



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

(11) BR 122015023612-6 B1



(22) Data do Depósito: 09/08/2002

(45) Data de Concessão: 19/01/2021

(54) **Título:** COMPOSTOS DERIVADOS DE PIRIMIDINA, SEU USO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E PRODUTO

(51) **Int.Cl.:** C07D 403/12; C07D 401/12; C07D 407/12; C07D 409/12; C07D 413/12; (...).

(30) **Prioridade Unionista:** 10/06/2002 EP 02 077748.8; 13/08/2001 EP 01 203090.4.

(73) **Titular(es):** JANSSEN PHARMACEUTICA N.V..

(72) **Inventor(es):** JEROME EMILE GEORGES GUILLEMONT; PATRICE PALANDJIAN; MARC RENEDE JONGE; LUCIEN MARIA HENRICUS KOYMANS; HENDRIK MAARTEN VINKERS; FREDERIK FRANS DESIRE DAEYAERT; JAN HEERES; KOEN JEANNE ALFONS VAN AKEN; PAULUS JOANNES LEWI; PAUL ADRIAAN JAN JANSSEN.

(86) **Pedido PCT:** PCT EP2002008953 de 09/08/2002

(87) **Publicação PCT:** WO 2003/016306 de 27/02/2003

(85) **Data do Início da Fase Nacional:** 15/09/2015

(62) **Pedido Original do Dividido:** PI0211909-9 - 09/08/2002

(57) **Resumo:** COMPOSTOS DERIVADOS DE PIRIMIDINA, SEU USO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E PRODUTO. A presente invenção refere-se a inibidores da replicação do HIV de fórmula (I), (I) os N-óxidos, os sais de adição farmacêuticamente aceitáveis, as aminas quaternárias e as formas estereoquimicamente isoméricas destes em que o anel contendo -a1=a2-a3=a4- e -b1=b2-b3=b4- representa fenila, piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila; n é de 0 a 5, m é de 1 a 4; R1 é hidrogênio; arila; formila; alquilcarbonila C1-6; alquila C1-6; alquiloxicarbonila C1-6; alquila C1-6 substituída; alquilcarbonila C1-6; R2 é hidróxi, halo, alquila C1-6 opcionalmente substituída, cicloalquila C3-7, alquenila C2-6 opcionalmente substituída, alquinila C2-6 opcionalmente substituída, alquilóxi C1-6, alquiloxicarbonila C1-6, carboxila, ciano, nitro, amino, mono- ou di(alquila C1-6)amino, polihalometila, polihalometilóxi, polihalometiltio, -S(=O)pR6, -NH-S(=O)pR6, -C(=O)R6, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH2, -NHC(=O)R6, -C(=NH)R6 ou um heterociclo de 5 membros; X1 é -NR5-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, alcanodiila C1-4, -CHOH-, -S-, -S(=O)p-, -X2-alcanodiila C1-4 ou alcanodiila C1-4-X2-; R3 é NHR13; NR13R14; -C(=O)-NHR13; -C(=O)-NR13R14; -C(=O)-R15; -C=N-NH-C(=O)-R16; alquila C1-6 substituída; alquilóxiC1-6alquila C1(...).

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
**"COMPOSTOS DERIVADOS DE PIRIMIDINA, SEU USO,
COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E PRODUTO".**

Dividido do PI0211909-9, depositado em 09.08.2002.

[0001] A presente invenção refere-se a derivados de pirimidina tendo propriedades de inibição da replicação do HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana). A invenção ainda refere-se a métodos para sua preparação e composições farmacêuticas compreendendos. A invenção também refere-se ao uso dos ditos compostos para a fabricação de um medicamento para a prevenção ou o tratamento de infecção por HIV.

[0002] Os compostos estruturalmente relacionados com os compostos presentes são apresentados na técnica anterior.

[0003] Os WO99/50250 e WO 00/27825 apresentam aminopirimidinas substituídas tendo propriedades de inibição da replicação do HIV.

[0004] O WO97/19065 descreve 2-anilino-pirimidinas substituídas úteis como inibidores da proteína cinase.

[0005] O WO00/62778 refere-se a inibidores da proteína tirosina cinase cíclicos.

[0006] O WO98/41512 descreve 2-anilino-pirimidinas substituídas úteis como inibidores da proteína cinase.

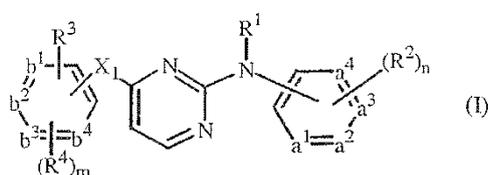
[0007] A US 5.691.364 descreve derivados de benzamidina e seu uso como anticoagulantes.

[0008] O WO00/78731 descreve derivados de 5-ciano-2-aminopirimidina como inibidores da KDR cinase ou FGFr cinase úteis na profilaxia e tratamento de doenças associadas à angiogênese.

[0009] Os compostos da invenção diferem dos compostos da técnica anterior na estrutura, atividade farmacológica e/ou potência farmacológica.

[00010] Inesperadamente, foi observado que os compostos da invenção possuem uma capacidade melhorada em inibir a replicação do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), em particular, eles possuem uma capacidade melhorada para inibir a replicação de cepas mutantes, isto é, cepas que têm se tornado resistentes à(s) droga(s) conhecida(s) na técnica (droga ou drogas resistentes às cepas de HIV).

[00011] A presente invenção refere-se a um composto de fórmula



um N-óxido, um sal de adição farmacologicamente aceitável, uma amina quaternária ou uma forma estereoquimicamente isomérica deste, em que

$-a^1=a^2-a^3=a^4-$ representa um radical bivalente de fórmula

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ (a-1);

$-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ (a-2);

$-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ (a-3);

$-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ (a-4);

$-\text{N}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$ (a-5);

$-b^1=b^2-b^3=b^4-$ representa um radical bivalente de fórmula

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ (b-1);

$-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ (b-2);

$-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ (b-3);

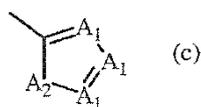
$-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ (b-4);

$-\text{N}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$ (b-5);

n é 0, 1, 2, 3 or 4; e no caso de $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ ser (a-1), então n pode também ser 5;

m é 1, 2, 3 e no caso de $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ ser (b-1), então m pode também ser 4;

R¹ é hidrogênio; arila; formila; alquilcarbonila C₁₋₆; alquila C₁₋₆; alquilocarbonila C₁₋₆; alquila C₁₋₆ substituída com formila, alquilcarbonila C₁₋₆, alquilocarbonila C₁₋₆, alquilcarbonilóxi C₁₋₆; alquilóxi C₁₋₆alquilcarbonila C₁₋₆ substituída com alquilocarbonila C₁₋₆; cada R² independentemente é hidróxi, halo, alquila C₁₋₆ opcionalmente substituída com ciano ou -C(=O)R⁶, cicloalquila C₃₋₇, alquenila C₂₋₆ opcionalmente substituída com um ou mais átomos de halogênio ou ciano, alquinila C₂₋₆ opcionalmente substituída com um ou mais átomos de halogênio ou ciano, alquilocarbonila C₁₋₆, carboxila, ciano, nitro, amino, mono- ou di(alquil C₁₋₆) amino, polihalometila, polihalometiltio, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶ ou um radical de fórmula



em que cada A¹ independentemente é N, CH ou CR⁶; e

A² é NH, O, S ou NR⁶;

X¹ é -NR⁵-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, alcanodiila C₁₋₄, -CHOH-, -S-, -S(=O)_p-, -X₂-alcanodiila C₁₋₄ ou alcanodiila C₁₋₄-X₂-;

X₂ é -NR⁵-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, -COH-, -S-, -S(=O)_p-;

