

(11) Número de Publicação: **PT 1556375 E**

(51) Classificação Internacional:
C07D 405/04 (2007.10) **C07D 405/14** (2007.10)
A61K 31/353 (2007.10) **A61P 35/00** (2007.10)

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

(22) Data de pedido: **2003.07.07**

(30) Prioridade(s): **2002.07.08 IN MU06162002**

(43) Data de publicação do pedido: **2005.07.27**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.06.25**
194/2008

(73) Titular(es):

NICHOLAS PIRAMAL INDIA LIMITED
100 CENTREPOINT, DR. AMBEDKAR ROAD,
PAREL MUMBAI 400 012, MAHARASHTRA IN

(72) Inventor(es):

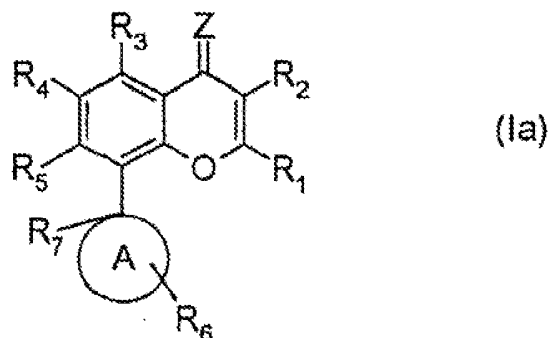
BANSI LAL IN
KALPANA SANJAY JOSHI IN
SANJEEV ANANT KULKARNI IN
MALCOLM MASCARENHAS IN
SHRIKANT GANGADHAR KAMBLE IN

(74) Mandatário:

ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA
R DAS FLORES 74 4 AND 1249-235 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE FLAVONA COMO INIBIDORES DE QUINASES DEPENDENTES DE CICLINA**

(57) Resumo:

RESUMO**"Derivados de flavona como inibidores de quinases dependentes de ciclina"**

O presente invento refere-se a novos compostos para a inibição de quinases dependentes de ciclina, e mais particularmente a derivados de cromenona de fórmula (Ia), onde R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 e A possuem os significados indicados nas reivindicações. O invento refere-se também a processos para a preparação desses compostos, métodos de inibição de quinases dependentes de ciclina e de inibição de proliferação celular, utilização desses compostos no tratamento e profilaxia de doenças, e à utilização dos compostos na preparação de medicamentos a aplicar nessas doenças. O invento refere-se ainda a composições contendo esses compostos, quer sozinhos quer em combinação com um outro agente activo, em mistura ou outra associação com um transportador inerte, em particular composições farmacêuticas contendo esses compostos, quer sozinhos quer em combinação com um outro agente activo, junto com substâncias transportadoras e substâncias auxiliares farmacêuticamente aceitáveis.

DESCRIÇÃO

"Derivados de Flavona como inibidores de quinases dependentes de ciclina"

Campo do invento

O presente invento refere-se a novos inibidores de quinases dependentes de ciclina (CDKs), a processos para a sua preparação, à sua utilização como componentes activos em fármacos, em particular no tratamento de desordens proliferativas, e a preparações farmacêuticas que os contêm.

Antecedentes do invento

A capacidade das células eucarióticas proliferarem em resposta a um sinal de crescimento é fortemente controlada por uma rede complexa de eventos bioquímicos ordenados, conhecidos colectivamente como o ciclo celular. Os sinais mitogénicos comprometem as células a entrarem numa série de passos regulados do ciclo celular. A síntese de ADN (fase S), e a separação de duas células filhas (fase M) são as características principais da progressão do ciclo celular. A fase G1 separa as fases M e S e prepara a célula para a duplicação do ADN ao receber sinais mitogénicos. O período entre as fases S e M é conhecido como a fase G2 durante a qual as células corrigem erros que ocorreram durante a duplicação de ADN.

Os reguladores do ciclo celular ganharam uma vasta importância em doenças proliferativas. As quinases dependentes de ciclina (CDKs) são uma família de enzimas que se tornam activas em fases específicas do ciclo celular. As CDKs consistem numa subunidade catalítica (a verdadeira quinase dependente de ciclina ou CDK) e uma subunidade reguladora (ciclina). Existem pelo menos nove CDKs (CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, etc.) e 15 tipos diferentes de ciclinas (ciclina A, B1, B2, D1, D2, D3, E etc.). Pensa-se que cada passo do ciclo celular é regulado por esses complexos de CDK: transição G1/S (CDK2/ciclina A, CDK4/ciclina D1-D3, CDK6/ciclina D3) (Senderwicz A.M. e Sausville E.A., *J. Natl. Cancer Inst.* 2000, 376-387), fase S

(CDK2/ciclina A), fase G2 (CDK1/ciclina A), fase de transição G2/M (CDK1/ciclinas B).

As CDKs conseguem efectuar a fosforilação de muitas proteínas que estão envolvidas em eventos do ciclo celular, incluindo proteínas supressoras de tumor, tais como o produto de gene de retinoblastoma Rb. O Rb está envolvido na transição G1/S do ciclo celular e a sua fosforilação pelas CDKs resulta na sua desactivação (US-A-5723313), que por sua vez conduz à libertação do factor de transcrição E2F e à activação de genes que respondem ao E2F necessários à progressão para a fase S.

Uma vasta variedade de doenças é caracterizada por proliferação celular incontrolada que resulta de algumas falhas nos percursos reguladores no ciclo celular [e.g. excesso de expressão de ciclinas ou deleções de genes que codificam CKIs (proteínas inibidoras de CDK)]. O excesso de expressão de ciclina D1 conduz à desregulação da actividade da quinase CDK4-D1 e, desse modo, contribui para a proliferação descontrolada de células. Com o conhecimento do papel das CDKs na regulação do ciclo celular e a verificação de que aproximadamente 90% de todas as neoplasias estão associadas com a hiperactivação da CDK que conduz à inactivação do passo do Rb, as CDKs são alvos atraentes para o desenvolvimento de drogas anti-tumorais.

A primeira molécula potente a ser desenvolvida como inibidor de CDK eficaz foi um composto de flavona, nomeadamente o flavopiridol [*cis*-{cloridrato de 2-(2-clorofenil)-5,7-di-hidroxi-8-(3-hidroxi-1-metil-piperidin-4-il)-cromen-4-ona}]. Sabe-se que o Flavopiridol inibe diferentes CDKs e que exhibe actividade anti-proliferativa *in vitro* contra uma larga gama de células cancerosas humanas. Outra investigação sobre flavonas como uma classe de compostos oferece uma potencial abordagem a terapia anti-proliferativa. Como consequência, análogos de flavopiridol foram o tema de outras publicações. Em US-A-5733920 descrevem-se novos análogos de cromona como inibidores de complexos de CDK/Ciclina. Em US-A-5849733 descrevem-se os análogos 2-tio e 2-oxo de flavopiridol como inibidores da proteína quinase para o tratamento de doenças proliferativas. Em WO 01/83469

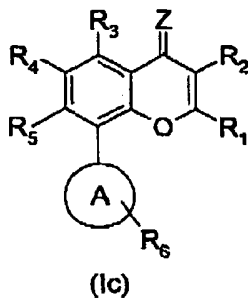
apresentam-se derivados 3-hidroxicromen-4-ona como inibidores de quinases dependentes de ciclina. Em US-A-5116954 e em US-H1427 apresentam-se compostos flavonóides que possuem actividade anticancerígena e imunomoduladora. Em US-A-5284856 apresenta-se a utilização de derivados benzopiran-4-ona para o controlo de doenças tumorais. Em US-A-4900727 apresentam-se agentes anti-inflamatórios derivados de benzopiran-4-ona. R.G. Naik *et al* em *Tetrahedron*, 1988, 44(7), 2081-2086, descreve o derivado benzopiran-4-ona anti-inflamatório a partir de *Dysoxylum binectariferum*.

O papel proeminente dos complexos de quinase CDK/ciclina, em particular os complexos de quinase CDK4/ciclina D, na indução de proliferação celular e da sua desregulação em tumores, torna-os alvos ideais para o desenvolvimento de agentes anti-proliferativos altamente específicos.

Existe uma necessidade clara, no entanto, de inibidores de CDK que possam ser utilizados como agentes anti-proliferativos, num modo eficaz e mais específico. Uma investigação centrada em inibidores de CDK, dos presentes inventores, resultou na verificação de novos análogos de flavona possuidores de características estruturais, não examinadas na especialidade anterior, como inibidores eficazes de CDKs. Para além disso, os compostos do invento inibem eficazmente CDKs com maior selectividade do que os inibidores de CDK conhecidos, que se encontram em ensaios clínicos (*Curr. Pharm. Biotechnol.* 2000, Julho (1):107-116) e também apresentam comparativamente baixa citotoxicidade contra várias linhas de células proliferativas diferentes. Deste modo, os compostos do presente invento são agentes candidatos ao tratamento de várias desordens relacionados com proliferação celular.

Resumo do invento

O presente invento refere-se, de modo geral, a compostos de fórmula geral (Ic), uma sua forma tautomérica, estereoisómero, isómero óptico, sal farmaceuticamente aceitável, solvatado farmaceuticamente aceitável ou polimorfo.



onde:

R_1 é arilo, não substituído ou substituído por pelo menos um substituinte seleccionado de: halogéneo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , alcenilo C_2-C_6 , alcinilo C_3-C_6 , alcanóilo C_2-C_4 , nitro, NR_9R_{10} , SR_{11} , trifluorometilo, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo C_1-C_4 , e alquilenohidroxilo C_1-C_4 ; heterociclo saturado, parcialmente insaturado ou aromático, possuindo 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos iguais ou diferentes seleccionados de: azoto, oxigénio, enxofre e fósforo, onde o heterociclo é não substituído ou substituído por pelo menos um substituinte seleccionado de: halogéneo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , alcenilo C_2-C_6 , alcinilo C_3-C_6 , alcanóilo C_2-C_4 , nitro, NR_9R_{10} , SR_{11} , trifluorometilo, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo C_1-C_4 , e alquilenohidroxilo C_1-C_4 ; ou NR_9R_{10} ;

R_2 é hidrogénio; alquilo C_1-C_6 ; arilo, não substituído ou substituído por pelo menos um substituinte seleccionado de: halogéneo, alquilo C_1-C_4 ; alcoxi C_1-C_4 ; alcenilo C_2-C_6 , alcinilo C_3-C_6 , alcanóilo C_2-C_4 , nitro, NR_9R_{10} , SR_{11} , trifluorometilo, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo C_1-C_4 , e alquilenohidroxilo C_1-C_4 ; heterociclo saturado, parcialmente insaturado ou aromático, possuindo 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos iguais ou diferentes seleccionados de: azoto, oxigénio, enxofre e fósforo, e que é não substituído ou substituído por pelo menos um substituinte seleccionado de: halogéneo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , alcenilo C_2-C_6 , alcinilo C_3-C_6 , alcanóilo C_2-C_4 , nitro, NR_9R_{10} , SR_{11} , trifluorometilo, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo C_1-C_4 , e alquilenohidroxilo C_1-C_4 ; OR_{11} ; halogéneo; ciano; nitro; NR_9R_{10} ; ou SR_{11} ;

R_3 , R_4 e R_5 são, cada um, independentemente seleccionados de: hidrogénio; alquilo C_1-C_6 ; halogéneo; OR_{11} ; arilalcoxi

C₁-C₄; alquilcarboniloxi C₁-C₄; alcoxicarboniloxi C₁-C₄; arilcarboniloxi; carboxi; ciano; nitro; NR₉R₁₀; SR₁₁; arilalquiltio C₁-C₄; SO₂-alquilo C₁-C₄; SO₂-arilo; SO₂NR₉R₁₀ e heterociclo saturado, parcialmente insaturado ou aromático, possuindo 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos idênticos ou diferentes seleccionados de azoto, oxigénio, enxofre e fósforo;

R₆ é alquilenos (C₁-C₄)OR₁₁;

R₈ é hidrogénio; alquilo C₁-C₄; arilo; carboxamida; sulfonamida; NR₉R₁₀; ou OR₁₁;

R₉ e R₁₀ é, cada um, independentemente seleccionado de: hidrogénio; alquilo C₁-C₆; arilo; alcanóilo C₁-C₄; heterociclo; que contém 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos seleccionados de: azoto, oxigénio, enxofre e fósforo; alcoxicarbonilo C₁-C₄; alquilcarbonilo C₁-C₄; arilcarbonilo; heterociclocarbonilo; onde o heterociclo contém 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos seleccionados de: azoto, oxigénio, enxofre e fósforo; carboxamida; e sulfonamida; onde o arilo e heterociclo ou heterocíclico são não substituídos ou substituídos por pelo menos um substituinte seleccionado de: halogéneo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcenilo C₂-C₆, alcinilo C₃-C₆, alcanóilo C₂-C₄, nitro, NR₉R₁₀, SR₁₁, trifluorometilo, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo C₁-C₄ e alquilenos-hidroxilo C₁-C₄; ou

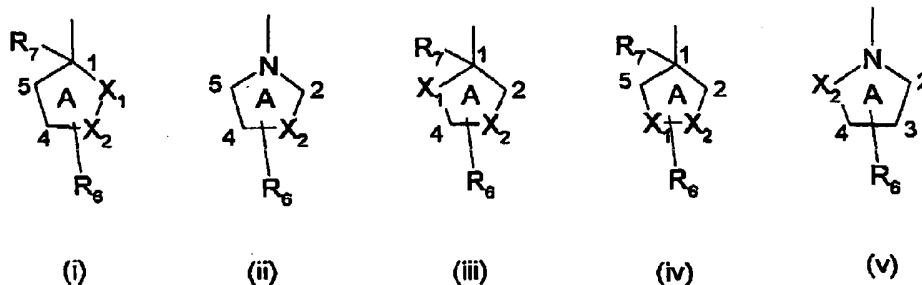
R₉ e R₁₀, junto com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um anel heterocíclico que pode ter pelo menos um heteroátomo, ainda, seleccionado de: azoto, oxigénio e enxofre e que é saturado, parcialmente insaturado ou aromático, sendo o anel heterocíclico não substituído ou substituído por pelo menos um substituinte seleccionado de: halogéneo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcenilo C₂-C₆, alcinilo C₂-C₆, alcanóilo C₂-C₄, nitro, NR₉R₁₀, SR₁₁, trifluorometilo, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo C₁-C₄ e alquilenos-hidroxilo C₁-C₄;

R₁₁ é hidrogénio; alquilo C₁-C₆; alcanóilo C₁-C₄; arilo, não substituído ou substituído por pelo menos um substituinte seleccionado de: halogéneo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcenilo C₂-C₆, alcinilo C₃-C₆, alcanóilo C₂-C₄, nitro, NR₉R₁₀, SR₁₁, trifluorometilo, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo C₁-C₄ e alquilenos-hidroxilo C₁-C₄; ou alcoxicarbonilo C₁-C₄;

Z é um átomo de oxigénio; um átomo de enxofre; ou NR₈;

A é um anel de 5 membros; onde:

O anel de 5 membros é saturado ou insaturado e é representado por qualquer uma das estruturas gerais (i) a (v);



onde X_1 e X_2 são, cada um, independentemente seleccionados de: um átomo de carbono e um heteroátomo seleccionados de: um átomo de oxigénio, um átomo de enxofre, $S(O)_p$, e um átomo de azoto, desde que nas estruturas (i), (iii) e (iv) pelo menos um de X_1 e X_2 seja um heteroátomo, e quando o heteroátomo for um átomo de azoto este seja pelo menos monossustituído por R_{13} , onde R_{13} é seleccionado de: hidrogénio; alquilo C_1-C_6 , não substituído ou substituído por pelo menos um substituinte seleccionado de: halogéneo, hidroxilo, carboxilo, alcoxi C_1-C_4 , amina, nitro, alquiltio C_1-C_4 , sulfidrilo e sulfonilo; alcenilo C_2-C_6 não substituído ou substituído por pelo menos um substituinte seleccionado de: halogéneo, hidroxilo, carbonilo, alcoxi C_1-C_4 , cianina, nitro, alquiltio C_1-C_4 , sulfidrilo ou sulfonilo; arilo, não substituído ou substituído por pelo menos um substituinte seleccionado de: halogéneo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , alcenilo C_2-C_6 , alcinilo C_3-C_6 , alcanóilo C_2-C_4 , nitro, NR_9R_{10} , SR_{11} , trifluorometilo, hidroxilo, ciano, carboxi, alcocarbonilo C_1-C_4 e alquilenohidroxilo C_1-C_4 ; hidroxilo; alcoxi C_1-C_4 , alquilcarbonilo C_1-C_4 ; ciano; $-SO_2R_{10}$; e $-CO-(CH_2)_m-R_{14}$;

R_6 é um substituinte como anteriormente foi definido em pelo menos um átomo de carbono do membro de anel; R_7 é hidrogénio, alquilo C_1-C_4 , alquilcarbonilo C_1-C_4 ou arilcarbonilo;

R_{14} é hidrogénio; alquilo C_1-C_4 ; hidroxilo; NR_9R_{10} ; halogéneo; $-SH$; $-S$ -alquilo C_1-C_4 ; $-S$ -arilo; onde o arilo é não substituído ou substituído por pelo menos um substituinte seleccionado de: halogéneo, alquilo C_1-C_4 , alcóxido C_1-C_4 , alcenilo C_2-C_6 , alcinilo C_3-C_6 , alcanóilo C_2-C_4 , nitro, NR_9R_{10} , SR_{11} , trifluorometilo, hidroxilo, ciano, carboxi, alcocarbonilo C_1-C_4 e alquilenohidroxilo C_1-C_4 ; um

heterociclo contendo 1,2, 3 ou 4 heteroátomos seleccionados de: azoto, oxigénio, enxofre e fósforo, sendo o heterociclo não substituído ou substituído por pelo menos um substituinte seleccionado de: halogéneo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcenilo C₂-C₆, alcinilo C₃-C₆, alcanoílo C₂-C₄, nitro, NR₉R₁₀, SR₁₁, trifluorometilo, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo C₁-C₄, e alquilenohidroxilo C₁-C₄;

p é um inteiro de 1 ou 2; e

m é um inteiro de 0 a 6.

Numa concretização, os presentes compostos são inibidores de complexos de CDK/ ciclina em mamíferos, assim como inibidores de complexos de CDK em insectos, CDK em plantas e de CDK de fungos. Numa outra concretização os presentes compostos são inibidores da actividade de quinase de complexos de CDK/ciclina, e.g. os complexos de CDK2/ ciclina E e CDK4/ ciclina D1.

Conforme será descrito a seguir com maior detalhe, o presente invento refere-se ainda a processos para a preparação de compostos de fórmula (Ic), à utilização dos compostos como componentes activos em fármacos, e preparações farmacêuticas compreendendo os mesmos. As preparações farmacêuticas podem ser utilizadas para inibir a proliferação excessiva de uma célula eucariótica, e.g., uma célula de mamífero, uma célula de insecto, uma célula vegetal, e/ou uma célula de fungo, e/ou prevenir a desdiferenciação dessas células. Por consequência, os presentes compostos podem ser utilizados no tratamento de desordens proliferativas em mamíferos, em especial humanos, marcados por proliferação indesejada de tecido endógeno.

Descrição resumida dos desenhos do invento

As Figuras 1 a 6 representam esquemas reaccionais de processos preferidos para a preparação de compostos de exemplo do presente invento.

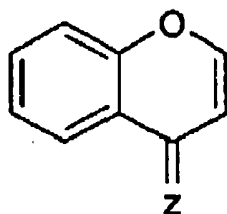
Descrição detalhada do invento

Os presentes compostos são inibidores de CDKs, em particular de complexos de CDK/ ciclina e têm utilidade em

terapias anti-proliferativas para doenças caracterizadas por crescimento celular excessivo tais como, cancro, anomalias cardiovasculares, desordens nefrológicas, psoríase, doença de Alzheimer, desordens imunológicas que envolvem proliferação indesejada de leucócitos, restenose e outras desordens proliferativas do músculo liso, infecções virais, e infecções micóticas.

A seguir, encontram-se listadas as definições de várias expressões usadas para descrever os compostos do presente invento. Essas definições aplicam-se às expressões conforme são usadas ao longo do fascículo (a menos que estas se limitem, pelo contrário, a casos específicos) individualmente ou como parte um grupo maior. Não devem ser entendidas no sentido literal. Não são definições gerais e são apenas relevantes para esta aplicação.

Os termos "flavona", "cromona" e "benzopirano" ou seus análogos significam compostos que possam ser representados pela seguinte estrutura básica:



onde Z pode representar um átomo de oxigénio, um átomo de enxofre ou NR_8 (onde R_8 é definido segundo anteriormente).

Conforme aqui é utilizado, o termo "alquilo" refere-se ao radical de grupos alifáticos saturados, incluindo grupos alquilo de cadeia linear, grupos alquilo de cadeia ramificada, grupos cicloalquilo (alíclicos), grupos cicloalquilo substituídos com alquilo, e grupos alquilo substituídos com cicloalquilo. Para além disso, a menos que se refira algo em contrário, o termo "alquilo" inclui grupos alquilo não substituídos, assim como grupos alquilo que estão substituídos por um ou mais substituintes diferentes. Em concretizações preferidas, um alquilo de cadeia linear ou de cadeia ramificada possui 30 ou menos átomos de carbono na sua espinha dorsal (e.g., $\text{C}_1\text{-C}_{30}$ para cadeia linear, $\text{C}_3\text{-C}_{30}$ para

cadeia ramificada), e mais preferencialmente 20 ou menos. Do mesmo modo, os cicloalquilos preferidos possuem 3-10 átomos de carbono nas suas estruturas de anel, e mais preferencialmente possuem 5, 6 ou 7 carbonos na estrutura de anel. Exemplos de resíduos alquilo contendo de 1 a 20 átomos de carbono são: metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo, octadecilo e eicosilo, os isómeros n desses resíduos, isopropilo, isobutilo, 1-metilbutilo, isopentilo, neopentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, iso-hexilo, 2,3,4-trimetil-hexilo, isodecilo, s-butilo ou t-butilo.

Exemplos de resíduos cicloalquilo que contêm 3, 4, 5, 6 ou 7 átomos de carbono de anel são ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo ou ciclo-heptilo que também podem ser substituídos. O termo alquilo, segundo é aqui usado, compreende também grupos alquilo substituídos com cicloalquilo e grupos cicloalquilo substituídos com alquilo. Exemplos de grupos alquilo substituídos com cicloalquilo são: ciclopropilmetil-, ciclobutilmetil-, ciclopentilmetil-, ciclo-hexilmetil-, ciclo-heptilmetil-, 1-ciclopropiletil-, 1-ciclobutiletil-, 1-ciclopentiletil-, 1-ciclohexiletil-, 1-ciclo-heptiletil-, 2-ciclopropiletil-, 2-ciclobutiletil-, 2-ciclopentiletil-, 2-ciclo-hexiletil-, 2-ciclo-heptiletil-, 3-ciclopropilpropil-, 3-ciclobutilpropil-, 3-ciclopentilpropil-, 3-ciclo-hexilpropil-, 3-ciclo-heptilpropil-, etc. em cujos grupos o grupo cicloalquilo, assim como o grupo acíclico, pode estar substituído.

É óbvio que um grupo alquilo cíclico tem de conter pelo menos três átomos de carbono. Deste modo, deve entender-se que um grupo como o alquilo(C₁-C₈) compreende, entre outros, alquilo(C₁-C₈) acíclico saturado, cicloalquilo(C₃-C₈), grupos alquil-cicloalquilo ou grupos cicloalquilalquilo como cicloalquil(C₃-C₇)alquilo(C₁-C₃), onde o número total de átomos de carbono variam entre 4 e 8. Analogamente, deve entender-se que um grupo como o alquilo (C₁-C₄) compreende, entre outros, alquilo (C₁-C₄) acíclico saturado, cicloalquilo (C₃-C₄), ciclopropilmetilo ou metilciclopropilo.

A menos que se refira algo em contrário, o termo "alquilo" compreende preferivelmente resíduos hidrocarbonetos saturados acíclicos que possuem de 1 a 6 átomos de carbono e que podem ser lineares ou ramificados, e grupos alquilo cíclicos contendo de 3 a 8 átomos de carbono de anel, em particular de 3 a 6 átomos de carbono de anel. Um grupo particular de resíduos de alquilo acíclico saturado é formado por resíduos alquilo (C₁-C₄) como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, s-butilo e t-butilo.

A menos que se indique algo em contrário, e independentemente de quaisquer substituintes específicos ligados aos grupos alquilo que estão indicados na definição dos compostos da fórmula (Ic), os grupos alquilo podem, no geral, ser não substituídos ou substituídos por um ou mais, por exemplo 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes idênticos ou diferentes. Qualquer tipo de substituintes presentes em resíduos alquilo substituído pode estar presente em qualquer posição desejada desde que a substituição não conduza a uma molécula instável. Um alquilo substituído refere-se a um resíduo alquilo no qual um ou mais átomos de hidrogénio, por exemplo 1, 2, 3, 4 ou 5, são substituídos por substituintes, por exemplo, halogéneo, hidroxilo, carbonilo, alcóxilo, éster, éter, ciano, amino, amido, imino, sulfidrílo, alquiltio, tioéster, sulfonilo, nitro, azido, aciloxi, heterociclo, aralquilo, ou um grupo arilo ou heteroarilo. A espinha dorsal de carbono do grupo alquilo pode estar interrompida por heteroátomos tais como o oxigénio, o enxofre ou o azoto.

Os exemplos de alquilos acíclicos substituídos são hidroximetilo, hidroxietilo, 2-hidroxietilo, aminoetilo ou morfolinoetilo. Exemplos de grupos cicloalquilo substituídos são grupos cicloalquilo que comportam como substituintes um ou mais, por exemplo 1, 2, 3, 4 ou 5, grupos alquilo acíclico idênticos ou diferentes, por exemplo grupos alquilo (C₁-C₄) acíclicos como os grupos metilo. Exemplos de grupos cicloalquilo substituídos são 4-metilciclo-hexilo, 4-t-butil-ciclo-hexilo ou 2,3-dimetilciclopentilo.

Os peritos na especialidade entenderão que as porções substituídas na cadeia de hidrocarboneto podem elas próprias

estar substituídas, se for adequado. Por exemplo, os substituintes de um alquilo substituído podem incluir formas substituídas e não substituídas de amino, imino, amido, sulfonilo (incluindo sulfonato e sulfonamida), assim como éter, alquiltio, carbonilo (incluindo cetonas, aldeídos, carboxilatos; e ésteres), $-CF_3$, $-CN$ e outros do género. Os cicloalquilos podem ainda ser substituídos com alquilo, alcenilo, alcoxilo, alquiltio, aminoalquilos, alquilo substituído com carbonilo, $-CF_3$, ciano (CN), e outros do género.

Os termos "alcoxilo" ou "alcoxi" segundo são aqui usados referem-se a um grupo alquilo, conforme foi anteriormente definido, que possui um radical oxigénio que lhe está ligado. Grupos alcoxilo representativos incluem metoxi, etoxi, propoxi, t-butoxi e outros do género.

O termo "aralquilo" segundo aqui é usado refere-se a um grupo alquilo, conforme foi anteriormente definido, substituído com um grupo arilo ou heteroarilo (a seguir definido). Grupos aralquilo exemplares incluem benzilo, $-(CH_2)$ -piridilo, etc.

Os termos "alcenilo" e "alcinilo" referem-se a grupos alifáticos insaturados análogos em comprimento e possível substituição nos alquilos anteriormente descritos, mas que contêm pelo menos uma ligação dupla ou tripla, respectivamente, por exemplo 1, 2 ou 3 ligações duplas e/ou triplas, desde que as ligações duplas não estejam situadas num grupo alquilo cíclico de maneira a que resulte um sistema aromático. Exemplos de grupos alcenilo incluem vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-1-propenilo ou 3-metil-2-butenilo. Exemplos de grupos alcinilo incluem etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo ou 3-butinilo. Os grupos alquilo podem ser também insaturados quando eles forem substituídos.

Para além disso, a menos que se refira algo em contrário, os termos "alcenilo" e "alcinilo" incluem alcenilo e alcinilo não substituídos, assim como grupos alcenilo e alcinilo que são substituídos por um ou mais, por exemplo 1, 2, 3, 4 ou 5, grupos idênticos ou diferentes mencionados

anteriormente para alquilo, por exemplo, aminoalcenilo, aminoalcinilo, amidoalcenilo, amidoalcinilo, iminoalcenilo, iminoalcinilo, tioalcenilo, tioalcinilo, alcenilo ou alcinilo substituído com carbonilo, alcenoxilo ou alquinoxilo.

A menos que o número de carbonos seja especificado de modo diferente, o termo "inferior", segundo é aqui usado significa que o grupo que este descreve possui até 10 átomos de carbono, mais preferencialmente até 6 átomos de carbono na sua estrutura de espinha dorsal. Por exemplo, "alcenilo inferior" significa um grupo alcenilo conforme foi anteriormente definido possuindo de 2 a 10 ou mais, de preferência, de 2 a 6 átomos de carbono.

O termo "arilo" segundo aqui é usado refere-se a grupos hidrocarbonetos monocíclicos ou policíclicos possuindo até 14 átomos de carbono de anel no qual está presente pelo menos um anel carbocíclico que possui um sistema de electrões pi conjugado. Exemplos de resíduos arilo (C₆-C₁₄) são fenilo, naftilo, bifenilo, fluorenilo ou antraceno. Exemplos de resíduos arilo (C₆-C₁₀) são fenilo ou naftilo. A menos que seja referido algo em contrário, e independentemente de quaisquer substituintes específicos ligados a grupos arilo que estejam indicados na definição dos compostos de fórmula (Ic), os resíduos arilo, por exemplo fenilo, naftilo ou fluorenilo, podem, de modo geral, ser não substituídos ou substituídos por um ou mais, por exemplo 1, 2, 3, 4, ou 5, substituintes idênticos ou diferentes. A menos que seja referido algo em contrário, os substituintes que podem estar presentes em grupos arilo substituídos são: F, Cl, Br, I, alquilo, alcenilo, alcinilo, CF₃, hidroxilo, ariloxi, amina, ciano, nitro, tiol, imina, amida ou carbonilo (tais como, carboxilo, formato, carbamida, um éster, cetona ou aldeído), sulfidril, sililéter, tiocarbonilo (tal como, tioéster, tioacetato ou tioformato), sulfonilo, éster de aminoácido, ou um grupo heterociclo que é saturado, parcialmente insaturado ou aromático. Os resíduos arilo podem estar ligados via qualquer posição desejada, e nos resíduos arilo substituídos, os substituintes podem estar situados em qualquer posição desejada. Por exemplo, em resíduos fenilo monossustituídos, o substituinte pode estar situado na posição 2-, na posição 3-, na posição 4- ou na posição 5-, sendo a preferida a

posição 2-. Se o grupo fenilo comportar dois substituintes, estes podem estar situados na posição 2,3-, na posição 2,4-, na posição 2,5-, na posição 2,6-, na posição 3,4- ou na posição 3,5-.

Os termos "heterocíclico" e "heterociclo" refere-se a um sistema de anel heterocíclico, monocíclico ou policíclico, saturado, parcialmente insaturado ou aromático, contendo 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9,10, 11, 12, 13 ou 14 átomos de anel, dos quais 1, 2, 3 ou 4 são heteroátomos idênticos ou diferentes seleccionados da série que consiste em azoto, oxigénio, enxofre e fósforo. O grupo heterocíclico pode, por exemplo, possuir 1 ou 2 átomos de oxigénio e/ou 1 ou 2 átomos de enxofre, 1 a 4 átomos de azoto e/ou 1 ou 2 átomos de fósforo no anel. Em grupos monocíclicos, o heterociclo é, de preferência, um anel de 3 membros, 4 membros, 5 membros, 6 membros ou 7 membros, em particular de preferência um anel de 5 membros ou de 6 membros. Os exemplos desses grupos heterocíclicos são piperazinilo e piperidinilo. Em grupos policíclicos, o heterociclo pode compreender anéis fundidos nos quais dois ou mais carbonos são comuns aos dois anéis juntos, ou anéis em ponte nos quais os anéis estão unidos através de átomos não adjacentes. Em grupos policíclicos, o heterociclo compreende, de preferência, dois anéis fundidos (bicíclico) dos quais um é um anel heterocíclico de 5 membros ou de 6 membros e o outro é um anel heterocíclico de 5 membros ou de 6 membros. Grupos heterocíclicos bicíclicos ou tricíclicos exemplificativos incluem benzoxazolilo, quinolilo, isoquinolilo, carbazolilo, indolilo, isoindolilo, fenoxazinilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzoxadiazolilo e benzofurazanilo.

Os heteroátomos de anel podem estar presentes em qualquer número desejado e em qualquer posição relativa entre si, desde que o sistema heterocíclico resultante seja conhecido na especialidade e seja estável e adequado como subgrupo numa substância de droga. Os grupos heterocíclicos preferidos são os que possuem 1 ou 2 heteroátomos, idênticos ou diferentes, do grupo que consiste em azoto, oxigénio e enxofre. Exemplos desses grupos heterocíclicos são: pirrolilo, furilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, pirazolilo,

piridinilo, pirazinilo, piridazinilo; pirimidinilo, azepinilo, tetra-hidrotiofenilo, tatra-hidrofuranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetra-hidropirano, lactamas, pirrolidinilo, azetidínilo.

O grupo heterocíclico pode estar ligado via qualquer átomo de carbono do anel e, no caso de heterociclos com azoto, via qualquer átomo de azoto do anel adequado. Assim, por exemplo, um resíduo pirrolilo pode ser 1-pirrolilo, 2-pirrolilo ou 3-pirrolilo, um resíduo pirrolidinilo pode ser 1-pirrolidinilo (= pirrolidino), 2-pirrolidinilo ou 3-pirrolidinilo, e imidazolilo pode ser 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo ou 5-imidazolilo.

No grupo $-NR_9R_{10}$, R_9 e R_{10} podem, junto com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formar um anel heterocíclico possuindo um ou mais heteroátomos. Exemplos adequados de anéis heterocíclicos formados por R_9 e R_{10} , junto com o azoto ao qual se encontram ligados, são piperidina, pirrolidina, morfolina, piperazinilo ou imidazole, que podem ser não substituídos ou substituídos conforme será indicado.

O heterociclo compreende sistemas de anel heterocíclico saturados que não contêm quaisquer ligações duplas nos anéis, assim como sistemas de anel heterocíclico mono-insaturados e polinsaturados que contêm uma ou mais, por exemplo 1, 2, 3, 4 ou 5, ligações duplas nos anéis desde que o sistema resultante seja estável. Os anéis insaturados podem ser aromáticos ou não aromáticos. Os grupos heterocíclicos aromáticos podem ser referidos pelo termo vulgar "heteroarilo" ao qual se aplicam todas as definições e explicações anteriores e futuras referentes a heterociclos.

A menos que seja indicado algo em contrário, e independentemente de quaisquer substituintes ligados a grupos heterocíclico que são indicados na definição dos compostos de fórmula (Ic), o grupo heterocíclico pode ser não substituído ou substituído nos átomos de carbono do anel com um ou mais, por exemplo 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes idênticos ou diferentes. Cada átomo de azoto do anel adequado num grupo heterocíclico pode ser, independentemente um do outro, não substituído, *i.e.* comporta um átomo de hidrogénio, ou pode

estar substituído. Exemplos de substituintes para os átomos de carbono do anel e de azoto do anel são: alquilo (C₁-C₈), em particular alquilo (C₁-C₄), alcoxi, halogéneo, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁-C₄) tais como, por exemplo, hidroximetilo ou 1-hidroxietilo ou 2-hidroxietilo, alcenilo, alcinilo, CF₃, ariloxi, amina, ciano, nitro, tiol, imina, amida ou carbonilo (tal como carboxilo, formato, carbamida, um éster, cetone ou aldeído), éter silílico, tiocarbonilo (tal como tioésteres, um tioacetato ou um tioformato), sulfonilo, éster de aminoácido, heterocíclico, arilo ou outros do género. Os substituintes podem estar presentes numa ou mais posições desde que resulte uma molécula estável.

O termo "heteroátomo" segundo aqui é usado significa um átomo de qualquer elemento que não seja carbono ou hidrogénio. Os heteroátomos preferidos são azoto, oxigénio, enxofre e fósforo.

Halogéneo é flúor, cloro, bromo ou iodo, de preferência flúor, cloro ou bromo.

Será entendido que "substituição" ou "substituído com" inclui a condição implícita que essa substituição esteja de acordo com a valência permitida do átomo substituído e do substituinte, assim como representa um composto estável, que não sofra facilmente transformação, tal como rearranjo, ciclização, eliminação, etc.

Deve salientar-se que se assume que qualquer heteroátomo com valências não satisfeitas possui os átomos de hidrogénio para satisfazer essas valências.

"Inibidores específicos" ou "inibição específica" implica a selectividade da droga para o seu efeito inibidor dirigido a um complexo CDK-ciclina particular.

Determinados compostos do presente invento podem existir em formas geométricas ou estereoisoméricas particulares. Os centros de assimetria que estão presentes nos compostos de fórmula (Ic), todos independentemente uns dos outros, possuem configuração S ou configuração R. O presente invento inclui todos os enantiómeros e diastereoisómeros possíveis na forma

pura ou substancialmente pura e misturas de dois ou mais estereoisómeros, por exemplo misturas de enantiómeros e/ou diastereoisómeros, em todas as razões. Deste modo, os compostos em conformidade com o presente invento que possam existir como enantiómeros podem estar presentes na forma enantiomericamente pura, tanto como antípodas levorrotativo e dextrorrotativo, na forma de racematos e na forma de misturas dos dois enantiómeros em todas as razões. No caso de um isomerismo cis/trans, o invento inclui a forma cis e a forma trans, assim como as misturas dessas formas em todas as razões. A preparação de estereoisómeros individuais pode ser efectuada, se desejado, através da separação de uma mistura pelos métodos habituais. Por exemplo, as formas racémicas podem ser resolvidas por métodos físicos, tais como cristalização fraccionada ou separação por cromatografia em coluna quiral. Os isómeros ópticos individuais podem ser sintetizados na forma opticamente pura pela utilização de enzimas ou através de síntese assimétrica. Um enantiómero particular de um composto do presente invento pode ser preparado por derivação com um auxiliar quiral pelo qual a mistura diastereoisomérica resultante é separada e o grupo auxiliar clivado para proporcionar o enantiómero puro desejado. Em alternativa, onde o composto contém um grupo funcional básico tal como uma amina ou um grupo funcional ácido tal como um carboxilo, os sais diastereoisoméricos são produzidos fazendo reagir o composto, respectivamente, com um ácido ou uma base opticamente activos adequados. Os sais diastereoisoméricos assim produzidos são separados por cristalização fraccionada ou por meios cromatográficos bem conhecidos na especialidade e os enantiómeros puros são subsequentemente isolados dos sais diastereoisoméricos. A separação de uma mistura de estereoisómeros pode ser efectuada na fase dos compostos de fórmula (Ic) ou na fase de um intermediário durante a síntese. O presente invento inclui também todas as formas tautoméricas dos compostos de fórmula (Ic). Podem existir átomos de carbono assimétricos adicionais num substituinte tal como um grupo alquilo. Todos esses isómeros, assim como as suas misturas, destinam-se a ser incluídas neste invento.

No caso do composto em conformidade com a fórmula (Ic) conter um ou mais grupos ácidos ou básicos, o invento também

compreende os seus sais farmacêuticamente ou toxicologicamente aceitáveis correspondentes, em particular os seus sais farmacêuticamente utilizáveis.

Os compostos de fórmula (Ic) que contêm um ou mais grupos básicos, *i.e.* grupos que podem ser protonados, podem estar presentes e podem ser usados em conformidade com o invento na forma dos seus sais de adição com ácidos orgânicos ou inorgânicos não tóxicos. Exemplos de ácidos inorgânicos adequados incluem: ácido bórico, ácido perclórico, ácido clorídrico, ácido bromico, ácido sulfúrico, ácido sulfâmico, ácido fosfórico, ácido nítrico e outros ácidos inorgânicos conhecidos do perito na especialidade. Exemplos de ácidos orgânicos adequados incluem: ácido acético, ácido propiónico, ácido succínico, ácido glicólico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido pâmico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido fenilacético, ácido glutâmico, ácido benzóico, ácido salicílico, ácido sulfanílico, ácido 2-acetoxibenzóico, ácido fumárico, ácido toluenossulfónico, ácido metanossulfónico, ácido etanodissulfónico, ácido oxálico, ácido isetiónico, ácido cetoglutárico, ácido benzenossulfónico, ácido glicerofosfórico e outros ácidos orgânicos conhecidos dos peritos na especialidade. Os compostos de fórmula (Ic) que contêm grupos ácidos pode ser utilizado em conformidade com o invento, por exemplo, na forma de sais de metais alcalinos como os sais de Li, Na e K, na forma de sais de metais alcalino-terrosos como os sais de Ca, Mg, na forma de sais de alumínio, na forma de sais de bases orgânicas tais como lisina, arginina, guanidina, dietanolamina, colina, trometamina, ou na forma de sais com amónia. Os sais farmacêuticamente aceitáveis do presente invento podem ser sintetizados a partir do composto objecto que contêm uma porção básica ou ácida através de métodos químicos convencionais. De modo geral, os sais são preparados fazendo contactar a base livre ou o ácido com quantidades estequiométricas ou com um excesso do ácido ou base inorgânico ou orgânico que forma o sal desejado num solvente ou dispersante adequado ou fazendo a permuta aniónica ou permuta catiónica com outros sais.

Os solventes adequados são, por exemplo, acetato de etilo, éter, álcoois, acetona, THF, dioxano ou misturas destes solventes.

O presente invento inclui, para além disso, todos os compostos de fórmula (Ic) solvatados, por exemplo hidratos ou aductos com álcoois.

Os vários polimorfos de compostos de fórmula geral (Ic) que fazem parte deste invento podem ser preparados por cristalização de compostos de fórmula (Ic) em condições diferentes. Por exemplo, usando solventes diferentes habitualmente utilizados ou as suas misturas para a cristalização, cristalização a temperaturas diferentes; vários modos de arrefecimento, variando de arrefecimento muito rápido para muito lento durante as cristalizações. Os polimorfos podem ser obtidos também por aquecimento ou fusão do composto, seguido de arrefecimento gradual ou rápido. A presença de polimorfos pode ser determinadas por espectroscopia de IV, espectroscopia de RMN com sonda sólida, calorimetria de varrimento diferencial, difracção de raios X com pulverizado ou outras técnicas do género.

