



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 821682 E

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)

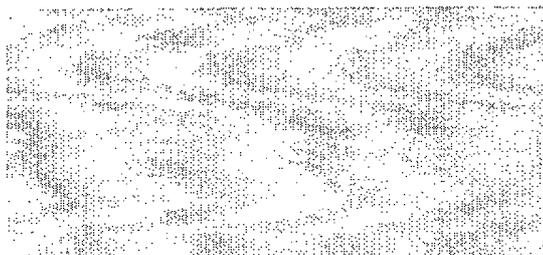
C07D401/10 A A61K031/415 B
C07D403/10 B C07D405/10 B
C07D409/10 B C07D417/10 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

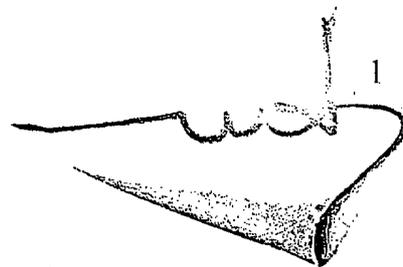
<p>(22) <i>Data de depósito:</i> 1996.04.19</p>	<p>(73) <i>Titular(es):</i> MEIJI SEIKA KAISHA, LTD. 4-16, KYOBASHI 2-CHOME CHUO-KU, TOQUIO JP</p>
<p>(30) <i>Prioridade:</i> 1995.04.21 DK 46095 1995.06.27 DK 74195</p>	<p>NEUROSEARCH A/S PEDERSTRUPVEJ 93 DK-2750 BALLERUP DINAMARCA DK</p>
<p>(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1998.02.04</p>	<p>(72) <i>Inventor(es):</i> FRANK WATJEN DK LENE TEUBER DK YOSHIMASA FUKUDA JP OSAMU USHIRODA JP TOSHIRO SASAKI JP</p>
<p>(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 2000.07.19</p>	<p>(74) <i>Mandatário(s):</i> MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA RUA CASTILHO 201, 3º AND./ESQ. 1070 LISBOA PT</p>

(54) *Epígrafe:* COMPOSTOS DE BENZIMIDAZOLA E SUA UTILIZAÇÃO ENQUANTO MODULADORES DO COMPLEXO DE RECEPTORES GABA A?

(57) *Resumo:*



DESCRIÇÃO



"COMPOSTOS DE BENZIMIDAZOLA E SUA UTILIZAÇÃO ENQUANTO MODULADORES DO COMPLEXO DE RECEPTORES GABA_A?"

O presente invento refere-se a novos compostos de benzimidazola, a composições farmacêuticas contendo estes compostos e às utilizações destes compostos de benzimidazola para a preparação de um medicamento. Os novos compostos são úteis no tratamento de doenças e perturbações do sistema nervoso central que respondem à modulação do complexo de receptores GABA_A tais como, por exemplo, ansiedade, perturbações de sono, perturbações da memória, epilepsia ou quaisquer outras perturbações convulsivas.

Os receptores para ácido γ -aminobutírico (GABA), receptores GABA_A são os receptores inibitórios mais abundantes em cérebros de mamíferos. Os receptores GABA_A são estruturalmente constituídos como conjuntos heteropentaméricos macromoleculares (combinações de subunidades de proteína α , β , e γ/δ). Têm sido descritos vários subtipos desses receptores GABA_A por técnicas de moderna biologia molecular.

Cada complexo de receptores GABA_A compreende um canal ião de cloreto que controla o fluxo de cloreto através da membrana neuronal e múltiplos locais de reconhecimento para pequenas moléculas modulatórias tais como benzodiazepinas, barbituratos, picrotoxina e certos esteróides.

Quando o GABA interage com o seu receptor, o canal ião é aberto, o influxo de cloreto é aumentado, a membrana é hiperpolarizada e a célula torna-se menos responsiva aos estímulos excitatórios. Esta corrente de ião induzida por GABA pode ser regulada por diversos agentes, incluindo agentes que interagem com o receptor de benzodiazepina ou o local de reconhecimento.



Agentes que ligam ou interagem com os locais de modulação no complexo de receptores GABA_A, tais como, por exemplo, o receptor de benzodiazepina, podem ter, tanto um efeito de aumento na acção de GABA, isto é, efeito modulatório positivo do receptor (agonistas, agonistas parciais), um efeito atenuador na acção de GABA, isto é, modulação negativa do receptor (agonistas inversos, agonistas inversos parciais), como podem bloquear o efeito, tanto dos agonistas, como dos agonistas inversos, por bloqueio competitivo (antagonistas ou ligantes sem actividade intrínseca).

Em geral os agonistas produzem efeitos de relaxamento de músculos, hipnóticos, sedativos, ansiolíticos e/ou anticonvulsivos, ao passo que os agonistas inversos produzem efeitos pró-convulsivos, anti-inebriantes e ansiogénicos. Os agonistas parciais são caracterizados como compostos com efeitos ansiolíticos, mas sem ou com reduzidos efeitos de relaxamento de músculos, hipnóticos e sedativos, ao passo que os agonistas parciais inversos são considerados úteis como intensificadores de conhecimento.

Durante as últimas três décadas têm sido sintetizados numerosos compostos que pertencem a diferentes séries de compostos que têm afinidade com os receptores de benzodiazepina. No entanto, embora os locais receptores de benzodiazepina sejam ainda considerados locais biológicos muito atractivos para interferir com o CNS para tratar várias perturbações e doenças, quase todos os compostos previamente sintetizados que actuam como estes locais receptores falharam durante o desenvolvimento clínico devido a efeitos secundários inaceitáveis.

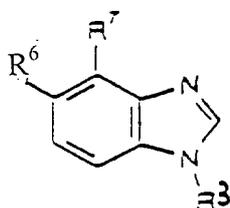
A patente EP-A-616807 descreve compostos de benzimidazola e seus sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis que são úteis para o tratamento de perturbações do sistema nervoso central, doenças ou indisposições, e especialmente para o tratamento de convulsões, ansiedade, perturbações do sono e perturbações da memória.

É um objecto do presente invento proporcionar novos compostos de benzimidazola e seus sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis, que são úteis no tratamento de perturbações do sistema nervoso central, doenças ou indisposições, que respondem à

modulação do complexo de receptor GABA_A e, especialmente, à modulação positiva do complexo de receptor GABA_A.

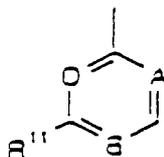
Outro objecto do presente invento é proporcionar composições farmacêuticas que compreendem novos compostos de benzimidazola que são úteis para os fins acima indicados. Ainda outro objecto do presente invento é proporcionar um novo processo de tratamento com os novos compostos de benzimidazola.

Este objecto é alcançado por um composto que tem a fórmula:



ou um seu sal ou um seu ácido farmacêuticamente aceitáveis, em que

R³ é



em que

A, B e D são, cada um, CH, ou um ou dois de A, B e D é N e os outros são CH; R¹¹ é fenilo, benzimidazolilo, tienilo, furanilo, imidazolilo, tiazolilo, piridilo, ou pirimidilo, podendo todos ser substituídos uma ou mais vezes com substituintes escolhidos de alquilo-C₁₋₈ de cadeia direita ou ramificada, cíclico-alquilo-C₃₋₇ de cadeia direita ou ramificada, alcoxi-C₁₋₈, cíclico-alcoxi-C₃₋₇, halogénio, CF₃, amino, nitro, ciano e acilo-NH₂, em que acilo significa -(C=O)-H, ou -(C=O)- alquilo-C₁₋₈ de cadeia direita ou ramificada, ou -(C=O)- cíclico alquilo-C₃₋₇; um de R⁶ e R⁷ é hidrogénio e o outro é -CR'¹=NOR'', em que R' representa alquilo-C₁₋₈ ou cíclico-alquilo-C₃₋₇ de cadeia direita ou ramificada, e R'' representa hidrogénio, alquilo-C₁₋₈ de cadeia direita ou ramificada, cíclico-alquilo-C₃₋₇ ou fenilo.

O presente invento proporciona novos compostos de benzimidazola que interagem com o receptor de benzodiazepina do complexo de receptores de GABA_A. Os compostos do presente invento são moduladores valiosos do complexo de receptores de GABA_A.

O presente invento proporciona ainda

um composto como acima, que é

Oxima O-metilo de 1-(3-(3-furanil)-fenil)-5-formil-benzimidazola;

Oxima O-etilo de 5-acetil-1-(3-(3-piridil)fenil)benzimidazola;

Oxima O-metilo de 5-acetil-1-(3-(1-imidazolil)fenil)benzimidazola;

Oxima O-etilo de 5-acetil-1-(3-(1-imidazolil)fenil)benzimidazola, ou

Oxima O-metilo de 5-acetil-1-(3-(2-tiazolil)fenil)benzimidazola;

ou um seu sal ou um seu óxido farmacêuticamente aceitáveis;

uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade eficaz de qualquer dos compostos acima ou um seu sal ou um seu óxido farmacêuticamente aceitáveis juntamente com, pelo menos, um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitáveis;

o uso de qualquer dos compostos acima para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma perturbação ou de uma doença de um corpo animal vivo, incluindo um ser humano, as quais respondem à modulação do complexo de receptores GABA_A do sistema nervoso central;

o uso de qualquer dos compostos acima para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma perturbação ou de uma doença de um corpo animal vivo, incluindo um ser humano, as quais respondem à modulação positiva do complexo de receptores GABA_A do sistema nervoso central; e

o uso de qualquer dos compostos acima mencionados para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma perturbação ou de uma doença escolhida de

ansiedade, perturbações de sono, perturbações da memória, epilepsia ou quaisquer outras perturbações convulsivas.

Os compostos de acordo com o presente invento podem ser usados para tratar uma perturbação ou uma doença de um corpo animal vivo, incluindo um ser humano, as quais respondem à modulação do complexo de receptores GABA_A do sistema nervoso central pela administração a esse corpo animal vivo, incluindo um ser humano, que necessite de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um desses compostos.

Com um tal processo trata-se uma perturbação ou uma doença que responde à modulação positiva do complexo de receptores GABA_A;

Trata-se especificamente ansiedade, perturbações de sono, perturbações da memória, epilepsia ou quaisquer outras perturbações convulsivas.

O ingrediente activo é, em geral, administrado na forma de uma sua composição farmacêuticamente aceitável, na qual se encontra presente em conjunto com um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitáveis.

Halogénio é fluoreto, cloreto, brometo ou iodeto.

Alquilo significa uma cadeia direita ou ramificada de um de oito átomos de carbono ou alquilo cíclico de três a sete átomos de carbono, incluindo mas não estando limitado a metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo; são grupos preferidos os metilo, etilo, propilo, isopropilo e t-butilo.

Alcoxi significa O-alquilo, em que alquilo é como acima se definiu.

Acilo significa $-(C=O)-H$ ou $-(C=O)-$ alquilo, em que alquilo é como acima se definiu.

Acilamino é acilo-NH- em que acilo é como acima se definiu.

Amino é $-NH_2$ ou $-NH$ -alquilo ou $-N$ -(alquilo)₂, em que alquilo é como acima se definiu.

Heteroalilo monocíclico é um membro 5- ou 6- heterocíclico de um grupo monocíclico. Um tal grupo heteroalilo monocíclico inclui, por exemplo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-3-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,5-oxadiazol-3-ilo, 1,2,5-oxadiazol-4-ilo, 1,2,5-tiadiazol-3-ilo, 1,2,5-tiadiazol-4-ilo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 3-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 2-pirazinilo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, e 4-pirazolilo.