R³ é NHR¹³; NR¹³R¹⁴; -C(=O)-NHR¹³; -C(=O)-NR¹³R¹⁴; -C(=O)-R¹⁵; -C=N-NH-C(=O)-R¹⁶; alquila C₁₋₆ substituída com um ou mais substituintes cada um independentemente selecionado de ciano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquila C₁₋₆ ou R⁷; alquila substituída com um ou mais substituintes cada um independentemente selecionado de ciano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquila C₁₋₆ ou R⁷ e em que 2 átomos de hidrogênio ligados no mesmo átomo de carbono são substituídos por alcanodiila C₁₋₄; alquila C₁₋₆ substituída com hidróxi e um segundo substituinte selecionado de ciano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquila C₁₋₆ ou R⁷; alquilóxiC₁₋₆alquila C₁₋₆ opcionalmente substituída com um ou mais substituintes cada um

independentemente selecionado de ciano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquila C_{1-6} ou R^7 ; alquenila C_{2-6} substituída com um ou mais substituintes cada um independentemente selecionado de halo, ciano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquila C_{1-6} ou R^7 ; alquinila C_{2-6} substituída com um ou mais substituintes cada um independentemente selecionado de halo, ciano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquila C_{1-6} ou R^7 ; $-\text{C}(=\text{N}-\text{O}-\text{R}^8)$ -alquila C_{1-4} ; R^7 ou $-\text{X}_3-\text{R}^7$;

X_3 é $-\text{NR}^5$ -, $-\text{NH}-\text{NH}$ -, $-\text{N}=\text{N}$ -, $-\text{O}$ -, $-\text{C}(=\text{O})$ -, $-\text{S}$ -, $-\text{S}(=\text{O})_{\text{p}}$ -, $-\text{X}_2$ -alcanodiila- C_{1-4} , alcanodiila $\text{C}_{1-4}-\text{X}_{2\text{a}}$ -, alcanodiila $\text{C}_{1-4}-\text{X}_{2\text{b}}$ -alcanodiila C_{1-4} , $-\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^8)$ -alcanodiila C_{1-4} ;

com $\text{X}_{2\text{a}}$ sendo $-\text{NH}-\text{NH}$ -, $-\text{N}=\text{N}$ -, $-\text{O}$ -, $-\text{C}(=\text{O})$ -, $-\text{S}$ -, $-\text{S}(=\text{O})_{\text{p}}$ -; e

com $\text{X}_{2\text{b}}$ sendo $-\text{NH}-\text{NH}$ -, $-\text{N}=\text{N}$ -, $-\text{C}(=\text{O})$ -, $-\text{S}$ -, $-\text{S}(=\text{O})_{\text{p}}$ -;

R^4 é halo, hidróxi, alquila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-7} , alquilóxi C_{1-6} , ciano, nitro, polihalo-alquila C_{1-6} , polihalo-alquilóxi C_{1-6} , aminocarbonila, alquiloxicarbonila C_{1-6} , alquilcarbonila C_{1-6} , formila, amino, mono- ou di(alquil C_{1-4}) amino ou R^7 ;

R^5 é hidrogênio; arila; formila; alquilcarbonila C_{1-6} ; alquila C_{1-6} ; alquiloxicarbonila C_{1-6} ; alquila C_{1-6} substituída com formila, alquilcarbonila C_{1-6} , alquiloxicarbonila C_{1-6} ou alquilcarbonilóxi C_{1-6} ; alquilóxi C_{1-6} alquilcarbonila C_{1-6} substituída com alquiloxicarbonila C_{1-6} ;

R^6 é alquila C_{1-4} , amino, mono- ou di(alquil C_{1-6})amino ou polihaloalquila C_{1-4} ;

R^7 é um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático ou um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático, em que cada um dos ditos sistemas de anel carbocíclicos ou heterocíclicos pode opcionalmente ser substituído com um, dois, três, quatro ou cinco substituintes cada um independentemente selecionado de halo, hidróxi, mercapto, alquila C_{1-6} , hidróxi-alquila C_{1-6} , aminoalquila C_{1-6} , mono ou di(alquil C_{1-6})aminoalquila C_{1-6} , formila,

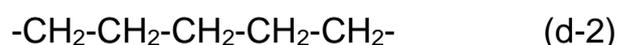
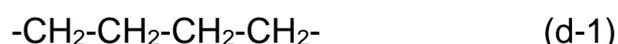
alquilcarbonila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₇, alquilóxi C₁₋₆, alquilocarbonila C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, ciano, nitro, polihaloalquila C₁₋₆, polihaloalquilóxi C₁₋₆, aminocarbonila, -CH(=N-O-R⁸), R^{7a}, -X₃-R^{7a} ou R^{7a}-alquilaC₁₋₄;

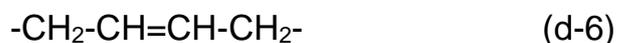
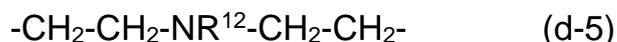
R^{7a} é um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático ou um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático, em que cada um dos ditos sistemas de anel carbocíclicos ou heterocíclicos pode opcionalmente ser substituído com um, dois, três, quatro ou cinco substituintes cada um independentemente selecionado de halo, hidróxi, mercapto, alquila C₁₋₆, hidróxi-alquila C₁₋₆, aminoalquila C₁₋₆, mono ou di(alquil C₁₋₆)aminoalquila C₁₋₆, formila, alquilcarbonila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₇, alquilóxi C₁₋₆, alquilocarbonila C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, ciano, nitro, polihaloalquila C₁₋₆, polihaloalquilóxi C₁₋₆, aminocarbonila, -CH(=N-O-R⁸);

R⁸ é hidrogênio, alquila C₁₋₄, arila ou arilalquila C₁₋₄;

R⁹ e R¹⁰ cada um independentemente são hidrogênio; hidróxi; alquila C₁₋₆; alquilóxi C₁₋₆; alquilcarbonila C₁₋₆; alquilocarbonila C₁₋₆; amino; mono- ou di(alquil C₁₋₆)amino; mono- ou di(alquil C₁₋₆)aminocarbonila; -CH(=NR¹¹) ou R⁷, em que cada um dos grupos alquila C₁₋₆ anteriormente mencionados pode opcionalmente e cada um individualmente ser substituído com um ou dois substituintes cada um independentemente selecionado de hidróxi, alcóxi C₁₋₆, hidróxi-alquilóxi C₁₋₆, carboxila, alquilocarbonila C₁₋₆, ciano, amino, imino, mono- ou di(alquil C₁₋₄)amino, polihalometila, polihalometilóxi, polihalometiltio, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶, R⁷; ou

R⁹ e R¹⁰ podem ser tomados juntos para formar um radical bivalente ou trivalente de fórmula





R¹¹ é ciano; alquila C₁₋₄ opcionalmente substituída com alquilóxi C₁₋₄, ciano, amino, mono- ou di(alquil C₁₋₄) amino ou aminocarbonila; alquilcarbonila C₁₋₄; alquilocarbonila C₁₋₄; aminocarbonila; mono- ou di(alquil C₁₋₄) aminocarbonila;

R¹² é hidrogênio ou alquila C₁₋₄;

R¹³ e R¹⁴, cada um independentemente são alquila C₁₋₆ opcionalmente substituída com ciano ou aminocarbonila, alquenila C₂₋₆ opcionalmente substituída com ciano ou aminocarbonila, alquinila C₁₋₂ opcionalmente substituída com ciano ou aminocarbonila;

R¹⁵ é alquila C₁₋₆ substituída com ciano ou aminocarbonila;

R¹⁶ é alquila C₁₋₆ opcionalmente substituída com ciano ou aminocarbonila, ou R⁷;

p é 1 ou 2;

arila é fenila ou fenila substituída com um, dois, três, quatro ou cinco substituintes cada um independentemente selecionado de halo, hidróxi, mercapto, alquila C₁₋₆, hidroxialquila C₁₋₆, aminoalquila C₁₋₆, mono ou di (alquila C₁₋₆)aminoalquila C₁₋₆, alquilcarbonila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₇, alquilóxi C₁₋₆, alquilocarbonila C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, ciano, nitro, polihaloalquila C₁₋₆, polihaloalquilóxi C₁₋₆, aminocarbonila, R⁷ ou -X₃-R⁷.