Os compostos preferidos são aqueles nos quais um ou mais dos grupos neles contidos possuem os significados apresentados posteriormente, sendo todas as combinações de definições de substituinte preferido um objecto do presente invento. Relativamente a todos os compostos de fórmula (Ic) preferidos, o presente invento inclui também todas as suas formas estereoisoméricas e misturas em todas as razões e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Numa primeira concretização preferida dos compostos da fórmula (Ic) anterior, os grupos R_1 a R_5 , R_7 , R_9 a R_{11} , R_{13} , R_{14} , Z e A, independentemente uns dos outros, possuem os significados preferidos a seguir apresentados:

R_1 é fenilo, que é não substituído ou substituído por 1, 2 ou 3 substituintes idênticos ou diferentes seleccionados de: halogéneo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , nitro, NR_9R_{10} , SR_{11} , trifluorometilo, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo C_1-C_4 e alquilenohidroxilo C_1-C_4 ou é

um heterociclo, que é um anel saturado, parcialmente insaturado ou aromático, contendo 5 ou 6 átomos de anel dos quais 1, 2 ou 3 são heteroátomos idênticos ou diferentes seleccionados de: azoto, oxigénio, enxofre, e fósforo, e onde o heterociclo é não substituído ou substituído por 1, 2 ou 3 substituintes idênticos ou diferentes seleccionados de: halogéneo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, nitro, NR₉R₁₀, SR₁₁, trifluorometilo, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo C₁-C₄ e alquilenohidroxilo C₁-C₄;

R₂ é hidrogénio; alquilo C₁-C₆; fenilo, que é não substituído ou substituído por 1, 2 ou 3 substituintes idênticos ou diferentes seleccionados de: halogéneo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, nitro NR₉R₁₀, SR₁₁, trifluorometilo, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo C₁-C₄ e alquilenohidroxilo C₁-C₄; OR₁₁; halogéneo; ciano; nitro; NR₉R₁₀ ou SR₁₁;

R₃, R₄ e R₅ são cada um seleccionados independentemente, de: hidrogénio, alquilo C₁-C₄, halogéneo, OR₁₁, alquilcarboniloxi C₁-C₄, NR₉R₁₀, SO₂NR₉R₁₀, carboxilo, ciano e nitro;

Z é um átomo de oxigénio ou de enxofre;

A é um anel de 5 membros; onde:

- no anel saturado ou insaturado de 5 membros, representado por qualquer uma das estruturas gerais (i) a (v), X₁ e X₂ são, cada um, independentemente seleccionados de: um átomo de carbono e um heteroátomo seleccionado de: oxigénio, enxofre, e azoto, desde que nas estruturas (i), (iii) e (iv) pelo menos um de X₁ e X₂ seja um heteroátomo, e quando o heteroátomo for um átomo de azoto, este seja pelo menos monossubstituído por R₁₃, onde R₁₃ é seleccionado de: hidrogénio; alquilo C₁-C₆ não substituído; ou alquilo C₁-C₆ substituído por halogéneo, hidroxilo ou carbonilo; alcenilo C₂-C₆; hidroxilo: alcoxi C₁-C₆; alquilcarbonilo C₁-C₄, toluenossulfonilo; ciano; SO₂R₁₀; -CO(CH₂)_mR₁₄; e fenilo, que é não substituído ou substituído por pelo menos um substituinte seleccionado de: halogéneo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, nitro, NR₉R₁₀, SR₁₁, trifluorometilo, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo C₁-C₄ e alquilenohidroxilo C₁-C₄; e R₇ é hidrogénio;

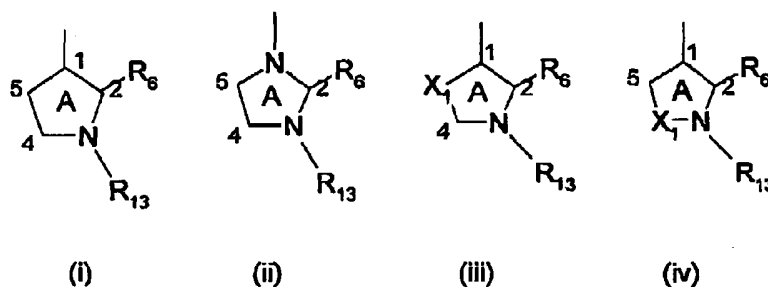
R₉ e R₁₀ são, cada um, independentemente seleccionados de: hidrogénio, alquilo C₁-C₄, alcanóilo C₁-C₄, alcoxicarbonilo C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄, carboxamida e sulfonamida, ou

R_9 e R_{10} , junto com o átomo de azoto ao qual estes se encontram ligados, formam um anel heterocíclico de 3, 4, 5 ou 6 membros que pode possuir pelo menos um heteroátomo ainda seleccionado de: azoto, oxigénio e enxofre, anel esse que é saturado, parcialmente insaturado ou aromático, e não substituído ou substituído por pelo menos um substituinte seleccionado de: halogéneo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , alcenilo C_2-C_6 , alcinilo C_3-C_6 , alcanóilo C_2-C_4 , nitro, NR_9R_{10} , SR_{11} , trifluorometilo, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo C_1-C_4 e alquilenohidroxilo C_1-C_4 ;

R_{11} é hidrogénio, alquilo C_1-C_4 , alcanóilo C_1-C_4 , alcoxicarbonilo C_1-C_4 ; e

R_{14} é hidrogénio, alquilo C_1-C_4 , hidroxilo, NR_9R_{10} , halogéneo, -SH, ou -S-alquilo C_1-C_4 .

Numa segunda concretização preferida de compostos de fórmula geral (Ic), A é um anel, saturado ou não saturado, de 5 membros, representado por qualquer uma das estruturas gerais (i) a (iv)



onde X_1 é um átomo de carbono ou um heteroátomo seleccionado de: oxigénio, enxofre, e azoto, excepto que na estrutura (iv) X_1 é um átomo de carbono ou um átomo de azoto; e R_6 e R_{13} são conforme foi anteriormente definido.

Numa terceira concretização preferida dos compostos da fórmula (Ic), R_1 é fenilo, que é não substituído ou substituído por 1, 2 ou 3 substituintes idênticos ou diferentes seleccionados de: halogéneo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , nitro, NR_9R_{10} , SR_{11} , trifluorometilo, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo C_1-C_4 e alquilenohidroxilo C_1-C_4 , ou um heterociclo, que é um anel saturado, parcialmente insaturado ou aromático, contendo 6 átomos de anel dos quais

1, 2 ou 3 são heteroátomos idênticos ou diferentes seleccionados de: azoto, oxigénio e enxofre, e onde o heterociclo é não substituído ou substituído por 1, 2 ou 3 substituintes idênticos ou diferentes seleccionados de: halogéneo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, nitro, NR₉R₁₀, SR₁₁, trifluorometilo, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo C₁-C₄ e alquilenohidroxilo C₁-C₄;

R₂ e R₄ são hidrogénio; e

R₃ e R₅ são, cada um, independentemente seleccionados de: hidroxilo, alcoxi C₁-C₄ e alquilcarboniloxi C₁-C₄.

Numa outra concretização, o presente invento refere-se a compostos da fórmula geral (Ic), onde R₁ é fenilo ou piridinilo, substituído por 1, 2 ou 3 substituintes idênticos ou diferentes seleccionados de: halogéneo e nitro, R₂ e R₄ são hidrogénio, R₃ e R₅ são hidroxilo, A é um anel saturado de 5 membros representado por qualquer uma das estruturas gerais (i) a (v), onde X₁, X₂, R₆ e R₁₃ são conforme definido. Mais particularmente, X₁ é carbono, X₂ é azoto, R₆ é alquilenohidroxilo C₁-C₄, R₁₃ é alquilo C₁-C₄ e Z é um átomo de oxigénio.

Na fórmula (Ic), A pode ser um anel de 5 membros saturado ou insaturado contendo pelo menos um heteroátomo seleccionado de: azoto, oxigénio e enxofre, sendo o anel não substituído ou pelo menos monossubstituído por R₆. O anel de 5 membros insaturado pode possuir uma ou duas ligações duplas na sua estrutura de anel. Na fórmula (Ic), A pode ser, em particular, um anel de 5 membros saturado contendo 1 ou 2 átomos de azoto, e na fórmula (Ic), onde o anel é não substituído ou pelo menos monossubstituído por R₆.

Quando A é um anel de 5 membros de estruturas gerais (i) a (v) e X₁ e X₂ representam ambos independentemente um heteroátomo seleccionado de azoto, oxigénio e enxofre, aplicam-se as seguintes condições:

(a) A pode ser insaturado tanto quanto a valência e a estabilidade possa permitir;

(b) X₁ só pode ser o heteroátomo azoto nas estruturas gerais (ii) e (v) e X₂ pode ser qualquer um dos heteroátomos anteriormente indicados;

(c) R₆ pode estar ligado ao membro carbono do anel na posição 4 ou 5 quando A for de estrutura geral (i);

(d) R₆ pode estar ligado ao membro carbono do anel na posição 2, 4 ou 5 quando A for de estrutura geral (ii);

(e) R₆ pode estar ligado ao membro carbono do anel na posição 2 ou 4 quando A for de estrutura geral (iii);

(f) R₆ pode estar ligado ao membro carbono do anel na posição 2 ou 5 quando A for de estrutura geral (iv);

(g) R₆ pode estar ligado ao membro carbono do anel na posição 2, 3 ou 4 quando A for de estrutura geral (v);

Em seguida encontram-se listados exemplos de compostos preferidos em conformidade com o presente invento:

(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-fenil)-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;

(+)-*trans*-2-(2-Cloro-fenil)-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;

(+)-*trans*-2-(2-Cloro-fenil)-5,7-dihidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;

(-)-*trans*-2-(2-Cloro-fenil)-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;

(-)-*trans*-2-(2-Cloro-fenil)-5,7-dihidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;

(+)-*trans*-2-(2-Bromo-fenil)-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;

(+)-*trans*-2-(2-Bromo-fenil)-5,7-dihidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;

(+)-*trans*-2-(4-Bromo-fenil)-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;

(+)-*trans*-2-(4-Bromo-fenil)-5-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-7-metoxi-cromen-4-ona;

(+)-*trans*-2-(4-Bromo-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;

(+)-*trans*-2-(3-Cloro-fenil)-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;

(+)-*trans*-2-(3-Cloro-fenil)-5-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-7-metoxi-cromen-4-ona;

(+)-*trans*-2-(3-Cloro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;

(+)-*trans*-8-(2-Hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-2-(2-iodo-fenil)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;

(+)-*trans*-5,7-Di-hidroxi-8-(2-hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-2-(2-iodofenil)-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(2-Fluoro-fenil)-8-(2-hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoksi-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(2-Fluoro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(3-Fluoro-fenil)-5,7-dimetoksi-8-(2-hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(3-Fluoro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(2,6-Difluoro-fenil)-8-(2-hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoksi-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(2,6-Difluoro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-4-[8-(2-Hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoksi-4-oxo-4H-cromen-2-il]-benzonitrilo;
(+/-)-*trans*-4-[5,7-Di-hidroxi-8-(2-hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]-benzonitrilo;
(+)-*trans*-4-{8-[-2-Hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il]-5,7-dimetoksi-4-oxo-4H-cromen-2-il}-benzonitrilo;
(+)-*trans*-4-{5,7-Di-hidroxi-8-[-2-hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il]-4-oxo-4H-cromen-2-il}-benzonitrilo;
(+/-)-*trans*-8-(2-Hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoksi-2-(4-trifluorometil-fenil)-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-5,7-Di-hidroxi-8-(2-hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-2-(4-trifluorometil-fenil)-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-8-(2-Hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoksi-2-(4-trifluorometil-fenil)-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-5,7-Di-hidroxi-8-(2-hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-2-(4-trifluorometil-fenil)-cromen-4-ona;
(-)-*trans*-8-(2-Hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoksi-2-(4-trifluorometil-fenil)-cromen-4-ona;
(-)-*trans*-5,7-Di-hidroxi-8-(2-hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-2-(4-trifluorometil-fenil)-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-8-(2-Hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoksi-2-fenil-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-5,7-Di-hidroxi-8-(2-hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-2-fenil-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-8-(2-Hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoksi-2-tiofen-2-il-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-5,7-Di-hidroxi-8-[-2-hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il]-2-tiofen-2-il-cromen-4-ona;

(+)-*trans*-4-[5,7-Di-hidroxi-8-(2-Hidroxi metil-1-metil-pirrolidina-3-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]-3-metil-benzonitrilo;
(+)-*trans*-4-[8-(2-Hidroxi metil-1-metil-pirrolidina-3-il)-5,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-2-il]-3-metil-benzonitrilo;
(+/-)-*trans*-2-[2-Bromo-5-metoxi-fenil]-8-(2-hidroxi metil-1-metil-pirrolidina-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(2-Bromo-5-metoxi-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi metil-1-metil-pirrolidina-3-il)-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-[2-Bromo-5-metoxi-fenil]-8-(2-hidroxi metil-1-metil-pirrolidina-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(2-Bromo-5-metoxi-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi metil-1-metil-pirrolidina-3-il)-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(2-Bromo-5-hidroxi-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi metil-1-metil-pirrolidina-3-il)-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(2-Bromo-5-hidroxi-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi metil-1-metil-pirrolidina-3-il)-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-[(3,5-Bis-trifluorometil)-fenil]-8-[-2-hidroxi metil-1-metil-pirrolidina-3-il]-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-[(3,5-Bis-trifluorometil)-fenil]-5,7-di-hidroxi-8-[-2-hidroxi metil-1-metil-pirrolidina-3-il]-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(2-Cloro-5-metil-fenil)-8-(2-hidroxi metil-1-metil-pirrolidina-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(2-Cloro-5-metil-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi metil-1-metil-pirrolidina-3-il)-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-[2-Bromo-5-nitro-fenil]-8-[-2-hidroxi metil-1-metil-pirrolidina-3-il]-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-[2-Bromo-5-nitro-fenil]-8-[-2-hidroxi metil-1-metil-pirrolidina-3-il]-5,7-di-hidroxi-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-piridina-3-il)-8-(2-hidroxi metil-1-metil-pirrolidina-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-piridina-3-il)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi metil-1-metil-pirrolidina-3-il)-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-[2-Bromo-5-nitrofenil]-8-[-2-hidroxi metil-1-metil-pirrolidina-3-il]-5,7-di-hidroxi-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(2-Cloro-piridina-3-il)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi metil-1-metil-pirrolidina-3-il)-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-8-(2-Hidroxi metil-1-metil-pirrolidina-3-il)-5,7-dimetoxi-2-(4-nitrofenil)-4H-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-5,7-Di-hidroxi-8-(2-hidroxi metil-1-metil-pirrolidina-3-il)-2-(4-nitrofenil)-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(4-Aminofenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi metil-1-metil-pirrolidina-3-il)-cromen-4-ona;

(+/-)-*trans*-8-(2-Hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-2-(2-metoxi-fenil)-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-5,7-Di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-2-(2-hidroxi-fenil)-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-3-Cloro-4-[8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-2-il]-benzonitrilo;
(+)-*trans*-3-Cloro-4-[5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]-benzonitrilo;
(+)-*trans*-2-(4-Bromo-2-cloro-fenil)-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(4-Bromo-2-cloro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-5-dimetilamino-fenil)-8-(2-hidroxi-metil-1-metilpirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-5-metilamino-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-4-metoxi-fenil)-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-4-hidroxi-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-[2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il]-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-5-fluoro-fenil)-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-5-fluoro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-5-metoxi-fenil)-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-5-hidroxi-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-5-metoxi-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-8-(2-Azidometil-1-metil-pirrolidin-3-il)-2-(2-cloro-fenil)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-8-(2-Aminometil-1-metil-pirrolidin-3-il)-2-(2-cloro-fenil)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-8-(2-Aminometil-1-metil-pirrolidin-3-il)-2-(2-cloro-fenil)-5,7-di-hidroxi-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-3-{2-(2-Cloro-fenil)-5,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-8-il}-1-metil-pirrolidin-2-il}-acetonitrilo;
(+/-)-*trans*-{3-[2-(2-Cloro-fenil)-5,7-di-hidroxi-4-oxo-4H-cromen-8-il]-1-metil-pirrolidin-2-il}-acetonitrilo;
(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-fenil)-8-(2-imidazol-1-ilmetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;

(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-imidazol-1-ilmetil-1-metilpirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;

(+/-)-*trans*-2-[2-Cloro-fenil-8-(2-mercaptometil-1-metilpirrolidin-3-il)]-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;

(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-mercaptometil-1-metilpirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;

(+/-)-*trans*-2-(2-Clorofenil)-8-[3-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-piperidin-4-il]-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;

Éster (+/-)-*trans*-3-[2-(2-cloro-fenil)-5,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-8-il]-1-(4-metoxi-fenil)-pirrolidin-2-ilmetílico do ácido acético;

(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-fenil)-8-[2-hidroximetil-1-(4-metoxifenil)-pirrolidin-3-il]-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;

(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-fenil)-5,7-dihidroxi-8-[2-hidroximetil-1-(4-metoxifenil)-pirrolidin-3-il]-cromen-4-ona;

Éster (+/-)-*trans*-3-[2-(2-cloro-fenil)-5,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-8-il]-1-propil-pirrolidin-2-ilmetílico do ácido acético;

(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-fenil)-8-[2-hidroximetil-1-propil-pirrolidin-3-il]-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;

(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-propil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;

(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-4-nitro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;

(+/-)-*trans*-2-(2-Bromo-4-nitro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;

Ácido (+/-)-*trans*-3-Cloro-4-[5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]benzóico;

Ácido (+/-)-*trans*-3-Bromo-4-[5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]benzóico;

(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;

(+/-)-*trans*-2-(4-Amino-2-cloro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;

(+/-)-*trans*-2-(2-Bromo-4-fluoro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;

(+/-)-*trans*-2-(4-Amino-2-bromo-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;

Ácido (+/-)-*trans*-4-Cloro-3-[5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]benzóico;

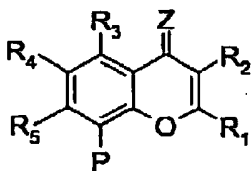
Ácido (+/-)-*trans*-4-Bromo-3-[5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]benzóico;

(+/-)-*trans*-4-Bromo-3-[5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi metil-1- metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]-N-hidroxi benzamida;
(+/-)-*trans*-4-Cloro-3-[5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi metil-1- metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]-N-hidroxi benzamida;
(+/-)-*trans*-3-Cloro-4-[5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi metil-1- metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]-N-hidroxi benzamida;
(+/-)-*trans*-3-Bromo-4-[5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi metil-1- metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]-N-hidroxi benzamida;
(+/-)-*trans*-2-(2,4-Difluoro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2- hidroxi metil-1-metilpirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(2-Cloro-3-fluoro-fenil)-8-(2-hidroxi metil-1- metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(2-Cloro-3-fluoro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2- hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(2-Bromo-3-fluoro-fenil)-8-(2-hidroxi metil-1- metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(2-Bromo-3-fluoro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2- hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(2-Bromo-5-fluoro-fenil)-8-(2-hidroxi metil-1- metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(2-Bromo-5-fluoro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2- hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(2-Cloro-5-iodo-fenil)-8-(2-hidroxi metil-1-metil- pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(2-Cloro-5-iodo-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2- hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(2-Bromo-5-cloro-fenil)-8-(2-hidroxi metil-1- metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(2-Bromo-5-cloro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2- hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2- hidroxi metil-1-metil-1-oxi-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(2-Bromo-4-nitro-fenil)-8-(2-hidroxi metil-1- metilpirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(2-Bromo-4-nitro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2- hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(4-Amino-2-bromo-fenil)-8-(2-hidroxi metil-1- metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(4-Amino-2-bromo-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2- hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(2-Bromo-4-metoxi-fenil)-8-(2-hidroxi metil-1- metilpirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;

(+)-*trans*-2-(2-Bromo-4-metoxi-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
 (+)-*trans*-2-(2-Bromo-4-hidroxi-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
 Éster (+)-*trans*-8-(2-acetoximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5-hidroxi-2-(4-nitro-fenil)-4-oxo-4H-cromen-7-ílico do ácido acético;
 (+)-*trans*-2-(2,4-Dicloro-5-fluoro-fenil)-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona; e
 (+)-*trans*-2-(2,4-Dicloro-5-fluoro-fenil-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;

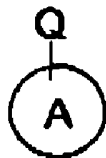
incluindo os sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos listados anteriormente.

O presente invento refere-se também a processos para a preparação de compostos de fórmula (Ic) ou aos seus sais farmacologicamente aceitáveis. Um desses processos compreende a reacção de uma benzopirano de fórmula (II):



II

onde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e Z possuem os mesmos significados anteriormente definidos e P é um grupo funcional, com um composto de fórmula (III),



III

onde A é substituído por R_6 e R_7 , e A, R_6 e R_7 têm o mesmo significado anteriormente definido, exceptuando o facto de A não ser um anel de 5 membros das estruturas de fórmula geral

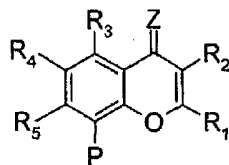
(ii) e (v) anteriores, onde X_1 é um átomo de azoto, Q é um grupo funcional ligado a um átomo de carbono saturado ou insaturado no anel A, sendo P e Q capazes de formar um acoplamento carbono - carbono entre os respectivos átomos de carbono aos quais estes se encontram ligados, e

i) onde Q está ligado a um átomo de carbono insaturado, efectuando a reacção na presença de um catalisador metálico, uma base orgânica ou inorgânica e um solvente orgânico ou inorgânico, e seguida de tratamento com um agente redutor para reduzir qualquer ligação dupla entre membros nas posições 1 e 2 ou 1 e 5 do anel de cinco membros A, a uma ligação simples, e

ii) onde Q está ligado a um átomo de carbono saturado, efectuando a reacção na presença de um ligando ou catalisador adequado e um grupo rejeitado,

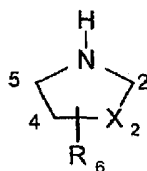
e, se adequado, convertendo o composto resultante de fórmula (Ic) num sal farmacologicamente aceitável.

Num outro processo para a preparação de compostos de fórmula (Ic) ou de seus sais farmacologicamente aceitáveis, faz-se reagir uma benzopirano de fórmula (II):



II

onde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e Z possuem os mesmos significados anteriormente definidos e P é um grupo funcional, com um composto de fórmula (IIIA),

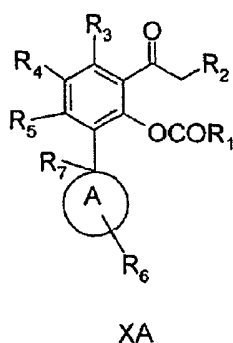


III A

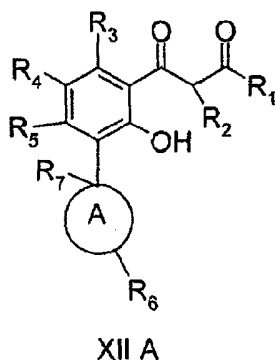
onde X_2 e R_6 têm o mesmo significado anteriormente definido, na presença de um catalisador metálico, uma base orgânica ou

inorgânica e um solvente orgânico ou inorgânico, para formar um acoplamento azoto - carbono entre o carbono do composto de fórmula (II) ao qual P se encontra ligado e o azoto do composto de fórmula (IIIA) e, se adequado, converter o composto resultante de fórmula (Ic) num sal farmacêuticamente aceitável.

Em alternativa, pode ser preparado um composto de fórmula (Ic) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável fazendo reagir um composto de fórmula (XA):



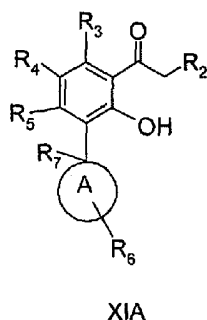
onde em cada caso R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 e A são conforme foi anteriormente definido, com uma base orgânica ou inorgânica, adicionando subsequentemente à mistura reaccional um ácido capaz de provocar a ciclização, seguido de adição de uma base orgânica ou inorgânica e, se adequado, converter o composto resultante de fórmula (Ic) num sal farmacêuticamente aceitável, ou fazendo reagir um composto de fórmula (XIIA);



onde em cada caso R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 e A são conforme foi anteriormente definido, com um ácido capaz de provocar a ciclização, e depois adicionando à mistura reaccional uma

base orgânica ou inorgânica e, se adequado, converter o composto resultante de fórmula (Ic) num sal farmacêuticamente aceitável.

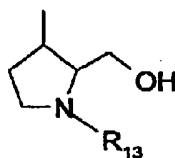
O composto de fórmula (XIIA) é obtido a partir do composto de fórmula (XIA)



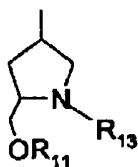
por tratamento com um éster de ácido carboxílico adequado, tal como R_1COOMe , R_1COOEt etc. ou com um cloridrato como R_1COX onde X é um halogéneo ou com um éster activado tal como um anidrido na presença de uma base como o NaH num solvente tal como DMF, THF ou 1,4-dioxano.

No processo, A pode ser seleccionado de:

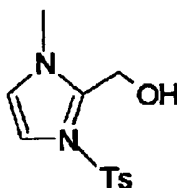
(a)



(b)

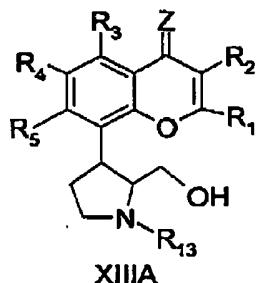


(c)

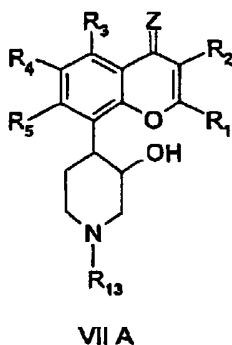


R_{11} pode ser hidrogénio e/ou R_{13} pode ser metilo.

Um processo para a preparação de um composto de fórmula (XIIIA) ou um seu sal farmacologicamente aceitável

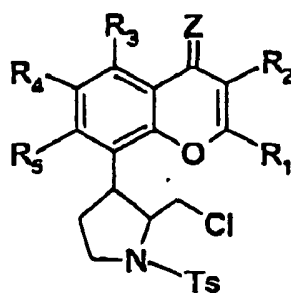


onde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_{13} e Z são conforme foi anteriormente definido, que compreende a reacção de um composto de fórmula (VIIA):



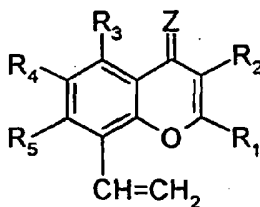
onde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_{13} e Z são conforme foi anteriormente definido, com um reagente adequado para provocar a substituição do grupo $-OH$ do anel de piperidina por um bom grupo rejeitado, na presença de uma base orgânica ou inorgânica, seguido de adição de uma base orgânica adequada na presença de um solvente orgânico adequado para efectuar a contracção do anel de piperidina e se adequado, convertendo o composto resultante de fórmula (XIIIA) num sal farmacologicamente aceitável.

Um processo para a preparação de um composto de fórmula (XXXIA) ou de um seu sal farmacologicamente aceitável:



XXXIA

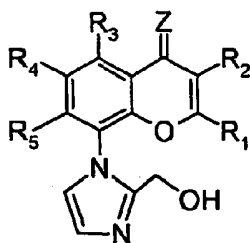
onde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e Z são conforme foi anteriormente definido, que compreende a reacção de uma benzopiranona de fórmula (XXXA):



XXXA

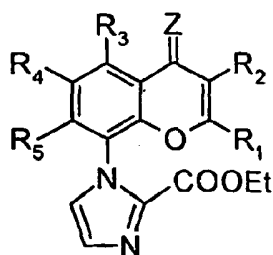
onde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e Z são conforme foi anteriormente definido, com uma N-alil-N-clorotosilamida na presença de um alquilborano e, se adequado, a conversão do composto resultante de fórmula (XXXIA) num sal farmacêuticamente aceitável.

Um processo para a preparação de um composto de fórmula (XXXVII):



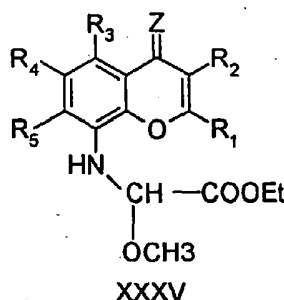
XXXVII

onde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e Z são conforme foi anteriormente definido, que compreende a reacção de um composto de fórmula (XXXVI)



XXXVI

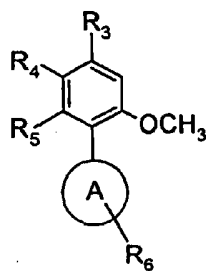
onde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e Z são conforme foi anteriormente definido, com um agente redutor adequado, capaz de converter o grupo éster $-C(O)OEt$ do anel de imidazolilo no grupo $-CH_2OH$ e, se adequado, a conversão do composto resultante de fórmula (XXXVII) num sal farmacologicamente aceitável. O composto de fórmula (XXXVI) anterior é preparado fazendo reagir um composto de fórmula (XXXV):



XXXV

onde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e Z são conforme foi anteriormente definido, com uma isocianida na presença de uma base inorgânica num solvente orgânico.

O presente invento refere-se também a um processo para a resolução de um composto de fórmula geral (VIII A) ou de um seu sal farmacologicamente aceitável:



VIII A

onde R_3 , R_4 , R_5 , R_6 e A são conforme foi anteriormente definido, processo esse que compreende a reacção do composto racémico de fórmula (VIII A) com um auxiliar quiral na presença de um solvente, a cristalização do sal diastereoisomérico pretendido e o tratamento subsequente com uma base para obter o enantiómero desejado do composto de fórmula (VIII A).

Os compostos de fórmula geral (Ic) e os seus intermediários podem ser preparados através de qualquer dos esquemas de reacção gerais a seguir delineados e ilustrados nas Figuras 1-6. A menos que seja especificado algo em contrário, os grupos A, Z, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_{11} e R_{13} são como foram definidos a respeito da fórmula geral (Ic) anterior.

Esquema 1 (Figura-1)

Os compostos do presente invento são produzidos no esquema 1 através de uma reacção de acoplamento por ligação C-C catalisada por um metal, bem conhecida na especialidade. No composto de fórmula (II), P é um grupo funcional, por exemplo, Li, um halogéneo como o Cl, o Br ou o I, um triflato ou p-fluorobenzenossulfonato. Nos compostos de fórmulas (I) e (III), A pode ser um anel de 5 membros opcionalmente substituído conforme foi anteriormente definido. Nos anéis de 5 membros de estruturas gerais (i), (iii) e (iv), Q está ligado a uma ligação insaturada na posição C_1 do anel A e é um halogéneo ou uma funcionalidade adequada ao acoplamento com o composto de fórmula (II) usando catalisadores organometálicos. Se Q for triflato, então P será seleccionado de Cl, Br ou I e vice-versa. Para o acoplamento, podem ser utilizados catalisadores organometálicos, tais como os complexos de paládio, por exemplo, $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2(PhCN)_2$ e $Pd(Ph_3P)_4$. O acoplamento é conseguido na presença de bases como o carbonato de sódio, o carbonato de potássio, a piperidina e a pirrolidina, usando solventes tais como DMF. A ligação dupla na posição C_1 pode sofrer redução após acoplamento cruzado, usando métodos padrão tais como a hidroboração ou hidrogenação catalítica usando catalisadores como o paládio ou a platina.

Quando Q estiver ligado ao carbono -1 comportando uma ligação simples, o acoplamento de P e Q pode ser efectuado usando uma organo-estanho (onde Q pode representar a parte do estanho) e ligando/catalisador tal como 1,3-bis(difenilfosfino)propano, diacetato de paládio, cloreto de lítio e difenilmetilfosfino e um grupo rejeitado tal como o p-fluorobenzenossulfonato de arilo. (Ref Badone, Cecchi *et al*, *Journal of Organic Chemistry*, 1992, Vol 57, 6321-6323).

Quando A for um anel de 5 membros que possui a estrutura geral (ii) ou (v), onde X₁ é N, o heterociclo de 5 membros pode ser unido directamente ao composto de fórmula (II) usando um catalisador adequado, tal como Pd(OAc)₂, PdCl₂(PhCN)₂, Pd(Ph₃P)₄ e CuI. A união é efectuada na presença de bases como o carbonato de sódio, o carbonato de potássio, piperidina e pirrolidina usando solventes tais como OMF.

Esquema 2 (Figura-2)

Em alternativa, a preparação de compostos de fórmula geral (Ic) (denotados como compostos de fórmula (XIII)) onde Z é O, A é um anel de 5 membros que corresponde às estruturas gerais (i), (iii) ou (iv) onde X₁ é C, X₂ é NR₁₃, R₆ é hidroxialquilo e R₇ é hidrogénio (onde R₆ e R₇ são ambos substituições em A, conforme foi aqui anteriormente definido) pode ser efectuada em conformidade com os passos apresentados no esquema de reacção na Figura-2.

Em compostos das fórmulas (VI) a (XIII), o grupo R₁₃ conforme é representado no Esquema 2 é, de preferência, alquilo. Segundo o delineado no Esquema 2, os passos de preparação até aos compostos de fórmula (VII) partindo do composto de fórmula geral (IV) estão descritos em US-A-4900727, que está aqui incorporado por referência. Na conversão do composto de fórmula (VII) ao de fórmula (VIII) no Esquema 2, a função hidroxilo do anel de piperidina pode ser convertido num bom grupo rejeitado tal como o tosilo, o mesilo, o triflato ou o halogeneto por tratamento com reagentes adequados como o p-toluenessulfonilcloreto, metanossulfonilcloreto, anidrido triflico ou PCl₅ na presença de uma base orgânica ou inorgânica adequada como a trietilamina, a piridina, o K₂CO₃ ou o Na₂CO₃, seguido pela

contracção do anel usando uma base como o acetato de sódio num solvente como o isopropanol. A contracção do anel envolvido neste passo pode ser efectuada antes da formação de flavona, conforme está representado no Esquema 2, ou pode ser efectuada após a construção da flavona com as substituições desejadas. O composto de fórmula geral (VIII) pode ser resolvido fazendo-o reagir com um auxiliar quiral tal como o ácido (+)-dibutiltartárico, o ácido (+)-cetopinico, o ácido (+)-canfor-10-sulfónico ou o ácido (+)-canfórico, na presença de um solvente tal como metanol, isopropanol, éter diisopropílico, acetato de etilo ou clorofórmio, cristalizando o sal diastereomérico desejado e tratando subsequentemente com base tal como NaHCO_3 , Na_2CO_3 ou K_2CO_3 para obter o enantiómero desejado do composto de fórmula (VIII). Depois, o composto de fórmula (VIII) pode ser tratado com um agente de acilação como o ácido carboxílico, um cloridrato, um anidrido de ácido ou qualquer forma activada de um ácido, na presença de um catalisador ácido de Lewis tal como BF_3 , Et_2O , ZnCl_2 , AlCl_3 ou TiCl_4 para obter o composto acilado correspondente de fórmula (IX). Subsequentemente, o composto de fórmula (IX) pode ser convertido no composto de fórmula (X) tratando-o com um reagente como um cloridrato do tipo R_1COCl , um anidrido do tipo $(\text{R}_1\text{CO})_2\text{O}$, um éster do tipo R_1COOCH_3 ou qualquer reagente semelhante onde R_1 é conforme foi aqui anteriormente definido. A referida conversão pode também ser realizada através de tratamento do composto de fórmula (IX) com um ácido do tipo R_1COOH e oxicloreto de fósforo na presença de um sequestrante ácido tal como a piridina para obter um cloridrato *in situ* em condições neutras. A conversão do composto de fórmula (IX) no composto de fórmula (X) pode também ser efectuada através de uma combinação de R_1COOH e ácido polifosfórico. O composto da fórmula (IX) pode ser convertido no de fórmula (XI) por hidrólise do éster padrão usando bases como KOH ou NaOH em etanol ou metanol aquoso. O álcool resultante de fórmula (XI) pode ser convertido numa β -dicetona de fórmula (XII) por tratamento com um éster de ácido carboxílico adequado tal como R_1COOMe , R_1COOEt etc. ou com um cloridrato como R_1COX onde X é um halogéneo ou com um éster activado tal como um anidrido na presença de uma base tal como NaH num solvente como DMF, THF ou 1,4-dioxano. A β -dicetona de fórmula (XII) pode finalmente ser convertida na flavona desejada de fórmula (XIII) por tratamento com um

ácido forte tal como HCl concentrado e subsequente tratamento com uma base moderada tal como Na_2CO_3 , NaHCO_3 ou K_2CO_3 . Em alternativa, o intermediário de fórmula (X) pode ser convertido na flavona de fórmula (XIII) por tratamento com uma base como o NaH seguido de ciclização usando um ácido forte como o HCl concentrado seguido por tratamento com uma base ligeira como Na_2CO_3 , NaHCO_3 ou K_2CO_3 .

Um método alternativo para preparar o composto de fórmula (VIII), que é um intermediário chave na preparação de um composto de fórmula geral (Ic) está representado na Figura-6 (composto de fórmula (XXXIII)).

Esquema 3 (Figura-3)

O Esquema 3 delinea a preparação do composto intermediário representado pela fórmula (XVIII), que é subsequentemente convertido num composto de fórmula (XXII), seguindo passos do processo, semelhantes aos descritos no Esquema 2, para a conversão do composto de fórmula (VIII) para o composto de fórmula (XIII). O composto de fórmula (XXII) como aqui foi preparado é um composto da fórmula geral (Ic) anterior onde Z é O, A é um anel de 5 membros que corresponde à estrutura geral (i), (iii) ou (iv) onde X_1 é C e X_2 é NR_{13} , e as substituições R_6 e R_7 em A são $-\text{CH}_2-\text{OR}_{11}$ e H, respectivamente.

Segundo o delineado no Esquema 3, o composto de fórmula (XVIII) é preparado em três passos a partir de um aldeído de fórmula (XIV). O composto de fórmula (XIV) é primeiro convertido no composto de fórmula (XVII) em dois passos que envolvem condensação do composto de fórmula (XIV) com uma cetona adequada usando uma reacção de Knoevenagel, seguida de uma reacção de Michael do intermediário resultante de fórmula (XV) com nitrometano na presença de base para obter o composto de fórmula (XVII). A reacção de Michael na presença de uma base quiral tal como a prolina conduz ao composto quiral de fórmula (XVII). Em alternativa, o composto de fórmula (XVII) pode ser obtido convertendo primeiro o aldeído (XIV) no derivado nitroestireno de fórmula (XVI) correspondente que, por sua vez, reage com uma cetona adequada através de reacção de Michael, usando base conforme

foi anteriormente descrito.

O composto de fórmula (XVII) resultante é então submetido a uma sequência de reacções envolvendo a redução selectiva do grupo nitro através de métodos conhecidos, tais como o tratamento com estanho/HCl ou ferro/HCl seguido de ciclização e subsequente redução para produzir o composto de fórmula (XVIII). Em alternativa, a ciclização redutiva do composto de fórmula (XVII) usando um catalisador como níquel de Raney origina directamente o composto de fórmula (XVIII). Este intermediário essencial é depois convertido no composto de fórmula (XXII) conforme foi descrito no esquema 3. Os passos de processo a partir do composto de fórmula (XVIII) até ao composto de fórmula (XXII) são conforme foi descrito para a conversão do composto de fórmula (VIII) no composto de fórmula (XIII) no esquema 2.

Esquema 4 (Figura-4)

No esquema 4 é descrito um outro método para obter um composto de fórmula geral (Ic) (denotado como fórmula XXXI), onde Z é O, A é um anel de 5 membros representado pela fórmula geral (i), (iii) ou (iv) onde $X_1 = C$ e $X_2 = NR_{13}$, onde R_{13} representa p-toluenossulfonilo (Ts), R_6 é um grupo halogenoalquilo, sendo o átomo de halogéneo preferencialmente Cl; e R_7 é H.

Segundo o delineado no esquema 4, o composto de fórmula (XXXI) é preparado a partir do aldeído de fórmula (XXIII). O composto de fórmula (XXIII) é convertido usando uma reacção de Wittig no composto estireno correspondente de fórmula (XXIV) que, por sua vez, é convertido no composto de fórmula (XXV) por uma cicloadição [3+2] com N-alil-N-clorotosilamida na presença de alquilboranos tais como o trietilborano (Et_3B) (Oshima *et. al.*, *Org. Lett.*, 2001, 3, 2709-2711). O composto de fórmula (XXV) é então convertido no composto de fórmula (XXXI) via os compostos de fórmulas (XXVI), (XXVII) e (XXVIII) conforme foi descrito no esquema 2. A utilização de um intermediário alternativo de fórmula (XXIX) conduz também ao composto de fórmula (XXXI) seguindo a via da cicloadição anterior.

Esquema 5 (Figura-5)

No Esquema 5, está representada a preparação do composto preferido de fórmula geral (Ic) (denotado como o composto de fórmula (XXXVII)), onde A é um anel de 5 membros que corresponde à estrutura geral (ii), onde $X_1 = N$, $X_2 = N$, A é um anel insaturado e a substituição R_6 em A é $-CH_2OH$.

Conforme é delineado no esquema 5, o composto de fórmula (XXXVI) é preparado a partir do composto de fórmula (XXXII). O composto de fórmula (XXXII), em consequência de nitração, proporciona o composto de fórmula (XXXIII) que, em consequência de redução, origina o composto amina correspondente de fórmula (XXXIV) (Larget *et al*, *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, 2000, 10, 835). A conversão de aminoflavona de fórmula (XXXIV) no composto de fórmula (XXXV) pode ser efectuada pelo tratamento com glioxilato de etilo em metanol. A posterior conversão do intermediário de fórmula (XXXV) no de fórmula (XXXVI) pode ser realizada utilizando o método descrito na literatura (*Tet. Lett.*, 2040, 41, 5453) para a transformação de α -anilino- α -alcoxiacetatos em imidazoles usando tosilmetilisocianido (TosMIC) na presença de uma base tal como Na_2CO_3 ou K_2CO_3 num solvente tal como o etanol ou metanol. O composto de fórmula (XXXVI) pode então ser convertido no composto final desejado da fórmula (XXXVII) por redução usando um reagente como o hidreto de alumínio-lítio.

Esquema 6 (Figura-6)

Segundo foi aqui anteriormente referido relativamente ao esquema 2, o intermediário chave de fórmula (VIII), que corresponde ao composto de fórmula (XXXXIII) na Figura-6, pode ser preparado pelos passos do processo alternativo ilustrados no esquema 6. O composto de fórmula (XXXXIII) pode ser preparado a partir do composto quiral de fórmula (XXXVIII), que por sua vez é preparado em conformidade com o procedimento descrito em *Syn. Commun.*, 1993, 23(20), 2839-2844. O composto de fórmula (XXXVIII) ao reagir com trimetoxibenzeno (fórmula (XXXIX)) em condições de Friedel-Crafts origina a cetona de fórmula (XXXX) resultante, que em consequência de tratamento com $Ph_3P=CHCH_2Cl$ usando condições de Wittig conduz ao composto de fórmula (XXXXI). A abertura

do anel usando uma base aquosa moderada seguida de ciclização na presença de uma base tal como o hidreto de sódio conduz ao composto de fórmula (XXXXII). A subsequente hidrogenação da ligação dupla no anel de 5 membros por um agente de redução convencional origina o composto de fórmula (XXXXIII) (que corresponde ao composto de fórmula (VIII) no esquema 2), que pode ainda ser convertido no composto de fórmula (XIII) (que corresponde ao composto de fórmula geral (Ic) seguindo os mesmos passos de processo que os descritos no esquema 2 para a conversão do composto de fórmula (VIII) no composto de fórmula XIII.

Os intermediários deste invento podem também ser preparados por um processo apresentado na arte anterior ou através de uma modificação do procedimento descrito em US-A-4900727, que está aqui incorporado por referência.

Os compostos em conformidade com a fórmula geral (Ic) podem ser utilizados para inibir a actividade de várias quinases dependentes de ciclina e são compostos farmacêuticos úteis para o tratamento de várias doenças. No contexto do presente invento, o tratamento inclui a terapia, assim como a profilaxia das respectivas doenças.