Exemplos de sais de adição farmacologicamente aceitáveis incluem sais de adição de ácidos orgânicos e inorgânicos, tais como cloridrato, bromidrato, fosfato, nitrato, perclorato, sulfato, citrato, lactato, tartrato, maleato, fumarato, mandelato, benzoato, ascorbato, cinamato, benzenosulfonato, metanosulfonato, estearato, succinato, glutamato, glicolato, tolueno-p-sulfonato, formato, malonato, naftaleno-2-sulfonato, salicilato e o acetato, por exemplo.

Outros ácidos, tais como ácido oxálico, embora não sejam, em si mesmos, farmacologicamente aceitáveis, podem ser úteis na preparação de sais úteis como intermediários na obtenção de compostos do presente invento e dos seus sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis. Esses sais são formados por processos bem conhecidos no ramo.

Além disso, os compostos do presente invento podem existir, tanto em formas não dissolvidas, como em formas dissolvidas com solventes farmacologicamente aceitáveis, tais como água e etanol. Em geral, as formas dissolvidas são consideradas equivalentes às formas não dissolvidas para os fins do presente invento.

Alguns dos compostos do presente invento existem nas formas (+) e (-), assim como em formas racémicas. As formas racémicas podem ser separadas nos antípodas ópticos por métodos conhecidos, por exemplo, pela separação dos seus sais diastereoméricos, com um ácido opticamente activo, e libertação do composto de amina opticamente activo por tratamento com uma base. Outro método para separar racematos nos antípodas ópticos é baseada na cromatografia de uma matriz óptica activa. Os compostos racémicos do presente invento podem, assim, ser separados nos seus antípodas ópticos, por exemplo, por cristalização fraccional de sais d- ou l- (tartratos, mandelatos, ou canforsulfonato), por exemplo. Os compostos do presente invento podem também ser separados pela formação de amidas diastereoméricas por reacção dos compostos do presente invento com um ácido carboxílico activado opticamente activo, tal como os derivados de fenilalanina (+) ou (-), fenilglicina (+) ou (-), ácido canfânico ou pela formação de carbamatos diastereoméricos por reacção dos compostos do presente invento com um cloroformato opticamente activo.

Podem ser utilizados métodos adicionais para a separação de isómeros ópticos, conhecidos dos peritos no ramo, e tornar-se-ão evidentes para a média dos peritos do ramo. Esses métodos incluem os discutidos por J. Jaques, A. Collet e S. Wilen em "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981).

Além disso, como os compostos do invento são oximas, podem existir em duas formas, a forma Z- e E-, dependendo da disposição dos substituintes em torno da ligação dupla $-C=N$. O presente invento inclui tanto a forma Z-, como a forma E-, dos compostos do presente invento, assim como misturas dos mesmos.

Os compostos do presente invento podem ser preparados de várias maneiras.

Os compostos do presente invento e os seus derivados farmacologicamente aceitáveis podem, assim, ser preparados por qualquer processo conhecido na arte para a preparação de compostos de estrutura análoga e tal como ilustrado nos exemplos representativos que se seguem.



As figuras 1a, 1b, 2, 3, e 4 descrevem processos para a preparação de compostos do presente invento em que R⁶ é uma oxima e R⁷ é hidrogénio. De modo análogo podem ser sintetizados compostos do presente invento em que R⁷ é oxima e R⁶ é hidrogénio.

Os materiais de partida para os processos descritos no presente pedido de patente são conhecidos, ou podem ser preparados por processos conhecidos a partir de produtos químicos comercialmente disponíveis.

Os produtos das reacções aqui descritas são isolados por meios convencionais, tais como extracção, cristalização, destilação e cromatografia.

O ácido 4-aminobutírico (GABA) é o principal neurotransmissor inibitório e demonstrou-se que actua, tanto no sistema nervoso central, como no periférico.

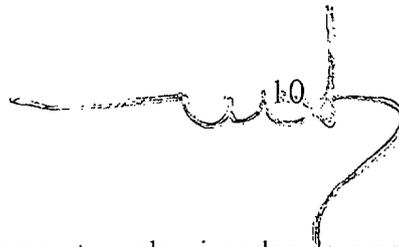
Actualmente são conhecidos dois tipos de receptores GABA, os receptores GABA_A e os receptores GABA_B. A recente biologia molecular demonstrou que os receptores GABA_A podem ser subdivididos em numerosos subreceptores que são consistentes com os efeitos farmacológicos selectivos e ou parciais observados em certos ligantes de receptor de benzodiazepina, em oposição aos efeitos não selectivos observados relativamente aos ligantes de receptor de benzodiazepina clássicos, tal como, por exemplo, diazepam. A activação dos receptores GABA leva a alternâncias no potencial de membrana (hiperpolarização). Os receptores GABA_A estão associados ao influxo de cloreto através do seu canal de cloreto integrado e associado, ao passo que a activação do receptor GABA_A altera indirectamente os canais de cálcio e de potássio, do mesmo modo que modifica a produção do segundo mensageiro. Os locais de reconhecimento de GABA_A podem ser activados por GABA, muscimol e isoguvacina por exemplo, mas não pelos agonistas GABA_B tal como, por exemplo, baclofeno. O local de reconhecimento de GABA_A modulador nos locais receptores de benzodiazepina pode ser selectivamente radio-rotulado com ³H-flunitrazepam. A afinidade de vários ligantes potenciais para os locais receptores de benzodiazepina pode, assim, ser avaliada por estimativa da capacidade dos compostos de ensaio para deslocar o ³H-flunitrazepam.

Preparação de Tecidos: As preparações são realizadas a temperaturas de 0-4°C, salvo indicação em contrário.

Durante 5-10 segundos em 20 ml de Tris-HCl (30 mM, pH 7,4) homogeneizou-se o cortex cerebral de ratos machos Wistar (150-200 g), utilizando um homogeneizador Ultra-Turrax. A suspensão é centrifugada a 27.000 x g durante 15 minutos e os grãos são lavados três vezes com neutralizador (centrifugados a 27.000 x g durante 10 minutos). Os grãos lavados são homogeneizados em 20 ml de neutralizador e incubados num banho de água (37°C) durante 30 minutos para remover o GABA endógeno e, em seguida, centrifugados durante 10 minutos a 27.000 x g. Em seguida os grãos são homogeneizados em neutralizador e centrifugados durante 10 minutos a 27.000 x g. Os grãos finais são novamente suspensos em 30 ml de neutralizador e a preparação é congelada e armazenada a -20°C.

Ensaio: A preparação da membrana é descongelada e centrifugada a 2°C durante 10 minutos a 27.000 x g. Os grãos são lavados duas vezes com 20 ml de Tris-citrato 50 mM, pH 7,1, utilizando um homogeneizador Ultra-Turrax e centrifugados durante 10 minutos a 27.000 x g. Os grãos finais são novamente suspensos em Tris-citrato 50 mM, pH 7,1 (500 ml de neutralizador por grama de tecido original) e, em seguida, são utilizados em ensaios de ligação. Adicionam-se partes alíquotas de 0,5 ml de tecido a 25 µl de solução de teste e 25 µl de ³H-FNM (concentração final, 1 nM), misturadas e incubadas durante 40 minutos a 2°C. A ligação não específica é determinada utilizando clonazepam (concentração final, 1 µM). Após a incubação adicionaram-se às amostras 5 ml de neutralizador arrefecido em gelo e despejou-se directamente em filtros de fibra de vidro Whatman GF/C sob sucção e lavou-se imediatamente com 5 ml de neutralizador arrefecido em gelo. A quantidade de radioactividade nos filtros é determinada por contagem convencional de cintilação de líquido. A ligação específica é a ligação total menos a ligação não específica.

O valor do teste é calculado como o IC₅₀ (a concentração (nM) da substância de teste que inibe a ligação específica de ³H-FNM em 50%).



Os resultados do teste obtidos através do teste de compostos seleccionados do presente invento são reflectidos no quadro que se segue:

Quadro

Composto de teste:	IC ₅₀ (nM)
Oxima O-metilo de 1-(3-(3-furanil)-fenil)-5-formil-benzimidazola	1,5
Oxima O-etilo de 5-acetilo-1-(3-(3-piridil)-fenil)-benzimidazola	1,4
Oxima O-metilo de 5-acetilo-1-(3-(1-imidazolil)-fenil)-benzimidazola	0,6
Oxima O-etilo de 5-acetilo-1-(3-(1-imidazolil)-fenil)-benzimidazola	1,2
Oxima O-metilo de 5-acetil-1-(3-(2-tiazolil)-fenil)-benzimidazola	1,7

Se bem que seja possível, para utilização em terapia, que um composto do invento possa ser administrado como o produto químico em bruto, é preferível apresentar o ingrediente activo como uma formulação farmacêutica.

Deste modo, o presente invento proporciona ainda uma formulação farmacêutica que compreende um composto do presente invento ou um seu sal ou derivado farmacêuticamente aceitável, em conjunto com ou mais dos seus veículos farmacêuticamente aceitáveis e, opcionalmente, outros ingredientes terapêuticos ou profiláticos. O(s) veículo(s) têm de ser "aceitáveis" no sentido de serem compatíveis com os outros ingredientes da formulação e não prejudiciais ao seu recipiente.

As formulações farmacêuticas incluem as que são apropriadas para administração oral, rectal, nasal, tópica (incluindo bucal e sub-lingual), vaginal ou parentérica (incluindo intramuscular, sub-cutânea e intravenosa) ou numa forma apropriada para administração por inalação ou insuflação.

Os compostos do presente invento, juntamente com um adjuvante, veículo ou diluente convencionais podem, por isso, ser colocados na forma de composições farmacêuticas e nas suas unidades de dosagem e, nessa forma, podem ser utilizados como sólidos, tais como comprimidos ou cápsulas cheias, ou líquidos, tais como soluções, suspensões, emulsões, elixires, ou cápsulas cheias com as mesmas, todas para uso oral, na forma de

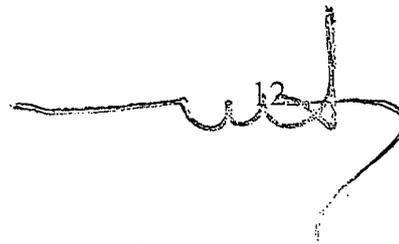
supositórios para administração rectal; ou na forma de soluções estéreis injectáveis para uso parentérico (incluindo o sub-cutâneo). Essas composições farmacêuticas e as suas formas de unidades de dosagem podem compreender ingredientes convencionais em proporções convencionais, com ou sem compostos ou princípios activos adicionais e, essas formas de unidade de dosagem podem conter uma quantidade eficaz apropriada do ingrediente activo comensurado com a gama de dosagem diária que se destina a ser utilizada. Consequentemente, formas de unidades de dosagem representativas apropriadas são formulações contendo um (1) miligrama de ingrediente activo ou, mais amplamente, 0,01 a cem (100) miligramas, por comprimido.

Os compostos do presente invento podem ser administrados numa ampla variedade de formas de dosagem oral e parentéricas. Será evidente para os peritos no ramo que as formas de dosagem que se seguem podem compreender como componente activo, tanto um composto do presente invento, como um sal farmacêuticamente aceitável de um composto do presente invento.

Para preparar composições farmacêuticas a partir de compostos do presente invento os veículos farmacêuticamente aceitáveis, tanto podem ser sólidos, como líquidos. As preparações na forma sólida incluem pós, comprimidos, pílulas, cápsulas, supositórios e grânulos dispersáveis. Um veículo sólido pode ser uma ou mais substâncias que podem também actuar como diluentes, agentes de sabor, solubilizantes, lubrificantes, agentes de suspensão, ligantes, conservantes, agentes de desintegração de comprimidos, ou material para encapsular.

Em pós, o veículo é um sólido finamente dividido que está misturado com um componente activo finamente dividido.

