos que contenha dois ou mais carbonos em
 10 ligações duplas, como por exemplo, os radicais vinila, alila, petenila, 2-metil-but-2-eno-4-ila.

Os radicais alquênica podem ser mono ou polissubstituídos por grupos adequados como, por exemplo:

F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO(C₁-C₆)alquila, CO-
 15 NH₂, CONH(C₁-C₆)alquila, CON[(C₁-C₆)alquila]₂, cicloalquila, (C₂-C₆)-alquênica, (C₂-C₆)-alquinila, O-(C₁-C₆)-alquila, O-CO-(C₁-C₆)-alquila, O-CO-(C₁-C₆)-arila, O-CO-(C₁-C₆)-heterociclo;

PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-alquila, SO₂N[(C₁-C₆)-
 20 alquila]₂, S-(C₁-C₆)-alquila, S-(CH₂)_n-arila, S-(CH₂)_n-heterociclo, SO-(C₁-C₆)-alquila, SO-(CH₂)_n-arila, SO-(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-(C₁-C₆)-alquila, SO₂-(CH₂)_n-arila, SO₂-(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-NH(CH₂)_n-arila, SO₂-NH(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-N((C₁-C₆)-alquil)(CH₂)_n-arila, SO₂-N((C₁-C₆)-alquil)(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-N((CH₂)_n-arila)₂, SO₂-N((CH₂)_n-heterociclo)₂, em que n pode ser de 0 a 6 e o radical arila ou o radical heterocíclico pode ser até di-substituído
 25 por F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-alquila ou NH₂;

C(=NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)-alquila, N((C₁-C₆)-alquila)₂, NH-
 CO-(C₁-C₆)-alquila, NH-COO-(C₁-C₆)-alquila, NH-CO-arila, NH-CO-heterociclo, NH-COO-arila, NH-COO-heterociclo, NH-CO-NH-(C₁-C₆)-alquila, NH-
 30 CO-NH-arila, NH-CO-NH-heterociclo, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-(C₁-C₆)-alquila, N((C₁-C₆)-alquil)-COO-(C₁-C₆)-alquila, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-arila, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-heterociclo, N((C₁-C₆)-alquil)-COO-arila, N((C₁-C₆)-alquil)-COO-

heterociclo, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-NH-(C₁-C₆)-alquila), N((C₁-C₆)-alquil)-CO-NH-arila, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-NH-heterociclo, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-N((C₁-C₆)-alquila)₂, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-N((C₁-C₆)-alquil)-arila, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-N((C₁-C₆)-alquil)-heterociclo, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-N-(arila)₂, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-N-(heterociclo)₂, N(aril)-CO-(C₁-C₆)-alquila, N(heterociclo)-CO-(C₁-C₆)-alquila, N(aril)-COO-(C₁-C₆)-alquila, N(heterociclo)-COO-(C₁-C₆)-alquila, N(aril)-CO-arila, N(heterociclo)-CO-arila, N(aril)-COO-arila, N(heterociclo)-COO-arila, N(aril)-CO-NH-(C₁-C₆)-alquila, N(heterociclo)-CO-NH-(C₁-C₆)-alquila), N(aril)-CO-NH-arila, N(heterociclo)-CO-NH-arila, N(aril)-CO-N((C₁-C₆)-alquila)₂, N(heterociclo)-CO-N((C₁-C₆)-alquila)₂, N(aril)-CO-N((C₁-C₆)-alquil)-arila, N(heterociclo)-CO-N((C₁-C₆)-alquil)-arila, N(aril)-CO-N-(arila)₂, N(heterociclo)-CO-N-(arila)₂, arila, O-(CH₂)_n-arila e O-(CH₂)_n-heterociclo, em que n pode ser de 0 a 6, em que o radical arila ou o radical heterocíclico pode ser de mono a trissubstituído por F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-alquila, NH₂, NH(C₁-C₆)-alquila, N((C₁-C₆)-alquila)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alquila ou CONH₂.

Entende-se que um radical alquinila signifique uma cadeia linear ou ramificada de hidrocarbonetos que contenha dois ou mais carbonos com ligações tríplexes como, por exemplo, etinila, propinila, butinila, hexinila.

Os radicais alquinila podem ser mono ou polissubstituídos por grupos adequados como, por exemplo:

F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO(C₁-C₆)alquila, CO-NH₂, CONH(C₁-C₆)alquila, CON[(C₁-C₆)alquila]₂, cicloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, (C₂-C₆)-alquinila, O-(C₁-C₆)-alquila, O-CO-(C₁-C₆)-alquila, O-CO-(C₁-C₆)-arila, O-CO-(C₁-C₆)-heterociclo;

PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-alquila, SO₂N[(C₁-C₆)-alquila]₂, S-(C₁-C₆)-alquila, S-(CH₂)_n-arila, S-(CH₂)_n-heterociclo, SO-(C₁-C₆)-alquila, SO-(CH₂)_n-arila, SO-(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-(C₁-C₆)-alquila, SO₂-(CH₂)_n-arila, SO₂-(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-NH(CH₂)_n-arila, SO₂-NH(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-N((C₁-C₆)-alquil)(CH₂)_n-arila, SO₂-N((C₁-C₆)-alquil)(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-N((CH₂)_n-arila)₂, SO₂-N((CH₂)_n-heterociclo)₂, em que n pode ser de 0 a 6 e o radical arila ou radical heterocíclico pode ser até bissubstituí-

do por F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-alquila ou NH₂;

C(=NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)-alquila, N((C₁-C₆)-alquila)₂, NH-CO-(C₁-C₆)-alquila, NH-COO-(C₁-C₆)-alquila, NH-CO-arila, NH-CO-heterociclo, NH-COO-arila, NH-COO-heterociclo, NH-CO-NH-(C₁-C₆)-alquila, NH-CO-NH-arila, NH-CO-NH-heterociclo, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-(C₁-C₆)-alquila, N((C₁-C₆)-alquil)-COO-(C₁-C₆)-alquila, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-arila, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-heterociclo, N((C₁-C₆)-alquil)-COO-arila, N((C₁-C₆)-alquil)-COO-heterociclo, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-NH-(C₁-C₆)-alquila, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-NH-arila, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-NH-heterociclo, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-N((C₁-C₆)-alquila)₂, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-N((C₁-C₆)-alquil)-arila, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-N((C₁-C₆)-alquil)-heterociclo, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-N-(arila)₂, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-N-(heterociclo)₂, N(aril)-CO-(C₁-C₆)-alquila, N(heterociclo)-CO-(C₁-C₆)-alquila, N(aril)-COO-(C₁-C₆)-alquila, N(heterociclo)-COO-(C₁-C₆)-alquila, N(aril)-CO-arila, N(heterociclo)-CO-arila, N(aril)-COO-arila, N(heterociclo)-COO-arila, N(aril)-CO-NH-(C₁-C₆)-alquila, N(heterociclo)-CO-NH-(C₁-C₆)-alquila, N(aril)-CO-NH-arila, N(heterociclo)-CO-NH-arila, N(aril)-CO-N((C₁-C₆)-alquila)₂, N(heterociclo)-CO-N((C₁-C₆)-alquila)₂, N(aril)-CO-N((C₁-C₆)-alquil)-arila, N(heterociclo)-CO-N((C₁-C₆)-alquil)-arila, N(aril)-CO-N-(arila)₂, N(heterociclo)-CO-N-(arila)₂, arila, O-(CH₂)_n-arila e O-(CH₂)_n-heterociclo, em que n pode ser de 0 a 6, em que o radical arila ou o radical heterocíclico podem ser de mono a trissubstituídos por F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-alquila, NH₂, NH(C₁-C₆)-alquila, N((C₁-C₆)-alquila)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alquila ou CONH₂.

Entende-se que um radical arila signifique um radical fenila, naf-tila, bifenila, tetrahidronaftila, alfa ou beta-tetralonila, indanila ou indan-1-onila.

Os radicais arila podem ser mono ou polissubstituídos por grupos adequados como, por exemplo:

F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO(C₁-C₆)alquila, CO-NH₂, CONH(C₁-C₆)alquila, CON[(C₁-C₆)alquila]₂, cicloalquila, (C₂-C₆)-alque-nila, (C₂-C₆)-alquinila, O-(C₁-C₆)-alquila, O-CO-(C₁-C₆)-alquila, O-CO-(C₁-

C₆)-arila, O-CO-(C₁-C₆)-heterociclo;

PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-alquila, SO₂N[(C₁-C₆)-alquila]₂, S-(C₁-C₆)-alquila, S-(CH₂)_n-arila, S-(CH₂)_n-heterociclo, SO-(C₁-C₆)-alquila, SO-(CH₂)_n-arila, SO-(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-(C₁-C₆)-alquila, SO₂-(CH₂)_n-arila, SO₂-(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-NH(CH₂)_n-arila, SO₂-NH(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-N((C₁-C₆)-alquil)(CH₂)_n-arila, SO₂-N((C₁-C₆)-alquil)(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-N((CH₂)_n-arila)₂, SO₂-N((CH₂)_n-heterociclo)₂, em que n pode ser de 0 a 6 e o radical arila ou o radical heterocíclico podem ser até bissubstituídos por F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-alquila ou NH₂;