Numa concretização, os compostos do presente invento destinam-se a ser utilizadas para regular a proliferação celular. Os compostos do presente invento são capazes de inibir a proliferação de células e, deste modo, são úteis no tratamento de doenças que resultam de um crescimento excessivo ou anormal de células.

Existe uma grande variedade de condições patológicas com proliferação excessiva e anormal de células contra as quais os compostos do invento podem actuar para proporcionar benefícios terapêuticos. Exemplos de condições patológicas desse género incluem:

a) vários cancros e leucemias incluindo (mas não se limitando) as seguintes:

- i. carcinoma, incluindo o da bexiga, mama, cólon, rim, fígado, pulmão, ovários, pâncreas, estômago, colo do útero, tiróide, próstata, e pele;

- ii. tumores hematopoiéticos de linhagem linfóide, incluindo leucemia linfocítica aguda, linfoma das células β , e linfoma de Burkett.
 - iii. tumores hematopoiéticos de linhagem mielóide, incluindo leucemias mielogénosa e leucemia promielocítica;
 - iv. tumores de origem mesenquimal, incluindo fibrossarcoma e rabdomissarcoma; e
 - v. outros tumores incluindo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteossarcoma, neuroblastoma e glioma,
- b) efeitos secundários epiteliais induzidos por terapia de quimioterapia e/ou radiação tal como alopecia;
 - c) dermatologia (psoríase);
 - d) doenças ósseas;
 - e) inflamação e artrite;
 - f) desordens fibroproliferativas tais como os que envolvem tecidos conjuntivos, aterosclerose e outras desordens proliferativas do músculo liso, assim como inflamação crónica;
 - g) anomalias cardiovasculares (restenose, angiogénese tumoral, aterosclerose);
 - h) nefrologia (glomerulonefrite);
 - i) parasitologia (parasitas unicelulares tais como plasmódio, tripanosoma, toxoplasma, etc.);
 - j) neurologia (doença de Alzheimer, apoplexia);
 - k) infecções virais (citomegalovírus, vírus de imunodeficiência humana, herpes); e
 - l) infecções micóticas.

Para além de desordens proliferativas, os presentes compostos podem ser usados no tratamento de desordens diferenciativas que resultam de, por exemplo, desdiferenciação de tecido, opcionalmente acompanhada por reentrada abortiva em mitose.

Essas desordens degenerativas incluem doenças neurodegenerativas crónicas do sistema nervoso, incluindo doença de Alzheimer como o sugerido pela constatação de que a CDK5 está envolvida na fosforilação da proteína tau (*J. BioChem.* 1995, 117, 741-749), doença de Parkinson, Coreia de Huntington, esclerose lateral amiotrófica e outros do

género, assim como degenerações espinocerebelares. Outras desordens diferenciativas incluem, por exemplo, desordens associadas com tecido conjuntivos, tais como as que podem ocorrer devido a desdiferenciação de condrócitos ou osteócitos, assim como desordens vasculares que envolvem desdiferenciação de tecido endotelial e células de músculo liso, úlceras gástricas caracterizadas por alterações degenerativas em células glandulares, e condições renais marcadas por falência na diferenciação, e.g. tumores de Wilm.

Para além de aplicações terapêuticas (e.g., tanto para utilização humana como veterinária) será óbvio que os compostos do presente invento podem ser usados como um aditivo de culturas celulares para controlar os estados proliferativos e/ou de diferenciação de células *in vitro* e podem também ser usados para gerar tecido *ex vivo* como por exemplo, para aumentar a produção de dispositivos de tecido protésico para implantação como descrito em US-A-5733920 que aqui é incorporada por referência.

Os ensaios de varrimento diferencial conhecidos na especialidade podem ser utilizados para seleccionar para os compostos do presente invento com especificidade para enzimas CDK não humanas. Assim, compostos que actuam especificamente em patogénicos eucarióticos, e.g. agentes antifúngicos ou anti-parasíticos, podem ser seleccionados a partir de compostos sujeito de fórmula geral (Ic). Esses inibidores são úteis em pacientes nos quais as infecções fúngicas são um problema particular tais como em pacientes com leucemias e linfomas, diabetes Melittus, SIDA, ou em pessoas a receber terapia imunossupressiva.

Quando seleccionadas para utilizações anti-micóticas, as formulações dos inibidores podem ser proporcionadas com esses inibidores que inibem um complexo de quinase dependente de ciclina do patogénico humano com uma IC_{50} de pelo menos uma ordem de magnitude inferior a um IC_{50} para inibição de um complexo de quinase dependente de ciclina humano, embora mais preferencialmente pelo menos duas ou três ordens de magnitude ou menos.

De um modo semelhante, alguns dos presentes compostos podem ser seleccionados com base na especificidade de inibição para CDK de insectos ou plantas em relação à enzima de mamífero num varrimento diferencial. Esses inibidores de CDK de insectos ou plantas do presente invento têm utilidade em insecticidas e aplicações agrícolas, respectivamente.

O presente invento refere-se também, portanto, aos compostos de fórmula (Ic) e/ou aos seus sais farmacologicamente aceitáveis para utilizar como fármacos (ou medicamentos), para a utilização dos compostos da fórmula (Ic) e/ou dos seus sais fisiologicamente toleráveis para a produção de fármacos para a inibição de proliferação celular ou para a terapia ou profilaxia das doenças anteriormente mencionadas, por exemplo para a produção de fármacos para a terapia e profilaxia de cancro, inflamação e artrite, psoríase, doenças ósseas, infecções micóticas ou virais, desordens cardiovasculares, doença de Alzheimer, etc., e a métodos de tratamento cujo alvo é esses fins incluindo métodos para as referidas terapias e profilaxias. O presente invento refere-se, para além disso, a composições farmacêuticas que contêm uma quantidade eficaz de pelo menos um composto da fórmula (Ic) e/ou dos seus sais fisiologicamente toleráveis em adição a um transportador farmacologicamente aceitável habitual, e a um processo para a produção de um fármaco, que compreende introduzir pelo menos um composto de fórmula (Ic) numa forma de administração adequada usando um excipiente farmacologicamente adequado e fisiologicamente tolerável e, se adequado, outros compostos activos adequados, aditivos ou auxiliares. A preparação farmacêutica compreende o composto de fórmula (Ic) numa quantidade adequada para inibir a proliferação de uma célula eucariótica, que pode ser uma célula de mamífero, um patógeno humano, tal como *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Rhizopus arrhizus*, *Mucor pusillus*, uma célula de insecto ou uma célula vegetal.

O presente invento refere-se também a um método para a preparação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de desordens associadas a proliferação celular excessiva, que se caracteriza por pelo menos um composto da fórmula geral (Ic) ser usado como substância farmacologicamente activa.

Os fármacos podem ser administrados oralmente, por exemplo na forma de pílulas, comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas, grânulos ou elixires. A administração, no entanto, pode também ser efectuada por via rectal, por exemplo na forma de supositórios, ou via parentérica, por exemplo via intravenosa, intramuscular ou subcutânea, na forma de soluções ou suspensões estéreis injectáveis, ou por via tópica, por exemplo na forma de soluções ou pensos transdérmicos, ou por outras vias, por exemplo na forma de aerossóis ou pulverizadores nasais.

As preparações farmacêuticas em conformidade com o invento são preparadas num modo *per se* conhecido e familiar dos peritos na especialidade. Em adição ao(s) composto(s) de fórmula (Ic) e/ou aos seus sais fisiologicamente toleráveis, podem ser usados transportadores e/ou aditivos inorgânicos e/ou orgânicos inertes farmacêuticamente aceitáveis. Para a produção de pílulas, comprimidos, comprimidos revestidos e cápsulas de gelatina dura, é possível usar, por exemplo, lactose, amido de milho ou os seus derivados, goma arábica, magnésia ou glucose, etc. Os transportadores para as cápsulas de gelatina mole e supositórios são, por exemplo, gorduras, cera, óleos naturais ou temperados, etc. Os transportadores adequados para a preparação de soluções, por exemplo soluções de injeção, ou de emulsões ou xaropes são, por exemplo, água, solução fisiológica de cloreto de sódio ou álcoois, por exemplo, etanol, propanol ou glicerol, soluções de açúcar, tais como as soluções de glucose ou as soluções de manitol, ou uma mistura dos vários solventes que foram mencionados.

As preparações farmacêuticas contêm normalmente cerca de 1 a 99%, de preferência cerca de 5 a 70%, de maior preferência de cerca de 10 a cerca de 30% em peso dos compostos de fórmula (Ic) e/ou os seus sais fisiologicamente toleráveis. A quantidade de componente activo de fórmula (Ic) e/ou dos seus sais fisiologicamente toleráveis nas preparações farmacêuticas normalmente é de cerca de 5 a 500 mg. A dose dos compostos deste invento, que se destina a administração, pode cobrir um grande intervalo. A dose destinada a administração diária é para seleccionar de forma a satisfazer o efeito desejado. De preferência, são administrados diariamente cerca de 20 a 1000 mg por paciente.

Se necessário, podem também ser administradas diariamente doses maiores ou menores. Os níveis de dosagem real dos componentes activos nas composições farmacêuticas deste invento podem variar de forma a obter uma quantidade do componente activo que seja eficaz para conseguir a resposta terapêutica desejada para um determinado paciente, composição, e modo de administração sem ser tóxico para o paciente.

O nível de dosagem seleccionada dependerá de uma variedade de factores incluindo a actividade do composto particular do presente invento utilizado, ou do seu éster, sal ou amida, a via de administração, o tempo de administração, a velocidade de excreção do composto particular utilizado, a duração do tratamento, outras drogas, compostos e materiais usados em combinação com os compostos particulares usados, a idade, sexo, peso, condição, saúde geral e história médica anterior do paciente a tratar, e factores semelhantes bem conhecidos nas especialidades médicas.

Para além dos componentes activos de fórmula (Ic) e/ou aos seus sais fisiologicamente aceitáveis e às substâncias transportadoras, as preparações farmacêuticas podem conter aditivos tais como, por exemplo, agentes de preenchimento, antioxidantes, dispersantes, emulsivos, anti-espumantes, correctores de sabor, conservantes, solubilizantes ou corantes. Estes podem também conter dois ou mais compostos de fórmula (Ic) e/ou de seus sais fisiologicamente toleráveis. Para além disso, em adição a pelo menos um composto de fórmula (Ic) e/ou os seus sais fisiologicamente toleráveis, as preparações farmacêuticas podem também conter um ou mais de outros componentes terapêutica ou profilaticamente activos.

Os compostos do presente invento podem ser utilizados como drogas no tratamento de desordens proliferativas, quer sozinhos, quer tomando parte de terapias combinadas. Por exemplo, os compostos do presente invento podem ser utilizados em combinação com conhecidos agentes anti-cancerígenos, citostáticos, e citotóxicos. Se forem formulados na forma de uma dose fixa, esses produtos de

combinação utilizam os compostos do presente invento dentro do intervalo de dosagem anteriormente descrito e o outro agente farmacologicamente activo dentro do seu intervalo de dosagem aprovado. Por exemplo, foi verificado que o inibidor de CDK olomoucina actua sinergisticamente com agentes citotóxicos conhecidos em apoptose induzida (*J. Cell Sci.*, 1995, 108, 2897). Os compostos de fórmula geral (Ic) podem ser utilizados sequencialmente com drogas conhecidas como agentes anti-cancerígenos ou citotóxicos quando não for adequada uma formulação de combinação.

Entende-se que as modificações que não afectem substancialmente a actividade das várias concretizações deste invento estejam incluídas no invento aqui apresentado. Consequentemente, os exemplos que se seguem destinam-se a ilustrar e não a limitar o presente invento.

Nota: Análise elementar: O valor entre parênteses representa o valor teórico.

Exemplo 1:

1-Metil-4-(2,4,6-trimetoxi-fenil)-1,2,3,6-tetra-hidro-piridina (Composto N.º 1)

Adicionou-se, lentamente, 1-metil-4-piperidona (340 g, 3×10^3 mmol), a uma solução de 1,3,5-trimetoxibenzeno (500 g, $2,976 \times 10^3$ mmol) em ácido acético glacial (600 ml), mantendo a temperatura da mistura reaccional inferior a 40°C. Adicionou-se HCl concentrado (450 ml) durante 20 minutos. Aumentou-se a temperatura até 85-90°C e agitou-se a mistura reaccional durante 3,5 h. Deixou-se arrefecer a mesma até 40°C, verteu-se sobre gelo picado (4kg) e agitou-se durante 20 minutos. Separou-se, por filtração, o 1,3,5-trimetoxibenzeno por reagir precipitado. Alcalinizou-se o filtrado, a temperatura inferior a 10°C, até pH 11-12 usando uma solução aquosa de NaOH a 50%. Filtrou-se o sólido quase branco (1) obtido, lavou-se com água e secou-se.

Rendimento: 580 g.

P.f.: 117-119°C.

IV cm^{-1} : 1600, 2800.

^1H -RMN (CDCl_3): δ 6,15 (s, 2H), 5,55 (s, 1H), 3,75 (s, 6H), 3,85 (s, 3H), 3,1 (d, 2H), 2,55 (t, 2H), 2,4 (s, 3H), 2,35 (s, 1H), 2,0 (s, 1H).

EM: m/e 263 (M^+).

Exemplo 2:

(+/-)-*trans*-1-Metil-4-(2,4,6-trimetoxi-fenil)-piperidin-3-ol
(Composto N.º 2)

A uma solução de composto (1) (300 g, $1,14 \times 10^3$ mmol) e NaBH₄ (75 g, $1,97 \times 10^3$ mmol) em THF seco (2,25 L), juntou-se lentamente com agitação, sob uma atmosfera de azoto, a 0°C, eterato de trifluoreto de boro (300 ml). Elevou-se lentamente a temperatura da mistura reaccional até 55°C e agitou-se durante 1,5 h. Arrefeceu-se a mesma até 30°C. Adicionou-se, lentamente, água fria de gelo (100 ml) seguida de acidificação com HCl concentrado (375 ml). Agitou-se a mistura reaccional durante 1 h a 50-55°C. Arrefeceu-se até 30°C e alcalinizou-se até pH 11-12 usando solução aquosa de NaOH a 50%. Adicionou-se peróxido de hidrogénio (30%, 225 ml) durante 0,5 h. Agitou-se a mistura reaccional a 55-60°C durante 1,5 h. Arrefeceu-se até 30°C e adicionou-se água suficiente para dissolver os sais precipitados. Separou-se a camada orgânica e extraiu-se a porção aquosa com EtOAc (2×1L). Secaram-se (Na₂SO₄ anidro) e concentraram-se os extractos orgânicos. Tratou-se o óleo castanho viscoso bruto, obtido com HCl 4N (1,2 L) e extraiu-se com EtOAc (2×500 ml). Arrefeceu-se a porção aquosa, alcalinizou-se com solução aquosa de NaOH a 50% e extraiu-se usando EtOAc (2×1L).

Secou-se (Na₂SO₄ anidro) e concentrou-se o extracto orgânico para originar o produto (2).

Rendimento: 210 g (65,6%).

P. f.: 89-91°C.

IV cm⁻¹: 3500.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 6,15 (s, 2H), 4,4 (m, 1H), 3,7 (dois singletos, 9H), 2,4 (s, 3H), 3,3 (m, 1H), 2,55 (t, 2H), 2,35 (s, 1H), 2,0 (s, 1H).

EM: m/e 281 (M⁺), 263 (M-H₂O).

Exemplo 3:

Éster (+/-)-*trans*-1-metil-3-(2,4,6-trimetoxifenil)-pirrolidin-2-ilmetílico do ácido acético (Composto N.º 3)

A uma solução de composto (2) (350 g, $1,25 \times 10^3$ mmol) em CH₂Cl₂ seco (2,5 L) adicionou-se, lentamente, trietilamina destilada (344 ml, $2,49 \times 10^3$ mmol). À mistura reaccional,

adicionou-se cloreto de metanossulfonilo (122 ml, 171,1 g, $1,49 \times 10^3$ mmol), com agitação, a 0°C, sob uma atmosfera de N₂ e durante um período de 20 min. Agitou-se, ainda, a mistura reaccional durante 1 h a 0°C. Vereteu-se a mesma sobre solução aquosa saturada de NaHCO₃ (1,5 L). Separou-se a camada orgânica, lavou-se com salmoura, secou-se (Na₂SO₄ anidro) e concentrou-se para obter o derivado O-mesilado. Dissolveu-se o mesmo em álcool isopropílico destilado (1:5 L), adicionou-se acetato de sódio anidro (408 g, 4,97 mmol) e fez-se refluxar a mistura reaccional durante 1 h. Arrefeceu-se até à temperatura ambiente. Separou-se, por filtração, o acetato de sódio, e lavou-se com CHCl₃. Concentrou-se o filtrado para obter o composto do título (3), que se submeteu a purificação usando uma coluna de sílica gel e 60% de EtOAc/ éter de petróleo 60-80°C como eluente.

Rendimento: 241 g (60%).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 6,15 (s, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,8 (dois singletos, 9H), 3,6 (dd, 1 H), 3,45 (dd, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,6 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,0 (m, 2H).

EM: m/e 323 (M⁺).

Exemplo 4:

(+/-)-*trans*-[1-Metil-3-(2,4,6-trimetoxi-fenil)-pirrolidin-2-il]-metanol (Composto N.º 4)

A uma solução do produto (3) (241 g, 746 mmol) em metanol (596 ml), adicionou-se uma solução aquosa de NaOH a 10% (596 ml, 149 mmol). Agitou-se a mistura reaccional a 50°C durante 45 min. Concentrou-se até aproximadamente metade do seu volume e depois vereteu-se para água de gelo (2L). Depois, extraiu-se usando acetato de etilo (2×1L), lavou-se com salmoura e secou-se (Na₂SO₄ anidro) para obter o composto do título (4) na forma de um xarope amarelo vivo.

Rendimento: 198 g (94%).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 6,15 (s, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,8 (dois singletos, 9H), 3,6 (dd, 1H), 3,45 (dd, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,6 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,0 (m, 2H).

EM: m/e 281 (M⁺), 249 (M-31).

Exemplo 5:

(-)-*trans*-[1-Metil-3-(2,4,6-trimetoxi-fenil)-pirrolidin-2-il]-metanol (Composto N.º 5)

Em metanol (100 ml), dissolveu-se (+/-)-*trans*-[1-Metil-3-(2,4,6-trimetoxi-fenil)-pirrolidin-2-il]-metanol (Composto N.º 4) (27,3 g, 97,1 mmol) e aqueceu-se até 70°C. A essa solução quente, adicionou-se (+)DBTA (36,51 g, 101,9 mmol) e continuou a aquecer-se durante 10 minutos. Concentrou-se para obter um sólido (63,81 g), que se submeteu a cristalização usando metanol (45 ml) e isopropanol (319 ml). A filtração e uma lavagem com isopropanol com secagem subsequente produziu o sal tartarato cristalino (13,14 g), $[\alpha]_D^{25} = +55,34^\circ$ (c = 1,14; metanol). Depois, efectuou-se a recristalização deste produto usando metanol (10 ml) e isopropanol (40 ml). Isolou-se o mesmo como se descreveu anteriormente, rendimento: 9,04 g, $[\alpha]_D^{25} = +49,67^\circ$ (c = 1,248; metanol). Obteve-se a base livre a partir deste produto, do seguinte modo: Fez-se uma suspensão do sal (9 g) em acetato de etilo (100 ml). A esta suspensão adicionou-se solução aquosa de NaHCO₃ a 5% (100 ml) e agitou-se a mistura durante 30 minutos. Separou-se a porção orgânica e extraiu-se ainda a porção aquosa usando acetato de etilo (2×50 ml). Combinaram-se as porções orgânicas e concentraram-se para obter o composto do título (5).

Rendimento: 3,6 g (26,3%).

$[\alpha]_D^{25} = -17,6^\circ$ (c = 1,1; metanol).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 6,15 (s, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,8 (dois singletos, 9H), 3,6 (dd, 1H), 3,45 (dd, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,6 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,0 (m, 2H).

EM: m/e 281 (M⁺), 249 (M-31).

Exemplo 6:

Éster (-)-*trans*-3-(3-acetil-2-hidroxi-4,6-dimetoxi-fenil)-1-metilpirrolidin-2-il-metílico do ácido acético (Composto N.º 6)

A uma solução de produto (5) (14,4 g, 51 mmol) em anidrido acético (26 ml, 250 mmol) adicionou-se, gota a gota, com agitação, BF₃-eterato (32,5 ml, 250 mmol), a 0°C, sob atmosfera de N₂. Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente, durante 2 h. Verteu-se sobre gelo picado (1 kg) e alcalinizou-se usando solução aquosa saturada de Na₂CO₃. Extraíu-se usando EtOAc (3×200 ml). Lavou-se o extracto

orgânico com salmoura, secou-se (Na_2SO_4 anidro) e concentrou-se para obter o composto do título (6).

Rendimento: 11,5 g (64%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 14,2 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,1 (d, 2H), 3,92-3,75 (m, 7H), 3,25 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,1 (m, 5H).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -7,02^\circ$ (c = 0,7; metanol).

Exemplo 7:

(+/-)-*trans*-1-[2-Hidroxi-3-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-4,6-dimetoxi-fenil]-etanona (Composto N.º 7)

Adicionou-se, com agitação, à temperatura ambiente, uma solução aquosa de NaOH a 10% (25 ml, 62 mmol), a uma solução de éster de (+/-)-*trans*-3-(3-acetil-2-hidroxi-4,6-dimetoxi-fenil)-1-metil-pirrolidin-2-ilmetilo do ácido acético (11 g, 31 mmol), obtido do composto (4) pelo método descrito no exemplo 6, em metanol (25 ml). Elevou-se a temperatura da mistura reaccional até 50°C durante 45 minutos. Arrefeceu-se até à temperatura ambiente, acidificou-se usando HCl concentrado para remover o metanol. Alcalinizou-se usando uma solução aquosa saturada de Na_2CO_3 . Filtrou-se o composto do título (7) que precipitou, lavou-se com água e secou-se.

Rendimento: 8,5 g (87%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 5,9 (s, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,9 (dois singletos, 6H), 3,6 (dd, 1H), 3,38 (d, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 2,6 (s, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 2,0 (m, 2H).

EM: m/e 309 (M^+), 278 (M-31).

Exemplo 8:

(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-fenil)-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona (Composto N.º 8)

Adicionou-se, em porções, hidreto de sódio (50%, 2,17 g, 45,3 mmol) a uma solução de composto (7) (2,8 g, 9 mmol) em DMF seco (30 ml) a 0°C, sob atmosfera de azoto e com agitação. Após 10 minutos, adicionou-se 2-clorobenzoato de metilo (5,09 g, 29,9 mmol). Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 2h. Adicionou-se metanol, cuidadosamente, a temperatura inferior a 20°C, seguido de adição de HCl concentrado (25 ml) e passagem de uma corrente forte de gás de HCl durante 2h. Verteu-se a mistura

reaccional sobre gelo picado (300 mg) e tornou-se alcalina usando uma solução aquosa saturada de Na_2CO_3 . Extraiu-se a mistura usando CHCl_3 (3×200 ml). Lavou-se o extracto orgânico com água, secou-se (Na_2SO_4 anidro) e concentrou-se para obter o composto do título (8) que se submeteu a purificação usando uma coluna de sílica gel e, como eluente, uma mistura de 2% de metanol + 1% de licor de amónia em CHCl_3 .

Rendimento: 2,5 g (64,6%).

P. f.: 95-97°C.

IV cm^{-1} : 3400, 1660.

^1H -RMN (CDCl_3): δ 7,7 (dd, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 8,45 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,65 (dd, 1H), 3,37 (dd, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,77 (d, 1H), 2,5 (m, 1H), 2,3 (s, 3H), 2,05 (m, 2H).

EM: m/e 430 (M^+), 398 ($\text{M}-31$).

Análise: $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClO}_5\text{N}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, C, 59,67 (59,29); H, 5,37 (6,05); N, 3,24 (3,0); Cl, 7,56 (7,6).

Exemplo 9:

(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metilpirrolidin-3-il)-cromen-4-ona (Composto N.º 9)

Aqueceu-se a 180°C, durante 1,5 h, uma mistura de composto (8) (0,25 g, 0,5 mmol) e cloridrato de piridina (2,5 g, 21 mmol). Arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente, tratou-se com água (50 ml) e alcalinizou-se usando uma solução aquosa saturada de Na_2CO_3 . Extraiu-se usando CHCl_3 (3×100 ml). Lavou-se o extracto orgânico com água, secou-se (Na_2SO_4 anidro) e concentrou-se. Removeram-se os vestígios de piridina usando vácuo elevado. Efectuou-se a purificação usando uma coluna de sílica gel e, como eluente, uma mistura de 5% de metanol + 1% de licor de amónia em CHCl_3 para obter o composto do título (9).

Rendimento: 0,133 g (56%).

P. f.: 228-230°C.

^1H -RMN (CDCl_3): δ 12,6 (s, 1H), 7,5 (m, 4H), 6,45 (s, 1H), 6,3 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,9 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,48 (m, 1H), 1,98 (m, 1H).

EM: m/e 402 ($\text{M}+1$), 384 ($\text{M}-18$), 370 ($\text{M}-31$).

IV cm^{-1} : 3350, 3180, 1680.

Análise: $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClNO}_5\cdot \text{H}_2\text{O}$ C, 59,45 (60,00); H, 5,17 (5,28); N, 3,68 (3,33); Cl, 8,84 (8,44).

Exemplo 10:

(+)-*trans*-2-(2-Cloro-fenil)-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona (Composto N.º 11)

Converteu-se o composto (5) em (-)-*trans*-1-[2-Hidroxi-3-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-4,6-dimetoxifenil]-1-etanona (composto (10)), usando os procedimentos descritos nos exemplos 6 & 7. Fez-se reagir o composto (10) (0,75 g, 2,4 mmol) com 2-clorobenzoato de metilo (1,36 g, 7,9 mmol) em DMF seco (15 ml) na presença de NaH (50%, 0,582 g, 12,9 mmol), usando o procedimento descrito no exemplo 8 para obter o composto do título (11).

Rendimento: 0,67 g (64%).

P. f.: 95-97°C.

IV cm^{-1} : 3400, 1660.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 7,7 (dd, 1H); 7,55 (m, 1H); 7,45 (m, 2H); 6,45 (s, 1H); 6,55 (s, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,05 (s, 3H); 3,95 (s, 3H); 3,65 (dd, 1H); 3,37 (dd, 1H); 3,15 (m, 1H); 2,77 (d, 1H); 2,5 (m, 1H); 2,3 (s, 3H); 2,05 (m, 2H).

EM: m/e 430 (M^+), 398 (M-31).

Análise: $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClO}_5\text{N}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ C, 59,67 (59,29); H, 5,37 (6,05); N, 3,24 (3,0); Cl, 7,56 (7,6).

Exemplo 11:

(+)-*trans*-2-(2-Cloro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-cromen-4-ona (Composto N.º 12)

O composto (11) (0,4 g, 0,9 mmol), submetido a desmetilação usando cloridrato de piridina (4,1 g, 35,4 mmol) conforme está descrito no exemplo 9, originou o composto do título (12).

Rendimento: 0,2 g, (56%).

P. f.: 228-230°C.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 12,6 (s, 1H), 7,5 (m, 4H), 6,45 (s, 1H), 6,3 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,9 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,48 (m, 1H), 1,98 (m, 1H).

EM: m/e 402 (M+1), 384 (M-18), 370 (M-31).

IV cm^{-1} : 3350, 3180, 1680.

Análise: $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClNO}_5\cdot \text{H}_2\text{O}$ C, 59,45 (60,00); H, 5,17 (5,28); N, 3,68 (3,33); Cl, 8,84 (8,44).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +12,12^\circ$ (c = 0,132, metanol: CHCl_3 , 40:60).

Exemplo 12:

(-)-*trans*-2-(2-Cloro-fenil)-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona (Composto N.º 14)

Preparou-se (+)-*trans*-1-[2-hidroxi-3-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-4,6-dimetoxifenil]-1-etanona (composto 13), a partir de (+)-*trans*-[1-metil-3-(2,4,6-trimetoxifenil)-pirrolidin-2-il]-metanol, usando os procedimentos descritos nos exemplos 6 & 7. Fez-se reagir o composto (13) (0,7 g, 2,2 mmol) com o 2-clorobenzoato de metilo (1,15 g, 6,75 mmol), em DMF seco (15 ml), na presença de NaH (50%, 0,54 g, 11,25 mmol), usando o procedimento descrito no exemplo 8 para proporcionar o composto do título (14).

Rendimento: 0,25 g (26%).

P. f.: 95-97°C.

IV cm^{-1} : 3400, 1660.

^1H -RMN (CDCl_3): δ 7,7 (dd, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,65 (dd, 1H), 3,37 (dd, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,77 (d, 1H), 2,5 (m, 1H), 2,3 (s, 3H), 2,05 (m, 2H).

EM: m/e 430 (M^+), 398 ($\text{M}-31$).

Exemplo 13:

(-)-*trans*-2-(2-Cloro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-cromen-4-ona (Composto N.º 15)

O composto (14) (0,2 g, 0,46 mmol), submetido a desmetilação usando cloridrato de piridina (2 g, 17,3 mmol) conforme está descrito no exemplo 9, originou o composto do título (15).

Rendimento: 0,1 g (56%).

P. f. : 228-230°C.

^1H -RMN (CDCl_3): δ 12,6 (s, 1H), 7,5 (m, 4H), 6,45 (s, 1H), 6,3 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,9 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,48 (m, 1H), 1,98 (m, 1H).

EM: m/e 402 ($\text{M}+1$), 384 ($\text{M}-18$), 370 ($\text{M}-31$).

IV cm^{-1} : 3350, 3180, 1680.

Análise: $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClNO}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ C, 59,45 (60); H, 5,17 (5,28); N, 3,68 (3,33); Cl, 8,84 (8,44).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -12,28^\circ$ (c = 0,114, metanol: CHCl_3 , 40:60).

Exemplo 14:

(+)-*trans*-2-(2-Bromo-fenil)-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona (Composto N.º 16)

Fez-se reagir o composto (10) (0,7 g, 2,26 mmol) em DMF seca (10 ml) com 2-bromobenzoato de metilo (1,6 g) na presença de NaH (50%, 0,54 g, 11,3 mmol) conforme foi pormenorizado no exemplo 8, para produzir o composto do título (16).

Rendimento: 0,4 g.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 7,7 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,4 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 6,4 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,9 (dois singletos, 6H), 3,65 (dd, 1H), 3,38 (d, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,68 (d, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,05 (m, 2H).

EM: m/e 474 (M^+), 442 (M-31).

Exemplo 15:

(+)-*trans*-2-(2-Bromo-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-cromen-4-ona (Composto N.º 17)

O composto (16) (0,36 g, 0,76 mmol), submetido a desmetilação usando cloridrato de piridina (3,6 g, 31,6 mmol) conforme está descrito no exemplo 9, originou o composto do título (17).

Rendimento: 0,182 g (58%).

P. f.: 235-237°C.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 12,75 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,56 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,6-3,12 (m, 3H), 2,9 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,8 (m, 1H).

IV cm^{-1} : 3450, 1660.

EM: m/e 447 (M^+), 428 (M-32).

Análise: $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{BrNO}_5$, C, 56,53 (56,52); H, 4,65 (4,52); N, 4,17 (3,14); Br, 17,75 (17,90).

Exemplo 16:

(+)-*trans*-2-(4-Bromo-fenil)-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona (Composto N.º 18)

Fez-se reagir o composto (10) (0,83 g, 2,6 mmol) em DMF seca (10 ml) com 4-bromobenzoato de metilo (1,87 g) na presença de NaH (50%, 0,63 g, 13,18 mmol) conforme foi

descrito no exemplo 8, para produzir o composto do título (18).

Rendimento: 0,97 g (78%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 7,9 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,05 (dois singletos, 6H), 3,75 (dd, 1H), 3,35 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,15 (m, 2H).

EM: m/e 474 (M^+), 442 (M-32).

Exemplo 17:

(+)-*trans*-2-(4-Bromo-fenil)-5-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-7-metoxi-cromen-4-ona (Composto N.º 19) e (+)-*trans*-2-(4-Bromo-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metilpirrolidin-3-il)-cromen-4-ona (Composto N.º 20)

O composto (18) (0,61 g, 1,29 mmol), submetido a desmetilação usando cloridrato de piridina (6,1 g, 52,81 mmol) conforme está descrito no exemplo 9, originou os dois compostos do título (19) e (20) que se submeteram a separação usando cromatografia em coluna.

Composto 19:

Rendimento: 0,2 g (36%).

P.f.: 163-165°C.

IV cm^{-1} : 3420, 2970, 1680.

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO } d_6$): δ 13,1 (s, 1H), 8,1 (d, 2H), 7,8 (d, 2H), 7,1 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,99 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,3 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,05 (m, 2H).

EM: m/e 461 (M^+), 428 (M-32).

Análise: $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{BrNO}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ C, 54,95 (55,24); H, 4,66 (5,05); N, 3,39 (2,93); Br, 16,68 (16,70).

Composto 20:

Rendimento: 0,21 g (38%).

P.f.: 193-195°C.

IV cm^{-1} : 3410, 1710.

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO } d_6$): δ 12,85 (s, 1H), 8,09 (d, 2H), 7,8 (d, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,0 (m, 1H), 3,5-3,25 (m, 2H), 3,2 (s, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,5 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 1,97 (m, 1H).

EM: m/e 446 (M+), 428 (M-18), 414 (M-32).

Análise: $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{BrNO}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ C, 54,00 (54,23); H, 4,59 (4,76); N, 3,10 (3,01); Br, 17,37 (17,17).

Exemplo 18:

(+)-*trans*-2-(3-Cloro-fenil)-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona (Composto N.º 21)

Fez-se reagir o composto (10) (1 g, 3,24 mmol) em DMF (15 ml) com 3-clorobenzoato de metilo (2,66 g; 15,6 mmol) na presença de NaH (0,776 g, 16,16 mmol) conforme foi descrito no exemplo 8, para produzir o composto do título (21).

Rendimento: 0,35 g (25%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 8,08 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,4 (m, 1H), 4,0 (dois dupletos, 6H), 3,75 (dd, 1H), 3,35 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,1 (m, 2H).

EM: m/e 430 (M+1), 398 (M-32).

Exemplo 19:

(+)-*trans*-2-(3-Cloro-fenil)-5-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-7-metoxi-cromen-4-ona (Composto N.º 22) e (+)-*trans*-2-(3-Cloro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-cromen-4-ona (Composto N.º 23)

O composto (21) (0,25 g, 0,58 mmol), submetido a desmetilação usando cloridrato de piridina (2,5 g, 21,64 mmol) conforme está descrito no exemplo 9, originou os dois compostos do título (22) e (23).

Composto (22):

Rendimento: 0,035 g (17%).

P. f.: 146-147°C.

IV cm^{-1} : 3300, 1650.

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO } d_6$): δ 13,1 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,4 (s largo, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,6-3,3 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,9-2,6 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,05 (m, 2H).

EM: m/e 416 (M^+), 384 (M-32).

Análise: $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClNO}_5 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ C, 58,76 (58,47); H, 5,19 (5,70); N, 3,34 (3,1); Cl, 7,43 (7,84).

Composto (23):

Rendimento: 0,085 g (41%).

P.f.: 215-217°C.

IV cm^{-1} : 3400, 1660.

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO } d_6$): δ 12,8 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,0 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,0 (m, 1H),

3,6-3,1 (m, 2H), 3,0 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 1,98 (m, 1H).

EM: m/e 402 (M⁺), 384 (M-18), 370 (M-32).

Análise: C₂₁H₂₀ClNO₅.½ H₂O C, 61,18 (61,39); H, 5,03 (5,15); N, 3,46 (3,4); Cl, 8,97 (8,62).

Exemplo 20:

(+)-*trans*-8-(2-Hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-2-(2-iodo-fenil)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona (Composto N.º 24)

Fez-se reagir o composto (10) (0,45 g, 1,46 mmol) em DMF seco (10 ml) com 2-iodobenzoato de metilo (2,5 g; 9,54 mmol) na presença de NaH (0,35 g, 50%, 7,29 mmol) conforme foi descrito no exemplo 8, para produzir o composto do título (24).

Rendimento: 0,29 g (40%).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7,98 (d, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,3 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,0 (dois singletos, 6H), 3,7 (dd, 1H), 3,55 (d, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 2,15 (m, 2H).

EM: m/e 522 (M+1), 490 (M-32).

Exemplo 21:

(+)-*trans*-5,7-Di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-2-(2-iodofenil)-cromen-4-ona (Composto N.º 25)

O composto (24) (0,29 g, 0,588 mmol), submetido a desmetilação usando cloridrato de piridina (3 g, 25,97 mmol) conforme está descrito no exemplo 9, originou o composto do título (25).

Rendimento: 0,145 g.

P. f.: 233-235°C.

IV cm⁻¹: 3400, 1660.

¹H-RMN (DMSO d₆): δ 12,8 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,0 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,0 (m, 1H), 3,6-3,1 (m, 2H), 3,0 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 1,98 (m, 1H).

EM: m/e 494 (M⁺), 368 (M-127).

Análise: C₂₁H₂₀INO₅.H₂O C, 49,5 (49,33); H, 4,05 (4,33); N, = 2,84 (2,73); I, 24,48 (24,81).

[α]_D²⁵ = +1,92° (c = 0,208, 1:1 MeOH:CHCl₃).

Exemplo 22:

(+)-*trans*-2-(2-Fluoro-fenil)-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona (Composto N.º 26)

Tratou-se o composto (10) (0,8 g, 2,5 mmol) em DMF seco (10 ml) com 2-fluorobenzoato de metilo (1,76 g; 11,42 mmol) na presença de NaH (0,62 g, 50%, 12,9 mmol) conforme descrito no exemplo 8, para produzir o composto do título (26).

Rendimento: 0,68 g (65%).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7,98 (d, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,3 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,0 (dois singletos, 6H), 3,7 (dd, 1H), 3,55 (d, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 2,15 (m, 2H).

EM: m/e 414 (M+1), 382 (M-32).

Exemplo 23:

(+)-*trans*-2-(2-Fluoro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metilpirrolidin-3-il)-cromen-4-ona (Composto N.º 27)

O composto (26) (0,07 g, 0,169 mmol), submetido a desmetilação com cloridrato de piridina (1 g, 8,65 mmol) conforme está descrito no exemplo 9, originou o composto do título (27).

Rendimento: 0,017 g (26%).

P.f.: 206-208°C.

IV cm⁻¹: 3400, 1660.

¹H-RMN (DMSO d₆): δ 12,8 (s, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,4 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,2 (m, 1H), 3,85 (dd, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,35 (m, 2H).

EM: m/e 386 (M+1).

Análise: C₂₁H₂₀FNO₅.H₂O C, 63,09 (62,53); H, 5,5 (4,99); N, 3,4 (3,4).

Exemplo 24:

(+)-*trans*-2-(3-Fluoro-fenil)-5,7-dimetoxi-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona (Composto N.º 28)

Fez-se reagir o composto (10) (0,83 g, 2,69 mmol) em DMF seca (10 ml) com 3-fluorobenzoato de metilo (1,82 g; 11,82 mmol) na presença de NaH (0,64 g, 50%, 13,33 mmol) conforme foi descrito no exemplo 8, para produzir o composto do título (28).

Rendimento: 0,73 g (68%).

^1H -RMN (CDCl_3): δ 8,05 (t, 2H), 7,65 (dd, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,6 (s, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,95 (dois dupletos, 6H), 3,6-3,25 (m, 4H), 3,05 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,97 (m, 2H).

EM: m/e 414 (M+1), 382 (M-32).

Exemplo 25:

(+)-*trans*-2-(3-Fluoro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metilpirrolidin-3-il)-cromen-4-ona (Composto N.º 29)

O composto (28) (0,51 g, 1,23 mmol), submetido a desmetilação usando cloridrato de piridina (5,1 g, 44,15 mmol) conforme descrito no exemplo 9, gerou o composto do título (29).

Rendimento: 0,25 g.

P.f.: 218-220°C.

IV cm^{-1} : 3390, 1660.

^1H NMR ($\text{DMSO } d_6$): δ 12,85 (s, 1H), 8,0 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,7-3,2 (m, 2H), 2,95 (m, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 1,98 (m, 1H).

EM: m/e 386 (M+1), 368 (M-18), 354 (M-32).

Análise: $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FNO}_5 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ C; 63,25 (63,96); H, 5,09 (5,36); N, 3,57 (3,55).

Exemplo 26:

(+)-*trans*-2-(2,6-Difluoro-fenil)-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona (Composto N.º 30)

Fez-se reagir o composto (10) (1,5 g, 4,85 mmol) em DMF seca (20 ml) com cloreto de 2,6-difluoro-1-benzoílo (0,8 ml; 1,13 g; 6,4 mmol) a 0-5°C, na presença de NaH (1,02 g, 50%, 21,25 mmol) conforme foi descrito no exemplo 8.

Diluiu-se a mistura reaccional com água de gelo e extraiu-se usando EtOAc (3×100 mL). Lavou-se a porção orgânica com água, secou-se (Na_2SO_4 anidro) e concentrou-se. Tratou-se o resíduo semi-sólido assim obtido com HCl concentrado (50 ml) e agitou-se à temperatura ambiente durante 2 h. A posterior purificação efectuada como está descrito no exemplo 8 proporcionou o composto (30).

Rendimento: 0,09 g (5%).

^1H -RMN (CDCl_3): δ 7,5 (m, 1H), 7,1 (t, 2H), 6,42 (dois

singletos, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,97 (dois singletos, 6H), 3,66 (dd, 1H), 3,52 (d, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,0 (m, 2H).

EM: m/e 432 (M+1), 400 (M-32).

Exemplo 27:

(+)-*trans*-2-(2,6-Difluoro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metilpirrolidin-3-il)-cromen-4-ona (Composto N.º 31)

O composto (30) (0,09 g, 0,208 mmol), submetido a desmetilação usando cloridrato de piridina (1 g, 8,66 mmol) conforme está descrito no exemplo 9, originou o composto do título (31).

Rendimento: 0,032 g (38%).

P.f.: 242-244°C.

IV cm^{-1} : 3300, 1660.

$^1\text{HRMN}$ (DMSO d_6): δ 12,65 (s, 1 H), 7,75 (m, 1H), 7,4 (t, 2H), 6,6 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,6-3,1 (m, 2H), 3,88 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,85 (m, 1H).

EM: m/e 404 (M+1), 386 (M-18), 372 (M-32).

Análise: $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ C, 60,43 (59,85); H, 4,96 (5,02); N, 3,96 (3,32).

Exemplo 28:

(+/-)-*trans*-4-[8-(2-Hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-2-il]-benzonitrilo (Composto N.º 32)

Fez-se reagir o composto (7) (1,5 g, 4,85 mmol) em DMF seco (15 ml) com 4-cianobenzoato de metilo (2,57 g) na presença de NaH (1,2 g, 50%, 25 mmol) conforme foi descrito no exemplo 8, para produzir o composto do título (32).

Rendimento: 0,65 g.

P.f.: 214-216°C.

IV cm^{-1} : 3400, 2210, 1640.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 8,15 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,02 (dois singletos, 6H), 3,7 (dd, 1H), 3,3 (m, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,6 (d, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,08 (m, 2H).

EM: m/e 421 (M+1), 378 (M-42).