Em comprimidos, o componente activo é misturado com o veículo que possui a capacidade de ligação necessária em proporções apropriadas e que é compactado na forma e dimensão desejadas.



Os pós e comprimidos contêm, de preferência, de um a cerca de setenta por cento do composto activo. Veículos apropriados são carbonato de magnésio, estearato de magnésio, talco, açúcar, lactose, pectina, dextrina, amido, gelatina, tragacanto, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, uma cera de baixo ponto de fusão, manteiga de cacau e semelhantes. Pretende-se que o termo "preparação" inclua a formulação do composto activo com o material para encapsular como veículo que proporciona uma cápsula em que o componente activo, com ou sem veículos, seja rodeado por um veículo que, assim, esteja associado ao mesmo. De modo semelhante incluem-se cápsulas e pastilhas expectorantes. Como formas sólidas para administração oral podem utilizar-se comprimidos, pós, cápsulas, pílulas, cápsulas e pastilhas expectorantes.

Para a preparação de supositórios, em primeiro lugar derrete-se uma cera com baixo ponto de fusão, tal como uma mistura de glicéridos de ácido gordo ou manteiga de cacau, e o componente activo é disperso homogeneamente na mesma, por exemplo, por agitação. A mistura homogénea derretida é, em seguida, despejada em moldes de dimensão conveniente, deixada arrefecer e, por consequência, solidificar.

Preparações apropriadas para administração vaginal podem ser apresentadas como pessários, tampões, cremes, geles, pastas, espumas ou aspersões contendo, além do ingredientes activo, os veículos que, na arte, se sabe serem apropriados.

Preparações na forma líquida incluem soluções, suspensões e emulsões, por exemplo, água ou soluções aquosas de propileno glicol. Por exemplo, podem ser formuladas preparações líquidas para injeção parentérica em soluções em solução aquosa de polietileno glicol.

Os compostos de acordo com o presente invento podem, assim, ser formulados para administração parentérica (por exemplo, por injeção, por exemplo, injeção de pílula grande ou infusão contínua) e podem ser apresentados em forma de dose unitária em ampolas, seringas previamente cheias, infusão de pequeno volume ou em recipientes de dose múltipla com um conservante adicional. As composições podem tomar formas tais

como suspensões, soluções, ou emulsões em veículos oleosos ou aquosos e podem conter agentes de formulação, tais como agentes de suspensão, agentes de estabilização e/ou agentes de dispersão. Em alternativa, o ingrediente activo pode ser na forma de pó, obtido por isolamento asséptico de sólido estéril ou por liofilização a partir da solução, para constituição, antes de utilização, com um veículo apropriado, por exemplo, água estéril, isenta de pirogénio.

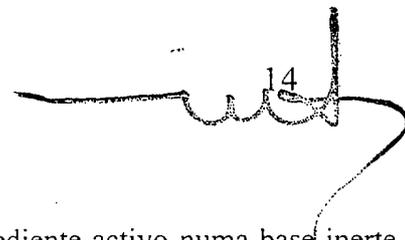
Podem ser preparadas soluções aquosas apropriadas para uso oral dissolvendo o componente activo em água e adicionando corantes, agentes de sabor, agentes estabilizadores e agentes espessantes apropriados, conforme se desejar.

Podem ser feitas suspensões aquosas apropriadas para uso oral dispersando o componente activo finamente dividido em água com material viscoso, tal como gomas naturais ou sintéticas, resinas, metilcelulose e carboximetilcelulose de sódio.

Também estão incluídas preparações na forma sólida que se destinam a ser convertidas, pouco tempo antes de serem usadas, em preparações na forma líquida para administração oral. Essas formas líquidas incluem soluções, suspensões e emulsões. Estas preparações podem conter, além do componente activo, corantes, agentes de sabor, estabilizantes, neutralizadores, adoçantes naturais e artificiais, dispersantes, espessantes e agentes solubilizantes.

Para administração tópica na epiderme os compostos de acordo com o presente invento podem ser formulados como unguentos, cremes ou loções, ou como um emplastro transdérmico. Os unguentos e cremes podem, por exemplo, ser formulados, com uma base oleosa ou aquosa com a adição de agentes espessantes ou gelificantes apropriados. As loções podem ser formuladas com uma base aquosa ou oleosa e, em geral, conterão também um ou mais agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensão, agentes espessantes ou agentes corantes.

Formulações apropriadas para administração tópica na boca incluem pastilhas expectorantes que contêm um agente activo numa base de sabor, habitualmente sacarose



e acácia ou tragacanto; pastilhas que contêm o ingrediente activo numa base inerte, tal como gelatina e glicerina ou sacarose e acácia; e produtos para a lavagem da boca que contêm o ingrediente activo num veículo líquido apropriado.

As soluções ou suspensões são aplicadas directamente na cavidade nasal por meios convencionais, por exemplo, com um conta-gotas, com uma pipeta ou um dispositivo de aspersão. As formulações podem ser proporcionadas na forma de dose única ou muti-dose. Neste último caso, de um conta-gotas ou de uma pipeta, isto pode ser conseguido pela administração, por parte do paciente, de um volume apropriado, pré-determinado, da suspensão ou da solução. No caso de um dispositivo de aspersão tal pode ser conseguido, por exemplo, por meio de uma bomba medidora de atomização de aspersão.

A administração ao tracto respiratório pode também ser alcançada por meio de uma formulação de aerosol em que o ingrediente activo é proporcionado numa embalagem pressurizada com um propulsor apropriado, tal como um clorofluorocarbono (CFC), por exemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, ou diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono ou outro gás apropriado. O aerosol pode também conter, de forma conveniente, um agente tensio-activo tal como lecitina. A dose do medicamento pode ser controlada proporcionando-se uma válvula de medição.

Em alternativa os ingredientes activos podem ser proporcionados na forma de um pó seco, por exemplo, uma mistura de pó do composto numa base de pó apropriada, tal como lactose, amido, derivados de amido, tais como celulose de hidroxipropilmetilo e polivinilpirrolidina (PVP). De forma conveniente o veículo de pó formará um gel na cavidade nasal. A composição de pó pode ser apresentada na forma de dose unitária, por exemplo, em cápsulas ou cartuchos de, por exemplo, embalagens de gelatina ou empolas, a partir das quais o pó pode ser administrado por meio de um inalador.

Em formulações que se destinam a administração no tracto respiratório, incluindo formulações intranasais, o composto terá, regra geral, uma pequena dimensão de

partícula, por exemplo, na ordem de 5 microns, ou menos. Uma tal dimensão de partícula pode ser obtida por meios conhecidos na arte, por exemplo, por micronização.

Quando se desejar podem ser utilizadas formulações adaptadas para dar uma libertação regulada do ingrediente activo.

As preparações farmacêuticas são, de preferência, em formas de dose unitária. Nessa forma, a preparação é subdividida em doses unitárias que contêm quantidades apropriadas do componente activo. A forma de dosagem unitária pode ser uma preparação embalada, em que a embalagem contém diferentes quantidades de preparação, tais como, comprimidos, cápsulas e pós em frascos ou ampolas. A forma de dosagem unitária também pode ser uma cápsula, um comprimido, ou a própria pastilha expectorante, ou pode ser o número apropriado de qualquer destas formas de embalagem.

São composições preferidas os comprimidos ou cápsulas para administração oral e os líquidos para administração intravenosa.

Os compostos do presente invento são composições extremamente úteis para o tratamento de perturbações ou doenças de um corpo animal vivo devido à sua afinidade com os locais de ligação de benzodiazepina do receptor GABA_A. Estas propriedades fazem com que os compostos do presente invento sejam extremamente úteis no tratamento de convulsões, ansiedade, perturbações do sono, perturbações da memória, assim como outras perturbações sensíveis à modulação do receptor GABA_A. Os compostos do presente invento podem, conseqüentemente, ser administrados a um sujeito, incluindo um ser humano, que esteja necessitado de tratamento, alívio, ou eliminação de uma perturbação ou de uma doença associada aos receptores de GABA_A. Isto inclui, especialmente, convulsões, ansiedade, perturbações do sono e perturbações da memória.

A gama de dosagem apropriada varia de 0,01-100 miligramas diários, 0,1-50 miligramas diários e, especialmente, 0,1-30 miligramas diários, dependendo do modo

exacto de administração, da forma como é administrada, das indicações relativamente às quais a administração é dirigida, do sujeito envolvido e do peso do corpo do sujeito envolvido e também das preferências e experiência do médico ou do veterinário.

Os exemplos que se seguem também ilustrarão o presente invento; eles não são, no entanto, elaborados como limitativos. Os compostos do presente invento preparados nos exemplos que se seguem são indicados no Quadro 1 nas páginas 31.

Exemplo 1

4-Fluoro-3-nitroacetofenona (1g): Arrefece-se ácido sulfúrico concentrado (200 ml) até 5°C. Adiciona-se 4-fluoroacetofenona (20 ml, 0,16 mole) mantendo a temperatura abaixo de 10°C. A mistura é arrefecida até 0-5°C e adicionam-se porções de nitrato de potássio (25 g, 0,25 mole) durante 2 horas mantendo a temperatura nesta gama. A seguir à adição a mistura é agitada em frio durante mais 2 horas. A mistura é despejada em gelo (600 g) e o produto em bruto é filtrado. A purificação em coluna cromatográfica de sílica gel usando uma mistura de acetato de etilo e éter de petróleo (1:9) como o eluente rende **1g** puro (18,2 g, 60%). Pf 48-49°C.

4-Amino-3-nitroacetofenona (1h): Durante 30 minutos e à temperatura ambiente agita-se uma suspensão de 4-aminoacetofenona (25 g, 184 moles) em 250 ml de anidrido acético. A mistura é arrefecida até 0°C e adiciona-se, gota a gota, ácido nítrico concentrado (18 ml), mantendo a temperatura a -5-5°C. A seguir à adição a mistura é deixada aquecer até à temperatura ambiente e continua-se a agitação à temperatura ambiente durante a noite. A mistura é despejada em água gelada (700 ml) e o produto: *N-(4-acetil-2-nitrofenil)acetamida* é filtrado, lavado completamente com água e seco. Rendimento: 26,5 g (65%). Este produto foi adicionado a uma mistura quente de água (50 ml) e ácido sulfúrico concentrado (100 ml) e a mistura resultante foi agitada durante 15 minutos. O **1h** precipita da mistura arrefecida quando se dilui com água. O produto é filtrado, lavado com água e seco. Rendimento: 91%. Pf 121-123°C.

Exemplo 2

3-(3-Piridil)anilina (2a): Uma mistura de 3-piridilborano de dietilo (16,3 g, 0,11 mole), 3-bromoanilina (12,2 ml, 0,11 mole), carbonato de potássio (45,8 g, 0,33 mole) e tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (80 mg) numa mistura de água (40 ml) e dimetoxietano (80 ml) é aquecida até 80°C sob uma corrente de azoto durante a noite. Após arrefecer a mistura é diluída com água e acetato de etilo e filtrada num papel de filtro canelado. As camadas são separadas. A camada aquosa é extraída uma vez com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas são secas sobre sulfato de sódio e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é dissolvido em etanol. Adiciona-se água e a mistura é evaporada até secar. Este resíduo cristaliza quando é triturado com água arrefecida com gelo. Os cristais são recolhidos, secos e lavados com éter de petróleo para render **2a** puro (16,3 g, 87%). Pf 75-76°C.