[00012] Como usado mais acima ou em seguida alquila C₁₋₄ como um grupo ou parte de um grupo define os radicais hidrocarboneto saturados de cadeia reta ou ramificada tendo de 1 a 4 átomos de carbono, tais como metila, etila, propila, 1-metiletila, butila; alquila C₁₋₆ como um grupo ou parte de um grupo define os radicais

hidrocarboneto saturados de cadeia reta ou ramificada tendo de 1 a 6 átomos de carbono, tais como o grupo definido por alquila C_{1-4} e pentila, hexila, 2-metilbutila similares; alquila C_{2-6} como um grupo ou parte de um grupo define radicais hidrocarboneto saturados de cadeia reta e ramificada tendo de 2 a 6 átomos de carbono, tais como etila, propila, 1-metiletila, butila, pentila, hexila, 2-metilbutil similares; alcanodiila C_{1-4} define radicais hidrocarboneto bivalentes saturados de cadeia reta ou ramificada tendo de 1 a 4 átomos de carbono, tais como metileno, 1,2-etanodíila ou 1,2-etilideno, 1,3-propanodíila ou 1,3-propilideno, 1,4-butanodíila ou 1,4-butilideno similares; cicloalquila C_{3-7} é genérico para ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila e cicloeptila; alquenila C_{2-6} define radicais hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada tendo de 2 a 6 átomos de carbono contendo uma ligação dupla tais como etenila, propenila, butenila, pentenila, hexenila similares; alquinila C_{2-6} define radicais hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada tendo de 2 a 6 átomos de carbono contendo uma ligação tripla, tais como etinila, propinila, butinila, pentinila, hexinila similares; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado representa um sistema de anel consistindo em 1, 2 ou 3 anéis, o dito sistema de anel sendo composto de apenas átomos de carbono e dito sistema de anel contendo apenas ligações únicas; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado representa um sistema de anel consistindo em 1, 2 ou 3 anéis, o dito sistema de anel sendo composto de apenas átomos de carbono e compreendendo pelo menos uma ligação dupla contanto que o sistema de anel não seja um sistema de anel aromático; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático representa um sistema de anel aromático consistindo em 1, 2 ou 3 anéis, o dito sistema de anel sendo composto de apenas átomos de carbono; o termo aromático é bem conhecido para uma pessoa versada na técnica e designa sistemas ciclicamente

conjugados de $4n + 2$ elétrons, isto é, com 6, 10, 14 etc. π -elétrons (regra de Hückel); um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado representa um sistema de anel consistindo em 1, 2 ou 3 anéis e compreendendo pelo menos um heteroátomo selecionado de O, N ou S, o dito sistema de anel contendo apenas ligações únicas; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado representa um sistema de anel consistindo em 1, 2 ou 3 anéis e compreendendo pelo menos um heteroátomo selecionado de O, N ou S, e pelo menos uma ligação dupla contanto que o sistema de anel não seja um sistema de anel aromático; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático representa um sistema de anel aromático consistindo em 1, 2 ou 3 anéis e compreendendo pelo menos um heteroátomo selecionado de O, N ou S.

[00013] Exemplos particulares de carbociclos saturados monocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos são ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, ciclooctila, biciclo[4,2,0]octanila, ciclnonanila, ciclodecanila, decaidronaptalenila, tetradecaidroantracenila similares.

[00014] Exemplos particulares de carbociclos monocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos parcialmente saturados são ciclopropenila, ciclobutenila, ciclopentenila, cicloexenila, cicloeptenila, ciclooctenila, biciclo[4,2,0]octenila, ciclnonenila, ciclodecenila, octaidronaftalenila, 1, 2, 3, 4-tetraidronaftalenila, 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 9a, 10-octaidroantracenila similares.

[00015] Exemplos particulares de carbociclos aromáticos monocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos são fenila, naftalenila, antracenila.

[00016] Exemplos particulares de heterociclos monocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos saturados são tetraidrofurana, pirrolidinila, dioxolanila, imidazolidinila, tiazolidinila, tetraidrotienila, diidrooxazolila, isotiazolidinila, isoxazolidinila, oxadiazolidinila, triazolidinila,

tiadiazolidinila, pirazolidinila, piperidinila, hexaidropirimidinila, hexaidropirazinila, dioxanila, morfolinila, ditianila, tiomorfolinila, piperazinila, tritianila, decaidroquinolinila, octaidroindolila similares.

[00017] Exemplos particulares de heterociclos monocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos parcialmente saturados são pirrolinila, imidazolinila, pirazolinila, 2,3-diidrobenzofuranila, 1,3-benzodioxolila, 2,3-diidro-1,4-benzodioxinila, indolinila similares.

[00018] Exemplos particulares de heterociclos monocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos aromáticos são azetila, oxetilidenila, pirrolila, furila, tienila, imidazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, pirazolila, triazolila, tiadiazolila, oxadiazolila, tetrazolila, piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, triazinila, piranila, benzofurila, isobenzofurila, benzotienila, isobenzotienila, indolizinila, indolila, isoindolila, benzoxazolila, benzimidazolila, indazolila, benzisoxazolila, benzisotiazolila, benzopirazolila, benzoxadiazolila, benzotiadiazolila, benzotriazolila, purinila, quinolinila, isoquinolinila, cinolinila, quinolizinila, ftalazinila, quinoxalinila, quinazolinila, naftiridinila, pteridinila, benzopiranila, pirrolopiridila, tienopiridila, furopiridila, isotiazolopiridila, tiazolopiridila, isoxazolopiridila, oxazolopiridila, pirazolopiridila, imidazopiridila, pirrolopirazinila, tienopirazinila, furopirazinila, isotiazolopirazinila, tiazolopirazinila, isoxazolopirazinila, oxazolopirazinila, pirazolopirazinila, imidazopirazinila, pirrolopirimidinila, tienopirimidinila, furopirimidinila, isotiazolopirimidinila, tiazolopirimidinila, isoxazolopirimidinila, oxazolopirimidinila, pirazolopirimidinila, imidazopirimidinila, pirrolopiridazinila, tienopiridazinila, furopiridazinila, isotiazolopiridazinila, tiazolopiridazinila, isoxazolopiridazinila, oxazolopiridazinila, pirazolopiridazinila, imidazopiridazinila, oxadiazolopiridila, tiadiazolopiridila, triazolopiridila, oxadiazolopirazinila, tiadiazolopirazinila, triazolopirazinila, oxadiazolopirimidinila,

tiadiazolopirimidinila, triazolopirimidinila, oxadiazolopiridazinila, tiadiazolopiridazinila, triazolopiridazinila, imidazooxazolila, imidazotiazolila, imidazoimidazolila, isoxazolotriazinila, isotiazolotriazinila, pirazolotriazinila, oxazolotriazinila, tiazolotriazinila, imidazotriazinila, oxadiazolotriazinila, tiadiazolotriazinila, triazolotriazinila, carbazolila, acridinila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxazinila similares.

[00019] Como aqui usado anteriormente, o termo (=O) forma uma porção carbonila quando ligado a um átomo de carbono, uma porção sulfóxido quando ligado a um átomo de enxofre e uma porção sulfonila quando dois dos ditos termos são ligados a um átomo de enxofre.

[00020] O termo halo é genérico para flúor, cloro, bromo e iodo. Como usado nos anteriores e sem seguida, polihalometila como um grupo ou parte de um grupo é definido como metila mono- ou polihalossustituída, em particular metila com um ou mais átomos de flúor, por exemplo, difluorometila ou trifluorometila; polihaloalquila C₁₋₄ ou polihaloalquila C₁₋₆ como um grupo ou parte de um grupo é definido como alquila C₁₋₄ ou alquila C₁₋₆ mono- ou polihalossustituída, por exemplo, os grupos definidos em halometila, 1,1-difluor-etila similares. No caso mais do que um átomo de halogeno é ligado a um grupo de alquila dentro da definição de polihalometila, polihaloalquila C₁₋₄ ou polihaloalquila C₁₋₆, eles podem ser os mesmos ou diferentes.