Análise: $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ C, 67,05 (67,12); H, 5,78 (5,63); N, 6,1 (6,5).

Exemplo 29:

(+/-)-*trans*-4-[5-Hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-7-metoxi-4-oxo-4H-cromen-2-il]benzonitrilo (Composto N.º 33) e (+/-)-*trans*-4-[5,7-Di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]benzonitrilo (Composto N.º 34)

Fez-se reagir o composto (32) (0,30 g, 0,71 mmol) com cloridrato de piridina (3 g) conforme foi descrito no exemplo 9. Isso produziu os compostos do título (33) e (34).

Composto 33:

Rendimento: 0,033 g (10%).

P.f.: decomposição > 250°C.

IV cm^{-1} : 3320, 2210, 1640.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 12,98 (s, 1H), 8,35 (d, 2H), 8,08 (d, 2H), 7,2 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,5-3,2 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 2,0 (m, 2H).

EM: m/e: 407 (M+1).

Análise: $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ C, 63,96 (63,73); H, 5,46 (5,81); N, 5,63 (5,46).

Composto (34):

Rendimento: 0,1 g (36%).

P.f.: 273-275°C.

IV cm^{-1} : 3500, 2220, 1660.

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO } d_6$): δ 12,8 (s, 1H), 8,26 (d, 2H), 8,08 (d, 2H), 7,1 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,7-3,4 (m, 2H), 2,95 (m, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,0 (m, 1H).

EM: m/e 393 (M+1), 376 (M-18).

Análise: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \frac{1}{4}\text{H}_2\text{O}$ C, 66,59 (66,57); H, 5,26 (5,2); N, 6,63 (7,05).

Exemplo 30:

(+)-*trans*-4-[8-(2-Hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-2-il]-benzonitrilo (Composto N.º 35)

Fez-se reagir o composto (10) (0,98 g, 3,17 mmol) em DMF seca (15 ml) com 4-cianobenzoato de metilo (1,02 g, 6,34 mmol) na presença de NaH (50%, 0,762 g, 15,86 mmol) conforme foi descrito no exemplo 8, para produzir o composto do título (35).

Rendimento: 0,56 g (43%).

IV cm^{-1} : 3400, 2210, 1640.

^1H -RMN (DMSO d_6): δ 8,28 (d, 2H), 8,05 (d, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,7 (s, 1H), 4,3 (m, 1H), 4,0 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,55-3,4 (m, 2H), 3,25-3,15 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 2,0 (m, 2H).

EM: m/e 421 (M+1), 378 (M-42).

Exemplo 31:

(+)-*trans*-4-[5-Hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-7-metoxi-4-oxo-4H-cromen-2-il]benzonitrilo (Composto N.º 36) e (+)-*trans*-4-[5,7-Di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]benzonitrilo (Composto N.º 37)

Fez-se reagir o composto (35) (0,50 g, 1,19 mmol) com cloridrato de piridina (5 g; 43,29 mmol) conforme foi descrito no exemplo 9, para produzir os compostos do título (36) e (37).

Composto 36:

Rendimento: 0,1 g (20%).

P.f.: 117-119°C.

IV cm^{-1} : 3420, 2250, 1660.

^1H -RMN (DMSO d_6): δ 12,98 (s, 1H), 8,35 (d, 2H), 8,08 (d, 2H), 7,2 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,3 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,5-3,2 (m, 3H), 3,08 (m, 1H), 2,6 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,98 (m, 2H).

EM: m/e 407 (M+1), 375 (M-32).

Análise: $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ C, 64,44 (64,39); H, 5,11 (5,6); N, 6,31 (6,53).

Composto (37):

Rendimento: 0,19 g (40%).

P.f.: 245-246°C.

IV cm^{-1} : 3400, 2240, 1660.

^1H -RMN (DMSO d_6): δ 12,8 (s, 1H), 8,28 (d, 2H), 8,05 (d, 2H), 7,1 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,0 (m, 1H), 3,6-3,4 (m, 2H), 3,0 (m, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 1,98 (m, 1H).

EM: m/e 393 (M+1), 376 (M-18).

Análise: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ C, 63,38 (63,0); H, 5,22 (5,52); N, 6,64 (6,67).

Exemplo 32:

(+/-)-*trans*-8-(2-Hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-2-(4-trifluorometil-fenil)cromen-4-ona (Composto N.º 38)

Fez-se reagir o composto (7) (1,5 g, 4,84 mmol) em DMF seca (15 ml) com 4-trifluorometilbenzoato de metilo (3,27 g, 16,02 mmol) na presença de NaH (1,2 g, 50%, 25 mmol) como descrito no exemplo 8 para produzir o composto do título (38).

Rendimento: 0,7 g (31,8%).

P.f.: 114-115°C

IV cm^{-1} : 3450, 1640.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 8,17 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,0 (dois singletos, 6H), 3,7 (dd, 1H), 3,38 (d, 1H), 3,28 (t, 1H), 2,75 (q, 1H), 2,65 (d, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,08 (m, 2H).

EM: m/e 464 (M+1), 421 (M-42).

Análise: $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ C, 59,13 (59,8); H, 5,51 (5,44); N, 2,34 (2,9).

Exemplo 33:

(+/-)-*trans*-5,7-Di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-2-(4-trifluorometil-fenil)-cromen-4-ona (Composto N.º 39)

Submeteu-se composto (38) (0,5 g, 1,08 mmol) a desmetilação, usando cloridrato de piridina (4,5 g, 38,96 mmol) conforme está descrito no exemplo 9, para obter o composto do título (39).

Rendimento: 0,28 g, (59%).

P.f.: 238°C.

IV cm^{-1} : 3350, 1660.

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO } d_6$): δ 12,7 (s, 1H), 8,33 (d, 2H), 7,98 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,6-3,4 (m, 2H), 3,0 (m, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 1,98 (m, 1H).

EM: m/e 434 (M-1), 404 (M-31).

Análise: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_5 \cdot \text{C}$, 60,34 (60,69); H, 4,48 (4,63); N, 2,89 (3,42).

Exemplo 34:

(+)-*trans*-8-(2-Hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-2-(4-trifluorometilfenil)cromen-4-ona (Composto N.º 40)

Fez-se reagir o composto (10) (0,8 g, 2,6 mmol) em DMF seca (15 ml) com 4-trifluorometilbenzoato de metilo (1,74 g,

8,53 mmol) na presença de NaH (0,63 g, 50%, 13,13 mmol) conforme foi descrito no exemplo 8, para produzir o composto do título (40).

Rendimento: 1,0 g (87%).

P.f.: 114-115°C.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 8,15 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,0 (dois singletos, 6H), 3,8 (d, 1H), 3,46 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,18 (m, 2H).

EM: m/e 464 (M+1), 432 (M-31).

Exemplo 35:

(+)-*trans*-5,7-Di-hidroxi-8-(2-hidroxi metil-1-metilpirrolidin-3-il)-2-(4-trifluorometil-fenil)-cromen-4-ona (Composto N.º 41)

Submeteu-se composto (40) (0,7 g, 1,51 mmol) a desmetilação, usando cloridrato de piridina (7 g, 60,60 mmol) conforme está descrito no exemplo 9, para obter o composto do título (41).

Rendimento: 0,28 g (42%).

P.f.: 235-237°C.

IV cm⁻¹: 3400, 1660.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 12,82 (s, 1H), 8,35 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,56 (m, 2H), 2,98 (m, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 1,98 (m, 1H).

EM: m/e 436 (M+1), 404 (M-32).

Análise: C₂₂H₂₀F₃NO₅·2H₂O C, 55,79 (56,04); H, 4,53 (5,1); N, 2,91 (2,97).

Exemplo 36:

(-)-*trans*-8-(2-Hidroxi metil-1-metilpirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-2-(4-trifluorometilfenil)cromen-4-ona (Composto N.º 42)

Fez-se reagir o composto (13) (1 g, 3,24 mmol) em DMF seca (35 ml) com 4-trifluorometilbenzoato de metilo (2,1 g, 10,29 mmol) na presença de NaH (0,776 g, 50%, 16,16 mmol) conforme foi descrito no exemplo 8, para produzir o composto do título (42).

Rendimento: 0,6 g (40%).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 8,15 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,05 (dois singletos, 6H), 3,75 (dd, 1H), 3,35 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,1

(m, 2H).

EM: m/e 464 (M+1), 432 (M-31).

Exemplo 37:

(-)-*trans*-5,7-Di-hidroxi-8-(2-hidroxiometil-1-metilpirrolidin-3-il)-2-(4-trifluorometilfenil)cromen-4-ona (Composto N.º 43)

Submeteu-se composto (42) (0,5 g, 1,08 mmol) a desmetilação, usando cloridrato de piridina (5 g, 43,29 mmol) conforme está descrito no exemplo 9, para obter o composto do título (43).

Rendimento: 0,195 g (42%).

P.f.: 234-236°C.

IV cm^{-1} : 3380, 1660.

^1H -RMN (DMSO- d_6): δ 12,8 (s, 1H), 8,32 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 7,1 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,0 (m, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,22 (s, 1H), 1,95 (s, 1H).

EM: m/e 436 (M+1), 404 (M-32).

Análise: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_5 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ C, 57,08 (57,15); H, 4,51 (5,05); N, 3,0 (3,02).

Exemplo 38:

(+)-*trans*-8-(2-Hidroxiometil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-2-fenil-cromen-4-ona (Composto N.º 44)

Fez-se reagir o composto (10) (1 g, 3,23 mmol) em DMF seca (15 ml) com benzoato de metilo (2,29 g, 16,84 mmol) na presença de NaH (50%, 0,77 g, 16,04 mmol) conforme descrito no exemplo (8), para obter o composto do título (44).

Rendimento: 0,49 g (38,3%).

^1H -RMN (CDCl_3): δ 8,00 (m, 2H), 7,5 (m, 3H), 6,68 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,4 (m, 1 H), 4,0 (dois singletos, 6H), 3,72 (dd, 1H), 3,45 (d, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,1 (m, 2H).

EM: m/e 395 (M^+).

Exemplo 39:

(+)-*trans*-5,7-Di-hidroxi-8-(2-hidroxiometil-1-metil-pirrolidin-3-il)-2-fenil-cromen-4-ona (Composto N.º 45)

Tratou-se o composto (44) (0,5 g, 1,27 mmol) com cloridrato de piridina seco (5 g, 43,29 mmol) conforme

descrito no exemplo 9, para obter o composto do título (45).

Rendimento: 0,3 g (64%).

P.f.: 212-215°C.

IV cm^{-1} : 3420, 1660.

^1H -RMN (DMSO- d_6): δ 12,9 (s, 1H), 8,1 (d, 2H), 7,62 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,0 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 1,95 (m, 1H).

EM: m/e 368 (M+1), 363 (M-32).

Análise: $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_5 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ C, 66,95 (67,0); H, 5,81 (5,89); N, 3,67 (3,72).

Exemplo 40:

(+)-*trans*-8-(2-Hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-2-tiofen-2-il-cromen-4-ona (Composto N.º 46)

Tratou-se o composto (10) (0,95 g, 3,07 mmol) em DMF seca (15 ml) com éster de etilo do ácido tiofeno-2-carboxílico (2,25 g, 14,42 mmol) na presença de NaH (0,741 g; 50%; 15,43 mmol) conforme descrito no exemplo 8, para obter o composto do título (46).

Rendimento: 0,5 g (40%).

^1H -RMN (CDCl_3): δ 7,88 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,0 (dois singletos, 6H), 3,75 (dd, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,2 (m, 2H).

EM: m/e 402 (M+1), 369 (M-31).

Exemplo 41:

(+)-*trans*-5,7-Di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-2-tiofen-2-il-cromen-4-ona (Composto N.º 47)

Submeteu-se composto (46) (0,29 g, 0,72 mmol) a desmetilação, usando cloridrato de piridina (2,9 g, 25,11 mmol) conforme está descrito no exemplo 9, para obter o composto do título (47).

Rendimento: 0,149 g (55%).

P.f.: 218-220°C.

IV cm^{-1} : 3340, 1650.

^1H -RMN (DMSO d_6): δ 12,9 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,2 (s, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,58 (m, 2H), 2,52 (m, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,15 (m, 1H).

EM: m/e 374 (M+1), 342 (M-31).

Análise: $C_{19}H_{19}NO_5S \cdot 1,5H_2O$ C, 57,11 (56,96); H, 5,03 (5,5); N, 3,44 (3,49).

Exemplo 42:

(+)-*trans*-4-[8-(2-Hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-2-il]-3-metilbenzonitrilo (Composto N.º 48)

Fez-se reagir o composto (10) (1,0 g, 3,24 mmol) em DMF seca (15 ml) com 2-metil-4-cianobenzoato de etilo (1,34 g, 7,09 mmol) na presença de NaH (50%, 0,776 g, 16,16 mmol) conforme foi descrito no exemplo 8, para obter o composto do título (48).

Rendimento: 0,8 g (57%).

1H -RMN ($CDCl_3$): δ 7,76 (d, 1H), 7,65 (s largo, 2H), 6,48 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,2 (m, 1H), 4,0 (dois singletos, 6H), 3,74 (d, 1H), 3,4 (d, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,86 (d, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,5 (dois singletos, 6H), 2,08 (m, 2H).

EM: m/e 435 (M+1), 403 (M-32).

Exemplo 43:

(+)-*trans*-4-[5,7-Di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]-3-metilbenzonitrilo (Composto N.º 49)

Submeteu-se composto (48) (0,6 g, 1,38 mmol) a desmetilação, usando cloridrato de piridina (6 g, 51,95 mmol) conforme está descrito no exemplo 9, para obter o composto do título (49).

Rendimento: 0,35 g (62%).

P.f.: 145-147°C.

IV cm^{-1} : 3400, 2250, 1670.

1H -RMN ($DMSO-d_6$): δ 12,52 (s, 1H), 7,55 (m, 3H), 6,25 (dois singletos, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,7 (d, 2H), 3,34 (m, 1H), 3,2 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,32 (m, 1H), 2,02 (m, 1H).

EM: m/e 407 (M+1), 375 (M-32).

Análise: $C_{23}H_{22}N_2O_5 \cdot 2H_2O$ C, 62,35 (62,43); H, 5,06 (5,0); N, 6,1 (6,63).

Exemplo 44:

(+/-)-*trans*-2-(2-Bromo-5-metoxi-fenil)-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxicromen-4-ona (Composto N.º 50)

Fez-se reagir o composto (7) (1,5 g, 4,85 mmol) em DMF seca (25 ml) com 2-bromo-5-metoxibenzoato de metilo (3,11 g,

12,69 mmol) na presença de NaH (50%, 1,16 g, 24,17 mmol) conforme foi descrito no exemplo 8, para obter o composto do título (50).

Rendimento: 1,8 g (73,6%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 7,55 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,9 (dd, 1H), 6,4 (dois singletos, 2H), 4,15 (m, 1H), 4,0 (dois singletos, 6H), 3,85 (s, 3H), 3,65 (dd, 1H), 3,4 (d, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,75 (d, 1H), 2,5 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,05 (m, 2H).

EM: m/e 504 (M^+), 472 (M-31), 394 (M-111).

Exemplo 45:

(+/-)-*trans*-2-(2-Bromo-5-metoxi-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metilpirrolidin-3-il)cromen-4-ona (Composto N.º 51) e (+/-)-*trans*-2-(2-Bromo-5-hidroxifenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metilpirrolidin-3-il)cromen-4-ona (Composto N.º 52)

Submeteu-se composto (50) (0,97 g, 1,92 mmol) a desmetilação, usando cloridrato de piridina (15 g, 129,87 mmol) conforme está descrito no exemplo 9, para obter os compostos do título (51) & (52) respectivamente.

Composto (51):

Rendimento: 0,2 g (21,8%).

P.f.: 233-235°C

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO } d_6$): δ 12,8 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,5 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,85 (s, 4H), 3,65-3,2 (m, 2H), 2,95 (m, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,22 (m, 1H), 1,85 (m, 1H).

EM: m/e 476 (M^+), 458 (M-18), 444 (M-32).

Composto (52):

Rendimento: 0,14 g (15,7%).

P.f.: 256-258°C.

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO } d_6$): δ 12,8 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 6,4 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,65-3,2 (m, 2H), 3,0-2,8 (m, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,2 (m, 1H), 1,85 (m, 1H).

EM: m/e 463 (M+1), 430 (M-32).

Exemplo 46:

(+)-*trans*-2-(2-Bromo-5-metoxi-fenil)-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxicromen-4-ona (Composto N.º 53)

Fez-se reagir o composto (10) (1,9 g, 6,12 mmol) em DMF seco (25 ml) com 2-bromo-5-metoxibenzoato de metilo (4,3 g, 17,55 mmol) na presença de NaH (50%, 1,92 g, 40 mmol) conforme foi descrito no exemplo 8, para obter o composto do título (53).

Rendimento: 2,0 g (66%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 7,58 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,0 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,62 (dd, 1H), 3,35 (bd, 1H), 3,1 (t, 1H), 2,70 (d, 1H), 2,5 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,9 (m, 2H).

EM: m/e 504 (M^+).

Exemplo 47:

(+)-*trans*-2-(2-Bromo-5-metoxifenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metilpirrolidin-3-il)-cromen-4-ona (Composto N.º 54) e (+)-*trans*-2-(2-Bromo-5-hidroxifenil)-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-5,7-di-hidroxi-cromen-4-ona (Composto N.º 55)

Submeteu-se o composto (53) (1,7 g, 3,37 mmol) a desmetilação, usando cloridrato de piridina (24 g, 236 mmol) conforme está descrito no exemplo 9, para obter os compostos do título (54) & (55), respectivamente.

Composto (54):

Rendimento: 0,4 g (25%).

P.f.: 233-235°C.

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO } d_6$): δ 12,8 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,1 (m, 1H), 6,4 (s, 1H), 6,2 (s, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,8-3,2 (m, 3H), 2,85 (m, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,2 (m, 1H), 1,85 (m, 1H).

EM: m/e 476 ($\text{M}+1$).

Composto (55):

Rendimento: 0,23 g (15%).

P.f.: 256-258°C.

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO } d_6$): δ 12,8 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 6,9 (m, 1H), 6,5 (s, 1H), 6,2 (s, 1H), 3,8 (s, 1H), 3,6-3,2 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,8 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,22 (m,

1H), 1,9 (m, 1H).

EM: m/e 460 (M-1).

Exemplo 48:

(+/-)-*trans*-2-[(3,5-Bis-trifluorometil)-fenil]-8-(2-hidroxi-metil-1-metilpirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona
(Composto N.º 56)

Condensou-se o composto (7) (1,26 g, 3,59 mmol) em DMF seca (20 ml) com cloreto de 3,5-bis-(trifluorometil)-1-benzoílo (1 g, 3,62 mmol) na presença de NaH (50%, 0,72 g, 15 mmol) conforme foi descrito no exemplo 26, para obter o composto do título (56).

Rendimento: 0,85 g.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 8,52 (s, 2H), 8,0 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,5 (s, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,05 (dois singletos, 6H), 3,75 (dd, 1H), 3,3 (m, 2H), 2,9-2,6 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,1 (m, 2H).

EM: m/e 532 (M+1).

Exemplo 49:

(+/-)-*trans*-2-[(3,5-Bis-trifluorometil)-fenil]-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-cromen-4-ona
(Composto N.º 57)

Fez-se reagir o composto (56) (0,71 g, 1,34 mmol) com clorato de piridina (7,1 g, 61,47 mmol) conforme foi descrito no exemplo (9), para obter o composto do título (57).

Rendimento: 0,4 g (59%).

P.f.: 228-230°C.

IV cm⁻¹: 3400, 1650.

¹H-RMN (DMSO d₆): δ 12,8 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,4 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,2 (s, 1H), 4,0 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,2-2,9 (m, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,1 (m, 2H).

EM: m/e 504 (M+1), 486 (M-18).

Análise: C₂₃H₁₉F₆NO₅, C, 54,1 (54,8); H, 4,13 (3,8); N, 2,82 (2,78).

Exemplo 50:

(+)-*trans*-2-(2-Cloro-5-metilfenil)-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxicromen-4-ona (Composto N.º 58)

Fez-se reagir o composto (10) (1 g, 3,2 mmol) em DMF seca (30 ml) com 2-cloro-5-metilbenzoato de metilo (3,97 g,

21,5 mmol) na presença de NaH (50%, 0,776 g, 16,2 mmol) conforme foi descrito no exemplo 8, para obter o composto do título (58).

Rendimento: 0,537g (37,4%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 7,58 (s, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,2 (d, 2H), 6,55 (s, 1H), 6,45 (s, 1 H), 4,2 (m, 1H), 4,0 (dois singletos, 6H), 3,65 (dd, 1H), 3,4 (d, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,75 (d, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,4 (dois singletos, 6H), 2,05 (m, 2H).

EM: m/e 444,5 (M^+).

Exemplo 51:

(+)-*trans*-2-(2-Cloro-5-metilfenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metilpirrolidin-3-il)-cromen-4-ona (Composto N.º 59)

Fez-se reagir o composto (58) (0,48 g, 1,1 mmol) com clorato de piridina (5 g, 43,3 mmol) conforme foi descrito no exemplo (9), para obter o composto do título (59).

Rendimento: 0,31g (68%).

P.f.: 206-208°C.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 12,59 (s, 1H), 7,35 (t, 2H), 7,18 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,2 (s, 1H), 4,05 (d, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,9 (q, 1H), 2,6 (s, 3H), 2,35 (s, 4H), 1,9 (m, 1H).

IV cm^{-1} : 3200, 1735.

EM: m/e 415 ($\text{M}+1$), 384 ($\text{M}-31$).

Exemplo 52:

(+)-*trans*-2-(2-Bromo-5-nitrofenil)-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona (Composto N.º 61)

Adicionou-se ácido 2-bromo-5-nitrobenzóico (2,85 g, 12,5 mmol) a uma solução de composto (6) (2,2 g, 6,27 mmol) em piridina seca (25 ml), com agitação, sob atmosfera de N_2 a 0°C. Adicionou-se, gota a gota, POCl_3 (5,2 ml, 8,73 g, 57,32 mmol) e agitou-se a mistura reaccional durante 1,5 h a 0-5°C. Depois, verteu-se sobre gelo picado, tratou-se com solução aquosa saturada de Na_2CO_3 e extraiu-se com clorofórmio (3x200 ml). Lavou-se o extracto orgânico com salmoura, secou-se (Na_2SO_4 anidro) e concentrou-se. Removeram-se os vestígios de piridina sob vácuo elevado para obter o éster (+)-*trans*-2-(2-acetoximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-6-acetil-3,5-dimetoxi-fenílico do ácido 2-bromo-5-nitro-benzóico (composto N.º 60) (3,62 g, 6,25 mmol), um óleo

viscoso, que se converteu *in situ* no composto do título (61) usando NaH (50%, 1,5 g) em 1,4-dioxano seco (50 ml) conforme foi descrito no exemplo 26.

Rendimento: 0,13 g.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 8,5 (d, 1H), 8,22 (dd, 1H), 7,9 (d, 1H), 6,45 (dois singletos, 2H), 4,18 (m, 1H), 4 (dois singletos, 6H), 3,65 (dd, 1H), 3,35 (d, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,5 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,02 (m, 2H).

EM: m/e 519 (M^+).

Exemplo 53:

(+)-*trans*-2-(2-Bromo-5-nitrofenil)-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-di-hidroxicromen-4-ona (Composto N.º 62)

Submeteu-se composto (61) (0,12 g, 0,23 mmol) a desmetilação, usando cloridrato de piridina (1,2 g, 10,39 mmol) conforme está descrito no exemplo 9, para obter o composto do título (62).

Rendimento: 0,07 g (61%).

IV cm^{-1} : 3350, 1660.

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO } d_6$): δ 12,4 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,2 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,2 (s, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,7 (m, 2H), 3,4-2,9 (m, 2H), 2,6 (s, 3H), 2,32 (m, 1H), 1,9 (m, 2H).

EM: m/e 491.

Exemplo 54:

(+)-*trans*-2-(2-Cloropiridin-3-il)-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona (Composto N.º 64)

Fez-se reagir o composto (6) (4,2 g; 11,97 mmol) com ácido 2-cloropiridinacarboxílico (3,78 g; 24 mmol) na presença de piridina seca (25 ml) e POCl_3 (4,4 ml; 7,35 g; 47,88 mmol) e usando as condições descritas no exemplo 52. Converteu-se *in situ* o éster 2-(2-acetoximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-6-acetil-3,5-dimetoxi-fenílico do ácido *trans*-2-cloro-nicotínico no composto do título (64) usando NaH (50%, 2,44 g, 50,83 mmol) em 1,4-dioxano (50 ml) conforme foi descrito no exemplo 26.

Rendimento: 0,63 g (12%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 8,52 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,42 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,05 (dois

singletos, 6H), 3,65 (d, 1H), 3,35 (d, 1H), 3,18 (t, 1H), 2,8-2,5 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,08 (m, 2H).

EM: m/e 431 (M+1), 399 (M-32).

Exemplo 55:

(+)-*trans*-2-(2-Cloro-piridin-3-il)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metilpirrolidin-3-il)-cromen-4-ona (Composto N.º 65)

Submeteu-se composto (64) (0,58 g, 1,35 mmol) a desmetilação, usando cloridrato de piridina (5,8 g, 50,22 mmol) conforme está descrito no exemplo 9, para obter o composto do título (65).

Rendimento: 0,1 g (18%).

P.f.: 125-127°C.

IV cm^{-1} : 3380, 1660.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 + DMSO-d_6): δ 12,5 (s, 1H), 8,5 (dd, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,4 (dd, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,1 (m, 1H), 3,7 (m, 2H), 3,25 (m, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,0 (m, 1H).

EM: m/e 403 (M+1).

Análise: $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ C, 57,29 (57,17); H, 5,1 (5,01); N, 6,36 (6,66); Cl, 8,94 (8,44).

Exemplo 56:

(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-piridin-3-il)-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona (Composto N.º 66)

Fez-se reagir éster (+/-)-*trans*-3-(3-acetil-2-hidroxi-4,6-dimetoxi-fenil)-1-metilpirrolidin-2-ilmetílico do ácido acético (1,65 g, 4,7 mmol) com ácido 2-cloro-3-piridina-carboxílico (2,44 g, 15,49 mmol) na presença de piridina seca (25 ml) e POCl_3 (2,1 ml, 23,43 mmol) usando as condições descritas no exemplo 52 para obter o éster *trans*-2-(2-acetoximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-6-acetil-3,5-dimetoxi-fenílico do ácido 2-cloro-nicotínico. Converteu-se este *in situ* no composto do título (66) usando NaH (1,29 g, 26,86 mmol) em 1,4-dioxano (25 ml) como descrito no exemplo 26.

Rendimento: 0,38 g (19%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 8,55 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,45 (m, 1H), 6,7 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,02 (dois singletos, 6H), 3,7 (dd, 1H), 3,4 (d, 1H), 3,24 (s, 1H), 2,9-2,6 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,15 (m, 2H).

EM: m/e 431 (M+1), 399 (M-32).

Exemplo 57:

(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-piridin-3-il)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metilpirrolidin-3-il)cromen-4-ona (Composto N.º 67)

Submeteu-se o composto (66) (0,3 g, 0,69 mmol) a desmetilação usando cloridrato de piridina (3 g, 25,97 mmol) como descrito no exemplo 9, para obter o composto do título (67).

Rendimento: 0,072 g (25%).

¹H-RMN (DMSO d₆): δ 12,7 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,95-3,2 (m, 3H), 3,0-2,7 (m, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,2 (m, 1H), 1,85 (m, 1H).

EM: m/e 403 (M+1), 385 (M-18), 371 (M-32).

Análise: C₂₀H₁₉ClN₂O₅·H₂O C, 57,29 (57,17); H, 5,1 (5,01); N, 6,36 (6,66); Cl, 8,94 (8,44).

Exemplo 58:

(+)-*trans*-8-(2-Hidroxi-metil-1-metilpirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-2-(4-nitrofenil)-cromen-4-ona (Composto N.º 69)

Fez-se reagir o composto (6) (5,19 g, 14,79 mmol) com ácido 4-nitrobenzóico (5,01 g, 30 mmol) na presença de piridina seca (35 ml) e POCl₃ (5,5 ml, 23,43 mmol) usando as condições descritas no exemplo 52 para obter o éster *trans*-2-(2-acetoximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-6-acetil-3,5-dimetoxi-fenílico do ácido 4-nitrobenzóico. Converteu-se este *in situ* no composto do título (69) usando NaH (50%, 3,41 g, 71,04 mmol) em 1,4-dioxano (90 ml) conforme foi descrito no exemplo 26.

Rendimento: 1.9 g (30%).

¹H-RMN (CDCl₃ + DMSO d₆): δ 8,3 (d, 2H), 8,18 (d, 2H), 6,7 (s, 1H), 6,4 (s, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,98 (dois singletos, 6H), 3,68 (dd, 1H), 3,3 (m, 2H), 2,85-2,5 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,08 (m, 2H).

EM: m/e 441 (M+1), 423 (M-18), 411 (M-31).

Exemplo 59:

(+)-*trans*-5,7-Di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metilpirrolidin-3-il)-2-(4-nitrofenil)cromen-4-ona (Composto N.º 70)

Submeteu-se o composto (69) (1,9 g, 4,32 mmol) a desmetilação, usando cloridrato de piridina (19 g,

164,5 mmol) conforme está descrito no exemplo 9, para obter o composto do título (70).

Rendimento: 1,2 g (75%).

P.f.: 275-277°C.

IV cm^{-1} : 3500, 1660, 1540.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO d_6): δ 12,7 (s, 1H), 8,35 (s, 4H), 7,1 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,6 (m, 2H), 3,05 (m, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,0 (m, 1H).

EM: m/e 413 (M+1), 381 (M-31), 365 (M-46).

Análise: $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7$, C, 61,48 (61,16); H, 4,68 (4,89); N, 6,81 (6,79).

Exemplo 60:

(+)-*trans*-2-(4-Amino-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-cromen-4-ona (Composto N.º 71)

Dissolveu-se o composto (70) (1 g, 2,43 mmol) em metanol (20 ml) e submeteu-se a hidrogenação a 35 psi usando Pd-C (10%, 0,05 g) como catalisador durante 2 h. Depois, filtrou-se o Pd-C. Concentrou-se o filtrado e purificou-se o produto sólido obtido usando uma coluna de sílica gel e, como eluente, 5% de metanol + 1% de licor de amónia em CHCl_3 para obter o composto (71) do título.

Rendimento: 0,72 g (77%).

P.f.: 172-174°C.

IV cm^{-1} : 3340, 1660.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 13,2 (s, 1H), 7,8 (d, 2H), 6,7 (d, 2H), 6,6 (s, 2H, permuta), 6,1 (dois singletos, 2H), 4,0 (m, 1H), 3,6-3,3 (m, 2H), 3,1-2,85 (m, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,2 (m, 1H), 1,98 (m, 1H).

EM: m/e 383 (M+1), 365 (M-17), 351 (M-32).

Análise: $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$, C, 63,88 (64,4); H, 5,92 (5,92); N, 7,12 (7,15).

Exemplo 61:

Ácido 2-Bromo-5-nitrobenzóico (Composto N.º 72)

Adicionou-se em porções com agitação ácido 2-bromo-benzóico (10 g, 49,75 mmol) a uma mistura de nitração arrefecida em gelo (H_2SO_4 a 98%, 25 ml e HNO_3 a 69%, 12 ml), mantendo a temperatura da mistura inferior a 5°C. Agitou-se a mistura reaccional durante 1 h a temperatura inferior a 5°C.

Verteu-se para água de gelo (200 ml). Filtrou-se o produto cristalino branco (72) obtido, lavou-se com água e secou-se.

Rendimento: 7,5 g (66%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 8,68 (d, 1H), 8,15 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H).

EM: m/e 246 (M^+).

Exemplo 62:

Éster metílico do ácido 5-amino-2-bromobenzóico (Composto N.º 73)

Adicionou-se, gota a gota, com agitação, a 40-50°C, ácido acético glacial (75 ml) a uma mistura de composto (72) (15 g, 57,62 mmol) e pó de ferro (15 g, 0,267 mol) em água (120 ml). Agitou-se vigorosamente a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 1 h. Verteu-se para água (200 ml), alcalinizou-se usando solução aquosa saturada de Na_2CO_3 e extraiu-se com EtOAc (3×250 ml). Lavou-se, secou-se (Na_2SO_4 anidro) e concentrou-se o extracto orgânico para obter o composto do título (73).

Rendimento: 12 g (90%).

RMN (CDCl_3): δ 7,38 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,65 (m, 1H), 3,99 (s, 3H).

EM: m/e 231 (M^+), 199 (M-32), 150 (M-80).

Exemplo 63:

Éster metílico do ácido 2-bromo-5-hidroxibenzóico (Composto N.º 74)

Adicionou-se o composto (73) (12 g, 52,1 mmol) a ácido sulfúrico aquoso a 10% (110 ml) a 0°C. Adicionou-se, gota a gota, com agitação, a 0-5°C, uma solução aquosa (40 ml) de NaNO_2 (4,3 g, 62,32 mmol). Agitou-se a mistura reaccional durante 10 minutos e depois adicionou-se a uma solução aquosa arrefecida em gelo de sulfato de cobre (156 g, 1L, 625 mmol) contendo Cu_2O (6,8 g, 47,55 mmol). Agitou-se a mistura resultante a 0°C durante 10 minutos. Diluiu-se com água e extraiu-se usando EtOAc (3×500 ml). Lavou-se o extracto orgânico com água, secou-se (Na_2SO_4 anidro), concentrou-se e purificou-se usando uma coluna de sílica gel e, como eluente, 2% de EtOAc em éter de petróleo (60-80°C) para obter o composto do título (74).

Rendimento: 6,5 g (53%).

RMN (CDCl₃): δ 7,5 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 6,85 (m, 1H), 5,35 (s largo, -OH), 3,95 (s, 3H).

EM: m/e: 231 (M⁺), 198 (M-32).

Exemplo 64:

Éster metílico do ácido 2-bromo-5-metoxibenzóico (Composto N.º 75)

Dissolveu-se o composto (74) (6,5 g, 28,1 mmol) em 1,4-dioxano seco (50 ml) sob atmosfera de N₂ seco. A esta solução adicionou-se em porções NaH (50%, 3,37 g, 70,20 mmol) à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura reaccional durante 10 minutos à temperatura ambiente. Adicionou-se sulfato de dimetilo (4 ml, 5,31 g, 40,48 mmol) e agitou-se a mistura reaccional a 50°C durante 1 h. Verteu-se para água de gelo, acidificou-se usando HCl 6N e extraiu-se usando EtOAc (3×100 ml). Lavou-se o extracto orgânico com água, secou-se (Na₂SO₄ anidro), concentrou-se e purificou-se usando uma coluna de sílica gel e, como eluente, 5% de EtOAc em éter de petróleo (60-80°C) para obter o composto do título (75).

Rendimento: 3,9 g (57%).

RMN (CDCl₃): δ 7,55 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,9 (m 1H), 3,95 (s, 3H), 3,8 (s, 3H).

EM: m/e 246(M+1), 215 (M-31).

Exemplo 65:

Ácido 2-Cloro-5-nitro-benzóico (Composto N.º 76)

Adicionou-se com agitação à temperatura ambiente, ácido 2-clorobenzóico (2 g, 12,7 mmol) a uma mistura de nitração (20 ml) preparada a partir de HNO₃ (70%) e H₂SO₄ (98%) a 1:1. Agitou-se a mistura durante 1 h e verteu-se para água de gelo. Filtrou-se e secou-se o composto do título (76) obtido.

Rendimento: 2,0 g (95%).

RMN (CDCl₃): δ 8,6 (s, 1H), 8,2 (d, 1H), 7,6 (d, 1H).

EM: m/e 200,9 (M-1).

Exemplo 66:

Éster metílico do ácido 2-Cloro-5-nitro-benzóico (Composto N.º 77)

Dissolveu-se o ácido 2-Cloro-5-nitrobenzóico (76) (11 g, 54,5 mmol) em metanol (100 ml). Adicionou-se, lentamente,

H₂SO₄ concentrado (2 ml) e aqueceu-se a mistura reaccional até ao refluxo durante 4 h. Concentrou-se a mistura e deixou-se arrefecer o resíduo até à temperatura ambiente. Verteu-se sobre gelo picado. Extrauiu-se o produto orgânico usando éter dietílico (2×200 ml). Lavou-se o extracto orgânico com água, NaHCO₃ aquoso a 10%, secou-se (Na₂SO₄ anidro) e concentrou-se para obter o composto do título (77).

Rendimento: 12 g (100 %).

RMN (CDCl₃): δ 8,6 (s, 1H), 8,2 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 3,9 (s, 3H).

EM: m/e 214.9 (M-1).

Exemplo 67:

Éster metílico do ácido 5-amino-2-cloro-benzóico (Composto N.º 78)

Dissolveu-se o composto (77) (12 g, 55,6 mmol) numa mistura de CHCl₃:MeOH (4:1) (50 ml) e submeteu-se a hidrogenação usando como catalisador o Pd-C (10%, 0,2 g) para concluir o composto do título (78).

Rendimento: 10,1 g (95%).

RMN (CDCl₃): δ 7,1 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,8 (dd, 1H), 3,8 (s, 3H).

EM: m/e 185,03 (M⁺).

Exemplo 68:

Éster metílico do ácido 2-Cloro-5-fluoro-benzóico (Composto N.º 79)

Adicionou-se, gota a gota, uma solução de NaNO₂ (3,69 g, 53,4 mmol em 50 ml de água) a uma suspensão agitada de 5-amino-2-clorobenzoato de metilo (78) (9 g, 48,5 mmol) em HCl (10%, 90 ml), mantendo a temperatura entre 0-5°C. Agitou-se a mistura reaccional durante dez minutos e adicionou-se à mistura uma solução de ácido fluorobórico (70%, excesso). Separou-se um precipitado de sal fluoroborato de diazónio que se filtrou, lavou com água e secou. Depois, efectuou-se a pirólise desse sal a 140°C durante 15-20 minutos. Purificou-se o resíduo usando uma coluna de sílica gel e 10% de CHCl₃ em éter de petróleo (60-80°C) como eluente para terminar o composto do título (79).

Rendimento: 2,8 g (30%).

RMN (CDCl₃): δ 3,95 (s, 3H), 7,15 (m, 1H), 7,4 (m, 1H),

7,55 (dd, 1H).

EM: m/e 189,99 (M+1).

Exemplo 69:

Éster metílico do ácido 2-Cloro-5-hidroxi-benzóico (Composto N.º 80)

Submeteu-se o composto (78) (9 g, 48,5 mmol) a diazotização usando NaNO_2 (4,5 g; 48,5 mmol) em água (50 ml) e H_2SO_4 (10%, 100 ml). Neutralizou-se o excesso de ácido nitroso com ureia. Vereteu-se a mistura reaccional para uma suspensão de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (144 g, 577 mmol) e Cu_2O (5,22 g, 41,4 mmol) em água (900 ml) a 0°C. Agitou-se a mistura reaccional durante 15 minutos a 0-5°C e depois extraiu-se usando éter dietílico (200 ml×3). Lavou-se o extracto orgânico, secou-se (Na_2SO_4 anidro), concentrou-se e purificou-se usando uma coluna de sílica gel e 10% de EtOAc em éter de petróleo (60-80°C) como eluente para obter o composto do título (80).

Rendimento: 4 g (44%).

RMN (CDCl_3): δ 3,9 (s, 3H), 6,9 (dd 1H), 7,25 (d, 1H), 7,3 (t, 1H).

EM: m/e 187,93 (M+1).

Exemplo 70:

Éster metílico do ácido 2-cloro-5-metoxi-benzóico (Composto N.º 81)

Conforme se descreveu no exemplo 64, submeteu-se o composto (80) (4 g, 21,4 mmol) a metilação usando NaH (50%, 1 g), 1,4-dioxano seco (20 ml) como solvente e sulfato de dimetilo (5,4 g, 42,8 mmol). A purificação usando uma coluna de sílica gel e 20% de EtOAc em éter de petróleo (60-80°C) como eluente proporcionou o composto do título (81).

Rendimento: 4,1 g, (96%).

^1H -RMN (CDCl_3): δ 3,7 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 6,9 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,3 (t, 1H).

Exemplo 71:

Éster metílico do ácido 2-Cloro-5-dimetilamino-benzóico (Composto N.º 82)

Submeteu-se o composto (76) (4 g; 19,8 mmol) do exemplo 65 a hidrogenação (40 psi), Pd-C (10%, 50 mg), em condições de metilação usando HCHO aquoso (40%, 8 ml) e HCOOH (100%, 8 ml) durante 4h. Separou-se o catalisador por filtração e concentrou-se o filtrado para obter o composto do título (82).

Rendimento: 4 g (95%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 3,0 (s, 6H), 3,9 (s, 3H), 6,9 (d, 1H), 7,3 (t, 1H), 7,35 (d, 1H).

EM: m/e 213 (M^+).

Exemplo 72:

Éster metílico do ácido 2-cloro-4-nitro-benzóico (Composto N.º 83)

Submeteu-se a metilação o ácido 2-cloro-4-nitrobenzóico (50 g, 248 mmol) usando metanol (500 ml) e H_2SO_4 (98%; 15 ml) de acordo com o procedimento descrito no exemplo 66 para obter o composto do título (83).

Exemplo 73:

Éster metílico do ácido 4-amino-2-cloro-benzóico (Composto N.º 84)

Submeteu-se a redução o composto (83) (50 g, 232 mmol) conforme está descrito no exemplo 67 para obter o composto do título (84).

Rendimento: 40g (93%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 3,7 (s, 3H), 6,5 (dd, 1H), 6,7 (s, 1H), 7,8 (d, 1H).

EM: m/e 186,06 (M^+).

Exemplo 74:

Éster metílico do ácido 2-cloro-4-hidroxi-benzóico (Composto N.º 85)

Fez-se reagir o composto (84) (7,9 g, 42,5 mmol), em suspensão em H_2SO_4 aquoso a 10% (80 ml), com NaNO_2 (3,5 g,

52,1 mmol em 35 ml de água) conforme está descrito no exemplo 69. Tratou-se com uma solução de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (128 g, 513 mmol) e Cu_2O (5,5 g, 38,4 mmol) em água (800 ml) conforme está descrito no mesmo procedimento para obter o composto do título (85).

Rendimento: 2,5 g (31%).

^1H -RMN (CDCl_3): δ 3,9 (s, 3H), 6,75 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,89 (d, 1H).

Exemplo 75:

Éster metílico do ácido 2-cloro-4-metoxi-benzóico (Composto N.º 86)

Adicionou-se NaH (50%, 1,44g, 30 mmol) e DMF (3,78 g, 30 mmol) a uma solução de composto (85) (2,8g, 15 mmol) em dioxano seco (50 ml). Agitou-se a 60-65°C durante 1h. Verteu-se para água de gelo e extraiu-se com EtOAc (2×100 ml). Lavou-se o extracto orgânico com salmoura, secou-se (Na_2SO_4 anidro) e concentrou-se para obter o composto do título (86).

Rendimento: 2,5 g (83%).

RMN (CDCl_3): δ 7,85 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,85 (s, 3H).