3-(5-Pirimidil)anilina (2b): Uma suspensão de 5-bromopirimidina (15 g, 94,3 moles), hemissulfato de ácido 3-aminofenilborónico (19,3 g, 104 moles), bicarbonato de sódio (39,6 g, 472 moles) e tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (1 g) numa mistura de água (75 ml) e dimetoxietano (150 ml) é aquecida até 80°C sob uma corrente de azoto durante a noite. Após arrefecimento a mistura é despejada em água gelada. O precipitado é filtrado, lavado com água e seco para render **2b** (15 g, 93%). Pf 164-165°C.

3-(1-Imidazolil)anilina (2d): Uma mistura de 1-iodo-3-nitrobenzeno (90 g, 0,36 mole), imidazola (54 g, 0,79 mole), carbonato de potássio (54 g, 0,39 mole) e pó de cobre finamente dividido (1 g) é aquecida até 200°C. O produto fundido é agitado durante 2 horas sob azoto. Durante a reacção o vapor de água é retido por peneiras moleculares, colocadas entre o recipiente de reacção e o condensador. A seguir à reacção a mistura é arrefecida até 100°C e adiciona-se água. A mistura é deixada arrefecer até à temperatura ambiente e o produto em bruto é filtrado e seco. A recristalização a partir de tolueno (200-250 ml) rende *3-(1-imidazolil)nitrobenzeno* puro (54,2 g, 79%). Pf 101-102°C.

Ao *3-(1-imidazolil)nitrobenzeno* (51,6 g, 0,27 mole) em ácido acético (500 ml) adiciona-se catalisador de paládio (5 g Pd 5% em carbono activado) e a mistura é hidrogenada sob pressão ($P_{de\ partida}$: 4 bars) até que tenha cessado a tomada de

hidrogénio. A mistura é filtrada em celite e o filtrado é evaporado até secar para deixar **2d** como um óleo castanho claro. Rendimento: 40,4 g (93%).

3-(1-imidazolil)anilina de N-acetil (2e): agita-se **2d** (5,88 g, 37 moles) em anidrido acético (30 ml) à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura é despejada em água gelada e tornada alcalina através da adição de hidróxido de sódio aquoso (12 M). O produto é filtrado, lavado com água e seco para render **2e** (6,34 g, 85%). Pf 181-183°C.

3-(2-Piridil)anilina (2f): A uma solução de 2-(3-nitrofenil)piridina (preparada como descrito em *J. Chem. Soc.* **1958** p 1759) (12,7 g, 63,5 moles) em etanol absoluto adiciona-se catalisador de paládio (1,3 g Pd 5% em carbono activado) e a mistura é hidrogenada à pressão ambiente até que tenha cessado a tomada de hidrogénio. A mistura é filtrada em celite, e o filtrato é concentrado sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia de coluna em sílica gel utilizando uma mistura de acetato de etilo e éter de petróleo (9:1) como eluente para render **2f** (9,5 g), 88%) como um óleo castanho claro.

3-(2-Aminopirimid-5-il)anilina (21): Uma mistura de 2-(acetamino)-5-bromopirimidina (5,4 g, 25 moles), hemissulfato de ácido 3-aminofenilborónico (5,58 g, 30 moles), carbonato de potássio (10,4 g, 75 moles), 1,3-propanediol (9 ml, 0,13 mole) e tetrakis(trifenilfosfina)paládio (0) (0,5 g) numa mistura de água (25 ml) e dimetoxietano (50 ml), é agitada a 80°C, sob uma corrente de azoto durante a noite. Após arrefecimento a mistura é despejada em água gelada. O produto (desacetilado durante a reacção) é filtrado, lavado com água e seco para render **21** (4,19 g, 90%). Pf 171-172°C.

Exemplo 3

4-(3-bromofenil)amino-3-nitrobenzoato de i-propilo (24): Uma mistura de 4-cloro-3-nitrobenzoato de *i*-propilo (25,88 g, 0,11 mole), 3-bromoanilina (17,36 ml, 0,16 mole) e carbonato de potássio (14,63 g, 0,11 mole) em N-metil-2-pirrolidona (25 ml) é aquecida a 150°C durante 3 dias. Após arrefecimento a mistura é despejada em ácido clorídrico diluído (300 ml, 1M). O precipitado é filtrado, lavado com água e seco (37,4 g). Este

produto em bruto é lavado com 2-propanol quente para render 24 puro (26,25 g, 65%). Pf 162-165°C.

Exemplo 4

3-amino-4-(3-bromofenil)aminobenzoato de i-Propilo (25): **24** do Exemplo 3 (3,79 g, 10 moles) é suspenso numa mistura de etanol (30 ml) e diclorometano (30 ml). Adiciona-se níquel Raney húmido (0,5 g), e a mistura é hidrogenada até que a tomada de hidrogénio tenha cessado. A mistura é filtrada em celite e o solvente é removido sob pressão reduzida para deixar **25** quantitativamente. Pf 82-85°C.

Preparou-se *5-acetil-2-((3-bromofenil)amino)anilina* em mistura com *5-acetil-2-((3-iodofenil)amino)anilina (35)* de forma análoga à de **34** (Exemplo 16). O produto foi isolado como um óleo.

Exemplo 5

5-acetil-1-(3-(3-piridil)fenil)benzimidazola (32a): Uma solução de **31a** do Exemplo 13 (7 g, 23,1 moles) em ácido fórmico (20 ml), é agitada durante a noite à temperatura ambiente. A mistura é despejada em água (750 ml) e tornada básica com amónia aquosa concentrada. O precipitado é filtrado, lavado com água e seco. O produto em bruto é dissolvido em etanol em refluxo. Adiciona-se água até ao início da precipitação. A mistura é deixada arrefecer. O produto é filtrado e seco para render 4,3 (60%). Pf 200-202°C.

Preparou-se *1-(3-bromofenil)-5-(i-propilcarbóxi)benzimidazola (26)* de forma análoga à de **25** (Exemplo 4). Rendimento: 85%. Pf 102-104°C.

Preparou-se *5-acetil-1-(3-iodofenil)benzimidazola* em mistura com *5-acetil-(3-bromofenil)benzimidazola (36)* de forma análoga à de **35** (Exemplo 4). Rendimento: ~91% (2 fases de **34**).

Preparou-se *5-acetil-1-(3-(5-pirimidil)fenil)benzimidazola (32b)* de forma análoga à de **31b** (Exemplo 13). Rendimento: 71%. Pf 253-254°C.

Preparou-se *5-acetil-1-(3-(2-piridil)fenil)benzimidazola* (**32c**) de forma análoga à de **31c** (Exemplo 13). Rendimento: 91%. Pf 158-159°C.

Preparou-se *5-acetil-1-(3-(2-aminopirimid-5-il)fenil)benzimidazola* (**32d**) de forma análoga à de **31d** (Exemplo 13). Rendimento: 84%. Pf 275-278°C.

Exemplo 6

1-(3-bromofenil)-5-(hidroximetil)benzimidazola (**27**): Uma suspensão agitada de **26** do Exemplo 5 (18 g, 50,18 moles) em 300 ml de éter de dietilo seco é mantida sob uma corrente de azoto à temperatura ambiente. Adiciona-se LiAlH_4 (1,9 g, 50 moles) em porções e a mistura é agitada durante a noite. A mistura é despejada numa mistura de água gelada e acetato de etilo. A emulsão resultante é filtrada em celite e as fases são separadas. A fase aquosa é extraída uma vez com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas são lavadas com água, secas sobre sulfato de sódio e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é cromatografado em sílica gel utilizando sucessivamente acetato de etilo e uma mistura de acetato de etilo e metanol (9:1) como eluentes. Rendimento de **27**: 7,69 g (51%). Pf 107-109°C.

Exemplo 7

1-(3-bromofenil)-5-formilbenzimidazola (**28**): Uma mistura de **27** do Exemplo 6 (3,9 g, 12,9 moles) e ácido benzenoselénico (3,04 g, 16,1 moles) em tolueno é agitada a 70°C durante a noite. O produto precipita ao arrefecer. O precipitado é filtrado, lavado com éter de petróleo e seco. Lavagens subsequentes com carbonato de sódio aquoso e água rendem **28** puro. Rendimento: 2,99 g (77%). Pf 179-181°C.

Exemplo 8

Oxima o-metilo de 1-(3-bromofenil)-5-formilbenzimidazola (**29a**): Adiciona-se cloridrato de metoxilamina (1,23 g, 14,7 moles) a uma suspensão de **28** do Exemplo 7 (2,95 g, 9,8 moles) em etanol absoluto (100 ml) e a mistura é aquecida a 70°C. Adiciona-se bicarbonato de sódio (1,23 g, 14,7 moles) em porções durante 20 minutos. A seguir à adição a mistura é agitada a 70°C durante mais duas horas. Após arrefecimento o solvente é removido sob pressão reduzida. Adiciona-se água ao resíduo

e o produto é filtrado, lavado com água e seco. Rendimento: 2,77 g (86%). Pf 119-120°C.

Exemplo 9

Oxima O-metilo de 1-(3-(2-tienil)fenil)-5-formilbenzimidazola (29d): Durante a noite aquece-se até 80°C uma mistura de **29a** do Exemplo 8 (0,7 g, 2,1 moles), 2-(tributilestanil)tiofeno (1,59 g, 4,3 moles) e dicloreto de tris(trifenilfosfina)paládio (50 mg) em DMF (5 ml). A mistura da reacção arrefecida é diluída com 4 volumes de água e extraída com acetato de etilo. Os extractos orgânicos combinados são secos sobre sulfato de sódio e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia de coluna em sílica gel utilizando uma mistura de acetato de etilo e éter de petróleo (1:1) como eluente. Rendimento: 0,56 g (80%). Pf 184-185°C.

Exemplo 10

Oxima O-metilo de 1-(3-(3-furanil)fenil)-5-formilbenzimidazola (29c): Uma mistura de o-metiloxima de 1-(3-bromofenil)-5-formilbenzimidazola (**29a**) do Exemplo 8 (0,7 g, 2,1 moles), ácido 3-furanilborónico (0,26 g, 2,34 moles), bicarbonato de sódio (0,89 g, 10,6 moles) e tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (50 mg) numa mistura de água (5 ml) e dimetoxietano (10 ml) é agitada a 80°C sob azoto durante a noite. Após arrefecimento adiciona-se água e a mistura é extraída com acetato de etilo. O extracto é seco sobre sulfato de sódio e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo é feito eluir através de sílica gel com uma mistura de acetato de etilo e éter de petróleo (1:1). As fracções puras são evaporadas até secarem. A trituração com éter de petróleo rende um produto branco e cristalino. Rendimento: 0,42 g (63%). Pf 147-148°C.

Exemplo 11

Oxima O-metilo de 1-(3-(1-imidazolil)fenil)-5-formilbenzimidazola (29b): Uma mistura de O-metiloxima de 1-(3-bromofenil)-5-formilbenzimidazola (**29a**) do Exemplo 8 (0,7 g, 2,13 moles), imidazola (0,33 g, 4,85 moles), carbonato de potássio (0,29 g, 2,13 moles) e uma quantidade catalizadora de bronze-cobre em 5 ml de N-metil-2-pirrolidona é aquecida até 140°C sob uma corrente de azoto durante 24 horas. Após arrefecimento a mistura é despejada em água. Adiciona-se um pequeno volume de

metanol e a mistura é extraída com diclorometano. O extracto é seco sobre sulfato de sódio e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo é eluído através de sílica gel com uma mistura diclorometano e etanol (10:1) para render **29b** puro. Rendimento: 0,23 g (34%). Pf 197-199°C.

Preparou-se *5-Acetil-1-(3-(1-imidazolil)fenil)benzimidazola* (**37**) de forma análoga à de **36** (Exemplo 5). Rendimento: ~26%. Pf 205-206°C.