[00021] O termo heterociclo na definição de R⁷ ou R^{7a} significa incluir todas as formas isoméricas possíveis dos heterociclos, por exemplo, pirrolila compreende 1H-pirrolila e 2H-pirrolila.

[00022] O carbociclo ou heterociclo na definição de R⁷ ou R^{7a} pode ser ligado ao resíduo da molécula de fórmula (I) através de qualquer carbono do anel ou heteroátomo como apropriado, se não de outra maneira especificado. Assim, por exemplo, quando o heterociclo for imidazolila, pode ser 1-imidazolila, 2-imidazolila, 4-imidazolila

similares, ou quando o carbociclo for naftalenila, pode ser 1-naftalenila, 2-naftalenila similares.

[00023] Quando qualquer variável (por exemplo, R^7 , X_2) ocorre mais do que uma vez em qualquer constituinte, cada definição é independente.

[00024] Linhagens tiradas dos substituintes nos sistemas de anel indicam que a ligação pode ser unida a qualquer um dos átomos do anel adequados.

[00025] Para uso terapêutico, os sais dos compostos de fórmula (I) são aqueles em que o contra-íon é farmacologicamente aceitável. No entanto, os sais de ácidos e bases que são não farmacologicamente aceitáveis podem também encontrar uso, por exemplo, na preparação ou purificação de um composto farmacologicamente aceitável. Todos os sais, quer farmacologicamente aceitáveis quer não são incluídos dentro do âmbito da presente invenção.

[00026] Os sais de adição farmacologicamente aceitáveis como mencionados mais acima significam compreender as formas de sal de adição não-tóxicas terapeuticamente ativas em que os compostos de fórmula (I) são capazes de formar. O último mencionado pode convenientemente ser obtido mediante o tratamento da forma de base com tais ácidos apropriados como ácidos inorgânicos, por exemplo, ácidos hidrôhalicos, por exemplo, clorídrico, bromídrico similares; ácido sulfúrico, ácido nítrico; ácido fosfórico similares; ou ácidos orgânicos, por exemplo, acético, propanóico, hidroxiacético, 2-hidroxiopropanóico, 2-oxopropanóico, oxálico, malônico, succínico, maléico, fumárico, málico, tartárico, 2-hidróxi-1,2,3-propanotricarboxílico, metanossulfônico, etanossulfônico, benzenossulfônico, 4-metilbenzenossulfônico, ciclohexanossulfâmico, 2-hidroxi-benzóico, 4-amino-2-hidroxi-benzóico e ácidos mais. De modo inverso, a forma de sal pode ser convertida por tratamento com álcali

na forma de base livre.

[00027] Os compostos de fórmula (I) contendo prótons acídicos podem ser convertidos em suas formas de sal de adição de metal ou amina não-tóxicas terapeuticamente ativas mediante o tratamento com bases orgânicas e inorgânicas apropriadas. As formas de sal de base apropriadas compreendem, por exemplo, os sais de amônio, os sais de metal alcalino e alcalino-terroso, por exemplo, os sais de lítio, sódio, potássio, magnésio, cálcio similares, sais com bases orgânicas, por exemplo, aminas alifáticas e aromáticas primárias, secundárias e terciárias tais como sais de metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, os quatro isômeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina, a benzatina, N-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, hidrabamina, e sais com aminoácidos tais como, por exemplo, arginina, lisina similares. De modo contrário, a forma de sal pode ser convertida por tratamento com ácido na forma de ácido livre.

[00028] O termo sal de adição também compreende os hidratos e formas de adição de solvente em que os compostos de fórmula (I) são capazes de formar. Exemplos de tais formas são, por exemplo, hidratos, alcoolatos similares.

[00029] O termo "amina quaternária" como mais acima usado define os sais de amônio quaternário em que os compostos de fórmula (I) são capazes de formar mediante a reação entre um nitrogênio básico de um composto de fórmula (I) e um agente de quaternização apropriado, tal como, por exemplo, um alquilaeto, arilaeto ou arilalquilaeto opcionalmente substituído, por exemplo, metiliodeto ou benziliodeto. Outros reagentes com bons grupos de partida podem também ser usados, tais como trifluorometanossulfonatos de alquila,

metanossulfonatos de alquila, e p-toluenossulfonatos de alquila. Uma amina quaternária possui um nitrogênio positivamente carregado. Os contra-íons farmacologicamente aceitáveis incluem cloro, bromo, iodo, trifluoroacetato e acetato. O contra-íon de escolha pode ser introduzido usando resinas de troca de íon.

[00030] As formas de N-óxido dos presentes compostos são destinadas a compreender os compostos de fórmula (I) em que um ou vários átomos de nitrogênio terciários são oxidados no assim chamado N-óxido.

[00031] Será observado que alguns dos compostos de fórmula (I) e seus N-óxidos, sais de adição, aminas quaternárias e formas estereoquimicamente isoméricas podem conter um ou mais centros de quiralidade e existem como formas estereoquimicamente isoméricas.

[00032] A expressão "formas estereoquimicamente isoméricas" como mais acima usada define todas as formas estereoisoméricas possíveis em que os compostos de fórmula (I), e seus N-óxidos, sais de adição, aminas quaternárias ou derivados fisiologicamente funcionais podem possuir. A não ser que de outra maneira mencionada ou indicada, a designação química dos compostos significa a mistura de todas as formas estereoquimicamente possíveis, as ditas misturas contendo todos os diastereômeros e enantiômeros da estrutura molecular básica, assim como cada uma das formas isoméricas individuais de fórmula (I) e seus N-óxidos, sais, solvatos ou aminas quaternárias substancialmente livres, isto é, associadas com menos do que 10%, preferivelmente menos do que 5%, em particular, menos do que 2% e mais preferivelmente menos do que 1% dos outros isômeros. Assim, quando um composto de fórmula (I) for por exemplo, especificado como (E), isto significa que o composto é substancialmente livre do isômero (Z). Em particular, os centros estereogênicos podem ter a configuração R ou S; os substituintes nos

radicais saturados (parcialmente) cíclicos bivalentes podem ter tanto a configuração *cis* ou *trans*. Os compostos que incluem ligações duplas podem ter uma estereoquímica E (entgegen) ou Z (zusammen) na dita ligação dupla. Os termos *cis*, *trans*, R, S, E e Z são bem conhecidos para uma pessoa versada na técnica.

[00033] As formas estereoquimicamente isoméricas dos compostos de fórmula (I) são obviamente planejadas para serem abarcadas dentro do escopo desta invenção.

[00034] Para alguns compostos de fórmula (I), seus suas drogas, N-óxidos, sais, solvatos, aminas quaternárias ou complexo de metal e os intermediários usados na preparação destes, a configuração estereoquímica absoluta não foi experimentalmente determinada. Nestes casos a forma estereoisomérica que foi primeiro isolada é designada como "A" e a segunda como "B", sem outra referência à configuração estereoquímica vigente. No entanto, as ditas formas estereoisoméricas "A" e "B" podem ser claramente caracterizadas mediante, por exemplo, sua rotação ótica no caso de "A" e "B" terem um relacionamento enantiomérico. Uma pessoa versada na técnica é capaz de determinar a configuração absoluta de tais compostos usando métodos conhecidos na técnica tais como, por exemplo, difração de raio X. No caso de "A" e "B" serem misturas estereoisoméricas, eles podem ser ainda separados por meio do qual as primeiras frações respectivas isoladas são designadas "A1" e "B1" e as segundas como "A2" e "B2", sem mais referência à configuração estereoquímica vigente.

[00035] Alguns dos compostos de fórmula (I) podem também existir na sua forma tautomérica. Tais formas, embora não explicitamente indicadas na fórmula acima, são destinadas serem incluídas dentro do escopo da presente invenção.