Exemplo 76:

Éster metílico do ácido 2-cloro-4-ciano-benzóico (Composto N.º 87)

Dissolveu-se éster metílico do ácido 4-amino-2-cloro-benzóico (25 g, 72,7 mmol) em H_2SO_4 aquoso a 10% (150 ml) e arrefeceu-se a solução até 0°C. Adicionou-se, gota a gota, uma solução de NaNO_2 (11,15 g, 16,88 mmol) em água (50 ml) mantendo a temperatura entre 0-5°C. Agitou-se a mistura durante 10 minutos, neutralizou-se o excesso de ácido nitroso usando solução aquosa saturada de NaHCO_3 . Depois adicionou-se a mistura resultante a uma suspensão de CuCN (13,87 g, 155 mmol) e KCN (10,07 g, 155 mmol) em água (200 ml), previamente arrefecida (0-5°C). Agitou-se durante 10 minutos, depois deixou-se atingir a temperatura ambiente. Agitou-se durante 0,5 h e finalmente aqueceu-se num banho de vapor durante 0,5 h. Depois, adicionou-se à mistura reaccional excesso de solução saturada de FeCl_3 . Extraíu-se usando EtOAc (200

ml×3). Lavou-se o extracto orgânico com água, secou-se (Na_2SO_4 anidro), concentrou-se e purificou-se usando uma coluna de sílica gel e CHCl_3 : éter de petróleo (60-80°C) (1:1) como eluente para obter o composto do título (87).

Rendimento: 12 g (84%).

^1H -RMN (CDCl_3): δ 4,0 (s, 3H), 7,6 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,9 (d, 1H).

EM: m/e: 196,88 (M+1).

Exemplo 77:

Éster metílico do ácido 4-bromo-2-cloro-benzóico (Composto N.º 88)

Submeteu-se o composto (84) (10 g, 54 mmol) a diazotização, usando HBr (43%, 16 ml, água 150 ml) e NaNO_2 (4,1 g, 59,4 mmol em 20 ml de água) conforme foi descrito no exemplo 74. Deitou-se o sal de diazónio que se formou numa solução quente (70-80°C) de CuBr (4,25 g, 29,6 mmol) em HBr (48%, 5 ml, água 100 ml). Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 15 minutos. Extraiu-se usando éter dietílico (3×100 ml), processou-se e purificou-se para obter o composto do título (88).

Rendimento: 8,0 g (59%).

^1H -RMN (CDCl_3): δ 3,95 (s, 3H), 7,45 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,75 (d, 1H).

EM: m/e 249,8 (M-1).

Exemplo 78:

Éster metílico do ácido 2-cloro-5-ciano-benzóico (Composto N.º 89)

Submeteu-se o composto (78) (10 g, 54 mmol) a diazotização usando o procedimento e as quantidades de reagentes descritas no exemplo 76 para obter o composto do título (89).

Rendimento: 8,0 g (59%).

^1H -RMN (CDCl_3): δ 3,95 (s, 3H), 7,35 (m, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,95 (d, 1H).

Exemplo 79:

(+/-)-*trans*-8-(2-Hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-2-(2-metoxi-fenil)-cromen-4-ona (Composto N.º 90)

Fez-se reagir o composto (7) (0,7 g, 2,2 mmol) em DMF (10 ml) com éster metílico do ácido 2-metoxi-benzóico (1,13 g, 6,8 mmol) na presença de NaH (50%, 0,272 g) conforme está descrito no exemplo 8, para obter o composto do título (90).

Rendimento: 0,4 g (41%).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 2,1 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,85 (m, 2H), 3,4 (m, 1H), 3,64 (d, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,95 (dois singletos, 9H), 4,25 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,1 (t, 1H), 7,45 (t, 1H), 8,0 (d, 1H).

EM: m/e 426,06 (M+1).

Exemplo 80:

(+/-)-*trans*-5,7-Di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-2-(2-hidroxi-fenil)cromen-4-ona (Composto N.º 91)

Submeteu-se o composto (90) (0,4 g, 0,9 mmol) a desmetilação, usando cloridrato de piridina (6 g, 52,0 mmol) conforme está descrito no exemplo 9, para obter o composto do título (91).

Rendimento: 0,1 g.

P.f.: 212-213°C.

IV cm⁻¹: 3400, 1650.

EM: m/e 384,15 (M-1).

Análise: C, 59,32 (58,87); H, 5,35 (5,88); N, 3,74 (3,26).

Exemplo 81:

(+)-*trans*-3-Cloro-4-[8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-2-il]benzonitrilo (Composto N.º 92)

Fez-se reagir o composto (10) (0,7 g, 2,2 mmol) em DMF seco (15 ml) com 2-cloro-4-cianobenzoato de metilo (0,885 g, 4,5 mmol) na presença de NaH (50%, 0,272 g) conforme está descrito no exemplo 8, para obter o composto do título (92).

Rendimento: 0,31 g (31 %).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 2,1 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,85 (m, 2H), 3,4 (m, 1H), 3,64 (d 1H), 3,67 (d, 1H), 3,95 (dois

singletos, 6H), 4,25 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,4 (d 1H), 8,3 (d, 1H).

EM: m/e 455,12 (M+1).

Exemplo 82:

(+)-*trans*-3-Cloro-4-[5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]benzonitrilo
(Composto N.º 93)

Submeteu-se o composto (92) (0,3 g, 0,6 mmol) a desmetilação, usando cloridrato de piridina (3 g, 26,0 mmol) conforme está descrito no exemplo 9, para obter o composto do título (93).

Rendimento: 0,12 g (46%).

P.f.: 237-239°C.

IV cm^{-1} : 3450, 2210, 1650.

^1H -RMN (DMSO d_6): δ 13,0 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,2 (s, 1H), 6,2 (s 1H), 4,04 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,1 (m, 2H).

EM: m/e 426,86 (M-1).

Análise: $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_5 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$, C, 60,47 (60,60); H, 5,07 (4,62); N, 7,36 (6,42); Cl, 8,88 (8,13).

Exemplo 83:

(+)-*trans*-2-(4-Bromo-2-cloro-fenil)-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxicromen-4-ona (Composto N.º 94)

Fez-se reagir o composto (10) (0,7 g, 2,2 mmol) em DMF seco (15 ml) com 4-bromo-2-clorobenzoato de metilo (88) (1,13 g, 4,5 mmol) na presença de NaH (50%, 0,271 g, 11,3 mmol) conforme está descrito no exemplo 8, para obter o composto do título (94).

Rendimento: 0,3 g (27%).

^1H -RMN (CDCl_3): δ 7,95 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,45 (s 1H), 4,15 (m, 1H), 4,05 (dois singletos, 6H), 3,7 (m, 1H), 3,4 (t 1H), 3,25 (m, 1H), 2,7 (m, 2H), 2,4 (s, 3H), 2,1 (m, 2H).

EM: m/e 509,95 (M+1).

Exemplo 84:

(+)-*trans*-2-(4-Bromo-2-cloro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metilpirrolidin-3-il)-cromen-4-ona
(Composto N.º 95)

Submeteu-se o composto (94) (0,3 g, 0,59 mmol) a desmetilação, usando cloridrato de piridina (3 g, 26,0 mmol) conforme está descrito no exemplo 9, para obter o composto do título (95).

Rendimento: 0,1 g (35%).

P.f.: 155-156 °C.

IV cm^{-1} : 3400, 1660.

^1H -RMN (DMSO- d_6): δ 12,7 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,5 (m, 3H), 2,3 (m, 2H), 2,5 (s, 3H), 2,2 (m, 1H), 1,9 (m, 1H).

EM: m/e 482,9 (M+1).

Análise: $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{BrClNO}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 50,81 (50,69); H, 4,27 (4,25); N, (2,98 (2,81); Halogéneos (Cl + Br), 23,97 (23,18).

Exemplo 85:

(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-5-dimetilamino-fenil)-8-(2-hidroxi-metil-1-metilpirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona
(Composto N.º 96)

Fez-se reagir o composto (7) (0,8 g, 2,58 mmol) em DMF seco (15 ml) com éster (82) na presença de NaH (50%, 0,31 g, 12,9 mmol) conforme está descrito no exemplo 8, para obter o composto do título (96).

Rendimento: 0,150 g (12%).

^1H -RMN (CDCl_3): δ 7,68 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,66 (m, 1H), 6,4 (s, 1H), 6,0 (s, 1H), 3,7 (m, 2H), 3,0 (s, 6H), 2,9 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,2 (m, 2H).

EM: m/e 471,08 (M-1).

Exemplo 86:

(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-5-metilamino-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona
(Composto N.º 97)

Submeteu-se composto (96) (0,25 g, 0,53 mmol) a desmetilação, usando cloridrato de piridina (2,5 g,

21,6 mmol) conforme está descrito no exemplo 9, para obter o composto do título (97).

Rendimento: 0,04 g, (17%).

P.f.: 208-210°C.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO d_6): δ 12,75 (s, 1H), 7,4 (d, 1H), 6,6 (d, 1H), 6,5 (d, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,2 (s, 1H), 3,8 (m, 2H), 3,3 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 2,8 (d, 3H), 2,6 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,0 (m, 1 H).

EM: m/e 431,42 (M+1).

Análise: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ C, 54,83 (54,49); H, 5,58 (6,02); N, 5,33 (5,77).

Exemplo 87:

(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-4-metoxi-fenil)-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona (Composto N.º 98)

Fez-se reagir o composto (7) (1,0 g, 3,2 mmol) em DMF seco (25 ml) com 2-cloro-4-metoxibenzoato de metilo (86) (1,29 g, 6,4 mmol) na presença de NaH (50%, 0,388 g, 16 mmol) conforme está descrito no exemplo 8, para obter o composto do título (98).

Rendimento: 0,28 g (19%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 7,7 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,2 (m, 1H), 4,05 (dois singletos, 6H), 3,86 (s, 3H), 3,7 (dd, 1H), 3,45 (d, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,8 (d, 1H), 2,7 (d, 1H), 2,4 (s, 3H), 2,1 (m, 2H).

EM: m/e 460,23 (M+1).

Exemplo 88:

(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-4-hidroxifenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metilpirrolidin-3-il)cromen-4-ona (Composto N.º 99)

Submeteu-se o composto (98) (0,25 g, 0,54 mmol) a desmetilação, usando cloridrato de piridina (4,0 g, 34,6 mmol) conforme está descrito no exemplo 9, para obter o composto do título (99).

Rendimento: 0,1 g (44%).

P.f.: > 300°C.

IV cm^{-1} : 3400, 1660.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO d_6): δ 12,7 (s, 1H), 7,4 (d, 1H), 6,9 (s, 1H), 6,8 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,1 (m, 1H), 3,8 (d; 1H), 3,6 (m, 1H), 3,4 (m, 2H), 3,2 (m, 1H), 2,7 (s,

3H), 2,2 (m, 2H).

EM: m/e 416,22 (M-1).

Exemplo 89:

(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-5-fluoro-fenil)-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona
(Composto N.º 100)

Fez-se reagir o composto (7) (1,0 g, 3,2 mmol) em DMF seco (25 ml) com o composto (79) (1,22 g, 6,4 mmol) na presença de NaH (50%, 0,388 g, 16 mmol) conforme está descrito no exemplo 8, para obter o composto do título (100).

Rendimento: 0,9 g (63%).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7,55 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,6 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,05 (dois singletos, 6H), 3,7 (d, 1H), 3,4 (d, 1H), 3,3 (m, 1H), 2,8 (d, 1H), 2,6 (m, 1H), 2,5 (s, 3H), 2,1 (m, 2H).

EM: m/e 448,21 (M+1).

Exemplo 90:

(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-5-fluorofenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metilpirrolidin-3-il)cromen-4-ona (Composto N.º 101)

Submeteu-se o composto (100) (0,8 g, 1,78 mmol) a desmetilação, usando cloridrato de piridina (8,0 g, 69,0 mmol) conforme está descrito no exemplo 9, para obter o composto do título (101).

Rendimento: 0,45 g (60%).

P.f.: 253-254°C.

IV cm⁻¹: 3450, 1665.

¹H-RMN (DMSO d₆): δ 12,7 (s, 1H), 7,8 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,6 (m, 3H), 2,9 (m, 2H), 2,5 (s, 3H), 2,2 (m, 1H), 1,9 (m, 1H).

EM: m/e 420,31 (M+1).

Análise: C₂₁H₁₉ClFNO₅ C, 60,2 (60,08); H, 4,53 (4,56); N, 3,86 (3,34); Cl, 8,17 (8,44).

Exemplo 91:

(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-5-metoxifenil)-8-(2-hidroxi-metil-1-metilpirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxicromen-4-ona (Composto N.º 102)

Fez-se reagir o composto (7) (1,0 g, 3,2 mmol) em DMF seco (25 ml) com o composto (81) (1,3 g, 6,4 mmol) na presença de NaH (50%, 0,776 g, 16,0 mmol) conforme está

descrito no exemplo 8, para obter o composto do título (102).

Rendimento: 0,8 g, (54%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 7,4 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,2 (m, 1H), 4,05 (dois singletos, 6H), 3,85 (s, 3H), 3,6 (d, 1H), 3,45 (d, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,0 (s, 1H), 2,8 (d, 1H), 2,6 (m, 3H), 2,1 (m, 2H).

EM: m/e 460,36 (M+1).

Exemplo 92:

(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-5-hidroxifenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metilpirrolidin-3-il)cromen-4-ona (Composto N.º 103) e (+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-5-metoxifenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metilpirrolidin-3-il)cromen-4-ona (Composto N.º 104)

Submeteu-se composto (102) (0,75 g, 1,63 mmol) a desmetilação, usando cloridrato de piridina (8,0 g, 69,0 mmol) conforme está descrito no exemplo 9, para obter os compostos do título (103) e (104).

Composto (103):

Rendimento: 0,05 g (7%).

P.f.: 220-221°C.

IV cm^{-1} : 3450, 1655.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 12,6 (s, 1H), 7,4 (d, 1 H), 7,1 (d, 1H), 7,0 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,3 (s, 1H), 4,2 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,4 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,7 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 2,1 (m, 1H).

EM: m/e 430,19 (M-1).

Análise: $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClNO}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, C, 56,6 (56,47); H, 4,76 (5,60); N, 2,45 (2,99).

Composto (104):

Rendimento: 0,3 g (44%).

P.f.: 266-267°C.

IV cm^{-1} : 3500, 1660.

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO } d_6$): δ 12,7 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,0 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,5 (m, 3H), 3,0 (m, 2H), 2,5 (s, 3H), 2,2 (m, 1H), 1,9 (m, 1H).

EM: m/e 416 (M-1).

Análise: $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClNO}_6 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$, C, 59,48 (59,09); H, 4,88 (4,95); N, 3,53 (3,28); Cl, 8,0 (8,3).

Exemplo 93:

(+/-)-*trans*-1-[2-Hidroxi-3-(3-hidroxi-1-metil-piperidin-4-il)-4,6-dimetoxifenil]-etanona (Composto N.º 105)

Fez-se reagir o composto (2) (15 g, 53,4 mmol) com anidrido acético (27,2 g, 269 mmol) na presença de BF₃.Et₂O (37,9 g, 267 mmol) à temperatura ambiente, durante a noite. Deitou-se a mistura reaccional para gelo picado, alcalinizou-se usando solução saturada de Na₂CO₃. Extraiu-se usando CHCl₃ (200 ml×3). Lavou-se o extracto orgânico com água, secou-se (Na₂SO₄ anidro) e concentrou-se. Tratou-se o sólido obtido com NaOH aquoso a 5% (85 ml) a 55-60°C durante 1 h. Tratou-se com água de gelo (100 ml), ácido acético (pH 5), depois alcalinizou-se usando Na₂CO₃ aquoso até terminar a precipitação do produto. A filtração proporcionou o composto do título (105) que se lavou com água e secou.

Rendimento: 9 g (54,5 %).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 5,98 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,90 (d, 6H), 3,25 (dd, 1H), 3,1 (t, 1H), 2,95 (d, 1H), 2,6 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,1 (t, 1H), 1,95 (t, 1H), 1,58 (m, 2H).

EM: m/e 310 (M+1).

Exemplo 94:

(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-fenil)-8-(3-hidroxi-1-metil-piperidin-4-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona (Composto N.º 106)

Fez-se reagir o composto (105) (9 g, 29 mmol) em DMF seco (50 ml) com 2-clorobenzoato de metilo (16,5 g, 96,7 mmol) na presença de NaH (50%, 6,99 g) conforme está descrito no exemplo 8, para obter o composto do título (106).

Rendimento: 7,5 g (60%).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7,65 (d, 1H), 7,55-7,4 (m, 3H), 6,4 (d, 2H), 4,55 (m, 1H), 3,95 (s, 6H), 3,45 (t, 1H), 3,35-3,2 (m, 2H), 2,95 (d, 1H), 2,4 (s, 3H), 2,0 (m, 1H), 1,6 (d, 2H).

EM: m/e 429,05 (M-1).

Exemplo 95:

(+/-)-*trans*-8-(2-Azidometil-1-metil-pirrolidin-3-il)-2-(2-cloro-fenil)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona (Composto N.º 107)

Adicionou-se Et₃N (0,705 g, 7 mmol) a uma solução de composto (106) (1,5 g, 3,5 mmol) em CH₂Cl₂ seco (25 ml), com agitação, a (0-5°C), seguido de adição, gota a gota, de

cloreto de metanossulfonilo (0,479 g, 4,1 mmol). Depois, agitou-se durante 30 minutos a mistura reaccional num banho de gelo, verteu-se para água de gelo, extraiu-se com EtOAc (2×100 ml), lavou-se com salmoura, depois com solução aquosa saturada de NaHCO₃, secou-se (Na₂SO₄ anidro) e concentrou-se para obter um xarope. Dissolveu-se em DMF (25 ml), tratou-se com NaN₃ (0,57 g, 8,7 mmol) e agitou-se durante 2 h a 60-70°C. Verteu-se a mistura reaccional para gelo picado, extraiu-se usando CHCl₃ (100 ml×3). Lavou-se com água o extracto orgânico, secou-se (Na₂SO₄ anidro) e concentrou-se para obter o composto do título (107) que se submeteu a purificação por cromatografia em coluna usando sílica gel e EtOAc: éter de petróleo (1:1) como eluente.

Rendimento: 0,6 g (37%).

IV cm⁻¹: 2160, 1640.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7,6 (d, 1H), 7,36-7,5 (m, 3H), 6,46 (d, 2H), 4,05 (alto, 1H), 4,05 (d, 6H), 3,45 (dois dupletos, 1H), 3,3-3,1 (alto, 2H), 2,7 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,2 (m, 1H), 2,0 (m, 1H).

EM: m/e 455,09 (M-1).

Exemplo 96:

(+/-)-*trans*-8-(2-Aminometil-1-metil-pirrolidin-3-il)-2-(2-cloro-fenil)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona (Composto N.º 108)

Dissolveu-se o composto (107) (0,6 g, 1,6 mmol) e Ph₃P (0,414 g, 1,58 mmol) em THF (10 ml) contendo água (0,1 ml). Agitou-se a solução resultante durante 12 h. Concentrou-se a mesma e submeteu-se o resíduo obtido a cromatografia *flash* em coluna usando sílica gel e 5% de IPA +1% de licor de amónia em CHCl₃ como eluente para obter o composto do título (108).

Rendimento: 0,45 g (81 %).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7,6-7,45 (m, 4H), 6,45 (s, 2H), 4,0 (d, 6H), 3,95 (m, 1H), 3,08 (t, 1H), 2,75 (dd, 1H), 2,58 (d, 1H), 2,5 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,0 (m, 2H).

EM: m/e 429.03 (M-1).

Exemplo 97:

(+/-)-*trans*-8-(2-Aminometil-1-metil-pirrolidin-3-il)-2-(2-cloro-fenil)-5,7-di-hidroxi-cromen-4-ona (Composto N.º 109)

Submeteu-se o composto (108) (0,45 g, 1,0 mmol) a desmetilação, usando cloridrato de piridina (5,0 g,

43,0 mmol) conforme está descrito no exemplo 9, para obter o composto do título (109).

Rendimento: 0,25 g (62%).

P.f.: 218-219°C.

IV cm^{-1} : 3450, 1660.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 12,7 (s, 1H), 7,7-7,5 (m, 4H), 6,2 (s, 1H), 5,8 (s, 1H), 3,55 (m, 1H), 2,85-2,65 (m, 3H), 2,38 (m, 1H), 2,2 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,9 (m, 2H).

EM: m/e 400,95 (M-1).

Análise: $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_4$, C, 62,52 (62,92); H, 5,28 (5,28); N, 7,24 (6,99); Cl, 8,51 (8,84).

Exemplo 98:

(+/-)-*trans*-{3-[2-(2-Cloro-fenil)-5,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-8-il]-1-metilpirrolidin-2-il}acetonitrilo
(Composto N.º 110)

Adicionou-se Et_3N (0,352 g, 3,5 mmol) a uma solução de composto (106) (1,0 g, 2,3 mmol) em CH_2Cl_2 seco (20 ml), com agitação, a (0-5°C), seguido de adição, gota a gota, de cloreto de metanossulfonilo (0,319 g, 2,8 mmol). Depois, agitou-se a mistura reaccional durante 30 minutos, a (0-5°C), diluiu-se com CHCl_3 (100 ml), lavou-se com água, com solução aquosa saturada de NaHCO_3 , secou-se (Na_2SO_4 anidro) e concentrou-se. Dissolveu-se o resíduo em isopropanol (20 ml) e tratou-se com KCN (0,925 g, 14,2 mmol). Agitou-se então a mistura reaccional a 80°C durante 1 h. Adicionou-se FeCl_3 aquoso para destruir o excesso de KCN. Alcalinizou-se com Na_2CO_3 aquoso, extraiu-se com EtOAc (3×100 ml), lavou-se com água, secou-se (Na_2SO_4 anidro) e concentrou-se. Purificou-se o produto bruto obtido usando uma coluna de sílica gel e 30% de EtOAc + 1% de amónia líquida em CHCl_3 como eluente para obter o composto do título (110).

Rendimento: 0,5 g (49,5%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 7,6 (d, 1H), 7,55-7,35 (m, 3H), 6,45 (d, 2H), 4,05 (d, 6H), 3,9 (m, 1H), 3,1 (t, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,4 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,8 (m, 1H).

EM: m/e 437,9 (M-1).

Exemplo 99:

(+/-)-*trans*-{3-[2-(2-Clorofenil)-5,7-di-hidroxi-4-oxo-4H-cromen-8-il]-1-metilpirrolidin-2-il}acetonitrilo (Composto N.º 111)

Submeteu-se o composto (110) (0,45 g, 1,0 mmol) a desmetilação, usando cloridrato de piridina (4,5 g, 39,0 mmol) conforme está descrito no exemplo 9, para obter o composto do título (111).

Rendimento: 0,35 g (85%).

P.f.: 107-108°C.

IV cm^{-1} : 3400, 2300, 1650.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO d_6): δ 12,7 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,6-7,4 (m, 3H), 6,5 (s, 1H), 6,3 (s, 1H), 4,15 (d, 1H), 3,55 (t, 1H), 3,35 (t, 1H), 2,8-2,4 (m, 4H), 2,6 (s, 3H), 2,0 (m, 1H).

EM: m/e 411 (M+1).

Análise: $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_4$, C, 64,22 (64,00); H, 4,74 (5,13); N, 6,54 (6,79); Cl, 8,93 (8,59).

Exemplo 100:

(+/-)-*trans*-2-(2-Clorofenil)-8-(2-imidazol-1-ilmetil-1-metilpirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona (Composto N.º 112)

Tratou-se o composto (106) (0,7 g, 1,6 mmol) em CHCl_3 (20 ml) com trietilamina (0,3 g, 2,8 mmol) e subsequentemente cloreto de metanossulfonilo (0,28 g 2,4 mmol), como descrito no exemplo 98. Fez-se reagir o sulfoniléster com imidazole (0,44 g, 6,5 mmol) para obter o composto do título (112).

Rendimento: 0,35 g (46%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 7,54-7,3 (m, 5H), 6,77 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,4 (d, 2H), 4,0 (dois singletos, 6H), 3,9 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,1 (m, 2H), 2,4 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,1 (m, 1H), 1,9 (m, 2H).

EM: m/e 480,04 (M+1).

Exemplo 101:

(+/-)-*trans*-2-(2-Clorofenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-imidazol-1-ilmetil-1-metilpirrolidin-3-il)cromen-4-ona (Composto N.º 113)

Aqueceu-se uma mistura de composto (112) (0,3 g, 0,625 mmol) e cloridrato de piridina (3,0 g, 26,0 mmol), conforme está descrito no exemplo 9, para obter o composto do título (113).

Rendimento: 0,15 g (53%).

P.f.: 249-250°C.

IV cm^{-1} : 3500, 1670.

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO } d_6$): δ 12,7 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,6-7,4 (m, 4H), 6,97 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,45-6,3 (d, 2H), 4,25 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,5 (s, 3H), 2,28 (m, 1H), 2,0 (m, 1H).

EM: m/e 451,96.

Análise: $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_4$, C, 63,97 (63,79); H, 5,10 (4,91); N, 8,96 (9,30); Cl, 7,99 (7,85).

Exemplo 102:

(+/-)-*trans*-2-[2-Clorofenil-8-(2-mercaptometil-1-metil-pirrolidin-3-il)]-5,7-di-metoxicromen-4-ona (Composto N.º 114)

Tratou-se o composto (106) (1,0 g, 2,3 mmol) em CHCl_3 (20 ml) com trietilamina (0,3 g, 2,8 mmol) e subsequentemente com cloreto de metanossulfonilo (0,319 g 2,8 mmol), conforme está descrito no exemplo 98. Fez-se reagir o sulfoniléster obtido com tiourea (0,7 g, 9,2 mmol) para obter o composto do título (114).

Rendimento: 0,6 g, (58,5%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 7,6-7,4 (m, 4H), 6,4 (d, 2H), 4,6-4,3 (m, 4H), 4,0 (dois singletos, 6H), 3,3 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 2,8-2,6 (m, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,0 (m, 2H).

EM: m/e 444 (M-1).

Exemplo 103:

(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-mercapto-metil-1-metilpirrolidin-3-il)cromen-4-ona (Composto N.º 115)

Submeteu-se o composto (114) (0,6 g, 1,3 mmol) a desmetilação, usando cloridrato de piridina (6,0 g, 52,0 mmol) conforme está descrito no exemplo 9, para obter o composto do título (115).

Rendimento: 0,15 g (28%).

P.f.: 205-206°C.

IV cm^{-1} : 3400, 1650.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 12,7 (s, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 6,6 (s, 1H), 6,5 (s, 1H), 4,2 (m, 2H), 3,7 (t, 1H), 3,6 (t, 1H), 3,4 (d, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 2,5 (s, 3H), 2,3 (m, 2H).

EM: m/e 418,05 (M+1).

Análise: $C_{21}H_{20}ClN_2O_4S \cdot \frac{1}{2} H_2O$, C, 59,43 (59,08); H, 5,58 (4,95); N, 3,7 (3,28).

Exemplo 104:

Brometo de 1-benzil-1-metil-4-oxopiperidínio (Composto N.º 116)

Adicionou-se, gota a gota, 1-bromometilbenzeno (24,9 g.) a uma solução de 1-metil-4-piperidinona (15 g) em acetona seca (100 ml). Agitou-se durante 3 h. Separou-se o composto do título (116) que se filtrou, lavou com acetona seca e secou.

Rendimento: 35 g (93 %).

Exemplo 105:

1-(4-Metoxifenil)-4-piperidona (Composto N.º 117)

Adicionou-se K_2CO_3 anidro a uma solução de 4-metoxianilina (1,0 g, 8,1 mmol) em etanol (10 ml) seguido de adição, gota a gota, de uma solução de composto (116) (2,77g, 9,8 mmol) em água (3,0 ml). Aqueceu-se a mistura reaccional a 100°C durante 1 h. Deixou-se arrefecê-la até à temperatura ambiente, verteu-se para água de gelo (100 ml) e extraiu-se usando EtOAc (50 ml×3). Lavou-se o extracto orgânico com água, secou-se (Na_2SO_4 anidro) e concentrou-se para obter o composto do título (117).

Rendimento: 1,58 g (79%).

1H NMR ($CDCl_3$): δ 6,95 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,45 (t, 4H), 2,6 (t, 4H).

EM: m/e 205 (M^+).

Exemplo 106:

1-(4-Metoxifenil)-4-(2,4,6-trimetoxifenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (Composto N.º 118)

Adicionou-se o composto (117) (19,0 g) a uma solução de 1,3,5-trimetoxibenzeno (21,8 g) em ácido acético glaciado (50 ml) à temperatura ambiente. Fez-se borbulhar HCl gasoso através da mistura reaccional durante 1 h, elevando lentamente a temperatura até 90°C. Removeu-se o ácido acético a pressão reduzida e deitou-se o resíduo semi-sólido sobre gelo picado (300 g). Alcalinizou-se a solução resultante

usando uma solução aquosa de NaOH a 50%. Filtrou-se o sólido que precipitou, lavou-se com água e secou-se. Adicionou-se lentamente o sólido a metanol em ebulição, agitou-se durante quinze minutos e filtrou-se para remover os vestígios de trimetoxibenzeno e concentrou-se o filtrado para obter o composto do título (118).

Rendimento: 30 g (91%).

$^1\text{H-RMN}$: (DMSO d_6): δ 6,97 (d, 2H), 6,87 (d, 2H), 6,15 (s, 2H), 5,6 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,80 (s, 9H), 3,4 (t, 2H), 2,45 (s largo, 2H).

EM: m/e 355 (M-1).

Exemplo 107:

1-(4-Metoxi-fenil)-4-(2,4,6-trimetoxi-fenil)-pipendin-3-ol
(Composto N.º 119)

Submeteu-se o composto (118) (15 g) a hidroboração usando NaBH_4 (2,7 g) e $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (12,6 g) em THF (50 ml). Destruuiu-se o excesso de diborano pela adição de água. Adicionou-se HCl concentrado (15 ml) e agitou-se a mistura reaccional a 50-55°C durante 1 h. Arrefeceu-se até à temperatura ambiente. Alcalinizou-se a mistura resultante (pH 12-14) usando uma solução aquosa de NaOH a 50%. Adicionou-se H_2O_2 a 30% (9 ml) e agitou-se a mistura reaccional a 50-55°C durante 1 h. Processou-se a mistura reaccional conforme está descrito no exemplo 2 para obter o composto do título (119).

Rendimento: 9,5 g (60,2%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 7,0 (d, 2H), 6,9 (d, 2H), 6,2 (s, 2H), 4,5 (m, 1H), 3,85 (3s, 9H), 3,8 (s, 3H), 3,65 (d, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 2,6 (m 2H), 1,6 (m, 2H).

EM: m/e 374 (M+1).

Exemplo 108:

Éster (+/-)-*trans*-4-(3-acetil-2-hidroxi-4,6-dimetoxi-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-pipendin-3-ílico do ácido acético
(Composto N.º 120)

Submeteu-se o composto (119) (0,5 g, 1,3 mmol) a acilação usando $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,82 ml, 0,95 g, 6,7 mmol) e anidrido acético (0,68 g, 6,7 mmol) de acordo com o procedimento descrito no exemplo 6 para obter o composto do título (120).

Rendimento: 0,15 g (25%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 7,1 (d, 2H), 6,9 (d, 2H), 5,95 (s, 1H), 5,8 (m, 1H), 3,95 (dois singletos, 6H), 3,8 (m, 2H), 3,0-2,8 (m, 2H), 2,7 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,9 (s, 3H).

EM: m/e 443 (M-1).

Exemplo 109:

(+/-)-*trans*-1-{2-Hidroxi-3-[3-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-piperidin-4-il]-4,6-dimetoxifenil}etanona (Composto N.º 121)

Submeteu-se o composto (120) (0,25 g, 0,5 mmol) a hidrólise, durante 30 minutos, usando NaOH aquoso (2,5%, 2,0 ml), conforme apresentado no exemplo 7, para obter o composto do título (121).

Rendimento: 0,2 g (88%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 6,95 (d, 2H), 6,8 (d, 2H), 6,0 (1H), 4,5 (m, 1H), 3,95 (dois singletos, 6H), 3,85 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,55 (d, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,55 (m, 1H), 1,7 (m, 2H).

EM: m/e 401 (M-1).

Exemplo 110:

(+/-)-*trans*-2-(2-Clorofenil)-8-[3-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-piperidin-4-il]-5,7-dimetoxicromen-4-ona (Composto N.º 122)

Fez-se reagir o composto (121) (2,0 g, 5,0 mmol) em DMF seco (25 ml) com 2-clorobenzoato de metilo (2,55 g, 15 mmol) na presença de NaH (50%, 1,19 g, 25 mmol) conforme está descrito no exemplo 8, para obter o composto do título (122).

Rendimento: 1,8 g (69%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 7,8 (m, 4H), 7,6 (d, 1H), 7,45 (m, 1H), 6,9 (m, 1H), 6,8 (d, 1H), 6,48 (s 1H), 6,4 (s, 1H), 4,6 (m, 1H), 4,0 (s, 6H), 3,85 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 1,75 (m, 2H).

EM: m/e 521 (M-1).

Exemplo 111:

Éster (+/-)-*trans*-3-[2-(2-clorofenil)-5,7-dimetoxi-4-oxi-4H-cromen-8-il]-1-(4-metoxifenil)pirrolidin-2-ilmetílico do ácido acético (Composto N.º 123)

Submeteu-se o composto (122) (1,7 g, 3,2 mmol) a concentração do anel conforme está descrito no exemplo 3, usando cloreto de metanossulfonilo (0,448 g, 0,3 mL,

3,9 mmol), Et₃N (0,66 g, 0,95 mL, 6,5 mmol) e acetato de sódio anidro (1,06 g, 13 mmol) para concluir o composto do título (123).

Rendimento: 1,2 g (66%).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7,5 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,3 (t, 1H), 7,1 (t, 1H), 6,8 (d, 2H), 6,65 (d, 2H), 6,55 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,95 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 3,5 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 1,75 (s, 3H).

Exemplo 112:

(+/-)-*trans*-2-(2-Clorofenil)-8-[2-hidroxiometil-1-(4-metoxifenil)-pirrolidin-3-il]-5,7-dimetoxicromen-4-ona (Composto N.º 124)

Submeteu-se o composto (123) (1,1 g, 1,94 mmol) a hidrólise durante 1h usando NaOH metanólico a 2% (10 ml) a 50°C, para obter o composto do título (124). O processo de elaboração é conforme está apresentado no exemplo 4.

Rendimento: 0,7 g (69%).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7,6 (m, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,8 (d, 2H), 6,65 (m, 2H), 6,6 (s, 1H), 6,4 (s, 1H), 4,4 (m, 1H), 4,0 (s, 6H), 4,15 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 3,4 (t, 1H), 2,4-2,1 (m, 2H).

EM: m/e 522,53 (M+1).

Exemplo 113:

(+/-)-*trans*-2-(2-Clorofenil)-5,7-di-hidroxi-8-[2-hidroxiometil-1-(4-metoxifenil)pirrolidin-3-il]cromen-4-ona (Composto N.º 125)

Submeteu-se o composto (124) (0,7 g, 1,3 mmol) a desmetilação, usando cloridrato de piridina (10,5 g, 9,0 mmol) conforme está descrito no exemplo 9, para obter o composto do título (125).

Rendimento: 0,03 g (5%).

P.f.: 212-213°C

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7,6 (m, 1H), 7,45-7,25 (m, 3H), 6,77 (d, 2H), 6,7 (d, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,6 (m, 1H), 3,65 (d, 1H), 3,45 (d, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,6-2,3 (m, 2H), 1,65 (d, 1H), 0,8 (m, 1H).

EM: m/e 480,17 (M+1).

Exemplo 114:

Éster (+/-)-*trans*-4-[2-(2-cloro-fenil)-5,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-8-il]-1-metil-piperidin-3-ílico do ácido acético (Composto N.º 126)

Adicionou-se anidrido acético (1,76 g, 17,43 mmol), à temperatura ambiente, com agitação, a uma solução de composto (106) (3,35 g, 7,79 mmol) em CHCl₃ seco (25 ml), seguido de adição de dimetilaminopiridina (0,033 g, 1% p/p). Agitou-se a mistura durante 0,5 h. Verteu-se para água de gelo (50 ml), alcalinizou-se usando uma solução aquosa saturada de Na₂CO₃ e extraiu-se usando CHCl₃ (100 ml×3). Lavou-se o extracto orgânico com água, secou-se (Na₂SO₄ anidro) e concentrou-se. Purificou-se o óleo obtido usando uma coluna de sílica gel e 0,1% de MeOH + 1% de amónia em CHCl₃ como eluente para obter o composto do título (126).

Rendimento: 3,33 g (89,7%).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7,68 (dd, 1H), 7,6 (dd, 1H), 7,42 (t, 2H), 6,5 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,5 (m, 1H), 4,0 (s, 6H), 3,5 (m, 1H), 3,22 (d, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 2,08 (m, 2H), 1,7 (s, 3H).

EM: m/e 472 (M+1), 412 (M-60).

Exemplo 115:

Éster (+/-)-*trans*-4-[2-(2-cloro-fenil)-5,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-8-il]-1-ciano-piperidin-3-ílico do ácido acético (Composto N.º 127)

Adicionou-se brometo de cianogénio (2,1 g) ao composto (126) (2,9 g, 0,615 mmol) em CHCl₃ seco (40 mL) a 0°C. Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 8h. Verteu-se para água (100 ml) e extraiu-se com CHCl₃ (100 ml×3). Lavou-se o extracto orgânico com água, secou-se (Na₂SO₄ anidro) e concentrou-se. Purificou-se o resíduo sólido obtido usando uma coluna de sílica gel e 2% de IPA + 1% de licor de amónia em CHCl₃ como eluente para obter o composto do título (127).

Rendimento: 2,218 g (75%).

IV cm⁻¹: 3400, 2220, 1740, 1640.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7,52 (m, 4H), 6,45 (dois dupletos, 2H), 5,68 (m, 1H), 4,02 (s, 7H), 3,6 (m, 3H), 3,1 (t, 1H), 2,9 (t, 1H), 2,58 (m, 1H), 1,7 (s, 3H).

EM: m/e 483,3 (M+1), 423 (M-60).

Exemplo 116:

(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-fenil)-8-(3-hidroxi-piperidin-4-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona (Composto N.º 128)

Agitou-se o composto (127) (2 g) com H₃PO₄ (6N, 50 ml) a 100°C durante 1,5h. Arrefeceu-se a solução até à temperatura ambiente e verteu-se para gelo (-100 g). Alcalinizou-se usando uma solução aquosa saturada de Na₂CO₃ e extraiu-se com EtOAc (3×150 ml). Lavou-se o extracto orgânico com água, secou-se (Na₂SO₄ anidro) e concentrou-se. Purificou-se o produto bruto obtido usando uma coluna de sílica gel e 10% de metanol + 1% de amónia em CHCl₃ como eluente para concluir o composto do título (128).

Rendimento: 0,87 g (50,5%).

¹H-RMN (CDCl₃ + DMSO d₆): δ 7,5 (dd, 1H), 7,25 (m, 3H), 6,28 (dois singletos, 2H), 4,15 (s, 1H), 3,8 (dois singletos, 6H), 3,2 (m, 3H), 2,9 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 2,05 (m, 1H).

EM: m/e 416 (M+1), 397 (M-18), 380 (M-36).

Exemplo 117:

(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-fenil)-8-(3-hidroxi-1-propil-piperidin-4-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona (Composto N.º 129)

Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 2h, uma mistura de composto (128) (0,871 g), brometo de n-propilo (0,335 g) e K₂CO₃ anidro (1,15 g) em DMF seco (20 ml). Tratou-se a mistura reaccional com água e extraiu-se com EtOAc (2×100 ml). Lavou-se o extracto orgânico com água, secou-se (Na₂SO₄ anidro) e concentrou-se. Purificou-se o produto obtido bruto numa coluna de sílica gel usando uma mistura de 1% de MeOH + 1% de amónia em CHCl₃ como eluente para obter o composto do título (129).

Rendimento: 0,53 g (57,4%).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7,62 (d, 1H), 7,45 (m, 3H), 6,42 (dois dupletos, 2H), 4,65 (m, 1H), 3,98 (dois singletos, 6H), 3,35 (m, 2H), 3,05 (s, 1H), 2,5 (s, 3H), 2,1 (m, 3H), 1,62 (d, 2H), 0,92 (t, 3H).

EM: m/e 458.4 (M+1), 440 (M-18), 428 (M-29).

Exemplo 118:

Éster (+/-)-*trans*-3-[2-(2-cloro-fenil)-5,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-8-il]-1-propil-pirrolidin-2-ilmetílico do ácido acético (Composto N.º 131)

Adicionou-se cloreto de metanossulfonilo (0,178 g) a uma mistura de composto (129) (0,55 g) e trietilamina (1 ml) em CHCl₃ (10 ml), com agitação, a 0°C. Agitou-se a mistura reaccional durante 1 h. Vertere-se a mesma cuidadosamente para uma solução aquosa saturada de Na₂CO₃ fria. Separou-se a camada orgânica e extraiu-se a camada aquosa com CHCl₃ (2×50 ml). Lavaram-se os extractos orgânicos combinados com água, secaram-se (Na₂SO₄ anidro) e concentraram-se para obter o composto (130) éster de (+/-)-*trans*-4-[2-(2-cloro-fenil)-5,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-8-il]-1-propil-piperidin-3-ilo do ácido metanossulfónico. Dissolveu-se o mesmo em IPA seco a 80-90°C e adicionou-se-lhe NaOAc anidro (0,49 g). Agitou-se durante 2,5h a 80-90°C. Deixou-se a mistura atingir a temperatura ambiente e verteu-se para água de gelo (100 ml). Alcalinizou-se usando uma solução aquosa saturada de Na₂CO₃. Extraiu-se usando EtOAc (2×100 ml). Lavou-se o extracto orgânico com água, secou-se (Na₂SO₄ anidro) e concentrou-se. Purificou-se o resíduo oleoso usando uma coluna de sílica gel e 1% de IPA + 1% de amónia em CHCl₃ como eluente para obter o composto do título (131).

Resíduo: 0,2 g (33,8%).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7,5 (m, 4H), 6,45 (s, 2H), 4,02 (dois singletos, 8H), 3,1 (m, 2H), 2,25 (m, 4H), 1,65 (m, 7H), 0,9 (t, 3H).

EM: m/e 500,4 (M+1), 440,0 (M-60).

Exemplo 119:

(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-fenil)-8-(2-hidroximetil-1-propil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona (Composto N.º 132)

Submeteu-se o composto (131) (0,2 g, 0,04 mmol) a hidrólise usando uma solução de NaOH metanólica a 1% (10 ml), em conformidade com o procedimento apresentado no exemplo 4, para obter o composto do título (132).

Rendimento: 0,17 g (92,8%).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7,7 (dd, 1H), 7,48 (m, 3H), 6,48 (dois singletos, 2H), 4,2 (m, 1H), 4,0 (dois singletos, 6H), 3,66

(dd, 1H), 3,4 (m, 2H), 3,1 (s largo, 1H), 2,8 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,15 (m, 3H), 1,6 (m, 2H), 0,9 (t, 3H).

EM: m/e 458,4 (M+1), 426,4 (M-32).