Exemplo 12

4-acetil-2-nitro-N-(3-(3-piridil)fenil)anilina (**30a**): Uma mistura de **1g** do Exemplo 1 (5 g, 27,3 moles) e **2a** do Exemplo 2 (4,62 g, 27,2 moles) em N-metil-2-pirrolidona seca (10 ml) é agitada a 40-50°C durante a noite. A mistura de reacção sólida resultante é suspensa em água gelada e tornada alcalina através da adição de carbonato de sódio aquoso (1M). O produto é filtrado, lavado com água e seco para render 7,68 g **30a** (85%). Pf 112-113°C.

Preparou-se *4-acetil-2-nitro-N-(3-(5-pirimidil)fenil)anilina* (**30b**) de forma análoga à de **1g** (Exemplo 1) e **2b** (Exemplo 2). Rendimento: 65%. Pf 131-132°C.

Preparou-se *4-acetil-2-nitro-N-(3-(2-piridil)fenil)anilina* (**30c**) de forma análoga à de **1g** (Exemplo 1) e **2f** (Exemplo 2). Rendimento: 87%. Pf 195-196°C.

Preparou-se *4-acetil-2-nitro-N-(3-(2-aminopirimid-5-il)fenil)anilina* (**30d**) de forma análoga à de **1g** (Exemplo 1) e **2I** (Exemplo 2). Rendimento: 80%. Pf 233-236°C.

Exemplo 13

5-acetil-2-(3-(3-piridil)fenilamino)anilina (**31a**): Suspende-se **30a** do Exemplo 12 (2 g, 6 moles) numa mistura de etanol (50 ml) e diclorometano (10 ml) e é hidrogenada à pressão ambiente utilizando-se paládio (5% em carbono activado) como catalizador. A filtração da solução resultante em celite, seguida de evaporação do solvente, deixa um óleo. A trituração com uma mistura de éter de dietilo e éter de petróleo (1:1) rende 1,46 g de **31a** puro (80%). Pf 175-176°C.

Preparou-se *5-acetil-2-(3-(5-pirimidil)fenilamino)anilina* (**31b**) de forma análoga à de **30b** (Exemplo 12). O produto oleoso em bruto foi utilizado para o passo seguinte (Exemplo 5) sem purificação.

Preparou-se *5-acetil-2-(3-(2-piridil)fenilamino)anilina* (**31c**) de forma análoga à de **30c** (Exemplo 12). Rendimento: 92%. Pf 145-146°C.

Preparou-se *5-acetil-2-(3-(2-aminopirimid-5-il)fenilamino)anilina* (**31d**) de forma análoga à de **30d** (Exemplo 12). Rendimento: 71%. Pf 228-230°C.

Exemplo 14

Oxima O-etilo de 5-acetil-1-(3-(3-piridil)fenil)-benzimidazola (**33a**): Suspendeu-se **32a** do Exemplo 5 (5 g, 15,97 moles) em etanol absoluto (50 ml) e aqueceu-se até 70°C. Adiciona-se cloridrato de hidroxilamina O-etilo (2,4 g, 24,61 moles) e a mistura é aquecida até refluxo durante 1,5 horas. Após arrefecimento o solvente é removido por evaporação e o resíduo é agitado com hidróxido de sódio aquoso (50 ml, 1M). O produto bruto é filtrado. A manipulação em coluna cromatográfica em sílica gel utilizando uma mistura de acetato de etilo e etanol (9:1) como eluente rende **33a** puro. Rendimento: 3,7 g (65%). Pf 105-106°C.

Foram preparados de forma análoga à de **32a** (Exemplo 5) os seguintes compostos e os cloridratos apropriados de hidroxilamina O-alquilo-, O-alqueno-, e O-alquino-:

Oxima O-propargilo de 5-acetil-1-(3-(3-piridil)fenil)benzimidazola (**33b**). Rendimento 49%. Pf 138-140°C.

Oxima O-alilo de 5-acetil-1-(3-(3-piridil)fenil)benzimidazola (**33c**). Rendimento 73%. Pf 87-89°C.

Oxima O-iso-butilo de 5-acetil-1-(3-(3-piridil)fenil)benzimidazola (**33f**). Rendimento 38%. Pf 90-92°C.

Oxima O-metilo de 5-acetil-1-(3-(3-piridil)fenil)benzimidazola (33g). Rendimento 59%. Pf 145-146°C.

Os seguintes compostos foram preparados de forma análoga à dos cloridratos de hidroxilamina O-alkuil apropriados, respectivamente **32b**, **32c** e **32d** (Exemplo 5):

Oxima O-etilo de 5-acetil-1-(3-(5-pirimidil)fenil)benzimidazola (33d). Rendimento 54%. Pf 187-188°C.

Oxima O-etilo de 5-acetil-1-(3-(2-piridil)fenil)benzimidazola (33e). Rendimento 53%. Pf 107-108°C.

Oxima O-metilo de 5-acetil-1-(3-(2-aminopirimid-5-il)fenil)benzimidazola (33h). Rendimento 62%. Pf 236-238°C.

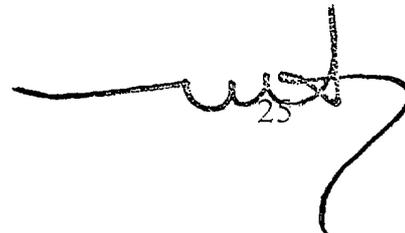
Os seguintes compostos foram preparados de forma análoga à de **37** (Exemplo 11) e de, respectivamente, cloridrato de hidroxilamina O-metilo e cloridrato de hidroxilamina de O-etilo.

Oxima O-metilo de 5-acetil-1-(3-(1-imidazolil)fenil)benzimidazola (38a). Rendimento 67%. Pf 230-231°C.

Oxima O-etilo de 5-acetil-1-(3-(1-imidazolil)fenil)benzimidazola (38b). Rendimento 67%. Pf 135-138°C.

Exemplo 15

Oxima O-iso-propilo de 5-acetil-1-(3-(3-piridil)fenil)benzimidazola (33j): A uma suspensão de **33i** (Exemplo 14) (0,4 g, 1,22 moles) em DMF seco (5 ml) adiciona-se hidreto de sódio (50 mg de uma dispersão a 60% em óleo mineral). A mistura é agitada a 30-40°C durante 30 minutos. Adiciona-se 2-bromopropano (0,14 ml, 1,49 moles) e a mistura é agitada a 40°C durante a noite. Após arrefecimento a mistura é diluída com 4 volumes de água e extraída com diclorometano. O extracto orgânico é concentrado e



eluído através de sílica gel com acetato de etilo para render 0,15 g **33j** (33%). Pf 77-80°C.

Exemplo 16

4-Acetil-N-(3-bromofenil)-2-nitroanilina em mistura com *4-acetil-N-(3-iodofenil)-2-nitroanilina* (**34**): Uma mistura de 4-acetil-2-nitroanilina (**1 h**) do Exemplo 1 (15,6 g, 86,7 moles), 3-bromo-1-iodobenzeno (13,3 ml, 104 moles), carbonato de potássio (12 g, 87 moles) e quantidades catalizadoras iodeto de cobre e bronze-cobre é aquecida com agitação até 180°C sob uma corrente de azoto durante 24 horas. A mistura é deixada arrefecer até 70°C e o bolo da reacção alcatranosa é extraído duas vezes com acetato de etilo quente. Os extractos combinados são purificados por cromatografia de coluna em sílica gel utilizando uma mistura de acetato de etilo e éter de petróleo (3:7) como eluente, para render 9 g da mistura de produto.

Exemplo 17

2-(Tributilestanil)tiazola (**50**): A uma solução de tiazola (0,71 ml, 10 mole) em THF seco (20 ml) adicionaram-se, gota a gota, 1,6 M-BuLi em hexano (6,9 ml, 11 moles) sob argon a -78°C. A mistura de reacção foi agitada a -78°C durante 0,5 horas e adicionou-se, gota a gota, Bu₃SnCl (3,1 ml, 11 moles). Após agitação durante 1 hora a -78°C e durante 1 hora à temperatura ambiente, a mistura foi concentrada, triturada com água (50 ml) e extraída com dietiléter (100 ml x 3). O extracto foi lavado com água salgada, seco e concentrado sob pressão reduzida para dar (**50**) como um um óleo incolor. (quantidade 3,7 g).

Exemplo 18

5-Acetil-1-(3-(2-tiazolil)fenil)benzimidazola (**51**): A uma solução de (**50**) do Exemplo 17 (3,6 g, 9,7 moles) em THF seco (20 ml) adicionou-se 5-acetil-1-(3-bromofenil)benzimidazola (**52**) (1,5 g, 4,8 moles) e (PPh₃)₂PdCl₂ (340 mg, 0,48 moles) sob argon. A mistura de reacção foi agitada a 80°C durante 24 horas num tubo selado de 50 ml. Após arrefecimento a mistura foi concentrada, triturada com água (100 ml) e extraída com CH₂Cl₂ (200 ml x 3). O extracto foi lavado com água salgada, seco e

26

concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com éter para render (51) cristalino (1,5 g, 89%).

Preparou-se *5-acetil-1-(3-bromofenil)benzimidazola* (52) como a seguir se indica:

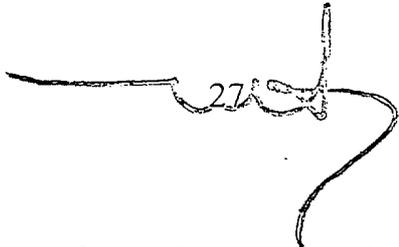
4-Acetil-2-nitroanilina: Adicionou-se N-(4-acetil-2-nitrofenil)acetamida (26,5 g, 11,94 moles) a uma mistura de água e ácido sulfúrico concentrado, 150 ml (1:2). Após 15 minutos a mistura foi despejada em água. O produto foi filtrado, lavado com água e seco.

N-(3-Bromofenil)-4-acetil-2-nitroanilina: Uma mistura de 4-acetil-2-nitroanilina (3,41 g, 18,94 moles), 1,3-dibromobenzeno (4,6 ml, 38,06 moles), carbonato de potássio (2,62 g, 19 moles) e uma quantidade catalizadora de bronze-cobre é aquecida com agitação a 180°C sob uma corrente de azoto durante 2 dias. Após arrefecimento o bolo sólido de reacção é extraído com uma mistura de diclorometano e metanol (9:1). O extracto é concentrado sob pressão reduzida. O resíduo é extraído com acetato de etilo. O extracto é concentrado sob pressão reduzida e o resíduo é eluído através de sílica gel com uma mistura de éter de petróleo e acetato de etilo (4:1) para render o produto puro. Rendimento: 0,67 g (10,6%). Pf 142-144°C.

5-Acetil-1-(3-bromofenil)benzimidazola (52): Suspendeu-se N-(3-bromofenil)-4-acetil-2-nitroanilina (9,0 g, 26,630 moles) em etanol a 99% (100 ml). Adicionou-se níquel Raney e a mistura foi hidrogenada à pressão ambiente durante 20 horas. Adicionou-se clorofórmio. A mistura foi filtrada através de celite e evaporada em vácuo para render 8,03 g de óleo. Adicionaram-se a este óleo 80 ml de ácido fórmico e a mistura foi aquecida a 80°C durante 1,5 horas. O excesso de ácido fórmico foi removido em vácuo. O resíduo foi agitado em água e tornado alcalino com hidróxido de sódio aquoso. O produto foi filtrado, lavado com água e seco.