C(=NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)-alquila, N((C₁-C₆)-alquila)₂, NH-CO-(C₁-C₆)-alquila, NH-COO-(C₁-C₆)-alquila, NH-CO-arila, NH-CO-heterociclo, NH-COO-arila, NH-COO-heterociclo, NH-CO-NH-(C₁-C₆)-alquila, NH-CO-NH-arila, NH-CO-NH-heterociclo, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-(C₁-C₆)-alquila, N((C₁-C₆)-alquil)-COO-(C₁-C₆)-alquila, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-arila, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-heterociclo, N((C₁-C₆)-alquil)-COO-arila, N((C₁-C₆)-alquil)-COO-heterociclo, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-NH-(C₁-C₆)-alquila, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-NH-arila, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-NH-heterociclo, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-N((C₁-C₆)-alquila)₂, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-N((C₁-C₆)-alquil)-arila, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-N((C₁-C₆)-alquil)-heterociclo, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-N-(arila)₂, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-N-(heterociclo)₂, N(aril)-CO-(C₁-C₆)-alquila, N(heterociclo)-CO-(C₁-C₆)-alquila, N(aril)-COO-(C₁-C₆)-alquila, N(heterociclo)-COO-(C₁-C₆)-alquila, N(aril)-CO-arila, N(heterociclo)-CO-arila, N(aril)-COO-arila, N(heterociclo)-COO-arila, N(aril)-CO-NH-(C₁-C₆)-alquila, N(heterociclo)-CO-NH-(C₁-C₆)-alquila, N(aril)-CO-NH-arila, N(heterociclo)-CO-NH-arila, N(aril)-CO-N((C₁-C₆)-alquila)₂, N(heterociclo)-CO-N((C₁-C₆)-alquila)₂, N(aril)-CO-N((C₁-C₆)-alquil)-arila, N(heterociclo)-CO-N((C₁-C₆)-alquil)-arila, N(aril)-CO-N(arila)₂, N(heterociclo)-CO-N-(arila)₂, arila, O-(CH₂)_n-arila e O-(CH₂)_n-heterociclo, em que n pode ser de 0 a 6, em que o radical arila ou o radical heterocíclico podem ser de mono a trissubstituídos por F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-alquila, NH₂, NH(C₁-C₆)-alquila, N((C₁-C₆)-alquila)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alquila ou CONH₂.

Entende-se que um radical cicloalquila significa um sistema em anel que compreende um ou mais anéis e está presente na forma saturada ou parcialmente não saturada (com uma ou mais ligações duplas) e é formado exclusivamente por átomos de carbono como, por exemplo, cicloropila, 5 ciclopentila, ciclopentenila, ciclohexila ou adamantila.

Os radicais cicloalquila podem ser mono ou polissubstituídos por grupos adequados como, por exemplo:

F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO(C₁-C₆)alquila, CO-NH₂, CONH(C₁-C₆)alquila, CON[(C₁-C₆)alquila]₂, cicloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, (C₂-C₆)-alquinila, O-(C₁-C₆)-alquila, O-CO-(C₁-C₆)-alquila, O-CO-(C₁-C₆)-arila, O-CO-(C₁-C₆)-heterociclo;

PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-alquila, SO₂N[(C₁-C₆)-alquila]₂, S-(C₁-C₆)-alquila, S-(CH₂)_n-arila, S-(CH₂)_n-heterociclo, SO-(C₁-C₆)-alquila, SO-(CH₂)_n-arila, SO-(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-(C₁-C₆)-alquila, SO₂-(CH₂)_n-arila, SO₂-(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-NH(CH₂)_n-arila, SO₂-NH(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-N((C₁-C₆)-alquil)(CH₂)_n-arila, SO₂-N((C₁-C₆)-alquil)(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-N((CH₂)_n-arila)₂, SO₂-N((CH₂)_n-heterociclo)₂, em que n pode ser de 0 a 6 e o radical arila ou o radical heterocíclico podem ser até bisubstituídos por F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-alquila ou NH₂;

C(=NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)-alquila, N((C₁-C₆)-alquila)₂, NH-CO-(C₁-C₆)-alquila, NH-COO-(C₁-C₆)-alquila, NH-CO-arila, NH-CO-heterociclo, NH-COO-arila, NH-COO-heterociclo, NH-CO-NH-(C₁-C₆)-alquila, NH-CO-NH-arila, NH-CO-NH-heterociclo, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-(C₁-C₆)-alquila, N((C₁-C₆)-alquil)-COO-(C₁-C₆)-alquila, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-arila, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-heterociclo, N((C₁-C₆)-alquil)-COO-arila, N((C₁-C₆)-alquil)-COO-heterociclo, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-NH-(C₁-C₆)-alquila, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-NH-arila, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-NH-heterociclo, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-N((C₁-C₆)-alquila)₂, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-N((C₁-C₆)-alquil)-arila, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-N((C₁-C₆)-alquil)-heterociclo, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-N-(arila)₂, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-N-(heterociclo)₂, N(aril)-CO-(C₁-C₆)-alquila, N(heterociclo)-CO-(C₁-C₆)-alquila, N(aril)-COO-(C₁-C₆)-alquila, N(heterociclo)-COO-(C₁-C₆)-

alquila, N(aril)-CO-arila, N(heterociclo)-CO-arila, N(aril)-COO-arila, N(heterociclo)-COO-arila, N(aril)-CO-NH-(C₁-C₆)-alquila), N(heterociclo)-CO-NH-(C₁-C₆)-alquila), N(aril)-CO-NH-arila, N(heterociclo)-CO-NH-arila, N(aril)-CO-N((C₁-C₆)-alquila)₂, N(heterociclo)-CO-N((C₁-C₆)-alquila)₂, N(aril)-CO-N((C₁-C₆)-alquil)-arila, N(heterociclo)-CO-N((C₁-C₆)-alquil)-arila, N(aril)-CO-N(arila)₂, N(heterociclo)-CO-N-(arila)₂, arila, O-(CH₂)_n-arila e O-(CH₂)_n-heterociclo, em que n pode ser de 0 a 6, em que o radical arila ou o radical heterocíclico podem ser de mono a trissubstituídos por F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-alquila, NH₂, NH(C₁-C₆)-alquila, N((C₁-C₆)-alquila)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alquila ou CONH₂.

Entende-se que radical heterociclila, heterociclo e heterocíclico significam anéis e sistemas em anel, os quais, além de carbono, contêm também heteroátomos como, por exemplo, nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Esta definição inclui também sistemas em anel em que o heterociclo ou radical heterocíclico é fundido a anéis de benzeno. O heterociclo ou o radical heterocíclico pode ser aromático, saturado ou alifático parcialmente não saturado.

Os radicais heterocíclicos adequados ou "radicais heterocíclicos" são acridinila, azocinila, benzimidazolila, benzofurila, benzotienila, benzotiofenila, benzoxazolila, benzotiazolila, benzotriazolila, benzotetrazolila, benzisoxazolila, benzisotiazolila, benzimidazalinila, carbazolila, 4aH-carbazolila, carbolinila, quinazolinila, quinolinila, 4H-quinolizinila, quinoxalinila, quinuclidinila, cromanila, cromenila, cinolinila, decahidroquinolinila, 2H,6H-1,5,2-ditiazinila, dihidrofuro[2,3-b]-tetrahidrofurano, furila, furazanila, imidazolidinila, imidazolinila, imidazolila, 1H-indazolila, indolinila, indolizinila, indolila, 3H-indolila, isobenzofuranila, isocromanila, isoindazolila, isoindolinila, isoindolila, isoquinolinila (benzimidazolila), isotiazolila, isoxazolila, morfolinila, naftatridinila, octahidroisoquinolinila, oxadiazolila, 1,2,3-oxadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,2,5-oxadiazolila, 1,3,4-oxadiazolila, oxazolidinila, oxazolila, oxazolidinila, pirimidinila, fenantridinila, fenantrolinila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxatiinila, fenoxazinila, ftalazinila, piperazinila, piperidinila, pteridinila, purinila, piranila, pirazinila, piroazolidinila, pirazolinila, pirazolila, piridazinila, piridooxazol, piri-

doimidazol, piridotiazol, piridinila, piridila, pirimidinila, pirrolidinila, pirrolinila, 2H-pirrolila, pirrolila, tetrahidrofuranila, tetrahydroisoquinolinila, tetrahydroquinolinila, 6H-1,2,5-tiadazinila, tiazolila, 1,2,3-tiadiazolila, 1,2,4-tiadiazolila, 1,2,5-tiadiazolila, 1,3,4-tiadiazolila, tienila, triazolila, tetrazolila e xantenila.

5 A piridila é a 2-, 3- ou 4-piridila. A tienila é a 2- ou 3-tienila. A furi-la é a 2- ou 3-furila.

Os grupos N-óxido destes compostos estão também incluídos, a saber, por exemplo, 1-óxi-2-, -3- ou -4-piridila.

Também estão incluídos, os derivados com mono ou polianéis
10 benzofundidos destes heterociclos.