Exemplo 120:

(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-propilpirrolidin-3-il)cromen-4-ona (Composto N.º 133)

Seguindo o procedimento apresentado no exemplo 9, submeteu-se o composto (132) (0,155 g) a desmetilação usando cloridrato de piridina (2,0 g) para obter o composto do título (133).

Rendimento: 0,046 g (31,6%).

P.f.: 94-96°C.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7,61 (dd, 1H), 7,45 (m, 3H), 6,45 (s, 3H), 6,3 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,4 (m, 2H), 2,9 (m, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 0,95 (t, 3H).

EM: m/e 430,5 (M+1); 412,4 (M-18).

Exemplo 121:

(+)-*trans*-2-(2-Cloro-3-fluoro-fenil)-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxicromen-4-ona (Composto N.º 134)

Fez-se reagir o composto (6) (0,9 g, 2,9 mmol) em DMF seco (10 ml) com 2-cloro-3-fluorobenzoato de metilo (0,656 g, 3,48 mmol) na presença de NaH a 50% (0,696 g, 14,5 mmol) conforme está detalhado no exemplo 8, para obter o composto do título (134).

Rendimento: 29%.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7,58 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,2 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,68 (dd, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,2 (t largo, 1H), 2,75 (d largo, 1H), 2,6 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,05 (m, 2H).

EM: m/e 448 (M+1), 416 (M-32).

Exemplo 122:

(+)-*trans*-2-(2-Cloro-3-fluoro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona (Composto N.º 135)

Submeteu-se o composto (134) (0,31 g, 0,74 mmol) a desmetilação, usando cloridrato de piridina (3,1 g,

26,84 mmol) conforme está descrito no exemplo 9, para obter o composto do título (135).

Rendimento: 41,8%.

P.f.: 221-223°C.

IV cm^{-1} : 3400, 1650, 1200.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): δ 12,3 (s, 1H, permutável), 7,18 (m, 3H), 6,18 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,5 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,1 (m, 1H), 1,7 (m, 1H).

EM: m/e 420 (M+1), 387 (M-32).

Análise: $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClFNO}_5$, C, 58,77 (58,87); H, 4,61 (4,67); N, 3,27 (3,27); Cl, 7,86 (7,8).

Exemplo 123:

(+)-*trans*-2-(2-Bromo-3-fluoro-fenil)-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona (Composto N.º 136)

Fez-se reagir o composto (6) (1,1 g, 3,6 mmol) em DMF seco (10 ml) com 2-bromo-3-fluorobenzoato de metilo (2 g, 8,58 mmol) na presença de NaH a 50% (0,854 g, 17,79 mmol) conforme está detalhado no exemplo 8, para obter o composto do título (136).

Rendimento: 28,5%.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 7,75 (m, 1H), 7,4 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,02 (m, 2H).

EM: m/e 491.8 (M+1), 462 (M-32).

Exemplo 124:

(+)-*trans*-2-(2-Bromo-3-fluoro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)cromen-4-ona (Composto N.º 137)

Submeteu-se o composto (136) (0,45 g, 0,914 mmol) a desmetilação, usando cloridrato de piridina (4,5 g, 38,96 mmol) conforme está descrito no exemplo 9, para obter o composto do título (137).

Rendimento: 49,5%.

P.f.: 237-239°C.

IV cm^{-1} : 3400, 1650.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3+TFA): δ 12,5 (s, 1H, permutável), 7,6 (m,

1H), 7,4 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,06 (m, 5H), 3,5 (m, 1H), 3,1 (s, 3H), 2,5 (m, 1H), 2,4 (m, 1H).

EM: m/e 465 (M+1), 433 (M-31).

Análise: C₂₁H₁₉BrFNO₅, C, 53,47 (53,29); H, 3,53 (4,2); N, 2,51 (2,95); Br, 16,45 (16,88).

Exemplo 125:

(+)-*trans*-2-(2-Bromo-5-fluoro-fenil)-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona
(Composto N.º 138)

Fez-se reagir o composto (6) (6 g, 19,42 mmol) em DMF seco (60 ml) com 2-bromo-5-fluorobenzoato de metilo (6,7 g, 28,75 mmol) na presença de NaH a 50% (3,88 g, 80,8 mmol) conforme está detalhado no exemplo 8, para obter o composto do título (138).

Rendimento: 47,1%.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7,68 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,4 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,64 (m, 1H), 3,35 (d, 1H), 3,1 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,3 (s, 3H), 2,0 (m, 2H).

EM: m/e 493 (M+1), 461 (M-32).

Exemplo 126:

(+)-*trans*-2-(2-Bromo-5-fluoro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona
(Composto N.º 139)

Submeteu-se o composto (138) (3,9 g, 7,92 mmol) a desmetilação, usando cloridrato de piridina (39 g, 337,6 mmol) conforme está descrito no exemplo 9, para obter o composto do título (139).

Rendimento: 48,9%.

P.f.: 145-147°C.

IV cm⁻¹: 3450, 640.

¹H-RMN (CDCl₃ + TFA): δ 12,4 (s, 1H, permutável), 7,55 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 2,8 (s, 3H), 2,3 (m, 1H), 2,08 (m, 1H).

EM: m/e 485 (M+1).

Análise: Sal Metanossulfonato C₂₂H₂₃BrFSO₈·H₂O, C, 46,08 (45,68); H, 4,61 (4,35); N, 2,63 (2,42); Br, 14,73 (13,81); S, 4,99 (5,54).

Exemplo 127:

(+)-*trans*-2-(2-Cloro-5-iodo-fenil)-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona (Composto N.º 140)

Fez-se reagir o composto (6) (0,6 g, 1,94 mmol) em DMF seco (10 ml) com 2-cloro-5-iodobenzoato de metilo (1,26 g, 4,24 mmol) na presença de NaH a 50% (0,468 g, 9,7 mmol) conforme está detalhado no exemplo 8, para obter o composto do título (140).

Rendimento: 27,8%.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 8,08 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,2 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,7 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,05 (m, 1H).

EM: m/e 556 (M+1), 524 (M-32).

Exemplo 128:

(+)-*trans*-2-(2-Cloro-5-iodofenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metilpirrolidin-3-il)cromen-4-ona (Composto N.º 141)

Submeteu-se o composto (140) (0,1 g, 0,18 mmol) a desmetilação, usando cloridrato de piridina (1 g, 8,65 mmol) conforme está descrito no exemplo 9, para obter o composto do título (141).

Rendimento: 52,6%.

IV cm^{-1} : 3450, 640.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 12,4 (s, 1H, permutável), 7,9 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 6,2 (s, 1H), 6,1 (s, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,8 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 2,5 (s, 3H), 2,2 (m, 1H), 1,9 (m, 1H).

EM: m/e 528 (M+1).

Exemplo 129:

(+)-*trans*-2-(2-Bromo-5-clorofenil)-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxicromen-4-ona (Composto N.º 142)

Fez-se reagir o composto (6) (1 g, 3,23 mmol) em DMF seco (10 ml) com 2-bromo-5-clorobenzoato de metilo (1,59 g, 825 mmol) na presença de NaH a 50% (0,768 g, 18 mmol) conforme está detalhado no exemplo 8, para obter o composto do título (142).

Rendimento: 8%.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 7,7 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,48 (s, 2H), 4,2 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,7 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,02 (m, 2H).

EM: m/e 510 (M+1), 478 (M-32).

Exemplo 130:

(+)-*trans*-2-(2-Bromo-5-cloro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona
(Composto N.º 143)

Submeteu-se o composto (142) (0,11 g, 0,216 mmol) a desmetilação, usando cloridrato de piridina (1,1 g, 9,9 mmol) conforme está descrito no exemplo 9, para obter o composto do título (143).

Rendimento: 48%.

P.f.: 233-235°C.

IV cm^{-1} : 3400, 1640.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 DMSO): δ 12,4 (s, 1H, permutável), 7,48 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,5 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,31 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,7 (m, 1H).

EM: m/e 481 (M+1), 449 (M-31).

Análise: $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{BrClNO}_5$, C, 51,27 (51,53); H, 4,26 (4,11); N, 3,07 (2,86).

Exemplo 131:

(+/-)-*trans*-3-[2-(2-Clorofenil)-5,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-8-il]-1-metil-pirrolidina-2-carbaldeído (Composto N.º 144)

Adicionou-se gota a gota a -50°C dimetilsulfóxido (1,8 ml, 25,3 mmol) em cloreto de metileno (20 ml) a uma solução agitada de cloreto de oxalilo (840 μl , 9,84 mmol) em cloreto de metileno seco (120 ml). Agitou-se a mistura reaccional, ainda, durante meia hora. Adicionou-se, gota a gota, o composto (8) (2,0 g, 4,65 mmol) em cloreto de metileno (20 ml) à mistura reaccional. Agitou-se ainda a mistura resultante durante uma hora e meia. Depois, adicionou-se, gota a gota, trietilamina, a -50°C . Aqueceu-se então a mistura reaccional até à temperatura ambiente e alcalinizou-se com solução NaHCO_3 de (10 ml). Extraiu-se a mistura reaccional com cloreto de metileno, lavou-se a camada

orgânica com água, salmoura e secou-se (Na_2SO_4 anidro) para proporcionar o composto do título (144).

Rendimento: 0,950 g (47,7%).

^1H -RMN (CDCl_3): δ 7,4-7,6 (m, 4H), 6,5 (s, 1H), 6,4 (s, 1H), 4,2 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,18 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,3 (s, 3H), 2,05 (m, 2H).

EM: m/e (M+1) 428, (M-30) 398.

Exemplo 132:

Ácido (+/-)-*trans*-3-[2-(2-Cloro-fenil)-5,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-8-il]-1-metil-1-oxi-pirrolidina-2-carboxílico
(Composto N.º 145)

Adicionou-se, gota a gota, ácido *m*-cloroperbenzóico a 55% (2,193g, 0,7 mmol) em tetra-hidrofurano (20 ml) a uma solução de composto (144) (1 g, 2,33 mmol) em THF (50 ml) previamente arrefecida (0°C). Levou-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente em 2 horas e concentrou-se para obter um sólido. Adicionou-se solução saturada de NaHCO_3 ao sólido, agitou-se durante 5 minutos, filtrou-se, lavou-se com água e secou-se em vácuo para proporcionar o composto do título (145).

Rendimento: 0,7g (65,3%).

^1H -RMN (CDCl_3 + DMSO): δ 7,32 (dd, 1H), 7,05-7,17 (m, 3H), 6,15 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,2 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,6 (s, 3H), 3,3 (m, 2H), 3,05 (s largo, 3H), 2,2 (m, 2H).

Exemplo 133:

Ácido (+/-)-*trans*-3-[2-(2-Cloro-fenil)-5,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-8-il]-1-metilpirrolidina-2-carboxílico (Composto N.º 146)

Adicionou-se Pd/C a 10% (30 mg) a uma solução de composto (145) (400 mg, 0,869 mmol) em 50 ml de metanol. Hidrogenou-se a mistura reaccional a 10 psi durante 2h. Filtrou-se (celite) então a massa de reacção e purificou-se usando uma coluna HP-20 e água e metanol numa razão de 75:25 como eluente para obter o composto do título (146).

Rendimento: 0,230g (59,6%).

P.f.: 165-167°C.

^1H -RMN (D_2O): δ 7,75 (dd, 1H), 7,4-7,6 (m, 3H), 6,25 (s, 1H), 6,5 (s, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,9 (s, 3H),

3,52 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,1 (m, 1H).

EM: m/e 444 (M + 1), 410 (M-35).

Exemplo 134:

Ácido (+/-)-*trans*-3-[2-(2-Cloro-fenil)-5,7-di-hidroxi-4-oxo-4H-cromen-8-il]-1-metilpirrolidina-2-carboxílico (Composto N.º 147)

Tratou-se o composto (146) (0,25 g, 0,563 mmol) com cloridrato de piridina (2,5 g) a 180°C. Aqueceu-se ainda a mistura reaccional a 180°C durante 2 h. Adicionou-se 1 ml de água após o final da reacção e purificou-se a mistura reaccional numa coluna HP-20 usando, como eluente, água seguida de metanol e água numa razão de 70:30 para obter o composto do título (147).

Rendimento: 0,102 g (43,6%).

P.f.: 295-297°C.

¹H-RMN (CDCl₃ + DMSO + TFA): δ 7,52 (dd, 1H), 7,0-7,4 (m, 3H), 6,05 (s, 1H), 6,1 (s, 1H), 4,1 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,05 (m, 2H).

EM: m/e 416 (M+1), 382 (M-35).

Análise: C₂₁H₁₈ClNO₆·½H₂O. C, 59,22 (59,37); H, 4,20 (4,50); N, 2,85 (3,29); Cl, 8,14 (8,34).

Exemplo 135:

(+/-)-*trans*-2-(2-Clorofenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metil-1-oxipirrolidin-3-il)cromen-4-ona (Composto N.º 148)

Adicionou-se o composto (147) (0,1 g, 0,249 mmol) em cloreto de metileno a ácido *m*-cloroperbenzóico (0,078 g, 0,250 mmol). Adicionou-se metanol (30 ml) para dissolver a mistura reaccional e agitou-se a mesma durante 30 minutos. Concentrou-se para obter uma mistura sólida, alcalinizou-se com solução saturada de NaHCO₃ e agitou-se ainda durante 5 minutos. Filtrou-se então a mistura, lavou-se com água e secou-se em vácuo para obter o composto do título (148).

Rendimento: 0,035 g (33,4%).

¹H-RMN (CDCl₃ + TFA + DMSO): δ 7,4-7,55 (m, 4H), 6,4 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,2 (m, 2H), 3,96 (m, 2H, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,58 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,52 (m, 1H).

EM: m/e (M+1) 416.

Exemplo 136:

2-Bromo-4-nitro-anilina (Composto N.º 149)

Adicionou-se, em porções, N-Bromosuccinimida (26 g, 146 mmol) a uma solução agitada de 4-nitroanilina (20 g, 145 mmol) em 75 ml de DMF seco, sob agitação à temperatura de 25-30°C. Agitou-se a mistura reaccional durante 30 minutos. Verteu-se a mesma, lentamente, sobre gelo picado, sob agitação vigorosa, filtrou-se e secou-se para proporcionar o composto do título (149).

Rendimento: 30 g (95 %).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 8,4 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,85 (s largo, 2H).

EM: m/e 218 (M+1).

Exemplo 137:

2-Bromo-4-nitro-benzonitrilo (Composto N.º 150)

Dissolveu-se o composto (149) (20 g, 92,2 mmol) em H₂SO₄ aquoso a 10% (100 ml) e arrefeceu-se a solução até 0°C. Adicionou-se, gota a gota, uma solução de NaNO₂ (7,64 g, 110 mmol) em água (20 ml) mantendo a temperatura entre 0-5°C. Agitou-se a mistura durante 10 minutos, neutralizou-se o excesso de ácido nitroso usando uma solução aquosa saturada de NaHCO₃. Adicionou-se então a mistura resultante a uma suspensão de CuCN (9,46 g, 105 mmol) e de NaCN (5,20g, 106 mmol) em água (200 ml), previamente arrefecida (0-5°C). Agitou-se durante 10 minutos, depois deixou-se atingir a temperatura ambiente. Agitou-se durante 0,5 h e finalmente aqueceu-se num banho de vapor durante 0,5 h. Depois, adicionou-se excesso de solução saturada de FeCl₃ à mistura reaccional. Extraiu-se a mesma usando EtOAc (200 ml×3). Lavou-se o extracto orgânico com água, secou-se (Na₂SO₄ anidro), concentrou-se e purificou-se usando uma coluna de sílica gel e, como eluente, CHCl₃: éter de petróleo (60-80°C) a (1:1), para obter o composto do título (150).

Rendimento: 3,6 g (17%).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 8,58 (s, 1H), 8,3 (d, 1H), 7,9 (d, 1H).

EM: m/e 228 (M+1).

IV cm⁻¹: 3100, 2233, 1600, 1350.

Exemplo 138:

Ácido 2-Bromo-4-nitro-benzóico (Composto N.º 151)

Durante 8 horas, submeteu-se 2-Bromo-4-nitrobenzocitrilo (0,5 g, 2,34 mmol) a hidrólise usando H₂SO₄ (2,2 ml) em 2,7 ml de água, a 80°C. Após a finalização da reacção, verteu-se a solução sobre gelo picado, alcalinizou-se com carbonato de sódio e extraiu-se com acetato de etilo. Separou-se a camada aquosa, acidificou-se com HCl a 1:1 e extraiu-se com acetato de etilo. Combinou-se então a camada orgânica e depois combinou-se para obter o composto (151).

Rendimento: 300 mg (55,0%).

P.f.: 164-166°C.

¹H-RMN (DMSO): δ 8,4 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 5,95 (s, 1H).

EM: m/e 248 (M+1).

IV cm⁻¹: 3100, 1700, 1534, 1350.Exemplo 139:*(+)-trans-2-(2-Bromo-4-nitrofenil)-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxicromen-4-ona* (Composto N.º 153)

Fez-se reagir ácido 2-Bromo-4-nitrobenzóico (3,70 g, 15 mmol) com o composto (6) (2,12 g, 6 mmol) em piridina seca (25 ml) usando POCl₃ (7 gm, 45,8 mmol), conforme está descrito no exemplo 52, para obter o éster de *(+)-trans-2-(2-acetoximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-6-acetil-3,5-dimetoxifenilo* do ácido 2-Bromo-4-nitro-benzóico (composto N.º 152) (3,4 gm, 5,9 mmol), um óleo viscoso, que se converteu, *in situ*, no composto do título (153), usando NaH (50%, 2,8 g, 50 mmol) em 1,4-dioxano seco (100 mL), conforme está descrito no Exemplo 26.

Rendimento: 11%.

IV cm⁻¹: 3400, 1660, 1525, 1350.¹H-RMN (CDCl₃): δ 8,6 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 6,6 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,2 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,65 (dd, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,75 (d, 1H), 2,6 (d, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,1 (m, 2H).

EM: m/e 521 (M+1), 489 (M-32).

Exemplo 140:

(+)-*trans*-2-(2-Bromo-4-nitrofenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona
(Composto N.º 154)

Submeteu-se o composto (153) (0,3 g, 0,6 mmol) a desmetilação, usando cloridrato de piridina (3 g, 26 mmol) conforme está descrito no exemplo 9, para obter o composto do título (154).

Rendimento: 54%.

P.f.: 186°C.

IV cm^{-1} : 3400, 1650, 1525, 1350.

^1H -RMN ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$): δ 12,2 (s, 1H, permutável), 8,5 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,6 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,02 (m, 1H).

EM: m/e 493 (M+1).

Exemplo 141:

(+)-*trans*-2-(4-Amino-2-bromo-fenil)-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona
(Composto N.º 155)

Tratou-se o composto (153) (300 mg, 0,6 mmol) com pó de ferro (300 mg) em água (1,2 ml) e ácido acético glacial (1,2 ml) conforme está descrito no Exemplo 62 para obter o composto do título (155).

Rendimento: 88%.

^1H -RMN (CDCl_3): δ 7,45(d, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,7 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,6 (dd, 1H), 3,5 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,01 (m, 2H).

EM: m/e 491 (M+1), 459 (M-32).

Exemplo 142:

(+)-*trans*-2-(4-Amino-2-bromo-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona
(Composto N.º 156)

Submeteu-se o composto (155) (150 mg, 0,3 mmol) a desmetilação, usando cloridrato de piridina (1,5 g, 13 mmol) conforme está descrito no exemplo 9, para obter o composto do

título (156).

Rendimento: 70 mg (50%).

P.f.: 208°C.

IV cm^{-1} : 3400, 1650, 1575, 1380.

^1H -RMN (CDCl_3 + DMSO-d_6): δ 12,28 (s, 1H, permutável), 6,85 (d, 1H), 6,5 (s, 1H), 6,2 (d, 1H), 5,8 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,2 (d, 2H), 2,64 (m, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,8 (m, 1H), 1,4 (m, 1H).

EM: m/e 462 (M+1).

Exemplo 143:

Ácido 2-Bromo-4-metoxi-benzóico (Composto N.º 157)

Fez-se reagir ácido 2-Bromo-4-nitrobenzóico (3 g, 12,2 mmol) com metóxido de sódio (6 g, 111 mmol) em DMSO seco (250 ml) a 80°C. Após o final da reacção, verteu-se a mistura sobre gelo picado, acidificou-se com HCl a 1:1 e extraiu-se com acetato de etilo. Depois, concentrou-se a camada orgânica para obter o composto do título (157).

Rendimento: 81 %.

^1H -RMN (DMSO): δ 13,2 (s, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 3,85 (s, 3H).

EM: m/e 232 (M+1).

Exemplo 144:

(+)-*trans*-2-(2-Bromo-4-metoxi-fenil)-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxicromen-4-ona (Composto N.º 159)

Fez-se reagir o composto (157) (2,8 g, 12,1 mmol) com o composto (6) (2,2 g, 6,3 mmol) em piridina seca (25 ml) usando POCl_3 (7 g, 45,8 mmol), conforme está descrito no exemplo 52, para obter o éster de (+)-*trans*-2-(2-acetoximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-6-acetil-3,5-dimetoxi-fenilo do ácido 2-Bromo-4-metoxi-benzóico (composto N.º 158) (3,2 g, 5,7 mmol), um óleo viscoso, que se converteu, *in situ*, no composto do título (159), usando NaH (50%, 2,8 g, 50 mmol) em 1,4-dioxano seco (100 ml), conforme está descrito no Exemplo 26.

Rendimento: 19%.

^1H -RMN (CDCl_3): δ 7,6 (d, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,8 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,2 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,5 (m,

1H), 2,8 (m, 1 H), 2,6 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,12 (m, 2H).
EM: m/e 504 (M+1), 473 (M-32).

Exemplo 145:

(+)-*trans*-2-(2-Bromo-4-metoxi-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona
(Composto N.º 160)

Submeteu-se o composto (159) (155 mg, 0,3 mmol) a desmetilação, usando cloridrato de piridina (1,6 g, 13,9 mmol) conforme está descrito no exemplo 9, para obter o composto do título (160).

Rendimento: 70 mg (49%).

¹H-RMN (CDCl₃+DMSO): δ 12,6 (s, 1H permutável), 7,4 (d, 1H), 7,1 (s, 1H), 6,8 (d, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 3,05 (m, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,2 (m, 1H), 1,98 (m, 1H).

Exemplo 146:

(+)-*trans*-2-(2-Bromo-4-hidroxifenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metilpirrolidin-3-il)cromen-4-ona (Composto N.º 161)

Submeteu-se composto (160) (150 mg, 0,25 mmol) a desmetilação, usando cloridrato de piridina (1,5 g, 13 mmol) conforme está descrito no exemplo 9, para obter o composto do título (161).

Rendimento: 42%.

¹H-RMN (CDCl₃+DMSO): δ 12,85 (s, 1H permuta), 7,4 (d, 1H), 7,1 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,1 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,7 (s, 3H), 2,45 (m, 1H) 2,2 (m, 1H).

EM: m/e 462 (M+1).

Exemplo 147:

Éster (+)-*trans*-8-(2-acetoximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5-hidroxi-2-(4-nitro-fenil)-4-oxo-4H-cromen-7-ílico do ácido acético (Composto N.º 162)

Adicionou-se anidrido acético (30 mg, 0,3 mmol) e dimetilaminopiridina (3 mg) a uma solução de composto (70) (50 mg, 0,12 mmol) em diclorometano (10 ml). Agitou-se a mistura durante 45 minutos à temperatura ambiente. Depois,

adsorveu-se a mistura reaccional em 0,5 g de sílica, concentrou-se e purificou-se usando cromatografia em sílica gel usando, como eluente, 2% de MeOH em clorofórmio + 1% de licor de amónia para obter o composto do título (162).

Rendimento: 20 mg (33%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 12,5 (s, 1H permuta), 8,4 (d, 2H), 8,05 (d, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,2 (m, 2H), 3,4 (m, 2H), 2,9 (m, 1H), 2,7 (s, 3H), 2,45 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

EM: m/e 494,93 (M-1), 454,5 (M-42).

Exemplo 148:

(+)-*trans*-2-(2,4-Dicloro-5-fluorofenil)-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxicromen-4-ona (Composto N.º 163)

Fez-se reagir o composto (6) (0,8 g, 2,58 mmol) em DMF seco (10 ml) com NaH (0,62 g, 12,5 mmol) a 0°C durante 10 minutos. Depois, fez-se reagir com cloreto de 2,4-Dicloro-5-fluoro-benzoílo (0,887 g, 3,9 mmol) conforme está descrito no exemplo 8, para obter o composto do título (163).

Rendimento: 0,54 g (40%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 7,75 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 6,6 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,2 (m, 1H), 4,0 (d, 6H), 3,7 (m, 1H), 3,35 (d, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,1 (m, 2H).

EM: m/e 481,91 (M+1).

Exemplo 149:

(+)-*trans*-2-(2,4-Dicloro-5-fluorofenil-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)cromen-4-ona (Composto N.º 164)

Submeteu-se o composto (163) (0,53 g, 1,1 mmol) a desmetilação, usando cloridrato de piridina (5,5 g, 47,6 mmol) conforme está descrito no exemplo 9, para obter o composto do título (164).

Rendimento: 0,29 (55%).

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3+\text{DMSO}$): δ 7,4 (m, 2H), 6,3 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 3,9 (d, 1H), 3,6 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 2,8 (q, 1H), 2,5 (s, 3H), 2,45 (s, 1H), 2,25 (m, 1H).

EM: m/e 454 (M+1).

A eficácia dos presentes compostos para a inibição da actividade de quinases dependentes de ciclina pode ser determinada por vários ensaios farmacológicos bem conhecidos na especialidade, tais como os mais tarde descritos ou, por exemplo, em Losiewicz, M.D., *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1994, 201, 589. As quinases, as ciclinas e os substratos utilizados nos ensaios *in vitro* podem ser proteínas isoladas de células de mamíferos ou, em alternativa, podem ser proteínas produzidas por recombinação. Os ensaios farmacológicos exemplificados que aqui se seguem foram efectuados com os compostos do presente invento e com os seus sais.

Teste de quinase CDK4/Ciclina D1 e Teste de quinase CDK2/Ciclina E

Os testes medem a fosforilação da proteína retinoblastoma (Rb) pela CDK4 ou CDK2 aquando da activação por ciclina D1 ou ciclina E, respectivamente, através de transferência de ($\gamma^{32}\text{P}$)-fosfato do $\gamma^{32}\text{P}$ -ATP num teste em placa de filtro de 96 poços.

Materiais:

Um sistema de expressão de baculovírus em células de insecto co-expressou CDK4 ou CDK2 com ciclina D1 ou ciclina E, respectivamente. Para isso, co-infectaram-se 1×10^7 células Sf9 com baculovírus contendo genes humanos de CDK-4 ou 2 e ciclina D1 ou E e, após 72 horas, efectuou-se a lise das células em 500 μl de um tampão de lise (HEPES 50 mM (pH 7,5), MgCl_2 10 mM, DTT 1 mM, 5 $\mu\text{g/ml}$ de aprotinina, 5 $\mu\text{g/ml}$ de leupeptina, NaF 0,1 mM, fluoreto de fenilmetilsulfonilo (PMSF) 0,2 mM, e ortovanadato de sódio). Purificou-se o lisato centrifugado numa coluna de GST-sefarose. Verificou-se a pureza das proteínas por SDS-PAGE seguido de *western blotting* usando anticorpos específicos (Santacruz Biotec, EUA) para CDK4 ou CDK2.

A proteína de fusão GST-retinoblastoma (Rb) (aa 776-928) é expressa na bactéria *E. coli* e purificada por cromatografia de afinidade em GSH-Sefarose. A GST-Rb ligada a essas contas serviu como substrato no teste.

Leitura:

A quantificação foi efectuada por detecção de cintilação de (^{32}P)-GST-Rb em placas de filtração de 96 poços usando um contador de 96 poços de cintilação Top Count (Packard; EUA).

Procedimento:

Realizou-se o ensaio de enzimas CDK 4 ou CDK 2 em formato de 96 poços usando placas de filtração *Millipore Multiscreen*. Todos os passos do ensaio ocorreram numa única placa de filtração (Unifilter plates, Packard, USA). Molharam-se previamente os poços de filtração com tampão de quinase (100 μl /poço) e depois removeu-se a solução pela aplicação de vácuo, com a placa filtro numa tubulação de vácuo e o vácuo ligado. Adicionou-se, a cada poço, 50 μl de GST-Rb ligado a contas de GSH-Sefarose em tampão de quinase (0,5 μg GST-Rb/50 μl) e aplicou-se o vácuo para remover o tampão. Adicionou-se, ainda, a cada poço, 25 μl de uma mistura reaccional contendo ATP (frio + quente) e inibidores de fosfatase diluídos num tampão de quinase, seguida pela adição de composto de teste (4 \times a concentração final em tampão de quinase) ou tampão de quinase (controlo) num volume adicional de 25 μl . Finalmente, adicionou-se, a cada poço, 50 μl (100 ng) de enzima humana CDK-4/D1 ou CDK-2/E para iniciar a reacção. Incubou-se a reacção durante 30 minutos a 30°C. Após a reacção ficar completa, aplicou-se vácuo e lavou-se a placa com o tampão de lavagem (tampão de TNEN) três vezes. Secou-se ao ar a placa de filtração e colocou-se numa placa adaptadora *Multiscreen*. A cada poço, adicionou-se 30 μl de Packard Microscint -O cocktail e cobriu-se a placa com uma película Top-Seal A. Submeteu-se a placa a contagem num Contador de Cintilação *Packard Top Count* durante 10 minutos. Utilizou-se flavopiridol como inibidor padrão em todas as experiências.

Calculou-se a concentração de composto à qual foi inibida 50% da actividade da fosfoquinase de CDK4-ciclina D1 e CDK2-ciclina E (IC_{50}) para os compostos representativos descritos nos Exemplos. Os resultados encontram-se indicados no Quadro 1.

Quadro 1

N.º	COMPOSTO N.º	IC ₅₀ (µM)		Razão de IC ₅₀
		CDK4-CICLINA D1	CDK2-CICLINA E	CDK2/E:CDK4/D1
1	31	0,28	8,75	31,2
2	54	0,08	6,00	75,0
3	Flavopiridol	0,04	0,18	4,5

Os resultados indicam que os compostos do presente invento possuem efeitos inibidores importantes contra CDK4/ciclina D1 e CDK2/ciclina E com maior selectividade pela CDK4-D1.

Testes de proliferação de células *in vitro* e de citotoxicidade

Utilizaram-se culturas de crescimento exponencial de dez linhas celulares cancerosas humanas (HL-60 de Leucemia Promielocítica, PC-3 de Prostata, H-460 de Pulmão, MDA-MB-231 da Mama, MCF-7 da Mama, HeLa de Colo do Útero, Colo-205 do Cólon, H9 de Linfoma (Células T), U-937 Linfoma Histiocítico (monócitos) e CaCO-2 do Cólon) adquiridas a NCCS, Pune, Índia. Realizaram-se os testes de proliferação de células *in vitro* (NCI, protocolo de EUA) e de citotoxicidade usando os procedimentos padrão *viz.* O teste de captação de ³H-Timidina e MTS, respectivamente (Para a captação de ³H-Timidina: Cell Biology, A Laboratory Handbook, 1998, Vol 1 Ed Julio E. Celis, e para o teste MTS: Promega Protocol. USA, 2000). No teste de captação de ³H-Timidina, semearam-se as células após 72 horas em placas uni-filtro GF/B (Packard, USA) usando um semeador *Packard Filtermate Universal* e submeteram-se as placas a contagem num contador de cintilação líquida de 96 poços *Packard TopCount*. Calculou-se a concentração de composto à qual foi inibida 50% da actividade proliferativa (IC₅₀) e o grau de toxicidade de composto para compostos representativos descritos nos exemplos. Os resultados encontram-se indicados no Quadro 2, a seguir.

Quadro 2

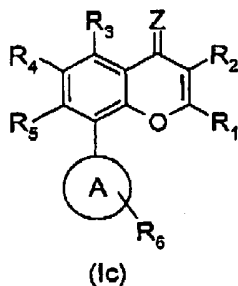
N.º	COMPOSTO N.º	IC ₅₀ (µM)					
		HeLa de Colo do Útero	MCF-7 de Mama	PC-3 Prostata	MDAMB-231 da Mama	H460 Pulmão	U-937 de Linfoma Histiocítico (monócitos)
1	12	0,1-0,5	0,5-1	0,5-1	0,5-1	5,0-10	0,1-1
		++	NT	++	NT	NT	+
2	17	0,1-1	0,5-1	1,0-10	0,1	>10	0,1-1
		+	+	NT	NT	NT	+
3	Flavopiridol	0,1-0,5	0,5	0,05-0,1	0,1	0,05	0,1
		+++	+	++	++	+	++

NA: não activo a ≤ 10 µM
 NT: não tóxico $\leq 30\%$
 +: 30-50% tóxico
 ++: 50-70% tóxico
 +++: superior a 70% tóxico.

Lisboa, 2008-09-23

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula geral (Ic), uma sua forma tautomérica, estereoisómero, isómero óptico, sal farmacologicamente aceitável, solvato farmacologicamente aceitável ou um seu polimorfo



onde:

R_1 é arilo, não substituído ou substituído por pelo menos um substituinte seleccionado de: halogéneo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , alcenilo C_2-C_6 , alcinilo C_3-C_6 , alcanóilo C_2-C_4 , nitro, NR_9R_{10} , SR_{11} , trifluorometilo, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo C_1-C_4 , e alquilenohidroxilo C_1-C_4 ; heterociclo saturado, parcialmente insaturado ou aromático, possuindo 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos iguais ou diferentes seleccionados de: azoto, oxigénio, enxofre e fósforo, onde o heterociclo é não substituído ou substituído por pelo menos um substituinte seleccionado de: halogéneo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , alcenilo C_2-C_6 , alcinilo C_3-C_6 , alcanóilo C_2-C_4 , nitro, NR_9R_{10} , SR_{11} , trifluorometilo, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo C_1-C_4 , e alquilenohidroxilo C_1-C_4 ; ou NR_9R_{10} ;

R_2 é hidrogénio; alquilo C_1-C_6 ; arilo, não substituído ou substituído por pelo menos um substituinte seleccionado de: halogéneo, alquilo C_1-C_4 ; alcoxi C_1-C_4 ; alcenilo C_2-C_6 , alcinilo C_3-C_6 , alcanóilo C_2-C_4 , nitro, NR_9R_{10} , SR_{11} , trifluorometilo, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo C_1-C_4 , e alquilenohidroxilo C_1-C_4 ; heterociclo saturado, parcialmente insaturado ou aromático, possuindo 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos iguais ou diferentes seleccionados de: azoto, oxigénio, enxofre e fósforo, e que é não substituído ou substituído por pelo menos um substituinte seleccionado de: halogéneo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , alcenilo C_2-C_6 ,

alcinilo C₃-C₆, alcanóilo C₂-C₄, nitro, NR₉R₁₀, SR₁₁, trifluorometilo, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo C₁-C₄, e alquilenohidroxilo C₁-C₄; OR₁₁; halogéneo; ciano; nitro; NR₉R₁₀; ou SR₁₁;

R₃, R₄ e R₅ são cada um independentemente seleccionados de: hidrogénio; alquilo C₁-C₆; halogéneo; OR₁₁; arilalcoxi C₁-C₄; alquilcarboniloxi C₁-C₄; alcoxicarboniloxi C₁-C₄; arilcarboniloxi; carboxi; ciano; nitro; NR₉R₁₀; SR₁₁; arilalquiltio C₁-C₄; SO₂-alquilo C₁-C₄; SO₂-arilo; SO₂NR₉R₁₀; arilo; e heterociclo saturado, parcialmente insaturado ou aromático, possuindo 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos idênticos ou diferentes seleccionados de azoto, oxigénio, enxofre e fósforo;

R₆ é alquilenohidroxilo (C₁-C₄)OR₁₁;

R₈ é hidrogénio; alquilo C₁-C₄; arilo; carboxamida; sulfonamida; NR₉R₁₀; ou OR₁₁;

R₉ e R₁₀ são, cada um, independentemente seleccionados de: hidrogénio; alquilo C₁-C₆; arilo; alcanóilo C₁-C₄; heterociclo; que contém 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos seleccionados de: azoto, oxigénio, enxofre e fósforo; alcoxicarbonilo C₁-C₄; alquilcarbonilo C₁-C₄; arilcarbonilo; heterociclocarbonilo; onde o heterociclo contém 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos seleccionados de: azoto, oxigénio, enxofre e fósforo; carboxamida; e sulfonamida; onde o arilo e heterociclo são não substituídos ou substituídos por pelo menos um substituinte seleccionado de: halogéneo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcenilo C₂-C₆, alcinilo C₃-C₆, alcanóilo C₂-C₄, nitro, NR₉R₁₀, SR₁₁, trifluorometilo, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo C₁-C₄ e alquilenohidroxilo C₁-C₄; ou

R₉ e R₁₀, junto com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um anel heterocíclico que pode ter pelo menos um heteroátomo, ainda, seleccionado de: azoto, oxigénio e enxofre e que é saturado, parcialmente insaturado ou aromático, sendo o anel heterocíclico não substituído ou substituído por pelo menos um substituinte seleccionado de: halogéneo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcenilo C₂-C₆, alcinilo C₃-C₆, alcanóilo C₂-C₄, nitro, NR₉R₁₀, SR₁₁, trifluorometilo, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo C₁-C₄ e alquilenohidroxilo C₁-C₄;

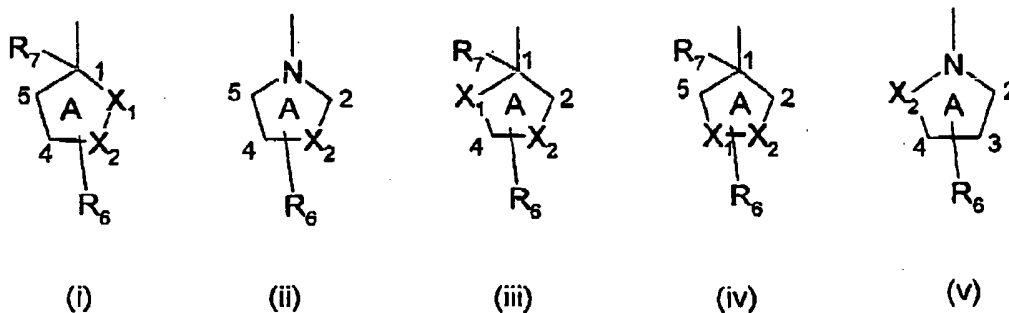
R₁₁ é hidrogénio; alquilo C₁-C₆; alcanóilo C₁-C₄; arilo, não substituído ou substituído por pelo menos um substituinte seleccionado de: halogéneo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,

alcenilo C_2-C_6 , alcinilo C_3-C_6 , alcanóilo C_2-C_4 , nitro, NR_9R_{10} , SR_{11} , trifluorometilo, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo C_1-C_4 e alquilenohidroxilo C_1-C_4 ; ou alcoxycarbonilo C_1-C_4 ;

Z é um átomo de oxigénio; um átomo de enxofre; ou NR_8 ;

A é um anel de 5 membros; onde:

o anel de 5 membros é saturado ou insaturado e é representado por qualquer uma das estruturas gerais (i) a (v);



onde X₁ e X₂ são, cada um, independentemente seleccionados de: um átomo de carbono e um heteroátomo seleccionado de: um átomo de oxigénio, um átomo de enxofre, $S(O)_p$, e um átomo de azoto, desde que nas estruturas (i), (iii) e (iv) pelo menos um de X₁ e X₂ seja um heteroátomo, e quando o heteroátomo for um átomo de azoto, este seja pelo menos monossustituído por R₁₃, onde R₁₃ é seleccionado de: hidrogénio; alquilo C_1-C_6 , não substituído ou substituído por pelo menos um substituinte seleccionado de: halogéneo, hidroxilo, carboxilo, alcoxi C_1-C_4 , amino, nitro, alquiltio C_1-C_4 , sulfidrilo e sulfonilo; alcenilo C_2-C_6 , não substituído ou substituído por pelo menos um substituinte seleccionado de: halogéneo, hidroxilo, carboxilo, alcoxi C_1-C_4 , amino, nitro, alquiltio C_1-C_4 , sulfidrilo e sulfonilo; arilo, não substituído ou substituído por pelo menos um substituinte seleccionado de: halogéneo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , alcenilo C_2-C_6 , alcinilo C_3-C_6 , alcanóilo C_2-C_4 , nitro, NR_9R_{10} , SR_{11} , trifluorometilo, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo C_1-C_4 e alquilenohidroxilo C_1-C_4 ; hidroxilo; alcoxi C_1-C_4 , alquilcarbonilo C_1-C_4 ; ciano; $-SO_2R_{10}$; e $-CO-(CH_2)_m-R_{14}$;

R₆ é um substituinte como anteriormente foi definido em pelo menos um átomo de carbono do membro de anel;

R_7 é hidrogénio, alquilo C_1-C_4 , alquilcarbonilo C_1-C_4 ou arilcarbonilo;

R_{14} é hidrogénio; alquilo C_1-C_4 ; hidroxilo; NR_9R_{10} ; halogéneo; $-SH$; $-S$ -alquilo C_1-C_4 ; $-S$ -arilo; arilo; onde o arilo é não substituído ou substituído por pelo menos um substituinte seleccionado de: halogéneo, alquilo C_1-C_4 , alcóxido C_1-C_4 , alcenilo C_2-C_6 , alcinilo C_3-C_6 , alcanóilo C_2-C_4 , nitro, NR_9R_{10} , SR_{11} , trifluorometilo, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo C_1-C_4 e alquilenohidroxilo C_1-C_4 ; um heterociclo contendo 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos seleccionados de: azoto, oxigénio, enxofre e fósforo, sendo o heterociclo não substituído ou substituído por pelo menos um substituinte seleccionado de: halogéneo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , alcenilo C_2-C_6 , alcinilo C_3-C_6 , alcanóilo C_2-C_4 , nitro, NR_9R_{10} , SR_{11} , trifluorometilo, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo C_1-C_4 , e alquilenohidroxilo C_1-C_4 ;

p é um inteiro de 1 ou 2; e

m é um inteiro de 0 a 6.