Exemplo 19

Oxima O-metilo de 5-acetil-1-(3-(2-tiazolil)benzimidazola (53): Adicionou-se (51) do Exemplo 18 (300 mg, 0,94 mole) a uma mistura de etanol (5 ml), cloridrato de



metoxilamina (300 mg, 3,5 moles) e trietilamina (0,17 ml, 1,2 moles) e a mistura foi agitada a 60°C durante 0,5 hora. Após arrefecimento a mistura foi despejada em NaHCO₃ aquoso a 5% (100 ml) e o precipitado foi filtrado, lavado com água, e seco sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel utilizando uma mistura de CH₂Cl₂ e metanol (100:1) como eluente, para dar (53) (270 mg, 86%). Pf 157-159°C.

Exemplo 20

Sintetizou-se *5-ciano-1-(3-(2-tiazolil)fenil)benzimidazola* (54) como descrito no Exemplo 18, mas utilizando *5-ciano-1-(3-iodofenil)benzimidazola* (2,0 g, 5,9 moles) em vez de (52), (PPh₃)₂PdCl₂ (100 mg, 0,14 mole) e (50) (3,6 mg, 9,7 moles). A reacção deu *5-ciano-1-(3-(2-tiazolil)fenil)benzimidazola* (1,5 g, 86%).

Preparou-se *5-ciano-1-(3-iodofenil)benzimidazola* como a seguir se descreve:

N-(3-iodofenil)-4-ciano-2-nitroanilina: A uma solução de 4-cloro-3-nitrobenzonnitrilo (1,82 g, 10 moles) em DMF seco (25 ml) adicionou-se trietilamina (1,54 ml, 11 moles) e 3-iodoanilina (1,2 ml, 10 moles) e a mistura é aquecida a 80-100°C durante a noite. Após arrefecimento a mistura é despejada em quatro volumes de água gelada. O precipitado é filtrado, lavado com água e seco. Este produto em bruto é lavado com etanol quente para render (2,1 g) (58%) do composto de título. Pf. 211-212°C.

2-amino-(N-(3-iodofenil))-4-cianoanilina: A uma suspensão de *N-(3-iodofenil)-4-ciano-2-nitroanilina* (2,1 g, 5,75 moles) em metanol (50 ml) adiciona-se cloreto de amónio (0,92 g, 17,25 moles) e nonahidrato de sulfito de sódio (4,14 g, 17,25 moles) e a mistura é aquecida a refluxo durante 1,5 horas. Após arrefecimento a mistura é despejada em água gelada (200 ml) e o produto é filtrado, lavado com água e seco para deixar 1,8 g (93%) do composto de título. Pf. 170-172°C.

5-Ciano-1-(3-iodofenil)benzimidazola: Aquece-se uma suspensão de *2-amino-(N-(3-iodofenil))-4-cianoanilina* (1,8 g, 5,36 moles) em ácido fórmico (20 ml) até 80-100°C durante 1,5 horas. A mistura de reacção quente é filtrada numa almofada de algodão em

água gelada (100 ml). O precipitado é filtrado, lavado com água e seco. Este produto em bruto é dissolvido em diclorometano e é levado à precipitação através da adição de éter de petróleo. O produto é filtrado e seco. Rendimento: 1,38 g (75%) do composto de título. Pf. 177-179°C.

Exemplo 21

5-formil-1-(3-(2-tiazolil)fenil)benzimidazola (55): Adicionou-se Ni Raney (2,0 g) a uma solução de (54) (1,5 g, 4,9 moles) em HCO₂H (18 ml) e água (6 ml). A mistura foi agitada sob vácuo a 110°C durante 1 hora. Após arrefecimento a mistura foi filtrada. O filtrado foi concentrado, dividido entre uma solução aquosa de NaHCO₃ a 5% e acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com água salgada, seca e concentrada sob pressão reduzida para dar (55) (1,3 g, 87%).

Exemplo 22

Oxima de *5-formil-1-(3-(2-tiazolil)fenil)benzimidazola*: Adicionou-se (55) (700 mg, 2,29 moles) a uma mistura de etanol (25 ml) e NH₂OH HCl (600 mg, 6,9 moles). A mistura foi agitada a 90°C durante 1 hora. Após arrefecimento a mistura foi despejada em água (100 ml) e o precipitado foi filtrado, lavado com água e seco sob pressão reduzida para dar oxima de *5-formil-1-(3-(2-tiazolil)fenil)benzimidazola* (690 mg, 94%).

Preparou-se oxima *O*-metil de *5-formil-1-(3-(2-tiazolil)fenil)benzimidazola (56)* de forma análoga, mas utilizando NH₂OMe HCl em vez de NH₂OH HCl. Pf. 154-160°C.

Exemplo 23

4-(3-Nitrofenil)pirimidina (57): Adicionou-se uma mistura de 4-fenilpirimidina (10 g, 64 moles) e H₂SO₄ concentrado (33 ml) a uma mistura de H₂SO₄ concentrado (22 ml) e HNO₃ concentrado (16 ml) a 0°C. A mistura resultante foi agitada a 0°C durante 2 horas, despejada em gelo esmagado e extraída com CH₂Cl₂. O extracto foi lavado com uma solução aquosa de NaHCO₃ a 5%, seco sobre MgSO₄ e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi triturado com isopropanol e o precipitado foi filtrado e seco sob pressão reduzida para dar (57) (6,4 g, 50%).

Exemplo 24

4-(3-Aminofenil)pirimidina (58): A uma suspensão de (57) (6,3 g, 3,1 moles) numa mistura de MeOH (60 ml) e THF (30 ml), adicionou-se paládio a 5% em carbono activado (300 mg) e a mistura foi hidrogenada à pressão ambiente durante 1 hora. A mistura foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel utilizando uma mistura de hexano e acetato de etilo (3:1) como o eluente para dar (58) (5,1 g, 96%).

Exemplo 25

N-(3-(4-pirimidil)fenil)-4-ciano-2-nitroanilina (59): A uma mistura de 4-cloro-3-nitrobenzonitrilo (5,5 g, 30 moles) e (58) (5,1 g, 30 moles) em THF (120 ml) adicionou-se hidreto de sódio (2,3 g, 50% de suspensão em óleo mineral). Após agitação à temperatura ambiente durante 2 dias, a mistura foi despejada em água e extraída com CH₂Cl₂. O extracto foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi triturado com dietiléter para render (59) cristalino (8,3 g, 96%).

Exemplo 26

N-(3-(4-pirimidil)fenil)-4-ciano-2-aminoanilina (60): foi sintetizado como descrito no Exemplo 24, mas utilizando (59) (9,2 g, 29 moles) em vez de (57) e 600 mg de catalizador. A reacção deu (60) (quantidade 8,3 g).

Exemplo 27

5-Ciano-1-(3-(4-pirimidil)fenil)benzimidazola (61): Uma mistura de (60) (3,0 g, 10 moles) e HCO₂H (20 ml) foi agitada a 110°C durante 1 hora. A mistura foi concentrada em vácuo. O resíduo foi dividido entre uma solução aquosa de NaHCO₃ a 5% e CH₂Cl₂. A fase orgânica foi seca sobre MgSO₄ e o solvente foi removido por evaporação. O resíduo foi triturado com acetato de etilo para render (61) cristalino (2,6 g, 85%).

Exemplo 28

5-Formil-1-(3-(4-pirimidil)fenil)benzimidazola (62): foi sintetizada como descrito no Exemplo 21, utilizando (61) (2,5 g, 8,4 moles) em vez de (54) e 1,5 g de Ni-Raney. A reacção deu (62) (1,9 g, 73%).

Exemplo 29 de Referência

Oxima de *5-formil-1-(3-(4-primidil)fenil)benzimidazola* (63): foi sintetizada como descrito no Exemplo 22, utilizando (62) (150 g, 0,50 mole) em vez de (55) e NH₂OH HCl. A reacção deu (63) (120 mg, 76%). Pf. 220-221°C.

Oxima *O-metilo de 5-formil-1-(3-(4-primidil)fenil)benzimidazola* (64): foi sintetizada como descrito no Exemplo 22, mas utilizando (62) (200 g, 0,66 mole) em vez de (55) e NH₂OMe HCl (250 mg, 2,0 moles). A reacção deu (64) (61 mg, 28%). Pf. 180-182°C.

Exemplo 30

N-(3-(2-pirimidil)fenil)-4-ciano-2-nitroanilina (65): foi sintetizada como descrito no Exemplo 25, utilizando 2-(3-aminofenil)pirimidina (4,50 g, 26,3 moles) em vez de (58). A reacção deu (65) (5,08 g, 61%).

Exemplo 31

N-(3-(2-pirimidil)fenil)-4-ciano-2-aminoanilina (65): foi sintetizada como descrito no Exemplo 24, mas utilizando (65) (1,2 g, 3,8 moles) em vez de (57). A reacção deu (66) (1,0 g, 93%).

Exemplo 32

5-Ciano-1-(3-(2-primidil)fenil)benzimidazola (67): foi sintetizada como descrito no Exemplo 27, utilizando (66) (1,0 g, 3,5 moles) em vez de (60). A reacção deu (67) (840 mg, 80%).

Exemplo 33

5-Formil-1-(3-(2-primidil)fenil)benzimidazola (68): Uma solução de DIBAL-H em tolueno (2,5 ml, 1,0 M) foi adicionada a uma mistura de (67) (367 mg, 1,2 moles) e CH₂Cl₂ (60 ml) a -78°C. A mistura de reacção foi agitada durante 1 hora a -78°C e durante 1 hora à temperatura ambiente. Uma solução saturada de NH₄Cl foi adicionada à mistura de reacção e a agitação continuou durante 0,5 hora. A mistura foi despejada em água e extraída com CH₂Cl₂. O extracto orgânico foi seco sobre MgSO₄ e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para dar (68) (142 mg, 38%).

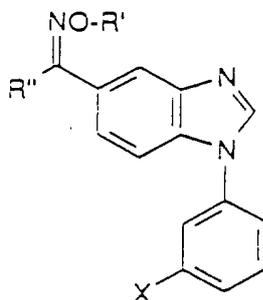
31

Exemplo 34

Oxima O-metilo de 5-formil-1-(3-(2-primidil)fenil)benzimidazola (69): foi sintetizada como descrito no Exemplo 22, mas utilizando (68) (210 g, 0,70 mole) em vez de (55) e NH₂OMe HCl (300 mg, 3,6 moles) em vez de NH₂OH HCl. A reacção deu (69) (192 mg, 83%). Pf. 158-159°C.