Os anéis heterocíclicos ou radicais heterocíclicos podem ser mono ou polissubstituídos por grupos adequados como, por exemplo, F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO(C₁-C₆)alquila, CONH₂, CONH(C₁-C₆)alquila, CON[(C₁-C₆)alquila]₂, cicloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, (C₂-C₆)-alquinila,
15 O-(C₁-C₆)-alquila, O-CO-(C₁-C₆)-alquila, O-CO-(C₁-C₆)-arila, O-CO-(C₁-C₆)-heterociclo;

PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-alquila, SO₂N[(C₁-C₆)-alquila]₂, S-(C₁-C₆)-alquila, S-(CH₂)_n-arila, S-(CH₂)_n-heterociclo, SO-(C₁-C₆)-alquila, SO-(CH₂)_n-arila, SO-(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-(C₁-C₆)-alquila, SO₂-(CH₂)_n-arila, SO₂-(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-NH(CH₂)_n-arila, SO₂-NH(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-N((C₁-C₆)-alquil)(CH₂)_n-arila, SO₂-N((C₁-C₆)-alquil)(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-N((CH₂)_n-arila)₂, SO₂-N((CH₂)_n-heterociclo)₂, em que n pode ser de 0 a 6 e o radical arila ou radical heterocíclico pode ser até dissubstituído por F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-alquila
25 ou NH₂;

C(=NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)-alquila, N((C₁-C₆)-alquila)₂, NH-CO-(C₁-C₆)-alquila, NH-COO-(C₁-C₆)-alquila, NH-CO-arila, NH-CO-heterociclo, NH-COO-arila, NH-COO-heterociclo, NH-CO-NH-(C₁-C₆)-alquila, NH-CO-NH-arila, NH-CO-NH-heterociclo, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-(C₁-C₆)-alquila, N((C₁-C₆)-alquil)-COO-(C₁-C₆)-alquila, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-arila, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-heterociclo, N((C₁-C₆)-alquil)-COO-arila, N((C₁-C₆)-alquil)-COO-heterociclo, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-NH-(C₁-C₆)-alquil), N((C₁-C₆)-alquil)-CO-

NH-arila, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-NH-heterociclo, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-N((C₁-C₆)-alquila)₂, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-N((C₁-C₆)-alquil)-arila, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-N((C₁-C₆)-alquil)-heterociclo, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-N-(arila)₂, N((C₁-C₆)-alquil)-CO-N-(heterociclo)₂, N(aril)-CO-(C₁-C₆)-alquila, N(heterociclo)-CO-(C₁-C₆)-alquila, N(aril)-COO-(C₁-C₆)-alquila, N(heterociclo)-COO-(C₁-C₆)-alquila, N(aril)-CO-arila, N(heterociclo)-CO-arila, N(aril)-COO-arila, N(heterociclo)-COO-arila, N(aril)-CO-NH-(C₁-C₆)-alquila, N(heterociclo)-CO-NH-(C₁-C₆)-alquila, N(aril)-CO-NH-arila, N(heterociclo)-CO-NH-arila, N(aril)-CO-N((C₁-C₆)-alquila)₂, N(heterociclo)-CO-N((C₁-C₆)-alquila)₂, N(aril)-CO-N((C₁-C₆)-alquil)-arila, N(heterociclo)-CO-N((C₁-C₆)-alquil)-arila, N(aril)-CO-N-(arila)₂, N(heterociclo)-CO-N-(arila)₂, arila, O-(CH₂)_n-arila e O-(CH₂)_n-heterociclo, em que n pode ser de 0 a 6, em que o radical arila ou radical heterocíclico pode ser de mono a trissubstituído por F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-alquila, NH₂, NH(C₁-C₆)-alquila, N((C₁-C₆)-alquila)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alquila ou CONH₂.

O(s) composto(s) da fórmula (I) pode(m) ser também administrado(s) em combinação com outros ingredientes ativos.

A quantidade de um composto da fórmula I, necessária para se obter o efeito biológico desejado, depende de uma série de fatores como, por exemplo, o composto específico selecionado, o uso pretendido, o modo de administração e a condição clínica do paciente. A dose diária está incluída geralmente no intervalo de 0,3 mg a 100 mg (tipicamente de 3 mg a 50 mg) por dia por quilo de peso corporal, como, por exemplo 3-10 mg/kg/dia. Uma dose intravenosa pode, por exemplo, estar no intervalo de 0,3 mg a 1,0 mg/kg e pode ser adequadamente administrada sob a forma de uma infusão em uma vazão de 10 ng a 100 ng por quilo por minuto. Soluções de infusão adequadas para esses fins podem, por exemplo, conter de 0,1 ng a 10 mg, tipicamente de 1 ng a 10 mg, por mililitro. Doses únicas podem conter, por exemplo, de 1 mg a 10 g do ingrediente ativo. Ampolas para injetáveis podem, por conseguinte, conter, por exemplo, de 1 mg a 100 mg, e fórmulas de doses únicas, que podem ser administradas por via oral, por exemplo, comprimidos ou cápsulas, podem conter, por exemplo, de 1,0 a 1000 mg, tipica-

mente de 10 a 600 mg. Os compostos da fórmula I podem ser utilizados para terapia das condições supramencionadas sob a forma de os próprios compostos, embora estes estejam, de preferência, sob a forma de uma composição farmacêutica com um veículo aceitável. O veículo, evidentemente, terá de ser aceitável, no sentido de que seja compatível com os outros constituintes da composição e de que não acarrete danos à saúde do paciente. O veículo pode ser um sólido ou um líquido, ou ambos, e é de preferência formulado com o composto sob a forma de dose única como, por exemplo, um comprimido que poderá conter de 0,05 a 95% por peso do ingrediente ativo.

5

10 Outras substâncias farmacêuticamente ativas podem da mesma forma estar presentes, incluído outros compostos da fórmula I. As composições farmacêuticas da invenção podem ser produzidas por um dos processos farmacêuticos conhecidos, o qual consiste essencialmente na mistura dos constituintes com veículos e/ou excipientes farmacologicamente aceitáveis.

15 As composições farmacêuticas da invenção são aquelas próprias para administração oral, retal, tópica, perioral (por exemplo, sublingual) e parenteral (por exemplo, subcutânea, intramuscular, intradérmica ou intravenosa), embora o modo mais apropriado de administração dependa, em cada caso específico, da natureza e gravidade da condição a ser tratada e do tipo do composto da fórmula I utilizado em cada caso. Formulações revestidas e revestidas de liberação prolongada são também englobadas pelo escopo da invenção. É dada preferência a formulações resistentes a ácidos e a suco gástrico. Revestimentos adequados que resistem a suco gástrico

20

25 ftalato celulose e polímeros aniônicos do ácido metacrílico e metacrilato de metila.

Preparados farmacêuticos apropriados para administração oral podem ser em unidades separadas como, por exemplo, cápsulas, *cachêts*, goma em forma de losango ou em comprimidos, cada um destes contendo uma certa quantidade do composto da fórmula I; em pó ou grânulos; em solução ou suspensão em um líquido aquoso ou não aquoso; ou sob a forma

30

de emulsão óleo-água ou água-óleo. Estas composições podem, conforme

anteriormente mencionado, ser preparadas por qualquer processo farmacêutico apropriado que inclua uma etapa em que o ingrediente ativo e o veículo (o qual pode compreender um ou mais constituintes adicionais) sejam colocados em contato. De uma maneira geral, as composições são preparadas por mistura uniforme e homogênea do ingrediente ativo com um veículo líquido e/ou finalmente dividido em veículo sólido, após a qual o produto é moldado, se necessário. Por exemplo, um comprimido pode ser produzido dessa forma por compressão ou moldagem em pó ou grânulos do composto, opcionalmente com um ou mais constituintes adicionais. Comprimidos produzidos por compressão podem ser preparados sob forma livre circulante, por exemplo, um pó ou grânulos, opcionalmente misturados a um aglutinante, lubrificante, diluente inerte e/ou um (ou mais) tensoativos/dispersantes em uma máquina própria. Comprimidos moldados podem ser preparados pela moldagem do composto pulverizado, umedecido com um diluente líquido inerte em uma máquina própria.

Composições farmacêuticas próprias pra administração perioral (sublingual) incluem gomas em forma de losango contendo um composto da fórmula I com uma sacarose de sabor de costume e goma arábica ou tragacanta, e pastilhas que incluem o composto em uma base inerte como, por exemplo, gelatina e glicerol ou sacarose e goma arábica.

Composições farmacêuticas próprias para administração parenteral incluem preparados aquosos de preferência estéreis de um composto da fórmula I, os quais são de preferência isotônicos com o sangue do receptor pretendido. Estes preparados são de preferência administrados por via intravenosa, embora a administração possa ser também por via subcutânea, intramuscular ou intradérmica sob a forma de injeção. Estes preparados podem ser produzidos de preferência pela mistura do composto com água e tornando a solução obtida estéril e isotônica com o sangue. Composições injetáveis de acordo com a invenção contêm geralmente de 0,1 a 5% em peso do composto ativo.

Composições farmacêuticas próprias para administração retal são de preferência preparadas na forma de supositórios de dose única. Es-

tes podem ser preparados pela mistura de um composto da fórmula I com um ou mais veículos sólidos convencionais como, por exemplo, manteiga de cacau e pela moldagem da mistura resultante.

5 Composições farmacêuticas próprias para aplicação tópica sobre a pele são de preferência na forma de uma pomada, creme, loção, pasta, spray, aerossol ou óleo. Os veículos que podem ser utilizados incluem gelatina de petróleo, lanolina, polietileno glicóis, álcoois e combinações de dois mais destas substâncias. O ingrediente ativo está geralmente presente em uma concentração de 0,1 a 15% por peso da composição, de preferência
10 de 0,5 a 2%.

A administração transcutânea também é possível. Composições farmacêuticas próprias para aplicações transcutâneas podem ser na forma de emplastos de uso único, adequados para contato próximo prolongado com a epiderme do paciente. Estes emplastos contêm adequadamente o
15 ingrediente ativo em uma solução aquosa tamponada opcional, dissolvida e/ou dispersa em um adesivo ou dispersa em um polímero. Uma concentração adequada do ingrediente ativo é de aproximadamente 1% a 35%, de preferência de aproximadamente 3% a 15%. Um meio particular de liberação do ingrediente ativo pode ser por transporte elétrico ou iontoforese, conforme
20 descrito, por exemplo, em *Pharmaceutical Research*, 2(6): 318 (1986).