2. Composto de fórmula (1c) de acordo com o referido na reivindicação 1, onde:

R_1 é fenilo, que é não substituído ou substituído por 1, 2 ou 3 substituintes idênticos ou diferentes seleccionados de: halogéneo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , nitro, NR_9R_{10} , SR_{11} , trifluorometilo, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo C_1-C_4 e alquilenohidroxilo C_1-C_4 ou é um heterociclo, que é um anel saturado, parcialmente insaturado ou aromático, contendo 5 ou 6 átomos de anel dos quais 1, 2 ou 3 são heteroátomos idênticos ou diferentes seleccionados de: azoto, oxigénio, enxofre, e fósforo, e onde o heterociclo é não substituído ou substituído por 1, 2 ou 3 substituintes idênticos ou diferentes seleccionados de: halogéneo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , nitro, NR_9R_{10} , SR_{11} , trifluorometilo, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo C_1-C_4 e alquilenohidroxilo C_1-C_4 ;

R_2 é hidrogénio; alquilo C_1-C_6 ; fenilo, que é não substituído ou substituído por 1, 2 ou 3 substituintes idênticos ou diferentes seleccionados de: halogéneo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , nitro, NR_9R_{10} , SR_{11} , trifluorometilo, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo C_1-C_4 e alquilenohidroxilo C_1-C_4 ; OR_{11} ; halogéneo; ciano; nitro; NR_9R_{10} ou SR_{11} ;

R_3 , R_4 e R_5 são, cada um, seleccionados independentemente,

de: hidrogénio, alquilo C₁-C₄, halogéneo, OR₁₁, alquil-carboniloxi C₁-C₄, NR₉R₁₀, SO₂NR₉R₁₀, carboxilo, ciano e nitro;

Z é um átomo de oxigénio ou de enxofre;

A é um anel de 5 membros; onde:

- no anel saturado ou insaturado de 5 membros, representado por qualquer uma das estruturas gerais (i) a (v) de acordo com a reivindicação 1, X₁ e X₂ são, cada um, independentemente seleccionados de: um átomo de carbono e um heteroátomo seleccionado de: oxigénio, enxofre, e azoto, desde que nas estruturas (i), (iii) e (iv) pelo menos um de X₁ e X₂ seja um heteroátomo, e quando o heteroátomo for um átomo de azoto, este seja pelo menos monossustituído por R₁₃, onde R₁₃ é seleccionado de: hidrogénio; alquilo C₁-C₆ não substituído; ou alquilo C₁-C₆ substituído por halogéneo, hidroxilo ou carboxilo; alcenilo C₂-C₆; hidroxilo; alcoxi C₁-C₆; alquilcarbonilo C₁-C₄, toluenossulfonilo; ciano; SO₂R₁₀; -CO(CH₂)_mR₁₄; e fenilo, que é não substituído ou substituído por pelo menos um substituinte seleccionado de: halogéneo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, nitro, NR₉R₁₀; SR₁₁; trifluorometilo, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo C₁-C₄ e alquilenohidroxilo C₁-C₄; e R₇ é hidrogénio;

R₉ e R₁₀ são, cada um, independentemente seleccionados de: hidrogénio, alquilo C₁-C₄, alcanoílo C₁-C₄, alcoxicarbonilo C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄, carboxamida e sulfonamida, ou

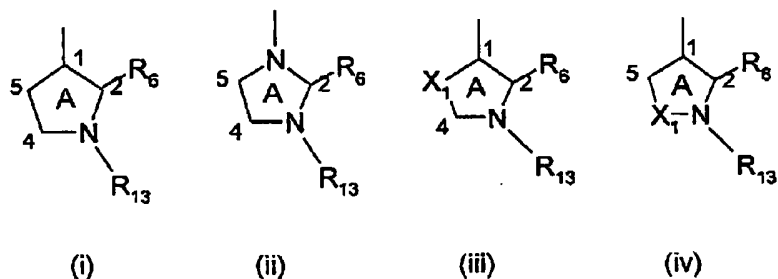
R₉ e R₁₀, junto com o átomo de azoto ao qual estes se encontram ligados, formam um anel heterocíclico de 3, 4, 5 ou 6 membros que pode possuir pelo menos um heteroátomo ainda seleccionado de: azoto, oxigénio e enxofre, anel esse que é saturado, parcialmente insaturado ou aromático, e não substituído ou substituído por pelo menos um substituinte seleccionado de: halogéneo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcenilo C₂-C₆, alcinilo C₃-C₆, alcanoílo C₂-C₄, nitro, NR₉R₁₀, SR₁₁, trifluorometilo, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo C₁-C₄ e alquilenohidroxilo C₁-C₄;

R₁₁ é hidrogénio, alquilo C₁-C₄, alcanoílo C₁-C₄, ou alcoxicarbonilo C₁-C₄; e

R₁₄ é hidrogénio, alquilo C₁-C₄, hidroxilo, -NR₉R₁₀, halogéneo, -SH, ou -S-alquilo C₁-C₄.

3. Composto de fórmula (Ic) de acordo com o referido na reivindicação 1 ou na reivindicação 2, onde A é um anel de 5

membros, saturado ou insaturado, representado por qualquer uma das estruturas gerais (i) a (iv):



onde X_1 é um átomo de carbono ou um heteroátomo seleccionado de: oxigénio, enxofre, e azoto, excepto na estrutura (iv) onde X_1 é um átomo de carbono ou um átomo de azoto; e R_6 e R_{13} são conforme foram definidos.

4. Composto de fórmula (Ic) de acordo com o referido em qualquer uma das reivindicações anteriores, onde R_1 é fenilo, que é não substituído ou substituído por 1, 2 ou 3 substituintes idênticos ou diferentes seleccionados de: halogéneo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , nitro, NR_9R_{10} , SR_{11} , trifluorometilo, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo C_1-C_4 e alquilenohidroxilo C_1-C_4 , ou um heterociclo, que é um anel saturado, parcialmente insaturado ou aromático, contendo 6 átomos de anel dos quais 1, 2 ou 3 são heteroátomos idênticos ou diferentes seleccionados de: azoto, oxigénio e enxofre, e onde o heterociclo é não substituído ou substituído por 1, 2 ou 3 substituintes idênticos ou diferentes seleccionados de: halogéneo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , nitro, NR_9R_{10} , SR_{11} , trifluorometilo, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo C_1-C_4 e alquilenohidroxilo C_1-C_4 ;

R_2 e R_4 são hidrogénio; e

R_3 e R_5 são, cada um, independentemente seleccionados de: hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 e alquilcarboniloxi C_1-C_4 .

5. Composto de fórmula (Ic) de acordo com o referido em qualquer uma das reivindicações anteriores, onde R_1 é fenilo ou piridinilo, substituído por 1, 2 ou 3 substituintes idênticos ou diferentes seleccionados de: halogéneo e nitro, R_2 e R_4 são hidrogénio, R_3 e R_5 são hidroxilo, A é um anel de 5 membros saturado representado por qualquer uma das estruturas gerais (i) a (v), onde X_1 , X_2 , R_6 e R_{13} são conforme foi definido.

6. Composto de acordo com a reivindicação 5, onde X_1 é carbono, X_2 é azoto, R_6 é alquilenohidroxilo C_1-C_4 , R_{13} é alquilo C_1-C_4 e Z é um átomo de oxigénio.

7. Composto de fórmula geral (Ic) de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, que é:

(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-fenil)-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(2-Cloro-fenil)-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(2-Cloro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(-)-*trans*-2-(2-Cloro-fenil)-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(-)-*trans*-2-(2-Cloro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(2-Bromo-fenil)-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(2-Bromo-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(4-Bromo-fenil)-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(4-Bromo-fenil)-5-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-7-metoxi-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(4-Bromo-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(3-Cloro-fenil)-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(3-Cloro-fenil)-5-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-7-metoxi-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(3-Cloro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-8-(2-Hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-2-(2-iodo-fenil)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-5,7-Di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-2-(2-iodofenil)-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(2-Fluoro-fenil)-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(2-Fluoro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;

(+) -*trans*-2-(3-Fluoro-fenil)-5,7-dimetoxi-8-(2-hidroxi metil-1-metilpirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;

(+) -*trans*-2-(3-Fluoro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi metil-1-metilpirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;

(+) -*trans*-2-(2,6-Difluoro-fenil)-8-(2-hidroxi metil-1-metilpirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;

(+) -*trans*-2-(2,6-Difluoro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi metil-1-metilpirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;

(+/-) -*trans*-4-[8-(2-Hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-2-il]-benzonitrilo;

(+/-) -*trans*-4-[5,7-Di-hidroxi-8-(2-hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]-benzonitrilo;

(+) -*trans*-4-{8-[-2-Hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il]-5,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-2-il}-benzonitrilo;

(+) -*trans*-4-{5,7-Di-hidroxi-8-[2-hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il]-4-oxo-4H-cromen-2-il}-benzonitrilo;

(+/-) -*trans*-8-(2-Hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-2-(4-trifluorometil-fenil)-cromen-4-ona;

(+/-) -*trans*-5,7-Di-hidroxi-8-(2-hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-2-(4-trifluorometil-fenil)-cromen-4-ona;

(+) -*trans*-8-(2-Hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-2-(4-trifluorometil-fenil)-cromen-4-ona;

(+) -*trans*-5,7-Di-hidroxi-8-(2-hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-2-(4-trifluorometil-fenil)-cromen-4-ona;

(-) -*trans*-8-(2-Hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-2-(4-trifluorometil-fenil)-cromen-4-ona;

(-) -*trans*-5,7-Di-hidroxi-8-(2-hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-2-(4-trifluorometil-fenil)-cromen-4-ona;

(+) -*trans*-8-(2-Hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-2-fenil-cromen-4-ona;

(+) -*trans*-5,7-Di-hidroxi-8-(2-hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-2-fenil-cromen-4-ona;

(+) -*trans*-8-(2-Hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-2-tiofen-2-il-cromen-4-ona;

(+) -*trans*-5,7-Di-hidroxi-8-[-2-hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il]-2-tiofen-2-il-cromen-4-ona;

(+) -*trans*-4-[5,7-Di-hidroxi-8-(2-Hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]-3-metil-benzonitrilo;

(+) -*trans*-4-[8-(2-Hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-2-il]-3-metil-benzonitrilo;

(+/-) -*trans*-2-[2-Bromo-5-metoxi-fenil)-8-(2-hidroxi metil-1-metilpirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;

(+/-)-*trans*-2-(2-Bromo-5-metoxi-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-[2-Bromo-5-metoxi-fenil]-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(2-Bromo-5-metoxi-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(2-Bromo-5-hidroxi-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(2-Bromo-5-hidroxi-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-[(3,5-Bis-trifluorometil)-fenil]-8-[2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il]-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-[(3,5-Bis-trifluorometil)-fenil]-5,7-di-hidroxi-8-[2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il]-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(2-Cloro-5-metil-fenil)-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(2-Cloro-5-metil-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-[2-Bromo-5-nitro-fenil]-8-[2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il]-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-[2-Bromo-5-nitro-fenil]-8-[2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il]-5,7-di-hidroxi-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-piridin-3-il)-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-piridin-3-il)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-[2-Bromo-5-nitrofenil]-8-[2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il]-5,7-di-hidroxi-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(2-Cloro-piridin-3-il)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-8-(2-Hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-2-(4-nitrofenil)-4H-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-5,7-Di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-2-(4-nitrofenil)-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(4-Aminofenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-8-(2-Hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-2-(2-metoxi-fenil)-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-5,7-Di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-2-(2-hidroxi-fenil)-cromen-4-ona;

(+)-*trans*-3-Cloro-4-[8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-2-il]-benzonitrilo;
(+)-*trans*-3-Cloro-4-[5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]-benzonitrilo;
(+)-*trans*-2-(4-Bromo-2-cloro-fenil)-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(4-Bromo-2-cloro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-5-dimetilamino-fenil)-8-(2-hidroxi-metil-1-metilpirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-5-metilamino-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-4-metoxi-fenil)-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-4-hidroxi-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-[2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il]-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-5-fluoro-fenil)-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-5-fluoro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-5-metoxi-fenil)-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-5-hidroxi-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-5-metoxi-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-8-(2-Azidometil-1-metil-pirrolidin-3-il)-2-(2-cloro-fenil)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-8-(2-Aminometil-1-metil-pirrolidin-3-il)-2-(2-cloro-fenil)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-8-(2-Aminometil-1-metil-pirrolidin-3-il)-2-(2-cloro-fenil)-5,7-di-hidroxi-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-3-{2-(2-Cloro-fenil)-5,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-8-il}-1-metil-pirrolidin-2-il}-acetonitrilo;
(+/-)-*trans*-{3-[2-(2-Cloro-fenil)-5,7-di-hidroxi-4-oxo-4H-cromen-8-il]-1-metil-pirrolidin-2-il}-acetonitrilo;
(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-fenil)-8-(2-imidazol-1-ilmetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-imidazol-1-ilmetil-1-metilpirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-[2-Cloro-fenil-8-(2-mercaptometil-1-metil-pirrolidin-3-il)]-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;

(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-mercapto-
metil-1-metilpirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
Éster (+/-)-*trans*-3-[2-(2-cloro-fenil)-5,7-dimetoxi-4-oxo-4H-
cromen-8-il]-1-(4-metoxi-fenil)-pirrolidin-2-ilmetílico do
ácido acético;
(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-fenil)-8-[2-hidroximetil-1-(4-metoxi-
fenil)-pirrolidin-3-il]-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-[2-hidroxi-
metil-1-(4-metoxifenil)-pirrolidin-3-il]-cromen-4-ona;
Éster (+/-)-*trans*-3-[2-(2-cloro-fenil)-5,7-dimetoxi-4-oxo-4H-
cromen-8-il]-1-propil-pirrolidin-2-ilmetílico do ácido
acético;
(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-fenil)-8-[2-hidroximetil-1-propil-
pirrolidin-3-il]-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-
hidroximetil-1-propil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-4-nitro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-
hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(2-Bromo-4-nitro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-
hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
Ácido (+/-)-*trans*-3-Cloro-4-[5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-
metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]benzóico;
Ácido (+/-)-*trans*-3-Bromo-4-[5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-
metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]benzóico;
(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-
hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(4-Amino-2-cloro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-
hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(2-Bromo-4-fluoro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-
hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(4-Amino-2-bromo-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-
hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
Ácido (+/-)-*trans*-4-Cloro-3-[5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-
metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]benzóico;
Ácido (+/-)-*trans*-4-Bromo-3-[5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-
metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]benzóico;
(+/-)-*trans*-4-Bromo-3-[5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-
metil-pirrolidin-3-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]-N-hidroxi-
benzamida;
(+/-)-*trans*-4-Cloro-3-[5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-
metil-pirrolidin-3-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]-N-hidroxi-
benzamida;

(+/-)-*trans*-3-Cloro-4-[5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]-N-hidroxi-benzamida;

(+/-)-*trans*-3-Bromo-4-[5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]-N-hidroxi-benzamida;

(+/-)-*trans*-2-(2,4-Difluoro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;

(+)-*trans*-2-(2-Cloro-3-fluoro-fenil)-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;

(+)-*trans*-2-(2-Cloro-3-fluoro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;

(+)-*trans*-2-(2-Bromo-3-fluoro-fenil)-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;

(+)-*trans*-2-(2-Bromo-3-fluoro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;

(+)-*trans*-2-(2-Bromo-5-fluoro-fenil)-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;

(+)-*trans*-2-(2-Bromo-5-fluoro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;

(+)-*trans*-2-(2-Cloro-5-iodo-fenil)-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;

(+)-*trans*-2-(2-Cloro-5-iodo-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;

(+)-*trans*-2-(2-Bromo-5-cloro-fenil)-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;

(+)-*trans*-2-(2-Bromo-5-cloro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;

(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-1-oxi-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;

(+)-*trans*-2-(2-Bromo-4-nitro-fenil)-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;

(+)-*trans*-2-(2-Bromo-4-nitro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;

(+)-*trans*-2-(4-Amino-2-bromo-fenil)-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;

(+)-*trans*-2-(4-Amino-2-bromo-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;

(+)-*trans*-2-(2-Bromo-4-metoxi-fenil)-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;

(+)-*trans*-2-(2-Bromo-4-metoxi-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;

(+)-*trans*-2-(2-Bromo-4-hidroxi-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
Éster (+)-*trans*-8-(2-acetoximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5-hidroxi-2-(4-nitro-fenil)-4-oxo-4H-cromen-7-ílico do ácido acético;
(+)-*trans*-2-(2,4-Dicloro-5-fluoro-fenil)-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona; ou
(+)-*trans*-2-(2,4-Dicloro-5-fluoro-fenil-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona.

8. Utilização de um composto de fórmula geral (Ic) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, para o fabrico de um medicamento para a inibição de quinases dependentes de ciclina.

9. Utilização de um composto de fórmula geral (Ic) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, para o fabrico de um medicamento para o tratamento ou prevenção de desordens proliferativas.

10. Utilização de um composto de fórmula geral (Ic) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, para o fabrico de um medicamento para o tratamento ou prevenção de desordens associadas com a desdiferenciação de uma população de células diferenciadas num mamífero.

11. Utilização de um composto de fórmula geral (Ic) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, para o fabrico de um medicamento para o tratamento ou prevenção de cancro.

12. Utilização de um composto de fórmula geral (Ic) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, para o fabrico de um medicamento para o tratamento ou prevenção de: desordens degenerativas, infecções micóticas, infecções virais, doenças parasíticas, desordens dermatológicas, ou desordens nefrológicas.

13. Utilização de um composto de fórmula geral (Ic) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, como insecticida ou em aplicações agrícolas.

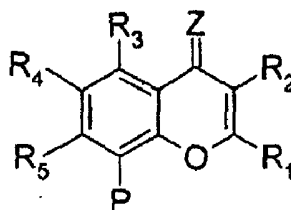
14. Composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto de fórmula geral (Ic) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, e um transportador farmacêuticamente aceitável.

15. Composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto de fórmula geral (Ic) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, e pelo menos ainda um composto farmacêuticamente activo, junto com um transportador farmacêuticamente aceitável.

16. Utilização de um composto de fórmula geral (Ic) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, para o fabrico de um medicamento para o tratamento ou prevenção de desordens associadas a proliferação excessiva de células, medicamento esse que é administrado quer sequencialmente, quer simultaneamente com pelo menos um outro composto farmacêuticamente activo.

17. Processo para a preparação de um composto de fórmula geral (Ic), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, processo esse que compreende:

(a) fazer reagir benzopirano de fórmula (II):



II

onde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e Z possuem o mesmo significado definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, e P é um grupo funcional, com um composto de fórmula (III),



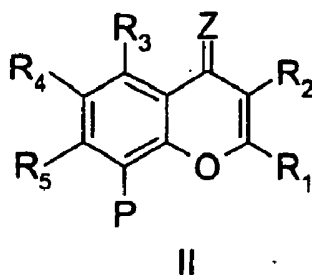
onde A está substituído por R_6 e R_7 , e A , R_6 e R_7 têm o mesmo significado anteriormente definido, exceptuando o facto de A não ser um anel de 5 membros de estrutura geral (ii) e (v) anteriores, onde X_1 é um átomo de azoto, Q é um grupo funcional ligado a um átomo de carbono saturado ou insaturado no anel A ,

i) onde Q está ligado a um átomo de carbono insaturado, efectuando a reacção na presença de um catalisador metálico, uma base orgânica ou inorgânica e um solvente orgânico ou inorgânico, onde se forma um acoplamento carbono-carbono entre os respectivos átomos de carbono aos quais P e Q se encontram ligados, seguida de tratamento com um agente redutor para reduzir qualquer ligação dupla entre membros nas posições 1 e 2 ou 1 e 5 do anel de cinco membros A , para formar um composto de fórmula (Ic), e

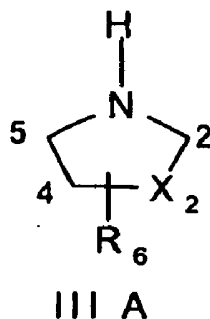
ii) onde Q está ligado a um átomo de carbono saturado, efectuando a reacção na presença de um ligando ou catalisador adequado e um grupo rejeitado, onde se forma um acoplamento carbono-carbono entre os respectivos átomos de carbono aos quais P e Q se encontram ligados, para formar um composto de fórmula (Ic), e

se adequado, convertendo o composto resultante num sal farmacologicamente aceitável; ou

(b) fazer reagir uma benzopiranona de fórmula (II):

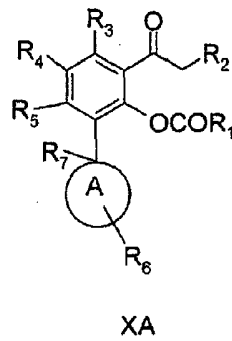


onde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e Z possuem o mesmo significado definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, e P é um grupo funcional, com um composto de fórmula (IIIA),

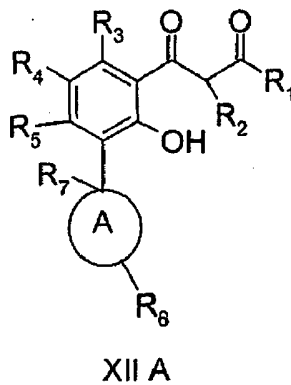


onde X_2 e R_6 têm o mesmo significado anteriormente definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, na presença de um catalisador metálico, uma base orgânica ou inorgânica e um solvente orgânico ou inorgânico, para formar um acoplamento azoto-carbono entre o carbono do composto de fórmula (II) ao qual P se encontra ligado e o azoto do composto de fórmula (IIIA) e, se adequado, convertendo o composto resultante de fórmula (Ic) num sal farmacologicamente aceitável.

18. Processo para a preparação de um composto de fórmula geral (Ic), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, onde Z é um átomo de oxigénio, R_7 é hidrogénio, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , e A são como está definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, processo esse que compreende fazer reagir um composto de fórmula (XA):

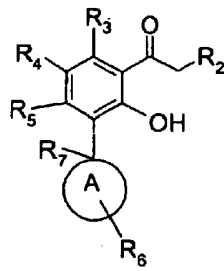


onde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 e A são conforme foi anteriormente definido, com uma base orgânica ou inorgânica, adicionando subseqüentemente à mistura reaccional um ácido capaz de provocar a ciclização, depois adicionar uma base orgânica ou inorgânica e, se adequado, converter o composto de fórmula (Ic) num sal farmacêuticamente aceitável, ou fazer reagir um composto de fórmula (XIIA);



onde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 e A são conforme foi anteriormente definido, com um ácido capaz de provocar a ciclização, seguido de adição uma base orgânica ou inorgânica, à mistura reaccional e, se adequado, converter o composto de fórmula (Ic) num sal farmacêuticamente aceitável.

19. Processo de acordo com a reivindicação 18, onde é obtido o composto de fórmula (XIIA), fazendo reagir um composto de fórmula (XIA),

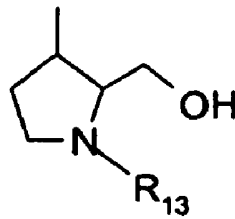


XIA

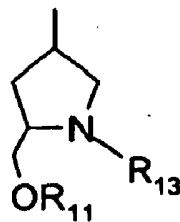
onde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 e A são conforme foi anteriormente definido, com um éter de ácido carboxílico, um halogeneto de ácido, ou um éster activado na presença de uma base orgânica ou inorgânica num solvente orgânico ou inorgânico.

20. Processo de acordo com a reivindicação 18 ou com a reivindicação 19, onde A é seleccionado de:

(a)

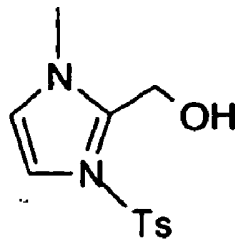


(b)



e

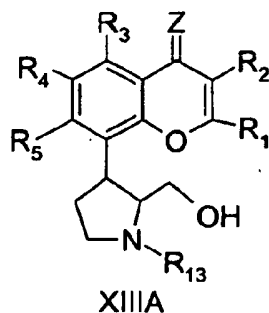
(c)



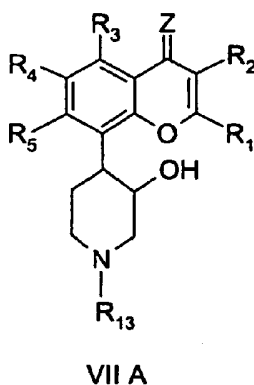
onde R_{11} e R_{13} são como foi definido.

21. Processo de acordo com a reivindicação 20, onde R_{11} é hidrogénio e/ou R_{13} é metilo.

22. Processo para a preparação de um composto de fórmula (XIIIA) ou um seu sal farmacologicamente aceitável:

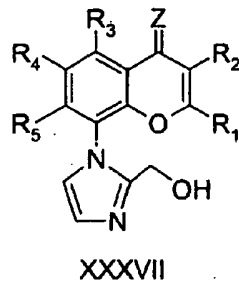


onde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_{13} , e Z são como está definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, compreendendo um composto de fórmula (VIIA)

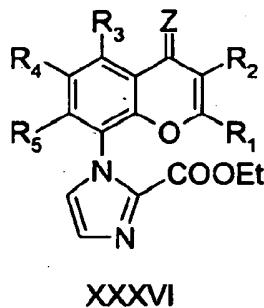


onde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_{13} , e Z são como está definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, com um reagente adequado para provocar a substituição do grupo $-OH$ do anel de piperidina por um grupo rejeitado, na presença de uma base orgânica ou inorgânica, seguido de adição de uma base orgânica adequada na presença de um solvente orgânico adequado para efectuar a contracção do anel de piperidina e, se adequado, converter o composto resultante de fórmula (XIIIA) num sal farmacologicamente aceitável.

23. Processo para a preparação de um composto de fórmula (XXXVII) ou um seu sal farmacologicamente aceitável:

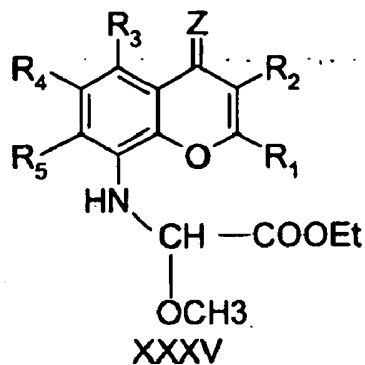


onde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , e Z são como está definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, processo esse que compreende fazer reagir um composto de fórmula (XXXVI):



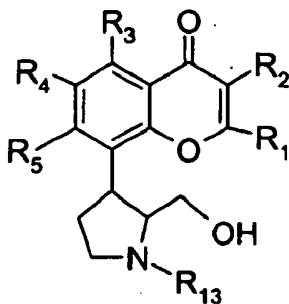
onde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , e Z são como está definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, com um agente redutor capaz de converter o grupo éster $-C(O)OEt$ do anel de imidazolilo no grupo $-CH_2OH$ e, se adequado, converter o composto resultante de fórmula (XXXVII) num sal farmacologicamente aceitável.

24. Processo de acordo com a reivindicação 23, onde o composto de fórmula (XXXVI) é preparado fazendo reagir um composto de fórmula (XXXV):



onde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , e Z são como está definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, com uma isocianida na presença de uma base inorgânica num solvente orgânico.

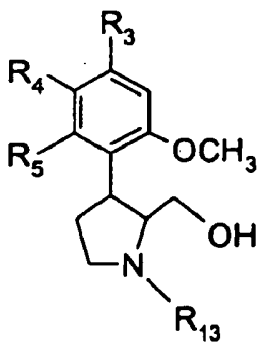
25. Processo para a preparação de um composto de fórmula geral (XIII):



XIII

onde

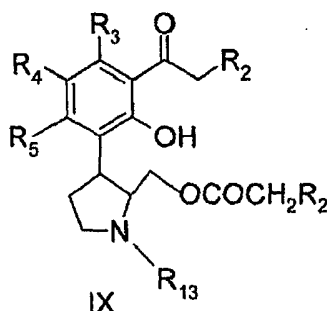
R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , e R_{13} são como está definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, que compreende fazer reagir um composto racémico de fórmula (VIII):



VIII

onde R_3 , R_4 , R_5 , e R_{13} são como está definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, com um auxiliar quiral na presença de um solvente para formar um sal diastereoisomérico do composto de fórmula (VIII), separar por cristalização o sal diastereoisomérico pretendido e tratar subsequentemente com uma base para obter o enantiómero desejado do composto de fórmula (VIII), tratar o composto de fórmula (VIII) com um agente de acilação ou uma forma activada de um ácido na presença de um catalisador ácido de Lewis para obter o

composto acilado de fórmula (IX):



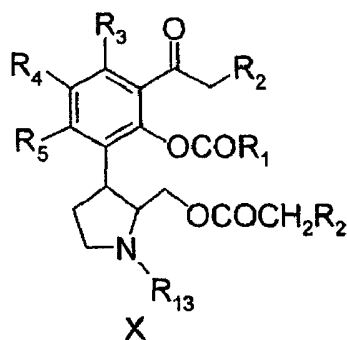
onde R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , e R_{13} são como está definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, tratar o composto de fórmula (IX) com um de:

(a) um cloreto de ácido do tipo R_1COCl , um anidrido do tipo $(R_1CO)_2O$ ou um éster do tipo R_1COOCH_3 , onde R_1 é como foi definido,

(b) um ácido do tipo R_1COOH , onde R_1 é como foi definido, e um oxicloreto de fósforo, na presença de um depurador ácido para obter um cloreto de ácido *in situ* em condições neutras, ou

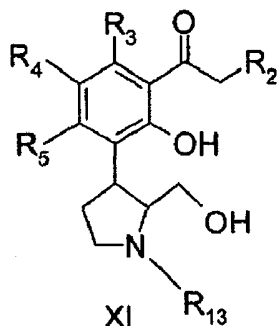
(c) uma combinação de R_1COOH , onde R_1 é como foi definido, e ácido polifosfórico,

para formar o composto de fórmula (X)

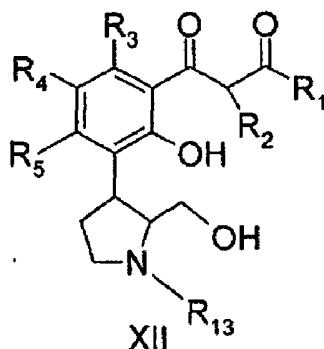


onde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , e R_{13} são como está definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, tratando o composto de fórmula (X) com uma base, seguido de tratamento com um ácido forte capaz de provocar a ciclização, e subsequentemente com uma base moderada para formar o composto objecto de fórmula (XIII) e, opcionalmente, converter o composto sujeito num sal farmacologicamente aceitável;

em alternativa, submeter o composto de fórmula (IX) anterior a hidrólise do éster, tratando-o com uma base em etanol ou metanol aquoso para formar um composto de fórmula (XI),



onde R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , e R_{13} são como está definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, tratar o composto de fórmula (XI) com um éster de ácido carboxílico, um cloreto de ácido ou um éster activado, na presença de uma base num solvente para formar um composto de fórmula (XII),

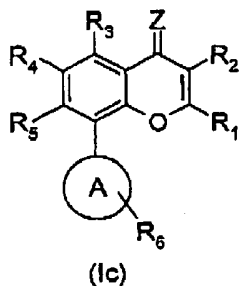


onde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , e R_{13} são como está definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, e tratar o composto de fórmula (XII) com um ácido forte capaz de provocar a ciclização, e subsequentemente tratar o mesmo com uma base moderada para formar o composto objecto de fórmula (XIII) e, opcionalmente, converter o composto sujeito num sal farmacologicamente aceitável.

Lisboa, 2008-09-23

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula geral (Ic), uma sua forma tautomérica, estereoisómero, isómero óptico, sal farmaceuticamente aceitável, solvato farmaceuticamente aceitável ou um seu polimorfo



onde:

R_1 é arilo, não substituído ou substituído por pelo menos um substituinte seleccionado de: halogéneo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , alcenilo C_2-C_6 , alcinilo C_3-C_6 , alcanóilo C_2-C_4 , nitro, NR_9R_{10} , SR_{11} , trifluorometilo, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo C_1-C_4 , e alquilenohidroxilo C_1-C_4 ; heterociclo saturado, parcialmente insaturado ou aromático, possuindo 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos iguais ou diferentes seleccionados de: azoto, oxigénio, enxofre e fósforo, onde o heterociclo é não substituído ou substituído por pelo menos um substituinte seleccionado de: halogéneo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , alcenilo C_2-C_6 , alcinilo C_3-C_6 , alcanóilo C_2-C_4 , nitro, NR_9R_{10} , SR_{11} , trifluorometilo, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo C_1-C_4 , e alquilenohidroxilo C_1-C_4 ; ou NR_9R_{10} ;

R_2 é hidrogénio; alquilo C_1-C_6 ; arilo, não substituído ou substituído por pelo menos um substituinte seleccionado de: halogéneo, alquilo C_1-C_4 ; alcoxi C_1-C_4 ; alcenilo C_2-C_6 , alcinilo C_3-C_6 , alcanóilo C_2-C_4 , nitro, NR_9R_{10} , SR_{11} , trifluorometilo, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo C_1-C_4 , e alquilenohidroxilo C_1-C_4 ; heterociclo saturado, parcialmente insaturado ou aromático, possuindo 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos iguais ou diferentes seleccionados de: azoto, oxigénio, enxofre e fósforo, e que é não substituído ou substituído por pelo menos um substituinte seleccionado de: halogéneo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , alcenilo C_2-C_6 ,

alcinilo C₃-C₆, alcanóilo C₂-C₄, nitro, NR₉R₁₀, SR₁₁, trifluorometilo, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo C₁-C₄, e alquilenohidroxilo C₁-C₄; OR₁₁; halogéneo; ciano; nitro; NR₉R₁₀; ou SR₁₁;

R₃, R₄ e R₅ são cada um independentemente seleccionados de: hidrogénio; alquilo C₁-C₆; halogéneo; OR₁₁; arilalcoxi C₁-C₄; alquilcarboniloxi C₁-C₄; alcoxicarboniloxi C₁-C₄; arilcarboniloxi; carboxi; ciano; nitro; NR₉R₁₀; SR₁₁; arilalquiltio C₁-C₄; SO₂-alquilo C₁-C₄; SO₂-arilo; SO₂NR₉R₁₀; arilo; e heterociclo saturado, parcialmente insaturado ou aromático, possuindo 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos idênticos ou diferentes seleccionados de azoto, oxigénio, enxofre e fósforo;

R₆ é alquilenohidroxilo (C₁-C₄)OR₁₁;

R₈ é hidrogénio; alquilo C₁-C₄; arilo; carboxamida; sulfonamida; NR₉R₁₀; ou OR₁₁;

R₉ e R₁₀ são, cada um, independentemente seleccionados de: hidrogénio; alquilo C₁-C₆; arilo; alcanóilo C₁-C₄; heterociclo; que contém 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos seleccionados de: azoto, oxigénio, enxofre e fósforo; alcoxicarbonilo C₁-C₄; alquilcarbonilo C₁-C₄; arilcarbonilo; heterociclocarbonilo; onde o heterociclo contém 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos seleccionados de: azoto, oxigénio, enxofre e fósforo; carboxamida; e sulfonamida; onde o arilo e heterociclo são não substituídos ou substituídos por pelo menos um substituinte seleccionado de: halogéneo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcenilo C₂-C₆, alcinilo C₃-C₆, alcanóilo C₂-C₄, nitro, NR₉R₁₀, SR₁₁, trifluorometilo, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo C₁-C₄ e alquilenohidroxilo C₁-C₄; ou

R₉ e R₁₀, junto com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um anel heterocíclico que pode ter pelo menos um heteroátomo, ainda, seleccionado de: azoto, oxigénio e enxofre e que é saturado, parcialmente insaturado ou aromático, sendo o anel heterocíclico não substituído ou substituído por pelo menos um substituinte seleccionado de: halogéneo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcenilo C₂-C₆, alcinilo C₃-C₆, alcanóilo C₂-C₄, nitro, NR₉R₁₀, SR₁₁, trifluorometilo, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo C₁-C₄ e alquilenohidroxilo C₁-C₄;

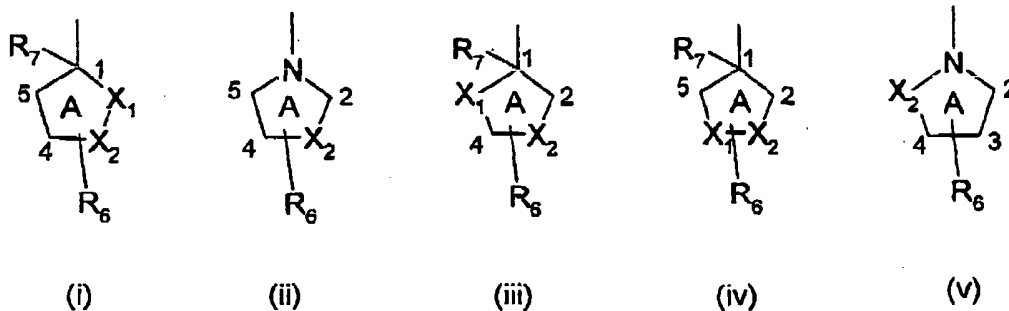
R₁₁ é hidrogénio; alquilo C₁-C₆; alcanóilo C₁-C₄; arilo, não substituído ou substituído por pelo menos um substituinte seleccionado de: halogéneo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,

alcenilo C₂-C₆, alcinilo C₃-C₆, alcanóilo C₂-C₄, nitro, NR₉R₁₀, SR₁₁, trifluorometilo, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo C₁-C₄ e alquilenohidroxilo C₁-C₄; ou alcoxicarbonilo C₁-C₄;

Z é um átomo de oxigénio; um átomo de enxofre; ou NR₈;

A é um anel de 5 membros; onde:

o anel de 5 membros é saturado ou insaturado e é representado por qualquer uma das estruturas gerais (i) a (v);



onde X₁ e X₂ são, cada um, independentemente seleccionados de: um átomo de carbono e um heteroátomo seleccionado de: um átomo de oxigénio, um átomo de enxofre, S(O)_p, e um átomo de azoto, desde que nas estruturas (i), (iii) e (iv) pelo menos um de X₁ e X₂ seja um heteroátomo, e quando o heteroátomo for um átomo de azoto, este seja pelo menos monossustituído por R₁₃, onde R₁₃ é seleccionado de: hidrogénio; alquilo C₁-C₆, não substituído ou substituído por pelo menos um substituinte seleccionado de: halogéneo, hidroxilo, carboxilo, alcoxi C₁-C₄, amino, nitro, alquiltio C₁-C₄, sulfidrilo e sulfonilo; alcenilo C₂-C₆, não substituído ou substituído por pelo menos um substituinte seleccionado de: halogéneo, hidroxilo, carboxilo, alcoxi C₁-C₄, amino, nitro, alquiltio C₁-C₄, sulfidrilo e sulfonilo; arilo, não substituído ou substituído por pelo menos um substituinte seleccionado de: halogéneo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcenilo C₂-C₆, alcinilo C₃-C₆, alcanóilo C₂-C₄, nitro, NR₉R₁₀, SR₁₁, trifluorometilo, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo C₁-C₄ e alquilenohidroxilo C₁-C₄; hidroxilo; alcoxi C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄; ciano; -SO₂R₁₀; e -CO-(CH₂)_m-R₁₄;

R₆ é um substituinte como anteriormente foi definido em pelo menos um átomo de carbono do membro de anel;

R_7 é hidrogénio, alquilo C_1-C_4 , alquilcarbonilo C_1-C_4 ou arilcarbonilo;

R_{14} é hidrogénio; alquilo C_1-C_4 ; hidroxilo; NR_9R_{10} ; halogéneo; $-SH$; $-S$ -alquilo C_1-C_4 ; $-S$ -arilo; arilo; onde o arilo é não substituído ou substituído por pelo menos um substituinte seleccionado de: halogéneo, alquilo C_1-C_4 , alcóxido C_1-C_4 , alcenilo C_2-C_6 , alcinilo C_3-C_6 , alcanóilo C_2-C_4 , nitro, NR_9R_{10} , SR_{11} , trifluorometilo, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo C_1-C_4 e alquilenohidroxilo C_1-C_4 ; um heterociclo contendo 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos seleccionados de: azoto, oxigénio, enxofre e fósforo, sendo o heterociclo não substituído ou substituído por pelo menos um substituinte seleccionado de: halogéneo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , alcenilo C_2-C_6 , alcinilo C_3-C_6 , alcanóilo C_2-C_4 , nitro, NR_9R_{10} , SR_{11} , trifluorometilo, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo C_1-C_4 , e alquilenohidroxilo C_1-C_4 ;

p é um inteiro de 1 ou 2; e

m é um inteiro de 0 a 6.

2. Composto de fórmula (1c) de acordo com o referido na reivindicação 1, onde:

R_1 é fenilo, que é não substituído ou substituído por 1, 2 ou 3 substituintes idênticos ou diferentes seleccionados de: halogéneo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , nitro, NR_9R_{10} , SR_{11} , trifluorometilo, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo C_1-C_4 e alquilenohidroxilo C_1-C_4 ou é um heterociclo, que é um anel saturado, parcialmente insaturado ou aromático, contendo 5 ou 6 átomos de anel dos quais 1, 2 ou 3 são heteroátomos idênticos ou diferentes seleccionados de: azoto, oxigénio, enxofre, e fósforo, e onde o heterociclo é não substituído ou substituído por 1, 2 ou 3 substituintes idênticos ou diferentes seleccionados de: halogéneo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , nitro, NR_9R_{10} , SR_{11} , trifluorometilo, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo C_1-C_4 e alquilenohidroxilo C_1-C_4 ;

R_2 é hidrogénio; alquilo C_1-C_6 ; fenilo, que é não substituído ou substituído por 1, 2 ou 3 substituintes idênticos ou diferentes seleccionados de: halogéneo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , nitro, NR_9R_{10} , SR_{11} , trifluorometilo, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo C_1-C_4 e alquilenohidroxilo C_1-C_4 ; OR_{11} ; halogéneo; ciano; nitro; NR_9R_{10} ou SR_{11} ;

R_3 , R_4 e R_5 são, cada um, seleccionados independentemente,

de: hidrogénio, alquilo C₁-C₄, halogéneo, OR₁₁, alquil-carboniloxi C₁-C₄, NR₉R₁₀, SO₂NR₉R₁₀, carboxilo, ciano e nitro;

Z é um átomo de oxigénio ou de enxofre;

A é um anel de 5 membros; onde:

- no anel saturado ou insaturado de 5 membros, representado por qualquer uma das estruturas gerais (i) a (v) de acordo com a reivindicação 1, X₁ e X₂ são, cada um, independentemente seleccionados de: um átomo de carbono e um heteroátomo seleccionado de: oxigénio, enxofre, e azoto, desde que nas estruturas (i), (iii) e (iv) pelo menos um de X₁ e X₂ seja um heteroátomo, e quando o heteroátomo for um átomo de azoto, este seja pelo menos monossustituído por R₁₃, onde R₁₃ é seleccionado de: hidrogénio; alquilo C₁-C₆ não substituído; ou alquilo C₁-C₆ substituído por halogéneo, hidroxilo ou carboxilo; alcenilo C₂-C₆; hidroxilo; alcoxi C₁-C₆; alquilcarbonilo C₁-C₄, toluenossulfonilo; ciano; SO₂R₁₀; -CO(CH₂)_mR₁₄; e fenilo, que é não substituído ou substituído por pelo menos um substituinte seleccionado de: halogéneo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, nitro, NR₉R₁₀; SR₁₁; trifluorometilo, hidroxilo, ciano, carboxi, alcóxicarbonilo C₁-C₄ e alquilenohidroxilo C₁-C₄; e R₇ é hidrogénio;

R₉ e R₁₀ são, cada um, independentemente seleccionados de: hidrogénio, alquilo C₁-C₄, alcanoílo C₁-C₄, alcóxicarbonilo C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄, carboxamida e sulfonamida, ou

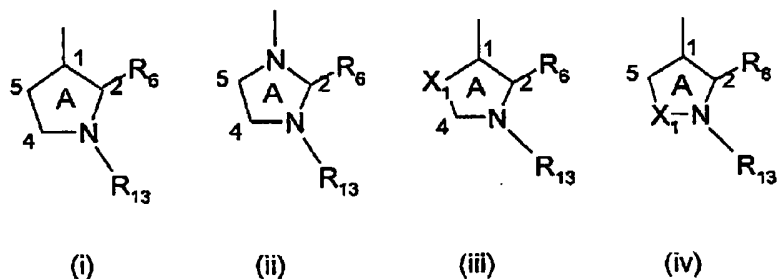
R₉ e R₁₀, junto com o átomo de azoto ao qual estes se encontram ligados, formam um anel heterocíclico de 3, 4, 5 ou 6 membros que pode possuir pelo menos um heteroátomo ainda seleccionado de: azoto, oxigénio e enxofre, anel esse que é saturado, parcialmente insaturado ou aromático, e não substituído ou substituído por pelo menos um substituinte seleccionado de: halogéneo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcenilo C₂-C₆, alcinilo C₃-C₆, alcanoílo C₂-C₄, nitro, NR₉R₁₀, SR₁₁, trifluorometilo, hidroxilo, ciano, carboxi, alcóxicarbonilo C₁-C₄ e alquilenohidroxilo C₁-C₄;

R₁₁ é hidrogénio, alquilo C₁-C₄, alcanoílo C₁-C₄, ou alcóxicarbonilo C₁-C₄; e

R₁₄ é hidrogénio, alquilo C₁-C₄, hidroxilo, -NR₉R₁₀, halogéneo, -SH, ou -S-alquilo C₁-C₄.