Os compostos preparados nos exemplos supra mencionados, encontram-se indicados no Quadro 1 que se segue:

Quadro I



Composto No.	X	R'	R''	P.f.	Exemplo/ Exemplo de referência*
29d	2-tienilo	metilo	hidrogénio	184-185°C	9
29b	1-imidazolilo	metilo	hidrogénio	197-199°C	11
29c	3-furanilo	metilo	hidrogénio	147-148°C	10
33a	3-piridilo	etilo	metilo	105-106°C	14
33b	3-piridilo	2-propinilo	metilo	138-140°C	14*
33c	3-piridilo	2-propenilo	metilo	87-89°C	14*
33d	5-pirimidilo	etilo	metilo	187-188°C	14
33e	2-piridilo	etilo	metilo	107-108°C	14
33f	3-piridilo	iso-butilo	metilo	90-92°C	14
33g	3-piridilo	metilo	metilo	145-146°C	14
33h	2-amino-5-pirimidilo	metilo	metilo	236-238°C	14
33i	3-piridilo	hidrogénio	metilo	218-220°C	14
38a	1-imidazolilo	metilo	metilo	230-231°C	14
38b	1-imidazolilo	etilo	metilo	135-138°C	14
53	2-tiazolilo	metilo	metilo	157-159°C	19
56	2-tiazolilo	metilo	hidrogénio	154-160°C	22
63	4-pirimidilo	hidrogénio	hidrogénio	220-221°C	29
64	4-pirimidilo	metilo	hidrogénio	180-182°C	29
69	2-pirimidilo	metilo	hidrogénio	158-159°C	354

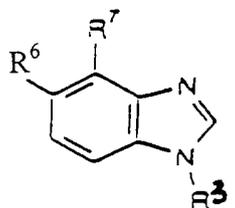
Lisboa,

29 AGO. 2000

Dra. Maria Silvina Ferreira
 Agente Oficial de Propriedade Industrial
 R. Castilho, 201-3.º E - 1070-051 LISBOA
 Telef. 213 851 339 - 213 854 613

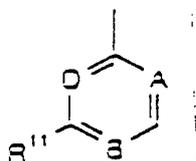
REIVINDICAÇÕES

1. Composto tendo a fórmula:



ou um seu sal ou um seu óxido farmacologicamente aceitáveis,
em que

R³ é



em que

A, B e D são, cada um, CH, ou um ou dois de A, B e D é N e os outros são CH;

R¹¹ é fenilo, benzimidazolilo, tienilo, furanilo, imidazolilo, tiazolilo, piridilo, ou pirimidilo, podendo todos ser substituídos uma ou mais vezes com substituintes escolhidos de alquilo-C₁₋₈ de cadeia direita ou ramificada, cíclico-alquilo-C₃₋₇, alcoxi-C₁₋₈ de cadeia direita ou ramificada, cíclico-alcoxi-C₃₋₇, halogénio, CF₃, amino, nitro, ciano e acilo-NH₂, em que acilo significa -(C=O)-H, -(C=O)- alquilo-C₁₋₈ de cadeia direita ou ramificada, ou -(C=O)- cíclico-alquilo-C₃₋₇: um de R⁶ e R⁷, é hidrogénio e o outro é -CR' = NOR'', em que R' representa alquilo-C₁₋₈, ou alquilo-C₃₋₇ cíclico de cadeia direita ou ramificada, e R'' representa hidrogénio, alquilo-C₁₋₈ de cadeia direita ou ramificada, cíclico-alquilo-C₃₋₇ ou fenilo.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, que é,

Oxima O-metilo de 1-(3(3-furanil)fenil)-5-formil-benzimidazola;

Oxima O-etilo de 5-acetil-1-(3-(3-piridil)fenil)benzimidazola;

Oxima O-metilo de 5-acetil-1-(3-(1-imidazolil)fenil)benzimidazola;

Oxima O-etilo de 5-acetil-1-(3-(1-imidazolil)fenil)benzimidazola;

Oxima O-metilo de 5-acetil-1-(3-(2-tiazolil)fenil)benzimidazola;

ou um seu sal ou um seu óxido farmacêuticamente aceitáveis.

3. Composto da reivindicação 1, que é

Oxima O-metilo de 1-(3-(2-tienil)fenil)-5-formilbenzimidazola;

Oxima O-metilo de 1-(3-(1-imidazolil)fenil)-5-formilbenzimidazola;

Oxima O-propargilo de 5-acetil-1-(3-(3-piridil)fenil)benzimidazola;

Oxima O-alilo de 5-acetil-1-(3-(3-piridil)fenil)benzimidazola;

Oxima O-iso-butilo de 5-acetil-1-(3-(3-piridil)fenil)benzimidazola;

Oxima O-metilo de 5-acetil-1-(3-(3-piridil)fenil)benzimidazola;

Oxima O-etilo de 5-acetil-1-(3-(5-pirimidil)fenil)benzimidazola;

Oxima O-etilo de 5-acetil-1-(3-(2-piridil)fenil)benzimidazola;

Oxima O-metilo de 5-acetil-1-(3-(2-aminopirimid-5-il)fenil)benzimidazola;

Oxima O-iso-propilo de 5-acetil-1-(3-(3-piridil)fenil)benzimidazola;

Oxima O-metilo de 5-formil-1-(3-(2-tiazolil)fenil)benzimidazola;

Oxima O-metilo de 5-formil-1-(3-(4-pirimidil)fenil)benzimidazola; ou

Oxima O-metilo de 5-formil-1-(3-(2-pirimidil)fenil)benzimidazola;

ou um seu sal ou um seu óxido farmacêuticamente aceitáveis.

4. Composição farmacêutica que compreende uma quantidade eficaz de um composto de qualquer uma das reivindicações 1-3 ou um seu sal ou um seu óxido farmacêuticamente aceitáveis, juntamente com, pelo menos, um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitáveis.

5. Uso de um composto de acordo com qualquer das reivindicações 1-3 para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma perturbação ou de uma doença de um corpo animal vivo, incluindo um ser humano, as quais

respondem à modulação do complexo de receptor GABA_A do sistema nervoso central.

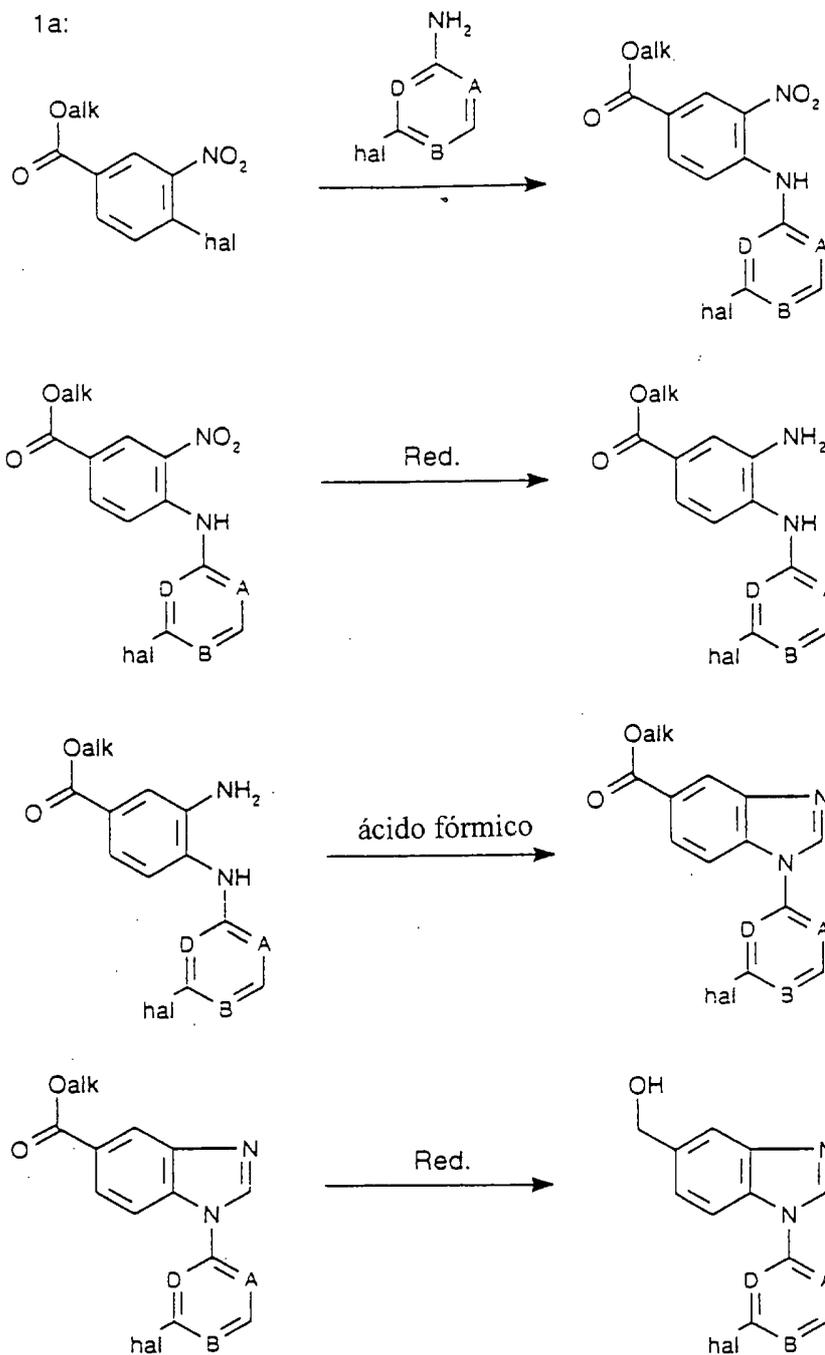
6. Uso de um composto de acordo com qualquer das reivindicações 1-3 para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma perturbação ou doença de um corpo animal vivo, incluindo um ser humano, as quais respondem à modulação positiva do complexo de receptor GABA_A do sistema nervoso central.
7. Uso de um composto de acordo com qualquer das reivindicações 1-3 para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma perturbação ou doença escolhidas de ansiedade, perturbações de sono, perturbações da memória, epilepsia ou quaisquer outras perturbações convulsivas.

Lisboa, 29 AGO. 2000



Dra. Maria Silvina Ferreira
Agente Oficial de Propriedade Industrial
R. Castilho, 201-3.º E - 1070-051 LISBOA
Telefs. 213 851 339 - 213 854 613

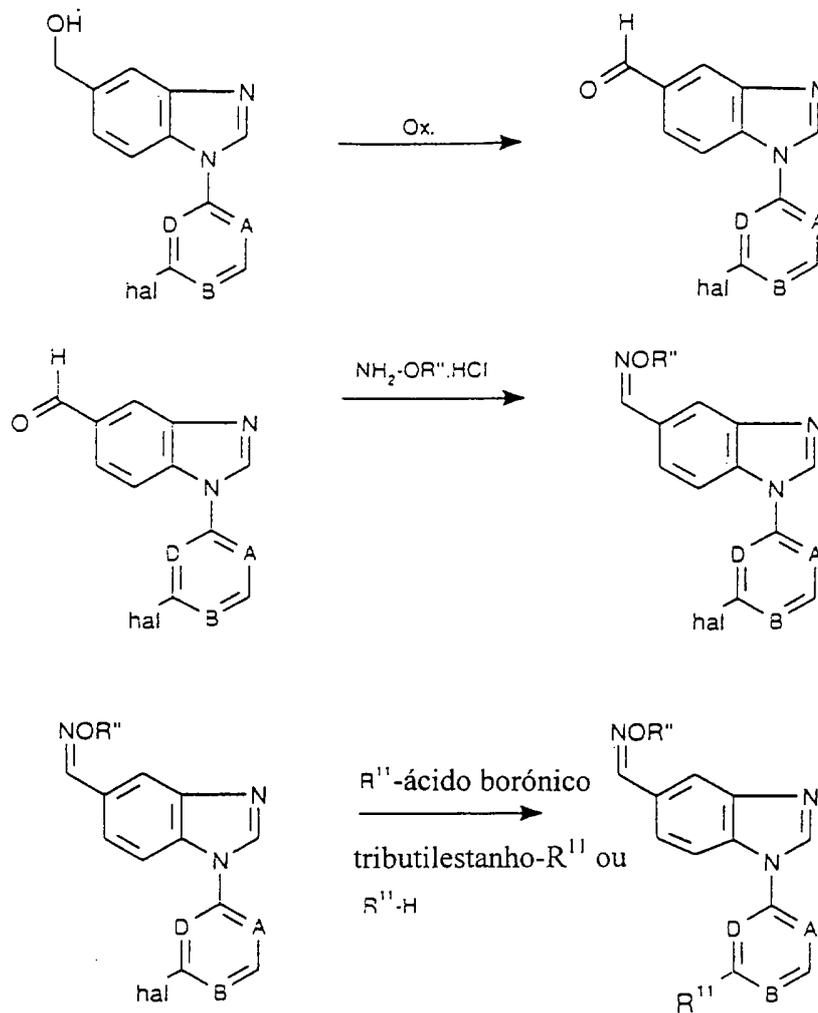
Fig 1a:



Hal é halogéneo, alk é alquilo e A, B, D possuem os significados estabelecidos nas reivindicações

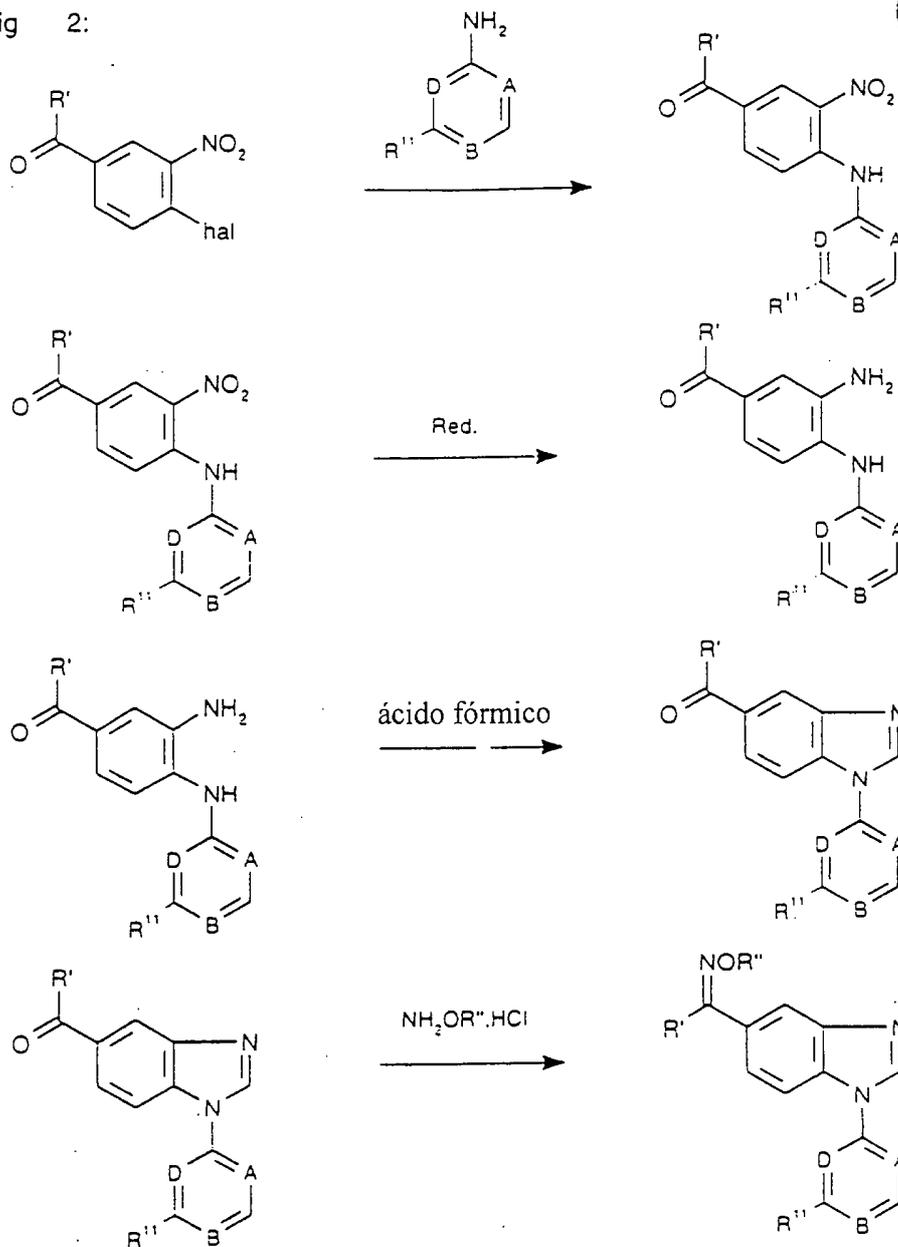
mal

Fig 1b:



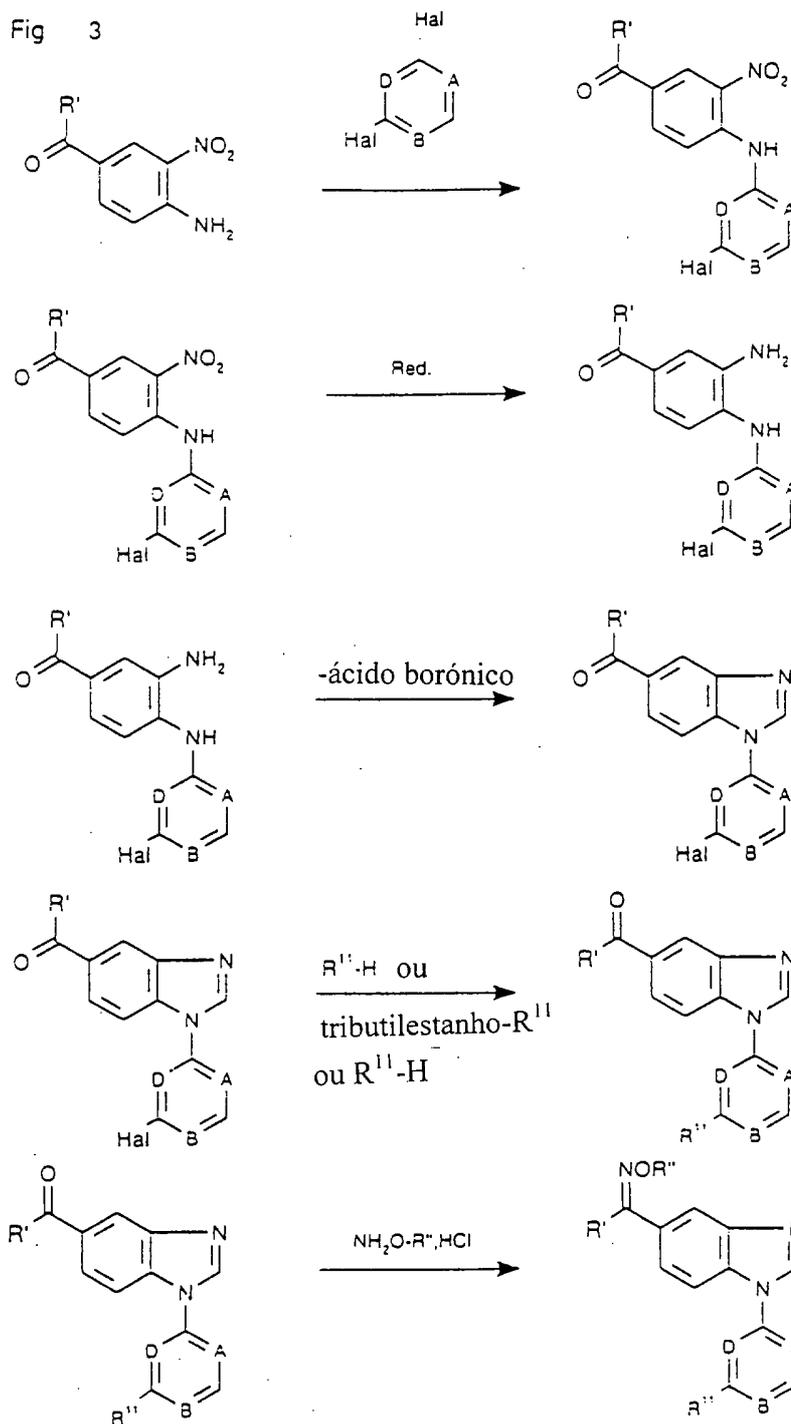
Hal é halogéneo, A, B, D, R'' e R'' é como definido nas reivindicações

Fig 2:



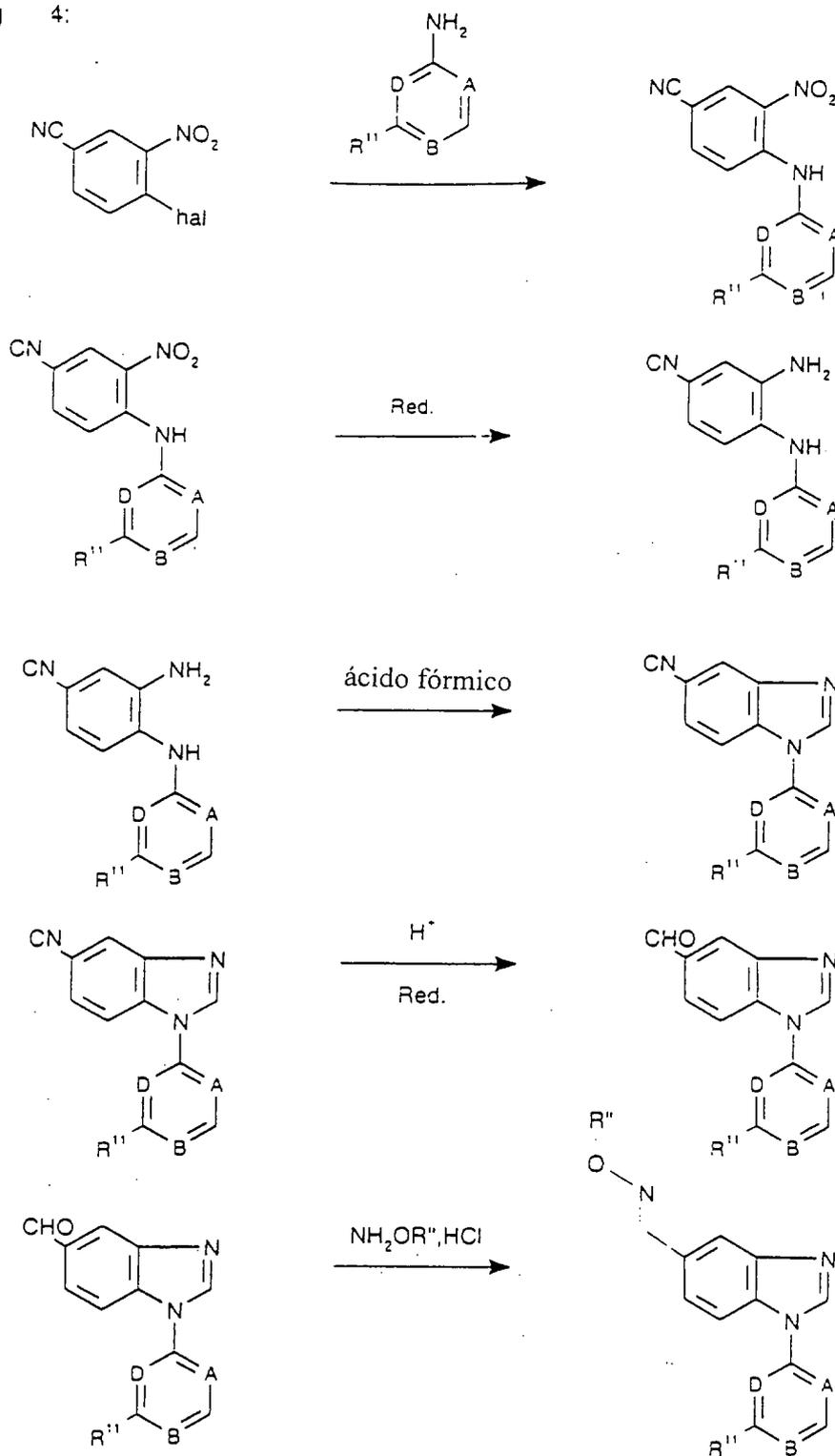
A, B, D, R', R'' e R''' é como estabelecido na

Fig 3



Hal é halogéneo, A, B, D, R', R'' e R''' é como definido nas reivindicações

Fig 4:



Hal é halogéneo, A, B, D, R'' e R''' é como definido nas reivindicações