Os compostos da fórmula I podem ser administrados isoladamente ou então em combinação com outros ingredientes ativos. Outros ingredientes ativos que podem ser utilizados em produtos combinados são os que se seguem:

25 Todos os antidiabéticos, mencionados no *Rote Liste* 2001, capítulo 12. Eles podem ser combinados com os compostos da invenção da fórmula I, particularmente para melhora sinérgica de ação. A combinação de ingredientes ativos pode ser administrada pela administração isolada dos ingredientes ativos para o paciente ou na forma de produtos combinados em
30 que há presente uma diversidade de ingredientes ativos em uma única preparação farmacêutica. A maioria dos ingredientes ativos listados abaixo consta do Dicionário da USP de USAN e de Denominações Internacionais

de Fármacos, Farmacopéia Norte-Americana, Rockville 2001.

Os antidiabéticos incluem insulina e derivados da insulina como, por exemplo, Lantus® (consultar www.lantus.com) ou Apidra®, insulinas de ação rápida (vide US 6.221.633), derivados da GLP-1, como, por exemplo, aqueles descritos na WO 98/08871 da Novo Nordisk A/S, e ingredientes ativos hipoglicêmicos, oralmente ativos.

Os ingredientes ativos hipoglicêmicos oralmente ativos incluem, de preferência, sulfoniluréias, biguanidas, meglitinidas, oxadiazolidinadionas, tiazolidinadionas, inibidores de glicosidase, antagonistas de glucagon, agonistas de GLP-1, facilitadores do canal de potássio como, por exemplo, aqueles descritos nas WO97/26265 e WO 99/03861 da Novo Nordisk A/S, sensibilizadores de insulina, inibidores de enzimas hepáticas envolvidas na estimulação da gliconeogênese e/ou glicogenólise, moduladores de captação de glicose, compostos que alterem o metabolismo lipídico como, por exemplo, ingredientes ativos antihiperlipidêmicos, compostos que reduzam a captação de alimentos, agonistas de PPAR e PXR e ingredientes ativos que atuem no canal de potássio dependente de ATP das células beta (PPAR = receptor ativado por proliferadores de peroxissoma, PXR = receptor pregnano X, ATP = adenosina trifosfato).

Em uma modalidade da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com um inibidor da redutase da HMG-CoA, como a simvastatina, fluvastatina, pravastatina, lovastatina, atorvastatina, cerivastatina, rosuvastatina (HMG-CoA = 3-hidróxi-3-metilglutaril coenzima A).

Em uma incorporação da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com um inibidor de absorção do colesterol como, por exemplo, ezetimiba, tiquesida, pamaquesida, ou com um composto conforme descrito no PCT/EP 2004/00269, WO 2004/000804, WO 2004/000803, WO 2004/000805, EP 0114531, US 6.498.156.

Em uma modalidade da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com um agonista gama do PPAR como, por exemplo, rosiglitazona, pioglitazona, JTT-501, GI 262570.

Em uma incorporação da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com um agonista alfa do PPAR como, por exemplo, GW 9578, GW 7647.

5 Em uma incorporação da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com uma mistura de agonistas alfa/gama do PPAR como, por exemplo, GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, ou conforme descrito em WO 00/64888, WO 00/64876, DE10142734.4.

10 Em uma modalidade da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com um fibrato como, por exemplo, fenofibrato, clofibrato, bezafibrato.

Em uma modalidade da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com inibidor da MTP como, por exemplo, implitapida, BMS-201038, R-103757 (MTP = proteína microsomal transportadora de triglicérides).

15 Em uma modalidade da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com inibidor de absorção de ácido biliar (vide, por exemplo, US 6.245.744 ou US 6.221.897) como, por exemplo, HMR 1741.

20 Em uma modalidade da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com um inibidor da CETP como, por exemplo, JTT-705 (CETP = proteína de transferência de colesterol éster).

Em uma modalidade da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com um absorvente polimérico de ácido biliar como, por exemplo, colestiramina, colesevelam.

25 Em uma modalidade da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com indutor do receptor de LDL (Consultar US 6.342.512), por exemplo HMR1171, HMR1586 (LDL = lipídios de baixa densidade).

30 Em uma modalidade da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com um inibidor da ACAT, por exemplo, avasimiba (ACAT = acil coenzima A: colesterol acil transferase).

Em uma modalidade da invenção, os compostos da fórmula I

são administrados em combinação com um antioxidante, por exemplo, OPC-14117.

5 Em uma modalidade da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com um inibidor da lipase de lipoproteínas, por exemplo, NO-1886.

Em uma modalidade da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com um inibidor da ATP-citrato liase, por exemplo, SB-204990.

10 Em uma modalidade da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com um inibidor da esqualeno sintetase, por exemplo, BMS-188494.

Em uma modalidade da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com um antagonista da lipoproteína(a), por exemplo, CI-1027 ou ácido nicotínico.

15 Em uma modalidade da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com um inibidor de lipase, por exemplo, orlistat.

Em uma modalidade da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com insulina.

20 Em uma modalidade, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com uma sulfoniluréia como, por exemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizida ou glimepirida.

Em uma modalidade, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com uma biguanida como, por exemplo, metformina.

25 Em ainda uma outra modalidade, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com uma meglitinida como, por exemplo, repaglinida.

30 Em uma modalidade, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com uma tiazolidinediona como, por exemplo, troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona ou os compostos descritos em WO 97/41097 da Fundação de Pesquisa do Dr. Reddy, principalmente, 5-[[4-[(3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-2-quinazolinilmetóxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidinadio-

na.

Em uma modalidade, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com um inibidor da α -glicosidase como, por exemplo, miglitol ou acarbose.

5 Em uma modalidade, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com agonistas da adenosina A1 como, por exemplo, aqueles que estão descritos em WO 2004/003002.

Em uma modalidade, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com um ingrediente ativo que atua sobre o canal de potássio ATP-dependente das células beta como, por exemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizida, glimepirida ou repaglinida.

10

Em uma modalidade, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com mais de um dos compostos supramencionados como, por exemplo, em combinação com uma sulfoniluréia e metformina, uma sulfoniluréia e acarbose, repaglinida e metformina, insulina e uma sulfoniluréia, insulina e metformina, insulina e troglitazona, insulina e lovastatina, etc.

15

Em uma modalidade ainda, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com moduladores de CART (vide, "*Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice*" Asakawa, A, et al., M.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), Antagonistas de NPY (NPY = neuropeptídeo Y), por exemplo, ácido naftaleno-1-sulfônico {4-[(4-aminoquinazolin-2-ilamino)metil]ciclohexilmetil}amido cloridrato (CGP 71683A)), agonistas de MC4 (MC4 = receptor de melanocortina 4, por exemplo, ácido 1-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico [2-(3a-benzil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxo-etil]amida; (WO 01/91752)), antagonistas de orexina (por exemplo, 1-(2-metilbenzoxazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-iluréia; cloridrato (SB-334867-A)), agonistas do H3 (H3 = receptor de histamina, por exemplo, sal do ácido 3-ciclohexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahidroimidazol[4,5-c]piridin-5-il)propan-1-ona oxálico (WO00/63208)); antagonistas do TNF (TNF = fator de necrose tumoral), antagonistas do CRF

20

25

30

(CRF = fator de liberação de corticotrofina, por exemplo, [2-metil-9-(2,4,6-trimetilfenil)-9H-1,3,9-triazafluoren-4-il]diprôpilamina (WO 00/66585)), antagonistas da CRF BP (CRF BP = proteína de ligação do fator de liberação de corticotrofina, por exemplo, urocortina), agonistas da urocortina, agonistas de $\beta 3$ (por exemplo, cloridrato de 1-(4-cloro-3-metanossulfonilmetilfenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-ilóxi)etilamino]etanol (WO 01/83451)), antagonistas do receptor CB1 (receptor 1 canabinóide) (por exemplo, rimonabante ou os ingredientes ativos especificados em WO 02/28346), agonistas do MSH (hormônio melanócito-estimulante), agonistas da CCK-A (CCK-A = colecistoquinina-A) (por exemplo, sal de ácido trifluoracético de ácido {2-[4-(4-cloro-2,5-dimetóxiifenil)-5-(2-ciclohexiletil)tiazol-2-ilcarbamoil]-5,7-dimetilindol-1-il} acético (WO 99/15525)), inibidores de recaptação de serotonina (por exemplo, dexfenfluramina), mistura de compostos serotoninérgicos e noradrenérgicos (por exemplo, WO 00/71549), agonistas de 5HT (serotonina miméticos), por exemplo, sal do ácido 1-(3-etilbenzofuran-7-il)piperazina oxálico (WO 01/09111), agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormônio de crescimento (por exemplo, hormônio de crescimento humano), compostos liberadores de hormônio de crescimento (ácido 6-benzilóxi-1-(2-diisopropilaminoetil-carbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico terc-butil éster (WO 01/85695)), agonistas de TRH (TRH = hormônio de liberação de TSH; TSH = hormônio tireóide-estimulante; tirotrófina), vide, por exemplo, EP 0 462 884, moduladores de desacoplamento de proteína 2 ou 3, agonistas de leptina (vide, por exemplo, Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaia-Arena, Marina; Grasso, Patricia. *Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881), agonistas de DA (DA = autorreceptor da dopamina, por exemplo bromocriptina, doprexina), inibidores de lipase/amilase (por exemplo, WO 00/40569), moduladores de PPAR (por exemplo, WO 00/78312), moduladores de RXR (RXR = receptor retinóide X) ou agonistas de TR- β .

30 Em uma modalidade da invenção, o outro ingrediente ativo é leptina; consultar, por exemplo, "*Perspectives in the therapeutic use of leptin*", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opi-

nion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622.

Em uma modalidade, o outro ingrediente ativo é dexanfetamina ou anfetamina.

5 Em uma modalidade, o outro ingrediente ativo é fenfluramina ou dexfenfluramina.

Em ainda uma outra modalidade, o outro ingrediente ativo é sibutramina.