[00036] Sempre que usado em seguida, a expressão "compostos

de fórmula (I)" significa também incluir suas formas de N-óxido, seus sais, suas amins quaternárias e suas formas estereoquimicamente isoméricas. De interesse especial são aqueles compostos de fórmula (I) que são estereoquimicamente puros.

[00037] Quando usado mais acima ou em seguida que os substituintes podem ser selecionados cada um independentemente fora de uma lista de numerosas definições, tais como por exemplo, para R⁹ e R¹⁰, todas as combinações possíveis são pretendidas que sejam quimicamente possíveis e que levam às moléculas quimicamente estáveis.

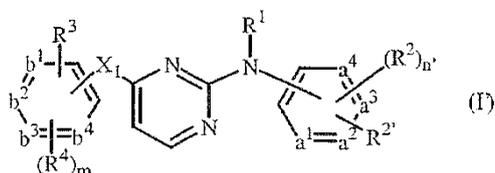
[00038] Um grupo particular de compostos são aqueles compostos de fórmula (I) em que R³ é alquila C₁₋₆ substituída com pelo menos um substituinte selecionado de ciano, aminocarbonila, NR⁹R¹⁰ ou R⁷; alquila C₁₋₆ substituída com pelo menos um substituinte selecionado de ciano, aminocarbonila, NR⁹R¹⁰ ou R⁷ e em que 2 átomos de hidrogênio ligados no mesmo átomo de carbono são substituídos por alcanodiila C₁₋₄; alquila C₁₋₆ substituída com hidróxi e um segundo substituinte selecionado de ciano, aminocarbonila, NR⁹R¹⁰ ou R⁷; alquilóxiC₁₋₆alquila C₁₋₆ substituída com pelo menos um substituinte selecionado de ciano, aminocarbonila, NR⁹R¹⁰ ou R⁷; alquenila C₂₋₆ substituída com pelo menos um substituinte selecionado de ciano, aminocarbonila, NR⁹R¹⁰ ou R⁷; alquinila C₂₋₆ substituída com pelo menos um substituinte selecionado de ciano, aminocarbonila, NR⁹R¹⁰ ou R⁷; -C(=N-O-R⁸)-alquila C₁₋₄; R⁷ ou -X₃-R⁷; R⁴ é halo, hidróxi, alquila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₇, alquilóxi C₁₋₆, ciano, nitro, polihalo-alquila C₁₋₆, polihalo-alquilóxi C₁₋₆, aminocarbonila, alquilocarbonila C₁₋₆, alquilcarbonila C₁₋₆, formila, amino, mono- ou di(alquil C₁₋₄) amino; R⁷ é um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático ou um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático, em que cada

um dos ditos sistemas de anel carbocíclicos ou heterocíclicos pode opcionalmente ser substituído com um, dois, três, quatro ou cinco substituintes cada um independentemente selecionado de halo, hidróxi, mercapto, alquila C₁₋₆, hidróxi-alquila C₁₋₆, aminoalquila C₁₋₆, mono ou di(alquil C₁₋₆)aminoalquila C₁₋₆, alquilcarbonila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₇, alquilóxi C₁₋₆, alquiloxicarbonila C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, ciano, nitro, polihaloalquila C₁₋₆, polihaloalquilóxi C₁₋₆, aminocarbonila, R^{7a}, -X₃-R^{7a} ou R^{7a}-alquila C₁₋₄; R^{7a} é um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático ou um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático, em que cada um dos ditos sistemas de anel carbocíclicos ou heterocíclicos pode opcionalmente ser substituído com um, dois, três, quatro ou cinco substituintes cada um independentemente selecionado de halo, hidróxi, mercapto, alquila C₁₋₆, hidróxi-alquila C₁₋₆, aminoalquila C₁₋₆, mono ou di(alquil C₁₋₆)aminoalquila C₁₋₆, alquilcarbonila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₇, alquilóxi C₁₋₆, alquiloxicarbonila C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, ciano, nitro, polihaloalquila C₁₋₆, polihaloalquilóxi C₁₋₆, aminocarbonila; R⁹ e R¹⁰, cada um, independentemente são hidrogênio; hidróxi; alquila C₁₋₆; alquilóxi C₁₋₆; alquilcarbonila C₁₋₆; alquiloxicarbonila C₁₋₆; amino; mono- ou di(alquil C₁₋₆) amino; mono- ou di(alquil C₁₋₆) aminocarbonila ou R⁷, em que cada um dos grupos alquila C₁₋₆ anteriormente mencionados pode opcionalmente e cada um individualmente ser substituído com um ou dois substituintes cada um independentemente selecionado de hidróxi, alquilóxi C₁₋₆, hidróxi-alquilóxi C₁₋₆, carboxila, alquiloxicarbonila C₁₋₆, ciano, amino, imino, mono- ou di(alquil C₁₋₄)amino, polihalometila, polihalometilóxi, polihalometiltio, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶, R⁷.

[00039] Um grupo de interesse de compostos são aqueles compostos de fórmula (I) em que -a¹=a²-a³=a⁴- representa um radical

bivalente de fórmula $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ (a-1).

[00040] Também um grupo de interesse de compostos são aqueles compostos de fórmula (I) tendo a fórmula



os N-óxidos, os sais de adição farmacologicamente aceitáveis, as aminas quaternárias ou as formas estereoquimicamente isoméricas destes, em que

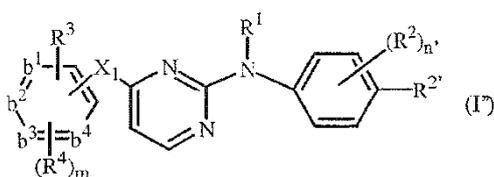
$-a^1=a^2-a^3=a^4-$, $-b^1=b^2-b^3=b^4-$, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m e X_1 são como definidos mais acima;

n' é 0, 1, 2 ou 3 e no caso de $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ ser (a-1), então n' pode também ser 4;

$R^{2'}$ é halo, alquila C_{1-6} , trihalometila, ciano, aminocarbonila, alquila C_{1-6} substituída com ciano ou aminocarbonila;

contanto que $R^{2'}$ seja colocado na posição para em relação à porção NR^1 .

[00041] Outro grupo de interesse de compostos são aqueles compostos de fórmula (I) tendo a fórmula



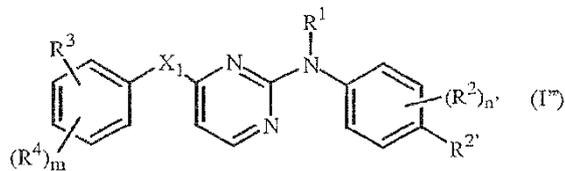
os N-óxidos, os sais de adição farmacologicamente aceitáveis, as aminas quaternárias ou as formas estereoquimicamente isoméricas destes, em que

$-b^1=b^2=b^3=b^4-$, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m e X_1 são como definidos mais acima;

n' é 0, 1, 2, 3 ou 4;

$R^{2'}$ é halo, alquila C_{1-6} , trihalometila, ciano, aminocarbonila, alquila C_{1-6} substituída com ciano ou aminocarbonila.

[00042] Mais um outro grupo de interesse de compostos são aqueles compostos de fórmula (I) tendo a fórmula



os N-óxidos, os sais de adição farmacologicamente aceitáveis, as aminas quaternárias ou as formas estereoquimicamente isoméricas destes, em que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e X_1 são como definidos mais acima;

n' é 0, 1, 2, 3 ou 4;

$R^{2'}$ é halo, alquila C_{1-6} , trihalometila, ciano, aminocarbonila, alquila C_{1-6} substituído com ciano ou aminocarbonila.