3. Composto de fórmula (Ic) de acordo com o referido na reivindicação 1 ou na reivindicação 2, onde A é um anel de 5

membros, saturado ou insaturado, representado por qualquer uma das estruturas gerais (i) a (iv):



onde X_1 é um átomo de carbono ou um heteroátomo seleccionado de: oxigénio, enxofre, e azoto, excepto na estrutura (iv) onde X_1 é um átomo de carbono ou um átomo de azoto; e R_6 e R_{13} são conforme foram definidos.

4. Composto de fórmula (Ic) de acordo com o referido em qualquer uma das reivindicações anteriores, onde R_1 é fenilo, que é não substituído ou substituído por 1, 2 ou 3 substituintes idênticos ou diferentes seleccionados de: halogéneo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , nitro, NR_9R_{10} , SR_{11} , trifluorometilo, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo C_1-C_4 e alquilenohidroxilo C_1-C_4 , ou um heterociclo, que é um anel saturado, parcialmente insaturado ou aromático, contendo 6 átomos de anel dos quais 1, 2 ou 3 são heteroátomos idênticos ou diferentes seleccionados de: azoto, oxigénio e enxofre, e onde o heterociclo é não substituído ou substituído por 1, 2 ou 3 substituintes idênticos ou diferentes seleccionados de: halogéneo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , nitro, NR_9R_{10} , SR_{11} , trifluorometilo, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo C_1-C_4 e alquilenohidroxilo C_1-C_4 ;

R_2 e R_4 são hidrogénio; e

R_3 e R_5 são, cada um, independentemente seleccionados de: hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 e alquilcarboniloxi C_1-C_4 .

5. Composto de fórmula (Ic) de acordo com o referido em qualquer uma das reivindicações anteriores, onde R_1 é fenilo ou piridinilo, substituído por 1, 2 ou 3 substituintes idênticos ou diferentes seleccionados de: halogéneo e nitro, R_2 e R_4 são hidrogénio, R_3 e R_5 são hidroxilo, A é um anel de 5 membros saturado representado por qualquer uma das estruturas gerais (i) a (v), onde X_1 , X_2 , R_6 e R_{13} são conforme foi definido.

6. Composto de acordo com a reivindicação 5, onde X_1 é carbono, X_2 é azoto, R_6 é alquilenohidroxilo C_1-C_4 , R_{13} é alquilo C_1-C_4 e Z é um átomo de oxigénio.

7. Composto de fórmula geral (Ic) de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, que é:

(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-fenil)-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(2-Cloro-fenil)-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(2-Cloro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(-)-*trans*-2-(2-Cloro-fenil)-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(-)-*trans*-2-(2-Cloro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(2-Bromo-fenil)-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(2-Bromo-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(4-Bromo-fenil)-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(4-Bromo-fenil)-5-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-7-metoxi-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(4-Bromo-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(3-Cloro-fenil)-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(3-Cloro-fenil)-5-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-7-metoxi-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(3-Cloro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-8-(2-Hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-2-(2-iodo-fenil)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-5,7-Di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-2-(2-iodofenil)-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(2-Fluoro-fenil)-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(2-Fluoro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;

(+) -*trans*-2-(3-Fluoro-fenil)-5,7-dimetoxi-8-(2-hidroxi metil-1-metilpirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;

(+) -*trans*-2-(3-Fluoro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi metil-1-metilpirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;

(+) -*trans*-2-(2,6-Difluoro-fenil)-8-(2-hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;

(+) -*trans*-2-(2,6-Difluoro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi metil-1-metilpirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;

(+/-) -*trans*-4-[8-(2-Hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-2-il]-benzonitrilo;

(+/-) -*trans*-4-[5,7-Di-hidroxi-8-(2-hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]-benzonitrilo;

(+) -*trans*-4-{8-[-2-Hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il]-5,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-2-il}-benzonitrilo;

(+) -*trans*-4-{5,7-Di-hidroxi-8-[2-hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il]-4-oxo-4H-cromen-2-il}-benzonitrilo;

(+/-) -*trans*-8-(2-Hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-2-(4-trifluorometil-fenil)-cromen-4-ona;

(+/-) -*trans*-5,7-Di-hidroxi-8-(2-hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-2-(4-trifluorometil-fenil)-cromen-4-ona;

(+) -*trans*-8-(2-Hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-2-(4-trifluorometil-fenil)-cromen-4-ona;

(+) -*trans*-5,7-Di-hidroxi-8-(2-hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-2-(4-trifluorometil-fenil)-cromen-4-ona;

(-) -*trans*-8-(2-Hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-2-(4-trifluorometil-fenil)-cromen-4-ona;

(-) -*trans*-5,7-Di-hidroxi-8-(2-hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-2-(4-trifluorometil-fenil)-cromen-4-ona;

(+) -*trans*-8-(2-Hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-2-fenil-cromen-4-ona;

(+) -*trans*-5,7-Di-hidroxi-8-(2-hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-2-fenil-cromen-4-ona;

(+) -*trans*-8-(2-Hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-2-tiofen-2-il-cromen-4-ona;

(+) -*trans*-5,7-Di-hidroxi-8-[-2-hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il]-2-tiofen-2-il-cromen-4-ona;

(+) -*trans*-4-[5,7-Di-hidroxi-8-(2-Hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]-3-metil-benzonitrilo;

(+) -*trans*-4-[8-(2-Hidroxi metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-2-il]-3-metil-benzonitrilo;

(+/-) -*trans*-2-[2-Bromo-5-metoxi-fenil)-8-(2-hidroxi metil-1-metilpirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;

(+/-)-*trans*-2-(2-Bromo-5-metoxi-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-[2-Bromo-5-metoxi-fenil]-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(2-Bromo-5-metoxi-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(2-Bromo-5-hidroxi-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(2-Bromo-5-hidroxi-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-[(3,5-Bis-trifluorometil)-fenil]-8-[2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il]-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-[(3,5-Bis-trifluorometil)-fenil]-5,7-di-hidroxi-8-[2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il]-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(2-Cloro-5-metil-fenil)-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(2-Cloro-5-metil-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-[2-Bromo-5-nitro-fenil]-8-[2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il]-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-[2-Bromo-5-nitro-fenil]-8-[2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il]-5,7-di-hidroxi-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-piridin-3-il)-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-piridin-3-il)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-[2-Bromo-5-nitrofenil]-8-[2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il]-5,7-di-hidroxi-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(2-Cloro-piridin-3-il)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-8-(2-Hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-2-(4-nitrofenil)-4H-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-5,7-Di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-2-(4-nitrofenil)-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(4-Aminofenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-8-(2-Hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-2-(2-metoxi-fenil)-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-5,7-Di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-2-(2-hidroxi-fenil)-cromen-4-ona;

(+)-*trans*-3-Cloro-4-[8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-2-il]-benzonitrilo;
(+)-*trans*-3-Cloro-4-[5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]-benzonitrilo;
(+)-*trans*-2-(4-Bromo-2-cloro-fenil)-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+)-*trans*-2-(4-Bromo-2-cloro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-5-dimetilamino-fenil)-8-(2-hidroxi-metil-1-metilpirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-5-metilamino-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-4-metoxi-fenil)-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-4-hidroxi-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-[2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il]-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-5-fluoro-fenil)-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-5-fluoro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-5-metoxi-fenil)-8-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-5-hidroxi-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-5-metoxi-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-8-(2-Azidometil-1-metil-pirrolidin-3-il)-2-(2-cloro-fenil)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-8-(2-Aminometil-1-metil-pirrolidin-3-il)-2-(2-cloro-fenil)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-8-(2-Aminometil-1-metil-pirrolidin-3-il)-2-(2-cloro-fenil)-5,7-di-hidroxi-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-3-{2-(2-Cloro-fenil)-5,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-8-il}-1-metil-pirrolidin-2-il}-acetonitrilo;
(+/-)-*trans*-{3-[2-(2-Cloro-fenil)-5,7-di-hidroxi-4-oxo-4H-cromen-8-il]-1-metil-pirrolidin-2-il}-acetonitrilo;
(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-fenil)-8-(2-imidazol-1-ilmetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-imidazol-1-ilmetil-1-metilpirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-[2-Cloro-fenil-8-(2-mercaptometil-1-metil-pirrolidin-3-il)]-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;

(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-mercapto-
metil-1-metilpirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
Éster (+/-)-*trans*-3-[2-(2-cloro-fenil)-5,7-dimetoxi-4-oxo-4H-
cromen-8-il]-1-(4-metoxi-fenil)-pirrolidin-2-ilmetílico do
ácido acético;
(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-fenil)-8-[2-hidroximetil-1-(4-metoxi-
fenil)-pirrolidin-3-il]-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-[2-hidroxi-
metil-1-(4-metoxifenil)-pirrolidin-3-il]-cromen-4-ona;
Éster (+/-)-*trans*-3-[2-(2-cloro-fenil)-5,7-dimetoxi-4-oxo-4H-
cromen-8-il]-1-propil-pirrolidin-2-ilmetílico do ácido
acético;
(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-fenil)-8-[2-hidroximetil-1-propil-
pirrolidin-3-il]-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-
hidroximetil-1-propil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-4-nitro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-
hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(2-Bromo-4-nitro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-
hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
Ácido (+/-)-*trans*-3-Cloro-4-[5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-
metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]benzóico;
Ácido (+/-)-*trans*-3-Bromo-4-[5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-
metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]benzóico;
(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-
hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(4-Amino-2-cloro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-
hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(2-Bromo-4-fluoro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-
hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
(+/-)-*trans*-2-(4-Amino-2-bromo-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-
hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
Ácido (+/-)-*trans*-4-Cloro-3-[5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-
metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]benzóico;
Ácido (+/-)-*trans*-4-Bromo-3-[5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-
metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]benzóico;
(+/-)-*trans*-4-Bromo-3-[5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-
metil-pirrolidin-3-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]-N-hidroxi-
benzamida;
(+/-)-*trans*-4-Cloro-3-[5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-
metil-pirrolidin-3-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]-N-hidroxi-
benzamida;

(+/-)-*trans*-3-Cloro-4-[5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]-N-hidroxi-benzamida;

(+/-)-*trans*-3-Bromo-4-[5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]-N-hidroxi-benzamida;

(+/-)-*trans*-2-(2,4-Difluoro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;

(+)-*trans*-2-(2-Cloro-3-fluoro-fenil)-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;

(+)-*trans*-2-(2-Cloro-3-fluoro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;

(+)-*trans*-2-(2-Bromo-3-fluoro-fenil)-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;

(+)-*trans*-2-(2-Bromo-3-fluoro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;

(+)-*trans*-2-(2-Bromo-5-fluoro-fenil)-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;

(+)-*trans*-2-(2-Bromo-5-fluoro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;

(+)-*trans*-2-(2-Cloro-5-iodo-fenil)-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;

(+)-*trans*-2-(2-Cloro-5-iodo-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;

(+)-*trans*-2-(2-Bromo-5-cloro-fenil)-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;

(+)-*trans*-2-(2-Bromo-5-cloro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;

(+/-)-*trans*-2-(2-Cloro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-1-oxi-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;

(+)-*trans*-2-(2-Bromo-4-nitro-fenil)-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;

(+)-*trans*-2-(2-Bromo-4-nitro-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;

(+)-*trans*-2-(4-Amino-2-bromo-fenil)-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;

(+)-*trans*-2-(4-Amino-2-bromo-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;

(+)-*trans*-2-(2-Bromo-4-metoxi-fenil)-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona;

(+)-*trans*-2-(2-Bromo-4-metoxi-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;

(+)-*trans*-2-(2-Bromo-4-hidroxi-fenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona;
Éster (+)-*trans*-8-(2-acetoximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5-hidroxi-2-(4-nitro-fenil)-4-oxo-4H-cromen-7-ílico do ácido acético;
(+)-*trans*-2-(2,4-Dicloro-5-fluoro-fenil)-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona; ou
(+)-*trans*-2-(2,4-Dicloro-5-fluoro-fenil-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona.

8. Utilização de um composto de fórmula geral (Ic) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, para o fabrico de um medicamento para a inibição de quinases dependentes de ciclina.

9. Utilização de um composto de fórmula geral (Ic) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, para o fabrico de um medicamento para o tratamento ou prevenção de desordens proliferativas.

10. Utilização de um composto de fórmula geral (Ic) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, para o fabrico de um medicamento para o tratamento ou prevenção de desordens associadas com a desdiferenciação de uma população de células diferenciadas num mamífero.

11. Utilização de um composto de fórmula geral (Ic) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, para o fabrico de um medicamento para o tratamento ou prevenção de cancro.

12. Utilização de um composto de fórmula geral (Ic) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, para o fabrico de um medicamento para o tratamento ou prevenção de: desordens degenerativas, infecções micóticas, infecções virais, doenças parasíticas, desordens dermatológicas, ou desordens nefrológicas.

13. Utilização de um composto de fórmula geral (Ic) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, como insecticida ou em aplicações agrícolas.

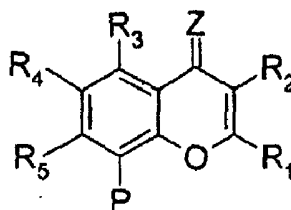
14. Composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto de fórmula geral (Ic) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, e um transportador farmacêuticamente aceitável.

15. Composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto de fórmula geral (Ic) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, e pelo menos ainda um composto farmacêuticamente activo, junto com um transportador farmacêuticamente aceitável.

16. Utilização de um composto de fórmula geral (Ic) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, para o fabrico de um medicamento para o tratamento ou prevenção de desordens associadas a proliferação excessiva de células, medicamento esse que é administrado quer sequencialmente, quer simultaneamente com pelo menos um outro composto farmacêuticamente activo.

17. Processo para a preparação de um composto de fórmula geral (Ic), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, processo esse que compreende:

(a) fazer reagir benzopirano de fórmula (II):



II

onde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e Z possuem o mesmo significado definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, e P é um grupo funcional, com um composto de fórmula (III),



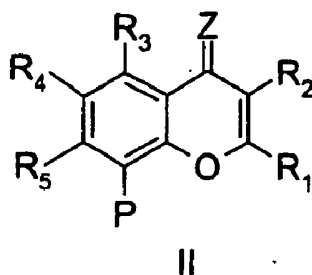
onde A está substituído por R_6 e R_7 , e A , R_6 e R_7 têm o mesmo significado anteriormente definido, exceptuando o facto de A não ser um anel de 5 membros de estrutura geral (ii) e (v) anteriores, onde X_1 é um átomo de azoto, Q é um grupo funcional ligado a um átomo de carbono saturado ou insaturado no anel A ,

i) onde Q está ligado a um átomo de carbono insaturado, efectuando a reacção na presença de um catalisador metálico, uma base orgânica ou inorgânica e um solvente orgânico ou inorgânico, onde se forma um acoplamento carbono-carbono entre os respectivos átomos de carbono aos quais P e Q se encontram ligados, seguida de tratamento com um agente redutor para reduzir qualquer ligação dupla entre membros nas posições 1 e 2 ou 1 e 5 do anel de cinco membros A , para formar um composto de fórmula (Ic), e

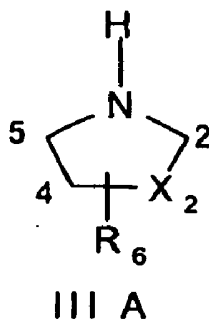
ii) onde Q está ligado a um átomo de carbono saturado, efectuando a reacção na presença de um ligando ou catalisador adequado e um grupo rejeitado, onde se forma um acoplamento carbono-carbono entre os respectivos átomos de carbono aos quais P e Q se encontram ligados, para formar um composto de fórmula (Ic), e

se adequado, convertendo o composto resultante num sal farmacologicamente aceitável; ou

(b) fazer reagir uma benzopiranona de fórmula (II):

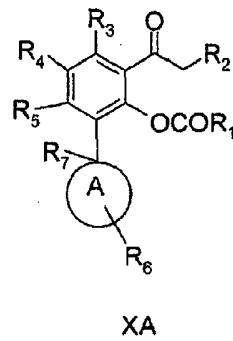


onde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e Z possuem o mesmo significado definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, e P é um grupo funcional, com um composto de fórmula (IIIA),

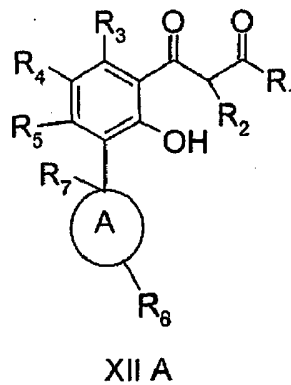


onde X_2 e R_6 têm o mesmo significado anteriormente definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, na presença de um catalisador metálico, uma base orgânica ou inorgânica e um solvente orgânico ou inorgânico, para formar um acoplamento azoto-carbono entre o carbono do composto de fórmula (II) ao qual P se encontra ligado e o azoto do composto de fórmula (IIIA) e, se adequado, convertendo o composto resultante de fórmula (Ic) num sal farmacologicamente aceitável.

18. Processo para a preparação de um composto de fórmula geral (Ic), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, onde Z é um átomo de oxigénio, R_7 é hidrogénio, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , e A são como está definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, processo esse que compreende fazer reagir um composto de fórmula (XA):

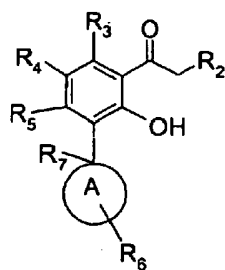


onde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 e A são conforme foi anteriormente definido, com uma base orgânica ou inorgânica, adicionando subseqüentemente à mistura reaccional um ácido capaz de provocar a ciclização, depois adicionar uma base orgânica ou inorgânica e, se adequado, converter o composto de fórmula (Ic) num sal farmacêuticamente aceitável, ou fazer reagir um composto de fórmula (XIIA);



onde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 e A são conforme foi anteriormente definido, com um ácido capaz de provocar a ciclização, seguido de adição uma base orgânica ou inorgânica, à mistura reaccional e, se adequado, converter o composto de fórmula (Ic) num sal farmacêuticamente aceitável.

19. Processo de acordo com a reivindicação 18, onde é obtido o composto de fórmula (XIIA), fazendo reagir um composto de fórmula (XIA),

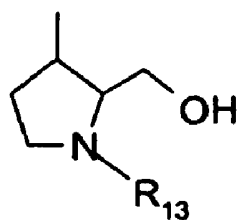


XIA

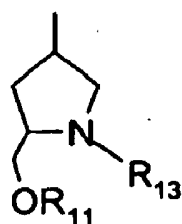
onde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 e A são conforme foi anteriormente definido, com um éter de ácido carboxílico, um halogeneto de ácido, ou um éster activado na presença de uma base orgânica ou inorgânica num solvente orgânico ou inorgânico.

20. Processo de acordo com a reivindicação 18 ou com a reivindicação 19, onde A é seleccionado de:

(a)

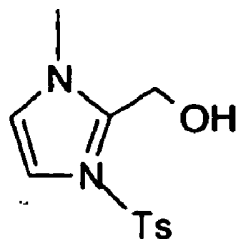


(b)



e

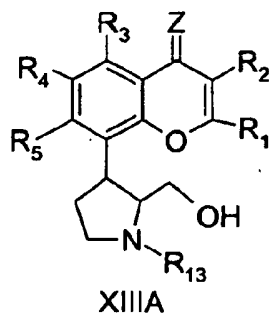
(c)



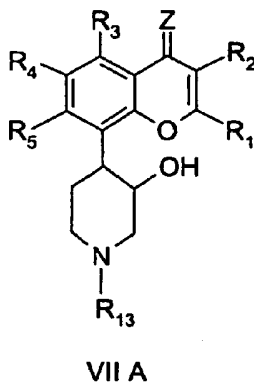
onde R_{11} e R_{13} são como foi definido.

21. Processo de acordo com a reivindicação 20, onde R_{11} é hidrogénio e/ou R_{13} é metilo.

22. Processo para a preparação de um composto de fórmula (XIIIA) ou um seu sal farmacologicamente aceitável:

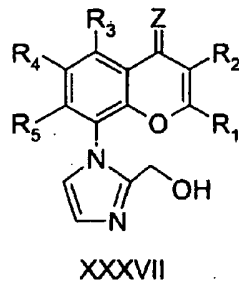


onde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_{13} , e Z são como está definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, compreendendo um composto de fórmula (VIIA)

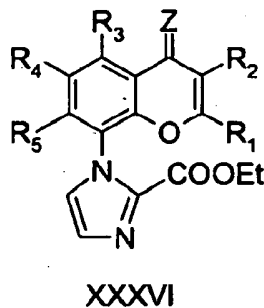


onde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_{13} , e Z são como está definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, com um reagente adequado para provocar a substituição do grupo $-OH$ do anel de piperidina por um grupo rejeitado, na presença de uma base orgânica ou inorgânica, seguido de adição de uma base orgânica adequada na presença de um solvente orgânico adequado para efectuar a contracção do anel de piperidina e, se adequado, converter o composto resultante de fórmula (XIIIA) num sal farmacologicamente aceitável.

23. Processo para a preparação de um composto de fórmula (XXXVII) ou um seu sal farmacologicamente aceitável:

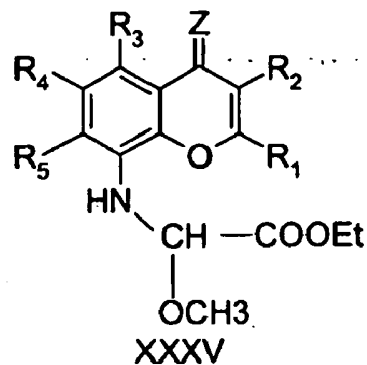


onde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , e Z são como está definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, processo esse que compreende fazer reagir um composto de fórmula (XXXVI):



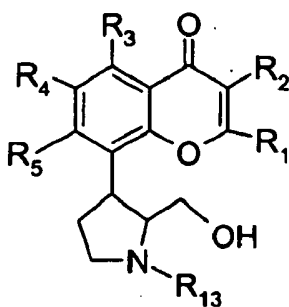
onde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , e Z são como está definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, com um agente redutor capaz de converter o grupo éster $-C(O)OEt$ do anel de imidazolilo no grupo $-CH_2OH$ e, se adequado, converter o composto resultante de fórmula (XXXVII) num sal farmacologicamente aceitável.

24. Processo de acordo com a reivindicação 23, onde o composto de fórmula (XXXVI) é preparado fazendo reagir um composto de fórmula (XXXV):



onde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , e Z são como está definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, com uma isocianida na presença de uma base inorgânica num solvente orgânico.

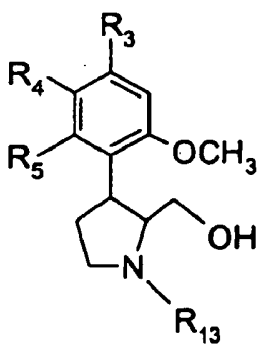
25. Processo para a preparação de um composto de fórmula geral (XIII):



XIII

onde

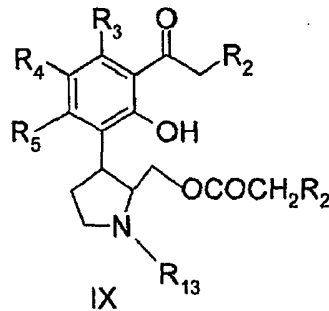
R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , e R_{13} são como está definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, que compreende fazer reagir um composto racémico de fórmula (VIII):



VIII

onde R_3 , R_4 , R_5 , e R_{13} são como está definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, com um auxiliar quiral na presença de um solvente para formar um sal diastereoisomérico do composto de fórmula (VIII), separar por cristalização o sal diastereoisomérico pretendido e tratar subsequentemente com uma base para obter o enantiómero desejado do composto de fórmula (VIII), tratar o composto de fórmula (VIII) com um agente de acilação ou uma forma activada de um ácido na presença de um catalisador ácido de Lewis para obter o

composto acilado de fórmula (IX):



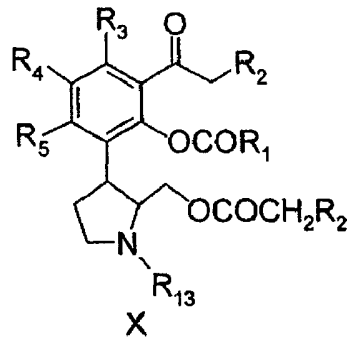
onde R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , e R_{13} são como está definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, tratar o composto de fórmula (IX) com um de:

(a) um cloreto de ácido do tipo $R_1\text{COCl}$, um anidrido do tipo $(R_1\text{CO})_2\text{O}$ ou um éster do tipo $R_1\text{COOCH}_3$, onde R_1 é como foi definido,

(b) um ácido do tipo $R_1\text{COOH}$, onde R_1 é como foi definido, e um oxicloreto de fósforo, na presença de um depurador ácido para obter um cloreto de ácido *in situ* em condições neutras, ou

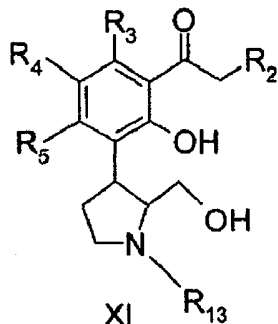
(c) uma combinação de $R_1\text{COOH}$, onde R_1 é como foi definido, e ácido polifosfórico,

para formar o composto de fórmula (X)

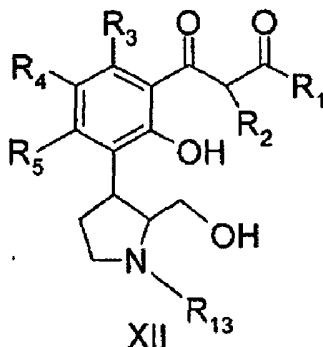


onde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , e R_{13} são como está definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, tratando o composto de fórmula (X) com uma base, seguido de tratamento com um ácido forte capaz de provocar a ciclização, e subsequentemente com uma base moderada para formar o composto objecto de fórmula (XIII) e, opcionalmente, converter o composto sujeito num sal farmacologicamente aceitável;

em alternativa, submeter o composto de fórmula (IX) anterior a hidrólise do éster, tratando-o com uma base em etanol ou metanol aquoso para formar um composto de fórmula (XI),



onde R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , e R_{13} são como está definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, tratar o composto de fórmula (XI) com um éster de ácido carboxílico, um cloreto de ácido ou um éster activado, na presença de uma base num solvente para formar um composto de fórmula (XII),



onde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , e R_{13} são como está definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, e tratar o composto de fórmula (XII) com um ácido forte capaz de provocar a ciclização, e subsequentemente tratar o mesmo com uma base moderada para formar o composto objecto de fórmula (XIII) e, opcionalmente, converter o composto sujeito num sal farmacologicamente aceitável.

Lisboa, 2008-09-23

Figura 1

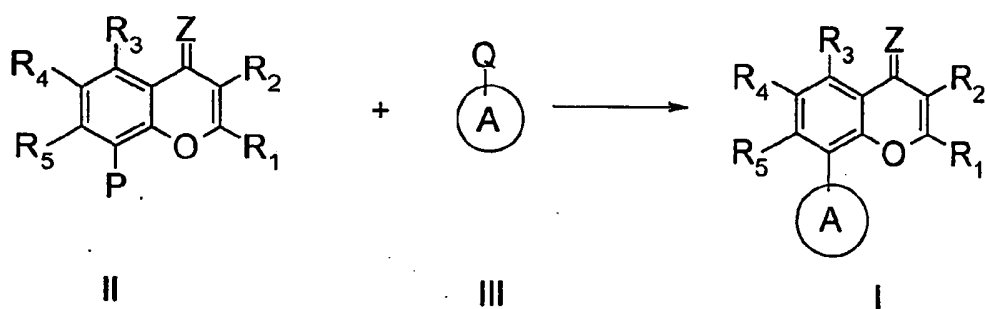


Figura 2

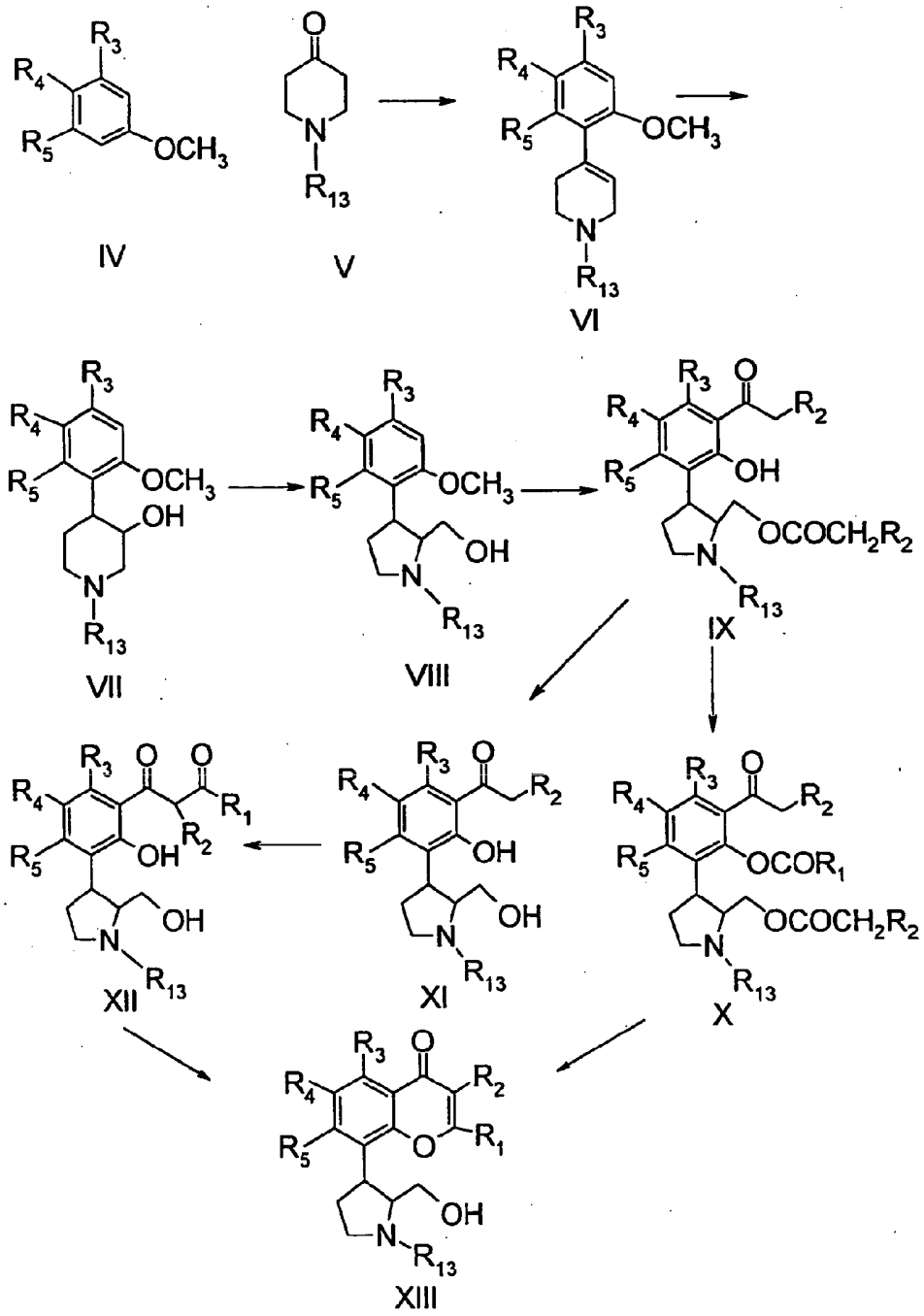


Figura 3

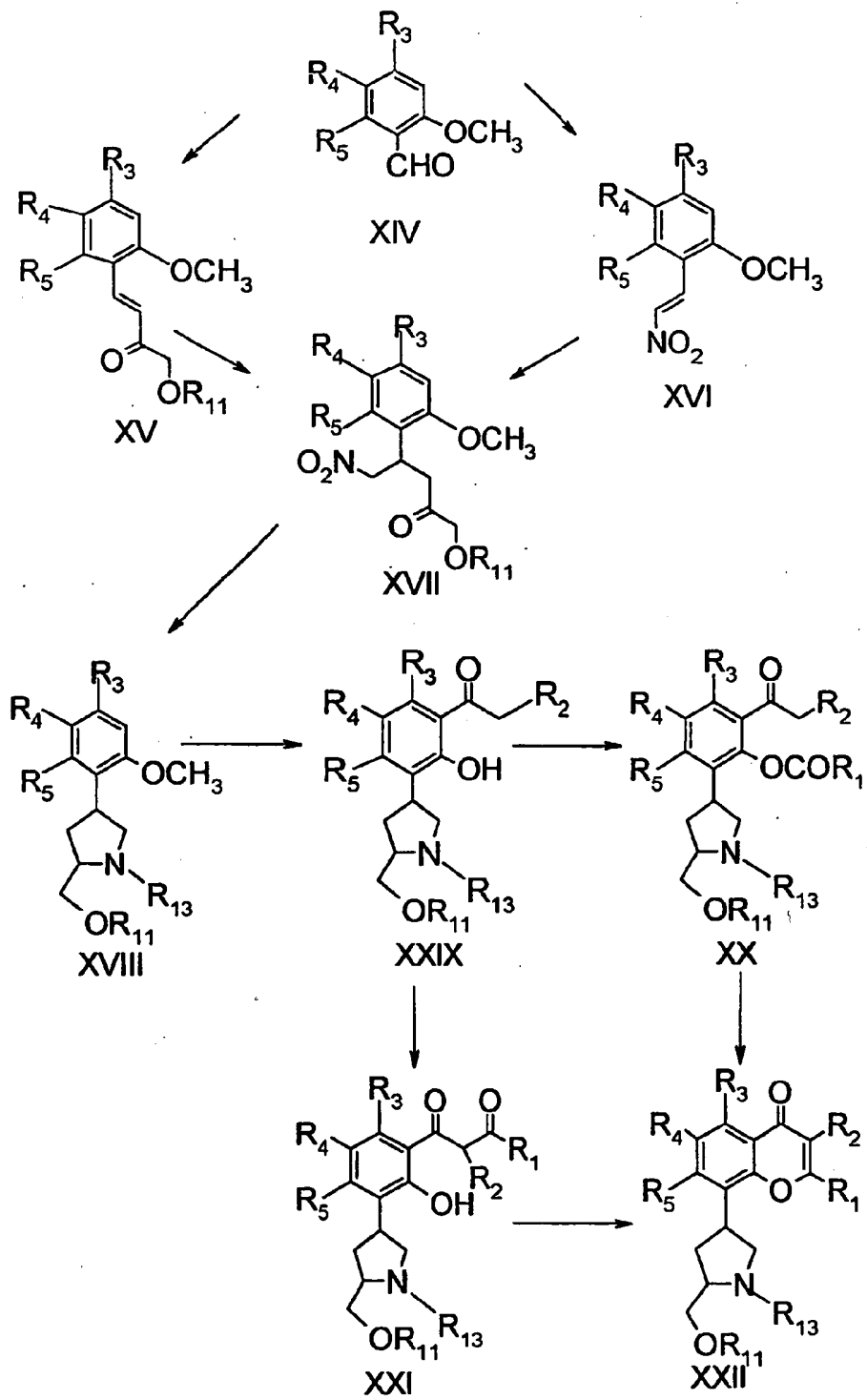


Figura 4

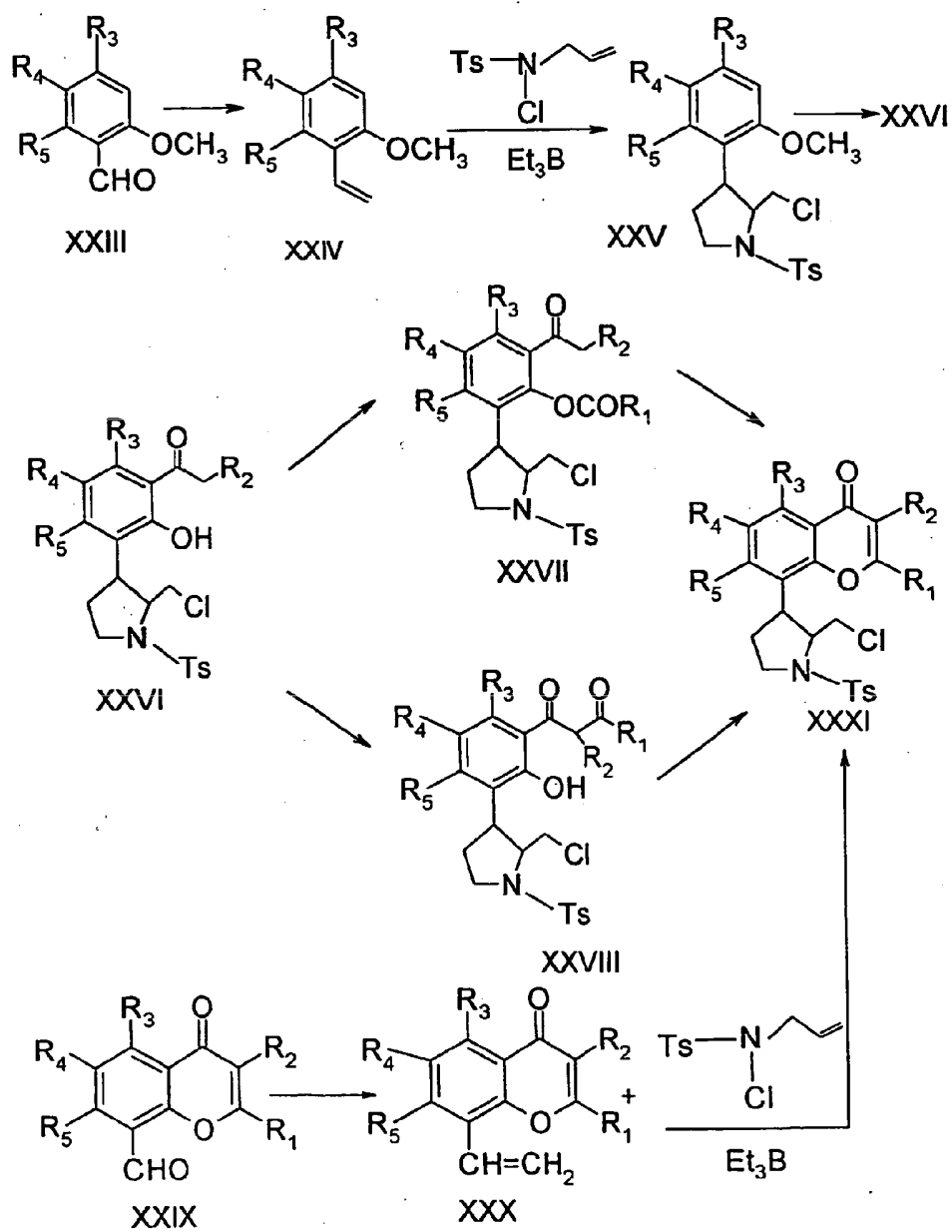


Figura 5

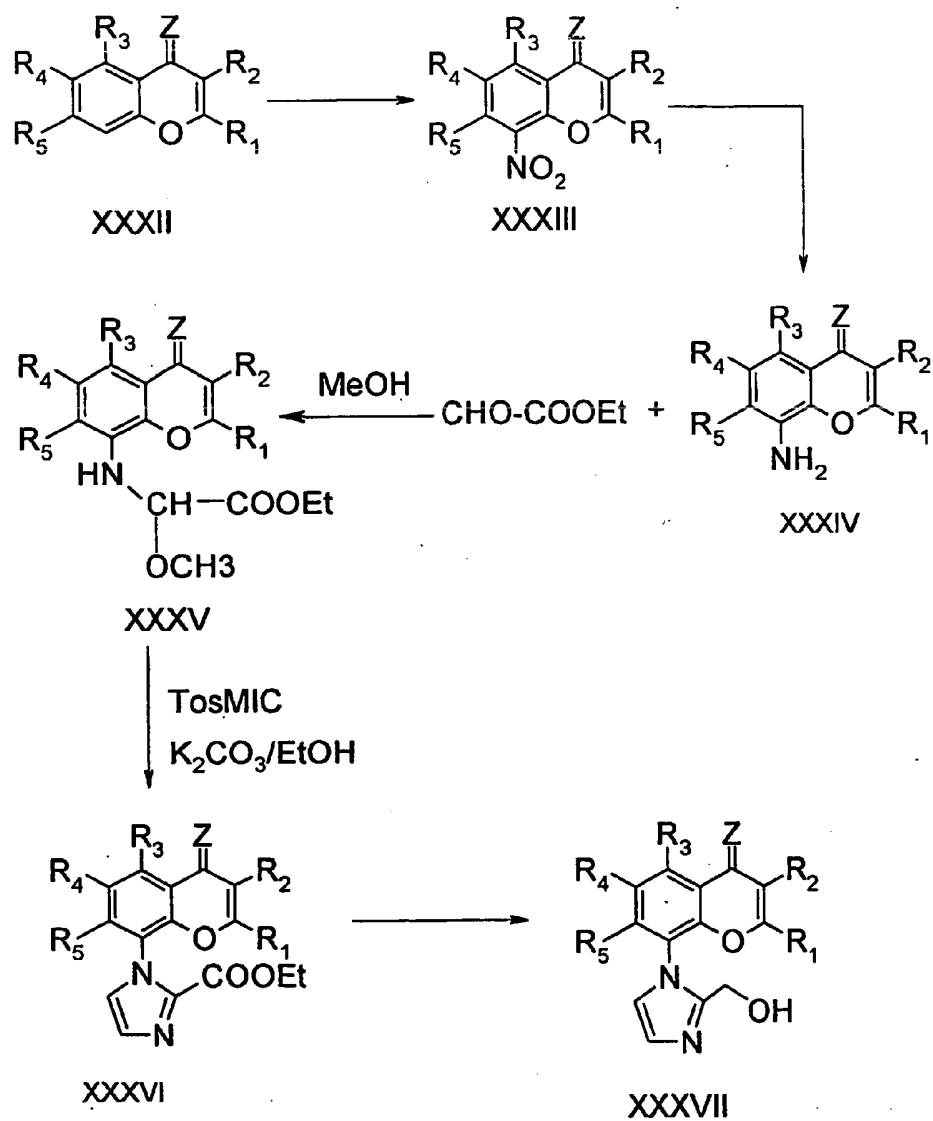


Figura 6