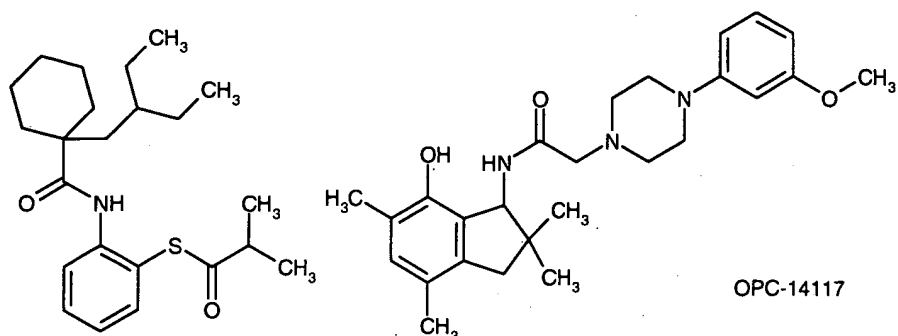
Em uma modalidade, o outro ingrediente ativo é orlistat.

10 Em uma modalidade, o outro ingrediente ativo é mazindol ou fentermina.

Em outra modalidade, o outro ingrediente ativo é rimonabant.

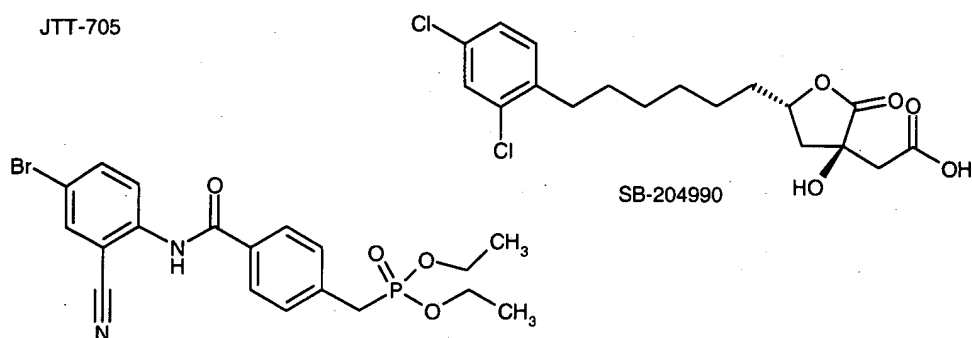
Em uma modalidade, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com materiais fibrosos dietéticos, de preferência materiais fibrosos dietéticos insolúveis (vide, por exemplo, Carob/Caromax[®] (Zunft
15 H J; *et al.*, *Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY* (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.); Caromax é um produto contendo alfarroba fornecido pela Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main)). A
20 combinação com Caromax[®] é possível em um preparado ou por administração separada de compostos da fórmula I e Caromax[®]. Caromax[®] pode ser administrada também na forma de gêneros alimentícios como, por exemplo, em produtos de padaria ou barras de muesli.

25 Será apreciado que qualquer combinação adequada dos compostos, de acordo com a invenção, com um ou mais dos compostos supra-mencionados, além de, opcionalmente, uma ou mais substâncias farmacologicamente ativas, seja considerada coberta pelo escopo de proteção da presente invenção.



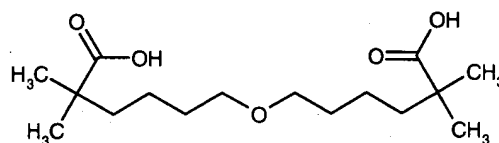
JTT-705

OPC-14117

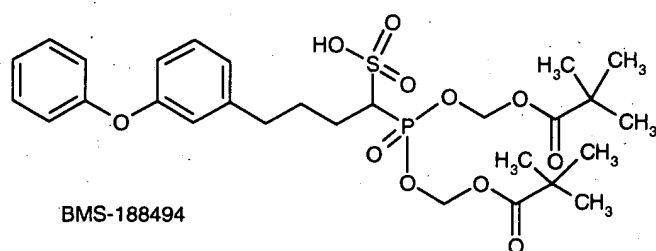


SB-204990

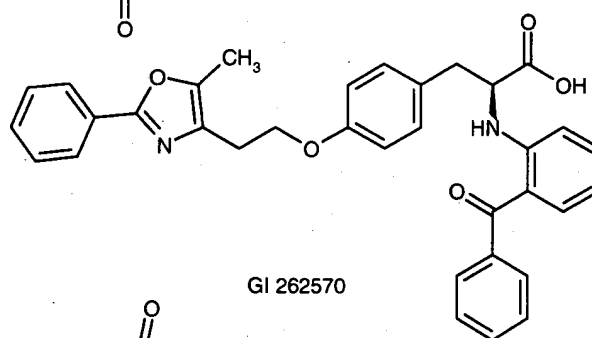
NO-1886



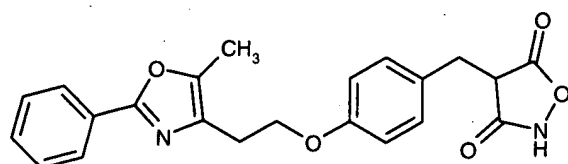
CI-1027



BMS-188494



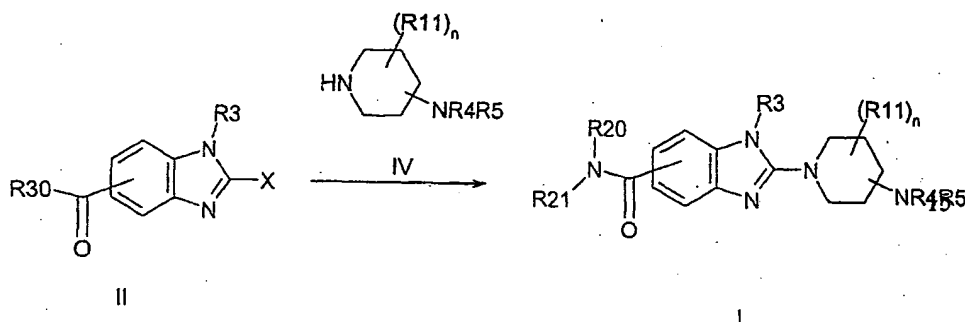
GI 262570



JTT-501

Os compostos da fórmula I podem ser preparados pela reação de materiais iniciais adequados da fórmula II, em que X é um grupo como, por exemplo, cloro, bromo, iodo, sulfonilóxido, sulfínica ou sulfoxila, retirado

da fórmula e o R30 é um éster ou um amido, com um composto da fórmula IV, opcionalmente na presença de bases adequadas e em solventes adequados.



Nos casos em que os radicais R4 e R5 representam simultaneamente hidrogênio, poderá ser apropriado utilizar o radical IV em uma forma em que a função do nitrogênio esteja protegida e, em seguida, efetuar o desligamento do grupo protetor ao ser concluída a reação com a fórmula II. Estes grupos protetores e os processos para sua introdução e desligamento são conhecidos (vide: Theodora W. Greene e Peter G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Edição, John Wiley & Sons, Inc., Nova York, 1999).

Os compostos halogênios da fórmula II podem ser obtidos por processos conhecidos como, por exemplo, pela halogenização do H, radical hidroxila ou tiol do composto correspondente (fórmula II, X = H, OH ou SH). Agentes próprios para a halogenização podem ser, à guisa de exemplo, cloro e bromo, N-bromosuccinimida, pentacloreto de fósforo ou oxicloreto de fósforo.

A síntese de compostos da fórmula II é descrita na literatura. Eles podem ser preparados, por exemplo, pela condensação de derivados diaminobenzeno substituídos com aldeídos na presença de um agente oxidante (por exemplo, oxigênio atmosférico, oxigênio, iodo, oxona, quinonas, peróxidos, etc.) ou, alternativamente com ácidos carboxílicos, nitrilas ou amíds, na ausência ou presença de um catalizador.

As aminas IV podem ser sintetizadas por processos conhecidos da literatura.

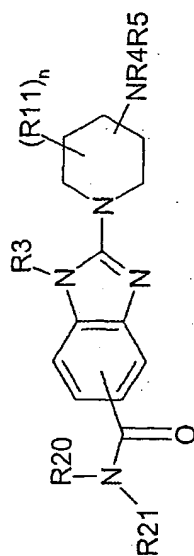
Alguns derivados da fórmula IV como, por exemplo, piperidin-3-

ilaminas podem ser encontrados comercialmente.

Os ésteres ou amidas de CO-R30 podem ser convertidos para amidas de CO-NR20R21 por processos conhecidos da literatura.

Os exemplos tabulados listados abaixo servem para ilustrar a
5 invenção, porém sem a restringi-la.