[00043] Igualmente, compostos particulares são aqueles compostos de fórmula (I), (I'), (I'') ou (I''') em que um ou quanto possível mais das seguintes condições se aplicam:

a) m é 1, 2 ou 3, em particular, 2 ou 3, mais em particular 2, ainda mais em particular m é 2 e os ditos os dois substituintes R^4 são colocados na posição 2 e 5 (posição orto) quanto à posição de X_1 ;

b) m é 1, 2 ou 3 e R^3 é colocado na posição 4 (para posição) quanto à posição X_1 ;

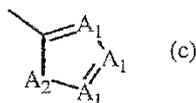
c) X_1 é $-NR^5-$, $-NH-NH-$, $-N=N-$, $-O-$, $-C(=O)$, alcanodiila C_{1-4} , $-CHOH-$, $-S(=O)_p-$, X_2 alcanodiila- $-C_{1-4}$ ou alcanodiila $C_{1-4}-X_2-$;

d) onde aplicável n' é 0;

e) onde aplicável n é 1 e o dito substituinte R^2 é colocado na posição 4 (posição) quanto ao articulador NR^1 ;

f) R^2 é hidróxi, halo, alquila C_{1-6} opcionalmente substituída com ciano ou $-C(=O)R^6$, cicloalquila C_{3-7} , alquenila C_{2-6} opcionalmente substituída com um ou mais átomos de halogênio ou ciano, alquinila C_{2-6} opcionalmente substituída com um ou mais átomos de halogênio ou

ciano, alquiloxicarbonila C₁₋₆, carboxila, ciano, nitro, amino, mono- ou di(alquil C₁₋₆)amino, polihalometila, polihalometiltio, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶ ou um radical de fórmula



em que cada A¹ independentemente é N, CH ou CR⁶; e

A² é NH, O, S ou NR⁶;

g) R^{2'} é halo, alquila C₁₋₆, trihalometila, ciano, alquila C₁₋₆ substituída com ciano ou aminocarbonila;

h) R² é ciano, aminocarbonila ou alquila C₁₋₆ substituída com ciano ou aminocarbonila, em particular ciano;

j) R^{2'} é ciano, aminocarbonila ou alquila C₁₋₆ substituída com ciano ou aminocarbonila, em particular ciano.

[00044] Uma modalidade preferida abrange aqueles compostos de fórmula (I), (I'), (I'') ou (I''') em que R³ é NHR¹³; NR¹³R¹⁴; -C(=O)-NHR¹³; -C(=O)-NR¹³R¹⁴; -C(=O)-R¹⁵; -CH=N-NH-C(=O)-R¹⁶; alquila C₂₋₆ substituída com ciano ou aminocarbonila; alquila C₁₋₆ substituída com NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR^{9a}R¹⁰, -C(=O)-alquila C₁₋₆ ou R⁷; alquila C₁₋₆ substituída com dois ou mais substituintes cada um independentemente selecionado de ciano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquila C₁₋₆ ou R⁷; alquila C₁₋₆ substituída com um ou mais substituintes cada um independentemente selecionado de ciano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquila C₁₋₆ ou R⁷ e em que 2 átomos de hidrogênio ligados no mesmo átomo de carbono são substituídos por alcanodiila C₁₋₄; alquila C₁₋₆ substituída com hidróxi e um segundo substituinte selecionado de ciano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquila C₁₋₆ ou R⁷; alquilóxi C₁₋₆alquila C₁₋₆ opcionalmente substituída com um ou mais substituintes cada um independentemente selecionado de ciano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquila C₁₋₆ ou

R⁷; alquenila C₂₋₆ substituída com um ou mais substituintes cada um independentemente selecionado de halo, ciano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquila C₁₋₆ ou R⁷; alquinila C₂₋₆ substituída com um ou mais substituintes cada um independentemente selecionado de halo, ciano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquila C₁₋₆ ou R⁷; -C(=N-O-R⁸)-alquila C₁₋₄; R⁷ ou -X₃-R⁷; com R^{9a} representando hidróxi; alquila C₁₋₆; alquilóxi C₁₋₆; alquilcarbonila C₁₋₆; alquiloxycarbonila C₁₋₆; amino; mono- ou di(alquil C₁₋₆)amino; mono- ou di(alquil C₁₋₆)aminocarbonila; -CH(=NR¹¹) ou R⁷, em que cada um dos grupos alquila C₁₋₆ anteriormente mencionados na definição de R^{9a} pode opcionalmente e cada um individualmente ser substituído com um ou dois substituintes cada um independentemente selecionado de hidróxi, alquilóxi C₁₋₆, hidróxi-alquilóxi C₁₋₆, carboxila, alquiloxycarbonila C₁₋₆, ciano, amino, imino, mono- ou di(alquil C₁₋₄)amino, polihalometila, polihalometilóxi, polihalometiltio, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶, R⁷; R^{9a} pode também ser tomado junto com R¹⁰ para formar um radical bivalente ou trivalente de fórmula (d-1), (d-2), (d-3), (d-4), (d-5), (d-6) ou (d-7) como definido mais acima.

[00045] Um outro grupo de interesse de compostos são aqueles de fórmula (I), (I'), (I'') ou (I''') em que R³ é NHR¹³; NR¹³R¹⁴; -C(=O)-NHR¹³; -C(=O)-NR¹³R¹⁴; -C(=O)-R¹⁵; -CH=N-NH-C(=O)-R¹⁶; alquila C₁₋₆ substituída com NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR^{9a}R¹⁰, -C(=O)-alquila C₁₋₆ ou R⁷; alquila C₁₋₆ substituída com dois ou mais substituintes cada um independentemente selecionado de ciano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquila C₁₋₆ ou R⁷; alquila C₁₋₆ substituída com um ou mais substituintes cada um independentemente selecionado de ciano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquila C₁₋₆ ou R⁷ e em que 2 átomos de hidrogênio ligados no mesmo átomo de carbono são substituídos por alcanodiila C₁₋₄; alquila C₁₋₆ substituída com hidróxi e um segundo

substituinte selecionado de ciano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquila C_{1-6} ou R^7 ; alquilóxi C_{1-6} -alquila C_{1-6} opcionalmente substituída com um ou mais substituintes cada um independentemente selecionado de ciano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquila C_{1-6} ou R^7 ; alquenila C_{2-6} substituída com um ou mais substituintes cada um independentemente selecionado de halo, ciano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquila C_{1-6} ou R^7 ; alquinila C_{2-6} substituída com um ou mais substituintes cada um independentemente selecionado de halo, ciano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquila C_{1-6} ou R^7 ; $-\text{C}(=\text{N}-\text{O}-\text{R}^8)$ -alquila C_{1-4} ; R^7 ou $-\text{X}_3-\text{R}^7$; com R^{9a} representando hidróxi; alquila C_{1-6} ; alquilóxi C_{1-6} ; alquilcarbonila C_{1-6} ; alquiloxicarbonila C_{1-6} ; amino; mono- ou di(alquil C_{1-6})amino; mono- ou di(alquil C_{1-6})aminocarbonila; $-\text{CH}(=\text{NR}^{11})$ ou R^7 , em que cada um dos grupos alquila C_{1-6} anteriormente mencionados na definição de R^{9a} podem opcionalmente e cada um individualmente ser substituído com um ou dois substituintes cada um independentemente selecionado de hidróxi, alquilóxi C_{1-6} , hidróxi-alquilóxi C_{1-6} , carboxila, alquiloxicarbonila C_{1-6} , ciano, amino, imino, mono- ou di(alquil C_{1-4})amino, polihalometila, polihalometilóxi, polihalometiltio, $-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^6$, $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHNH}_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{R}^6$, R^7 ; R^{9a} pode também ser tomado junto com R^{10} para formar um radical bivalente ou trivalente de fórmula (d-1), (d-2), (d-3), (d-4), (d-5), (d-6) ou (d-7) como definido mais acima.