Tabela 1:



Ex.	A No.	Sítio de ligação C=O-NR20R21	R20	R21	R3	NR4R5	n	R11
1	A003394933A	6	H	4-Cl-Benzila-	4-F-Benzila	3-R-NH ₂ x HCl	0	-
2	A003394934A	6	H	3-CF ₃ -Benzila-	4-F-Benzila	3-R-NH ₂ x HCl	0	-
3	A003394935A	6	H	2-Cl-Benzila-	4-F-Benzila	3-R-NH ₂ x HCl	0	-
4	A003394936A	6	H	Ciclohexila-	4-F-Benzila	3-R-NH ₂ x HCl	0	-
5	A003394937A	6	H	3-Piridila-CH ₂ -	4-F-Benzila	3-R-NH ₂ x HCl	0	-
6	A003395756A	5	H	4-Cl-Benzila-	4-F-Benzila	3-R-NH ₂ x HCl	0	-
7	A003395757A	5	H	2-Cl-Benzila-	4-F-Benzila	3-R-NH ₂ x HCl	0	-
8	A003395758A	5	H	3-Piridil-(CH ₂) ₂ -	4-F-Benzila	3-R-NH ₂ x HCl	0	-
9	A003395760A	5	H	3-Cl-Benzila-	4-F-Benzila	3-R-NH ₂ x HCl	0	-
10	A003401196A	6	H	Ciclopentila-	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	3-R-NH ₂ x HCl	0	-
11	A003401273A	6	H	4-F-Fenila-	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	3-R-NH ₂ x HCl	0	-
12	A003401848A	6	H	4-F-Fenila-	4-F-Benzila	3-R-NH ₂ x HCl	0	-

Os compostos da fórmula I apresentam efeitos favoráveis sobre o metabolismo de lipídios e de carboidratos; particularmente, eles reduzem o nível de glicose no sangue, sendo apropriados para o tratamento de diabetes tipo II, de resistência à insulina, de dislipidemias e de síndrome metabólica/síndrome X. Ademais, os compostos são apropriados para o tratamento e profilaxia de manifestações arterioescleróticas. Os compostos podem ser utilizados isoladamente ou em combinação com outros ingredientes ativos que reduzam o nível de glicose no sangue. Os compostos atuam como inibidores da DPP IV (dipeptidil peptidase IV), além de serem apropriados para o tratamento de distúrbios de percepção e para outras indicações psiquiátricas como, por exemplo, depressões, estados de ansiedade, neuroses de ansiedade, esquizofrenia, e para o tratamento de distúrbios associados ao ritmo circadiano, para redução de peso em mamíferos, para o tratamento de distúrbios imunológicos e para o tratamento de uso abusivo de fármacos.

Eles são adicionalmente apropriados para o tratamento de câncer, de artrite, osteoartrite, osteoporose, distúrbios do sono, apnéia do sono, distúrbios sexuais masculinos e femininos, inflamações, acne, pigmentação da pele, distúrbios do metabolismo de esteróides, doenças de pele, psoríase, micoses, distúrbios neurovegetativos, esclerose múltipla e doença de Alzheimer.

A eficácia dos compostos foi testada da forma como segue:

Determinação da atividade da DPP-IV:

Material:

DPP-IV obtida de rins porcinos (Sigma, Munich)

H-Ala-Pro-AFC (Bachem, Weil am Rhein)

Condições do teste:

DPP-IV (1 mU/ml, concentração final)

H-Ala-Pro-AFC (15 μ m de concentração final)

em Tris/HCl (40 mM, pH 7,4), volume total de 0,2 ml

A reação foi realizada em temperatura ambiente por períodos de tempo diferentes (tipicamente 10 minutos) e interrompida no final da reação pelo acréscimo de 20 μ l de $ZnCl_2$ (1 M). A conversão de H-Ala-Pro-AFC foi

determinada pela técnica fluorimétrica, medindo-se a emissão em 535 nm em excitação a 405 nm. No caso de adição de inibidores, o volume acrescentado de tampão foi ajustado de forma que fosse mantido um volume total da mistura em teste de 200 μ l.

- 5 Os valores de IC_{50} , para inibidores, foram determinados pela variação das concentrações do inibidor na concentração especificada do substrato de 15 μ M. Os valores de K_i e K_m foram determinados pela variação correspondente de concentração de substrato e de inibidor, conforme descrita (Dixon, M. e Webb, E.C. (1979) *Enzymes*, terceira edição, pág. 47-206, Academic Press). Os valores para K_m , IC_{50} e K_i foram calculados utilizando um pacote de software, disponível comercialmente (Leatherbarrow, R.J. (1992) GraFit Versão 3.0, Erithacus Software Ltd. Staines, Reino Unido).

Tabela 2: Atividade biológica dos exemplos:

Exemplo	IC_{50} [μ M]
2	1,0
5	2,5
6	4,3
11	1,8

- 15 Pode ser observado a partir da tabela que os compostos da fórmula I inibem a atividade da DPP-IV (dipeptidil peptidase IV) e são, dessa forma, muito adequados para a redução do nível de glicose no sangue. O preparo de alguns exemplos de trabalho será descrito detalhadamente abaixo; os outros compostos da fórmula I foram obtidos de modo análogo:

Exemplo 1

- 20 Cloridrato de N-(4-Clorobenzil)-R-2-(3-aminopiperidin-1-il)-1-(4-fluorbenzil)-1H-benzimidazol-6-carboxamida

a) 2-hidróxi-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metila

- 25 A solução contendo 5,9 g de carbonildiimidazol em 10 ml de N-metilpirrolidona é acrescentada, gota a gota, à solução contendo 5 g de 3,4-diaminobenzoato de metila em 10 ml de N-metilpirrolidona, e a mistura é aquecida até 100°C por 2 horas. Após o resfriamento para 60°C, 5 ml de metanol foram acrescentados, gota a gota, e, em seguida, a mistura foi agitada em temperatura ambiente com 150 ml de água e o precipitado foi filtrado,

sendo retirado por sucção, lavado com isopropanol e ressecado sob pressão negativa.

Rendimento: 4,0 g ponto de fusão: 312 °C

b) 2-cloro-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metila

5 3,9 g de 2-hidróxi-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metila e 50 ml de oxicloreto de fósforo são misturados sob agitação a 100°C por 6 horas. A pasta fluida espessa resultante é, após resfriamento, agitada cautelosamente em 500 ml de água gelada, lavada com água e ressecada sob pressão negativa.

10 Rendimento: 4,3 g ponto de fusão: 276 °C

c) Mistura de 2-cloro-1-(4-fluorbenzil)-1H-benzimidazol-6-carboxilato de metila e 2-cloro-1-(4-fluorbenzil)-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metila

15 4,3 g de 2-cloro-1H-benzimidazol-6-carboxilato de metila são dissolvidos em 15 ml de N-metilpirrolidona, misturados a 4,2 g de potassa e agitados em temperatura ambiente por 60 minutos. 4,86 g de brometo de 4-fluorbenzila são adicionadas em seguida e a mistura é agitada a 70 °C por 4 horas, resfriada e agitada com 50 ml de água e 10 ml de ácido glacial acético. O sólido é filtrado, sendo retirado por sucção e ressecado sob pressão
20 negativa.

Rendimento: 4,0 g ponto de fusão: resina

d) Mistura de R-2-(3-terc-butoxicarbonilaminopiperidin-1-il)-1-(4-fluorbenzil)-1H-benzimidazol-6-carboxilato de metila e 2-(3-terc-butoxicarbonilaminopiperidin-1-il)-1-(4-fluorbenzil)-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metila
25 tila

A mistura de 2-cloro-1-(4-fluorbenzil)-1H-benzimidazol-6-carboxilato de metila e 2-cloro-1-(4-fluorbenzil)-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metila (no total, 2 g), 15 ml de N-metilpirrolidona, 3 ml de trietilamina e 2,5 g de carbamato de terc-butil R-piperidin-3-ila é aquecida até 100°C por 6 ho-
30 ras. Após ter sido permitido que resfriasse, a mistura é acrescentada e misturada com 50 ml de água e é agitada. O líquido é retirado por decantação do precipitado semi-sólido, o qual é reconstituído em 5 ml de metanol, sendo

submetido à nova precipitação com 30 ml de água e agitado. O sólido é filtrado, sendo retirado por sucção e ressecado sob pressão negativa.

Rendimento: 2,1 g ponto de fusão: resina

5 e) ácido R-2-(3-terc-Butoxicarbonilaminopiperidin-1-il)-1-(4-fluorbenzil)-1H-benzimidazol-6-carboxílico

A mistura de, no total, 2 g de R-2-(3-terc-butoxicarbonilaminopiperidin-1-il)-1-(4-fluorbenzil)-1H-benzimidazol-6-carboxilato e R-2-(3-terc-butoxicarbonilaminopiperidin-1-il)-1-(4-fluorbenzil)-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metila na mistura do solvente composta por 10 ml de metanol, 20 ml de água e 10 ml de tetrahidrofurano é acrescentada e misturada com 500 mg de hidróxido de lítio e agitada em temperatura ambiente por 24 horas. Após o acréscimo de 2 ml de ácido acético glacial, as frações voláteis foram removidas sob pressão negativa, o resíduo foi agitado com água e o sólido foi filtrado, sendo retirado por sucção e, em seguida, separado pela técnica de cromatografia em coluna (sílica-gel, eluente: cloreto de metileno:isopropanol = 94:6), sendo o 5-isômero o primeiro produto eluído.

Rendimento: 980 mg ponto de fusão: resina

20 f) R-{1-[6-(4-clorobenzilcarbamoil)-1-(4-fluorbenzil)-1H-benzimidazol-2-il]-piperidin-3-il}carbamato de terc-butila (F-34529-074)

A solução, contendo 50 mg do ácido de R-2-(3-terc-butoxicarbonilaminopiperidin-1-il)-1-(4-fluorbenzil)-1H-benzimidazol-6-carboxílico em 1,5 ml de dimetil formamida, foi misturada sucessivamente com 40,6 mg de HATU, 18 µl de trietilamina e 14 µl de 4-clorobenzilamina, e agitada em temperatura ambiente por uma noite. A mistura foi em seguida diluída com 5 ml de água e o precipitado foi filtrado, sendo retirado por sucção e ressecado sob pressão negativa.

Rendimento: 30 mg ponto de fusão: resina

30 g) Cloridrato de N-(4-Clorobenzil)-R-2-(3-aminopiperidin-1-il)-1-(4-fluorbenzil)-1H-benzimidazol-6-carboxamida (F-34529-083)

A solução contendo 63 mg de R-{1-[6-(4-clorobenzilcarbamoil)-1-(4-fluorbenzil)-1H-benzimidazol-2-il]-piperidin-3-il}carbamato de terc-butila em 1 ml de acetato de etila é misturada com 0,2 de uma solução de HCl sa-

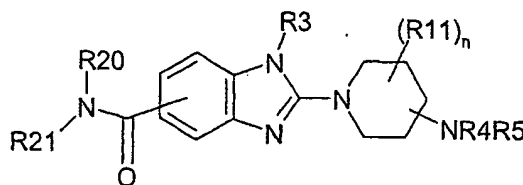
turada em acetato etila e deixada em repouso em temperatura ambiente por uma noite. As frações voláteis foram removidas em um evaporador rotativo e o resíduo foi dissolvido em um pouco de cloreto de metileno e precipitado com diisopropil éter. O sólido foi filtrado, sendo retirado por sucção e ressecado a 40°C sob pressão negativa.

Rendimento: 15 mg

ponto de fusão: 197,1 °C

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula I



em que

R20 representa H, (C₁-C₃)-alquila, em que (C₁-C₃)-alquila é mono ou polissubstituída por CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-alquila, O-(C₁-C₆)-alquila ou S-(C₁-C₆)-alquila;

(C₄-C₆)-alquila, em que (C₄-C₆)-alquila é mono ou polissubstituída por F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, CF₃, (C₁-C₆)-alquila, O-(C₁-C₆)-alquila ou S-(C₁-C₆)-alquila;

(C₇-C₁₀)-alquila, (C₃-C₁₀)-cicloalquila, (C₂-C₁₀)-alquenila, (C₂-C₁₀)-alquinila, (C₆-C₁₀)-arila, heterociclila, (C₁-C₆)-alquilen-(C₆-C₁₀)-arila, em que (C₁-C₆)-alquilen-(C₆-C₁₀)-arila (C₁-C₆)-alquilen-(C₆-C₁₀)-heterociclila ou S(O)₂-arila, em que os radicais alquila, cicloalquila, alquenila, alquinila, alquilenila, arila e heterociclila podem ser mono ou polissubstituídos por F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, CF₃, (C₁-C₆)-alquila, O-(C₁-C₆)-alquila ou S-(C₁-C₆)-alquila;

R21 representa (C₁-C₃)-alquila, em que (C₁-C₃)-alquila é mono ou polissubstituída por CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-alquila, O-(C₁-C₆)-alquila ou S-(C₁-C₆)-alquila;

(C₄-C₆)-alquila, em que (C₄-C₆)-alquila é mono ou polissubstituída por F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, CF₃, (C₁-C₆)-alquila, O-(C₁-C₆)-alquila ou S-(C₁-C₆)-alquila;

(C₇-C₁₀)-alquila, (C₃-C₁₀)-cicloalquila, (C₂-C₁₀)-alquenila, (C₂-C₁₀)-alquinila, (C₆-C₁₀)-arila, heterociclila, (C₁-C₆)-alquilen-(C₆-C₁₀)-arila, em que (C₁-C₆)-alquilen-(C₆-C₁₀)-arila (C₁-C₆)-alquilen-(C₆-C₁₀)-heterociclila ou S(O)₂-arila, em que os radicais alquila, cicloalquila, alquenila, alquinila, alquilen, arila e heterociclila podem ser mono ou polissubstituídos por F, Cl, Br,

I, CN, NO₂, SH, OH, CF₃, (C₁-C₆)-alquila, O-(C₁-C₆)-alquila ou S-(C₁-C₆)-alquila;

excluindo as definições de fenila não substituída e benzila não substituída do radical R21;

5 R3 representa (C₁-C₆)-alquila, (C₃-C₇)-cicloalquila, (C₃-C₇)-cicloalquil-(C₁-C₃)-alquila, fenila, piridila, em que os radicais alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, fenila e piridila são mono ou polissubstituídos por CN, NO₂, -CF₃, -OCF₃, OR12, NR7R8, NR7CONR7R8, COR7, OCOR7, OCOOR7, COOR7, CONR7R8 ou OCONR7R8;

10 (C₂-C₁₀)-alquenila, (C₂-C₁₀)-alquinila, (C₆-C₁₀)-arila, heterociclila ou (C₁-C₆)-alquilen-(C₆-C₁₀)-arila, em que os radicais alquenila, alquinil, arila, heterociclila e alquilenoarila podem ser mono ou polissubstituídos por F, Cl, Br, I, CN, NO₂, OH, (C₁-C₆)-alquila, -CF₃, -OCF₃, OR7, NR7R8, NR7CONR7R8, COR7, OCOR7, OCOOR7, COOR7, CONR7R8 ou OCONR7R8;

15 excluindo as definições de fenila não substituída e piridila não substituída, e além daquelas de fenila e piridila, cada uma, substituída por F, Cl, Br, I, OH ou (C₁-C₆)-alquila, do radical R3;

R7 e R8 representam independentemente H, (C₁-C₆)-alquila, -CF₃, (C₃-C₁₀)-cicloalquila, (C₆-C₁₀)-arila, heterociclila, (C₁-C₆)-alquilen-

20 CONR9R10, CONR9R10, (C₁-C₆)-alquilen-COOR9, COOR9, COR9, (C₁-C₆)-alquilen-COR9, (C₁-C₆)-alquilen-OR9, (C₁-C₆)-alquilen-NR9R10, (C₁-C₆)-alquilen-SR9, (C₁-C₆)-alquilen-S(O)R9, (C₁-C₆)-alquilen-S(O)₂R9, S(O)R9, S(O)₂R9, (C₁-C₄)-alquilen-(C₆-C₁₀)-arila ou (C₁-C₄)-alquilen-heterociclila;

25 R9 e R10 representam independentemente H, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-alquilen-(C₆-C₁₀)-arila, -(C₆-C₁₀)-arila, heterociclila ou (C₁-C₆)-alquilen-heterociclila;

R12 representa (C₁-C₆)-alquila, -CF₃, (C₃-C₁₀)-cicloalquila, (C₆-C₁₀)-arila, heterociclila, (C₁-C₆)-alquilen-CONR9R10, CONR9R10, (C₁-C₆)-alquilen-

30 COOR9, COOR9, COR9, (C₁-C₆)-alquilen-COR9, (C₁-C₆)-alquilen-OR9, (C₁-C₆)-alquilen-NR9R10, (C₁-C₆)-alquilen-SR9, (C₁-C₆)-alquilen-S(O)R9, (C₁-C₆)-alquilen-S(O)₂R9, S(O)R9, S(O)₂R9, (C₂-C₄)-

alquilen-(C₆-C₁₀)-arila ou (C₁-C₄)-alquilen-heterociclila;

R4 e R5 representam independentemente H, (C₁-C₆)-alquila ou (C₃-C₈)-cicloalquila, em que (C₁-C₆)-alquila ou (C₃-C₈)-cicloalquila podem ser substituídas por F, Cl, Br, I, CN, arila, heterociclila, NH₂, NH(C₁-C₆)-alquila,
 5 N((C₁-C₆)-alquila)₂, OH, O(C₁-C₆)-alquila, arila, heteroarila, S(C₁-C₆)-alquila, S(O)(C₁-C₆)-alquila ou S(O)₂(C₁-C₆)-alquila, em que estes grupos alquila podem, por seu turno, ser substituídos por F, Cl, Br ou I;

R11 representa H, F, Cl, Br, I, (C₁-C₆)-alquila, (C₃-C₈)-cicloalquila, NH₂, NH(C₁-C₆)-alquila, NH(C₃-C₇)-cicloalquila, N((C₁-C₆)-alquila)₂ ou
 10 O-(C₁-C₆)-alquila, em que os grupos alquila podem ser mono ou polissubstituídos por F, Cl, Br ou I;

n representa 0, 1 ou 2;

e sais fisiologicamente compatíveis dos mesmos.

2. Composto da fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, em
 15 que

R20 representa H;

R21 representa (C₃-C₁₀)-cicloalquila, (C₁-C₆)-alquilen-(C₆-C₁₀)-arila, fenila, (C₁-C₆)-alquilen-(C₆-C₁₀)-piridila, em que os radicais cicloalquila, arila e piridila podem ser mono ou polissubstituídos por F, Cl, Br, I, CN,
 20 NO₂, SH, OH, CF₃, (C₁-C₆)-alquila, O-(C₁-C₆)-alquila ou S-(C₁-C₆)-alquila;

excluindo as definições de fenila não substituída e benzila não substituída do radical R21;

R3 representa (C₁-C₆)-alquila, (C₃-C₇)-cicloalquila, (C₃-C₇)-cicloalquila-(C₁-C₃)-alquila, fenila, piridila, em que os radicais alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, fenila e piridila são mono ou polissubstituídos por
 25 CN, NO₂, -CF₃, -OCF₃, OR₁₂, NR₇R₈, NR₇CONR₇R₈, COR₇, OCOR₇, OCOOR₇, COOR₇, CONR₇R₈ ou OCONR₇R₈;

(C₂-C₁₀)-alquenila, (C₂-C₁₀)-alquinila, (C₆-C₁₀)-arila, heterociclila ou (C₁-C₆)-alquilen-(C₆-C₁₀)-arila, em que os radicais alquenila, alquinila,
 30 arila, heterociclila e alquilenoarila podem ser mono ou polissubstituídos por F, Cl, Br, I, CN, NO₂, OH, (C₁-C₆)-alquila, -CF₃, -OCF₃, OR₇, NR₇R₈, NR₇CONR₇R₈, COR₇, OCOR₇, OCOOR₇, COOR₇, CONR₇R₈ ou OCONR₇R₈;

excluindo as definições de fenila não substituída e piridila não substituída, além daquelas de fenila e piridila, cada uma, substituída por F, Cl, Br, I, OH ou (C₁-C₆)-alquila, do radical R₃;

R₇ e R₈ representam cada um independentemente H, (C₁-C₆)-alquila, -CF₃, (C₃-C₁₀)-cicloalquila, (C₆-C₁₀)-arila, heterociclila, (C₁-C₆)-alquileno-CONR₉R₁₀, CONR₉R₁₀, (C₁-C₆)-alquileno-COOR₉, COOR₉, COR₉, (C₁-C₆)-alquileno-COR₉, (C₁-C₆)-alquileno-OR₉, (C₁-C₆)-alquileno-NR₉R₁₀, (C₁-C₆)-alquileno-SR₉, (C₁-C₆)-alquileno-S(O)R₉, (C₁-C₆)-alquileno-S(O)₂R₉, S(O)R₉, S(O)₂R₉, (C₁-C₄)-alquileno-(C₆-C₁₀)-arila ou (C₁-C₄)-alquileno-heterociclila;

R₉ e R₁₀ representam independentemente H, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-alquileno-(C₆-C₁₀)-arila, -(C₆-C₁₀)-arila, heterociclila ou (C₁-C₆)-alquileno-heterociclila;

R₁₂ representa (C₁-C₆)-alquila, -CF₃, (C₃-C₁₀)-cicloalquila, (C₆-C₁₀)-arila, heterociclila, (C₁-C₆)-alquileno-CONR₉R₁₀, CONR₉R₁₀, (C₁-C₆)-alquileno-COOR₉, COOR₉, COR₉, (C₁-C₆)-alquileno-COR₉, (C₁-C₆)-alquileno-OR₉, (C₁-C₆)-alquileno-NR₉R₁₀, (C₁-C₆)-alquileno-SR₉, (C₁-C₆)-alquileno-S(O)R₉, (C₁-C₆)-alquileno-S(O)₂R₉, S(O)R₉, S(O)₂R₉, (C₂-C₄)-alquileno-(C₆-C₁₀)-arila ou (C₁-C₄)-alquileno-heterociclila;

R₄ e R₅ representam independentemente H, (C₁-C₆)-alquila ou (C₃-C₈)-cicloalquila, em que (C₁-C₆)-alquila ou (C₃-C₈)-cicloalquila podem ser substituídas por F, Cl, Br, I, CN, arila, heterociclila, NH₂, NH(C₁-C₆)-alquila, N((C₁-C₆)-alquila)₂, OH, O(C₁-C₆)-alquila, arila, heteroarila, S(C₁-C₆)-alquila, S(O)(C₁-C₆)-alquila ou S(O)₂(C₁-C₆)-alquila, em que estes grupos alquila podem, por seu turno, ser substituídos por F, Cl, Br ou I;

R₁₁ representa H, F, Cl, Br, I, (C₁-C₆)-alquila, (C₃-C₈)-cicloalquila, NH₂, NH(C₁-C₆)-alquila, NH(C₃-C₇)-cicloalquila, N((C₁-C₆)-alquila)₂ ou O-(C₁-C₆)-alquila, em que os grupos alquila podem ser mono ou polissubstituídos por F, Cl, Br ou I;

n representa 0, 1 ou 2;

e sais fisiologicamente compatíveis dos mesmos.

3. Composto da fórmula I, de acordo com a reivindicação 1 ou 2,

em que

R20 representa H;

R21 representa (C₃-C₁₀)-cicloalquila, (C₁-C₆)-alquilen-(C₆-C₁₀)-arila, fenila, (C₁-C₆)-alquilen-(C₆-C₁₀)-piridila, em que os radicais cicloalquila, arila e piridila podem ser mono ou polissubstituídos por F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, CF₃, (C₁-C₆)-alquila, O-(C₁-C₆)-alquila ou S-(C₁-C₆)-alquila; excluindo as definições de fenila não substituída e benzila não substituída do radical R21;

R3 representa independentemente (C₂-C₁₀)-alquenila ou (C₁-C₆)-alquilen-(C₆-C₁₀)-arila, em que os radicais alquenila e (C₁-C₆)-alquilen-(C₆-C₁₀)-arila podem ser mono ou polissubstituídos por F, Cl, Br;

R4 e R5 representam, cada um, H;

n representa 0;

e sais fisiologicamente compatíveis dos mesmos.

4. Composto da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que

R20 representa H;

R21 representa (C₃-C₁₀)-cicloalquila, benzila, piridila, fenila, em que os radicais alquila, cicloalquila e benzila podem ser mono ou polissubstituídos por F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-alquila, O-(C₁-C₆)-alquila ou S-(C₁-C₆)-alquila;

excluindo as definições de fenila não substituída e benzila não substituída do radical R21;

R3 representa independentemente (C₂-C₁₀)-alquenila ou (C₁-C₆)-alquilen-(C₆-C₁₀)-arila, em que os radicais alquenila e (C₁-C₆)-alquilen-(C₆-C₁₀)-arila podem ser mono ou polissubstituídos por F, Cl, Br;

R4 e R5 representa, cada um, H;

n representa 0;

e sais fisiologicamente compatíveis dos mesmos.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 para uso como medicamento.

6. Medicamento compreendendo um ou mais dos compostos, tal

como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 3.

7. Medicamento compreendendo um ou mais dos compostos, tal como definidos em qualquer uma ou mais das reivindicações 1 a 3 e pelo menos um outro ingrediente ativo adicional.

5 8. Medicamento de acordo com a reivindicação 7, o qual compreende, como ingrediente ativo adicional, um ou mais antidiabéticos, ingredientes hipoglicêmicos ativos, inibidores da HMG-CoA redutase, inibidores de absorção de colesterol, agonistas da PPAR gama, agonistas da PPAR alfa, agonistas da PPAR alfa/gama, fibratos, inibidores da MTP, inibidores de absorção de ácido biliar, inibidores da CETP, absorventes poliméricos de ácido biliar, indutores de receptor de LDL, inibidores de ACAT, antioxidantes, inibidores da lipase de lipoproteínas, inibidores de ATP-citrato liase, inibidores da esqualeno sintetase, antagonistas da lipoproteína(a), inibidores de lipase, insulinas, sulfoniluréias, biguanidas, meglitinidas, tiazolidinedionas, 15 inibidores da α -glicosidase, ingredientes ativos que atuam sobre o canal de potássio ATP-dependente das células beta, agonistas de CART, agonistas do NPY, agonistas do MC4, agonistas de orexina, agonistas do H3, agonistas do TNF, agonistas do CRF, antagonista de CRIB, agonistas de urocortina, agonistas de β 3, antagonistas do receptor CB1, agonistas do MSH (hormônio melanócito estimulante), agonistas da CCK, inibidores da recaptção de serotonina, compostos misturados de serotonina e noradrenérgicos, agonistas de 5HT, agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormônios de crescimento, compostos que liberam hormônio de crescimento, agonistas do TRH, moduladores de desacoplamento de proteína 2 ou 3, agonistas de leptina, agonistas de DA (bromocriptina, doprexina), inibidores de lipase/amilase, moduladores de PPAR, moduladores de RXR ou agonistas de 25 TR- β ou anfetaminas.

9. Uso dos compostos, tal como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 3 para a produção de um medicamento que reduza a glicose no sangue. 30

10. Uso dos compostos, tal como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 3 para a produção de um medicamento para o trata-

mento de diabetes tipo II.

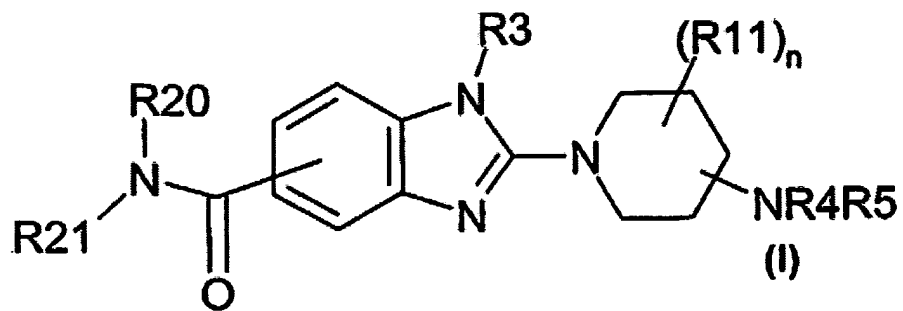
11. Uso dos compostos, tal como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 3 para a produção de um medicamento para o tratamento de distúrbios do metabolismo de lipídios e de carboidratos.

5 12. Uso dos compostos, tal como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 3 para a produção de um medicamento para o tratamento de manifestações arterioescleróticas.

10 13. Uso dos compostos, tal como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 3 para a produção de um medicamento para o tratamento de resistência à insulina.

15 14. Processo para a produção de um medicamento compreendendo um ou mais dos compostos, tal como definidos nas reivindicações 1 a 3, o qual compreende a mistura do ingrediente ativo com um veículo farmacologicamente adequado e para tornar a forma desta mistura adequada para administração.

PI 0609407-4



RESUMO

Patente de Invenção: "PROCESSO PARA PRODUÇÃO DE BENZIMIDAZÓIS 8-N-SUBSTITUÍDOS POR AMIDA E USO DOS MESMOS COMO MEDICAMENTOS".

5 A presente invenção refere-se a 8-N-benzimidazóis amida-substituídas, e aos sais fisiologicamente aceitáveis e fisiologicamente funcionais derivados dos mesmos. A invenção também refere-se a compostos de fórmula (I) em que os radicais têm as designações citadas, e aos sais fisiologicamente aceitáveis dos mesmos. Os compostos são adequados, por
10 exemplo, como medicamentos para a prevenção e tratamento do diabetes tipo 2.