[00046] Igualmente um grupo de interesse de compostos são aqueles compostos de fórmula (I), (I'), (I'') ou (I''') em que R^3 é $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{16}$; alquila C_{1-6} substituída com NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{9a}\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquila C_{1-6} ou R^7 ; alquila C_{1-6} substituída com dois ou mais substituintes cada um independentemente selecionado de ciano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquila C_{1-6} ou R^7 ; alquila C_{1-6} substituída com um ou mais substituintes cada um independentemente

selecionado de ciano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquila C_{1-6} ou R^7 e em que 2 átomos de hidrogênio ligados no mesmo átomo de carbono são substituídos por alcanodiila C_{1-4} ; alquila C_{1-6} substituída com hidróxi e um segundo substituinte selecionado de ciano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquila C_{1-6} ou R^7 ; alquilóxi C_{1-6} alquila C_{1-6} opcionalmente substituída com um ou mais substituintes cada um independentemente selecionado de ciano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquila C_{1-6} ou R^7 ; alquenila C_{2-6} substituída com um ou mais substituintes cada um independentemente selecionado de halo, ciano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquila C_{1-6} ou R^7 ; alquinila C_{2-6} substituída com um ou mais substituintes cada um independentemente selecionado de halo, ciano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquila C_{1-6} ou R^7 ; $-\text{C}(=\text{N}-\text{O}-\text{R}^8)$ -alquila C_{1-4} ; R^7 ou $-\text{X}_3-\text{R}^7$; com R^{9a} como definido mais acima.

[00047] Um outro grupo de interesse de compostos são aqueles compostos de fórmula (I), (I'), (I'') ou (I''') em que R^3 é NHR^{13} ; $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$; $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{15}$; alquila C_{1-6} substituída com um ou mais substituintes cada um independentemente selecionado de ciano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquila C_{1-6} ou R^7 ; alquila C_{1-6} substituída com um ou mais substituintes cada um independentemente selecionado de ciano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquila C_{1-6} ou R^7 e em que 2 átomos de hidrogênio ligados no mesmo átomo de carbono são substituídos por alcanodiila C_{1-4} ; alquila C_{1-6} substituída com hidróxi e um segundo substituinte selecionado de ciano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquila C_{1-6} ou R^7 ; alquilóxi C_{1-6} alquila C_{1-6} opcionalmente substituída com um ou mais substituintes cada um independentemente selecionado de ciano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquila C_{1-6} ou R^7 ; alquenila C_{2-6} substituída com um ou mais substituintes cada um independentemente selecionado de halo, ciano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquila C_{1-6} ou R^7 ; alquinila C_{2-6} substituída com um ou

mais substituintes cada um independentemente selecionado de halo, ciano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquila C_{1-6} ou R^7 ; $-\text{C}(=\text{N}-\text{O}-\text{R}^8)$ -alquila C_{1-4} ; R^7 ou $-\text{X}_3-\text{R}^7$.

[00048] Também de interesse são aqueles compostos de fórmula (I), (I'), (I'') ou (I''') em que R^3 é alquila C_{1-6} substituída com NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{9a}\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquila C_{1-6} ou R^7 ; alquila C_{1-6} substituída com dois ou mais substituintes cada um independentemente selecionado de ciano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquila C_{1-6} ou R^7 ; alquila C_{1-6} substituída com um ou mais substituintes cada um independentemente selecionado de ciano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquila C_{1-6} ou R^7 e em que 2 átomos de hidrogênio ligados no mesmo átomo de carbono são substituídos por alcanodiila C_{1-4} ; alquila C_{1-6} substituída com hidróxi e um segundo substituinte selecionado de ciano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquila C_{1-6} ou R^7 ; alquilóxi C_{1-6} -alquila C_{1-6} opcionalmente substituída com um ou mais substituintes cada um independentemente selecionado de ciano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquila C_{1-6} ou R^7 ; alquenila C_{2-6} substituída com um ou mais substituintes cada um independentemente selecionado de halo, ciano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquila C_{1-6} ou R^7 ; alquinila C_{2-6} substituída com um ou mais substituintes cada um independentemente selecionado de halo, ciano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquila C_{1-6} ou R^7 ; $-\text{C}(=\text{N}-\text{O}-\text{R}^8)$ -alquila C_{1-4} ; R^7 ou $-\text{X}_3-\text{R}^7$; com R^{9a} como definido mais acima.

[00049] Igualmente de interesse são aqueles compostos de fórmula (I), (I'), (I'') ou (I''') em que R^3 é alquila C_{1-6} substituída com um ou mais substituintes cada um independentemente selecionado de ciano, NR^9R^{10} ou R^7 ; alquenila C_{2-6} substituída com um ou mais substituintes cada um independentemente selecionado de ciano, NR^9R^{10} ou R^7 ; alquilóxi C_{1-6} -alquila C_{1-6} substituída com ciano; alquila C_{1-6} substituída com hidróxi e um segundo substituinte selecionado de ciano ou R^7 ;

$C(=N-O-R^8)$ -alquila C_{1-4} ; R^7 ou $-X_3-R^7$.

[00050] Um outro grupo de interesse de compostos são aqueles compostos de fórmula (I), (I'), (I'') ou (I''') em que R^3 é R^7 .

[00051] Ainda um outro grupo de interesse de compostos são aqueles compostos de fórmula (I), (I'), (I'') ou (I''') em que R^3 é alquila C_{1-6} substituída com ciano, em particular, alquila C_{2-6} substituída com ciano, mais em particular etila ou propila substituída com ciano; ou alquenila C_{2-6} substituída com ciano. Preferível é alquenila C_{2-6} substituída com ciano.

[00052] Também um grupo de interesse de compostos são aqueles compostos de fórmula (I), (I'), (I'') ou (I''') em que R^3 é alquila C_{1-6} substituída com ciano e R^7 , ou alquenila C_{2-6} substituída com ciano R^7 .

[00053] Um outro grupo de interesse de compostos são aqueles compostos de fórmula (I), (I'), (I'') ou (I''') em que R^3 é alquila C_{1-6} substituída com R^7 .

[00054] Ainda um outro grupo de interesse de compostos são aqueles compostos de fórmula (I), (I'), (I'') ou (I''') em que R^3 é $-C(=N-O-R^8)$ -alquila C_{1-4} .

[00055] Igualmente um grupo de interesse de compostos são aqueles compostos de fórmula (I), (I'), (I'') ou (I''') em que R^3 é alquila C_{1-6} substituída com hidróxi e um segundo substituinte selecionado de ciano ou R^7 .

[00056] Da mesma forma um grupo de interesse de compostos são aqueles compostos de fórmula (I), (I'), (I'') ou (I''') em que R^2 ou $R^{2'}$ é ciano ou aminocarbonila e R^1 é hidrogênio.

[00057] Outro grupo de interesse de compostos são aqueles compostos de fórmula (I), (I'), (I'') ou (I''') em que m é 2 ou 3 e X_1 é $-NR^5-$, $-O-$, $-C(=O)-$, $-CH_2-$, $-CHOH-$, $-S-$, $-S(=O)_p-$, em particular, X_1 é $-NR^5-$, ou $-O-$.

[00058] Da mesma forma, um grupo de interesse de compostos são

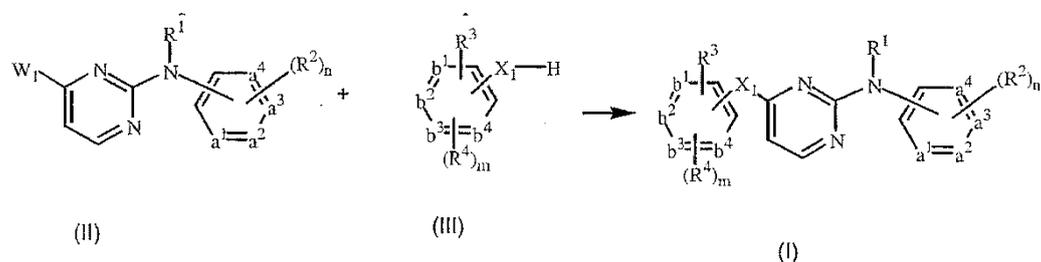
aqueles compostos de fórmula (I), (I'), (I'') ou (I''') em que uma ou mais, preferivelmente todas das restrições que seguem se aplicam:

- a) n é pelo menos 1, em particular 1; ou n' é 0;
- b) R² ou R^{2'} é ciano
- c) m é 1, 2 ou 3;
- d) R⁴ é alquila C₁₋₆, especialmente metila; nitro; amino; halo; alquilóxi C₁₋₆ ou R⁷;
- e) R³ é R⁷, NR¹³R¹⁴, -C(=O)-R¹⁵, -CH=N-NH-C(=O)-R¹⁶, -C(=O)NHR¹³, -C(=O)NR¹³R¹⁴, -C(=N-OR⁸)-alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₆ substituída com ciano, alquila C₁₋₆ substituída duas vezes com ciano, alquila C₁₋₆ substituída com NR⁹R¹⁰, alquila C₁₋₆ substituída com hidróxi com -C(=O)-NR⁹R¹⁰ alquenila C₂₋₆ substituída com halo, alquenila C₂₋₆ substituída e R⁷, alquilóxi C₁₋₆alquila C₁₋₆, alquilóxi C₁₋₆ alquila C₁₋₆ substituída com ciano; alquenila C₂₋₆ substituída com R⁷, alquenila C₂₋₆ substituída com ciano, alquenila C₂₋₆ substituída duas vezes com ciano, alquenila C₂₋₆ substituída com ciano e R⁷, alquenila C₂₋₆ substituída com ciano e -C(=O)-alquila C₁₋₆, alquenila C₂₋₆ substituída com ciano e halo, alquenila C₂₋₆ substituída e ciano, alquila C₁₋₆ substituída com hidróxi duas vezes com halo ou alquenila C₂₋₆ substituída com NR⁹R¹⁰;
- f) X₃ é -C(=O)-, -CH₂-C(=O)-, ou -C(=N-OR⁸)-alcanodiila C₁₋₄;
- g) X₁ é NH ou O;
- h) R¹ é hidrogênio ou alquila C₁₋₄.

[00059] Os compostos preferidos de fórmula (I), (I'), (I'') ou (I''') são os compostos 1, 25, 84, 133, 152, 179, 233, 239, 247, 248 (ver as Tabelas 3, 4 e 5), seus N-óxidos, sais de adição farmacologicamente aceitáveis, aminas quaternárias e formas estereoquimicamente isoméricas destes.

[00060] Em geral, os compostos de fórmula (I) podem ser preparados pela reação de um intermediário de fórmula (II), em que

W_1 é um grupo de partida adequado, tal como, por exemplo, halo, triflato, tosilato, metilsulfonila, similares, com um intermediário de fórmula (II). Esta reação pode ser executada em temperatura elevada.

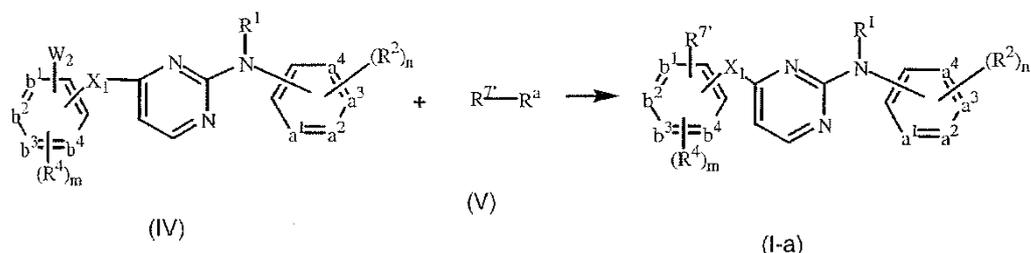


[00061] Alternativamente, a reação acima pode ser executada na presença de um solvente adequado. Os solventes adequados são, por exemplo, acetonitrila, um álcool, tal como, por exemplo, etanol, 2-propanol, 2-propanol-HCl; N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidiona; 1,4-dioxano, monometiléter de propilenoglicol. Preferivelmente, o solvente é 2-propanol, 6 N HCl em 2-propanol ou acetonitrila, especialmente acetonitrila. Opcionalmente, o hidreto de sódio pode estar presente.

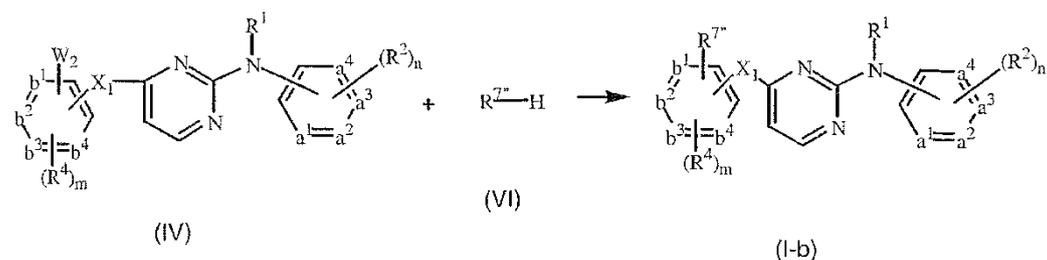
[00062] Nesta e nas seguintes preparações, os produtos de reação podem ser isolados do meio de reação e, se necessário, ainda purificados de acordo com as metodologias geralmente conhecidas na técnica, tais como, por exemplo, extração, cristalização, destilação, trituração e cromatografia.

[00063] Os compostos de fórmula (I) em que R^3 é R^7 que representa um sistema de anel monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático, o dito R^3 sendo representado por R^7 e os ditos compostos sendo representados pela fórmula (I-a), podem ser preparados mediante a reação de um intermediário de fórmula (IV), em que W_2 representa um grupo de partida adequado, tal como, por exemplo, halo, hidróxi, triflato, tosilato, tiometila, metilsulfonila, trifluorometilsulfonila similares, com um intermediário de fórmula (V) em que R^a representa um boronato ou um tri(alquila C_{1-4})estanano, tal como tributilestanano, na presença de um catalisador adequado, tal

como, por exemplo, tetraquis(trifenilfosfina) de paládio, um sal adequado, tal como, por exemplo, carbonato de dissódio, carbonato de dipotássio, e Cs_2CO_3 , e um solvente adequado, tal como, por exemplo, dioxano, éter dimetílico, tolueno ou uma mistura de álcool/água, por exemplo, $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$. R^a pode também representar halo, tal como, por exemplo, bromo, em cujo caso a reação é executada na presença de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano.

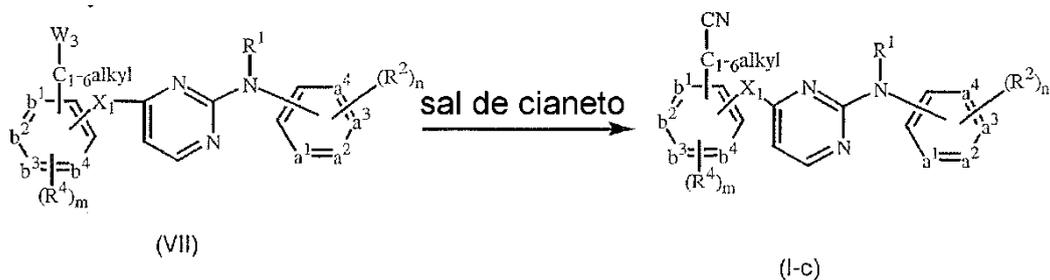


[00064] Os compostos de fórmula (I) em que R^3 é R^7 que representa um sistema de anel monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, o dito R^3 sendo representado por $\text{R}^{7''}$ e os ditos compostos sendo representados pela fórmula (I-b), podem ser preparados mediante a reação de um intermediário de fórmula (IV) com um intermediário de fórmula (VI).



[00065] Os compostos de fórmula (I) em que R^3 representa alquila C_{1-6} substituída com ciano, o dito R^3 sendo representado por alquila $\text{C}_{1-6}\text{-CN}$ e os ditos compostos sendo representados pela fórmula (I-c), podem ser preparados mediante a reação de um intermediário de fórmula (VII), em que W_3 representa um grupo de partida adequado, tal como, por exemplo, halo, por exemplo, cloro, com um sal de cianeto adequado, tal como, por exemplo, cianeto de sódio ou cianeto de potássio, na presença de um solvente adequado, tal como, por

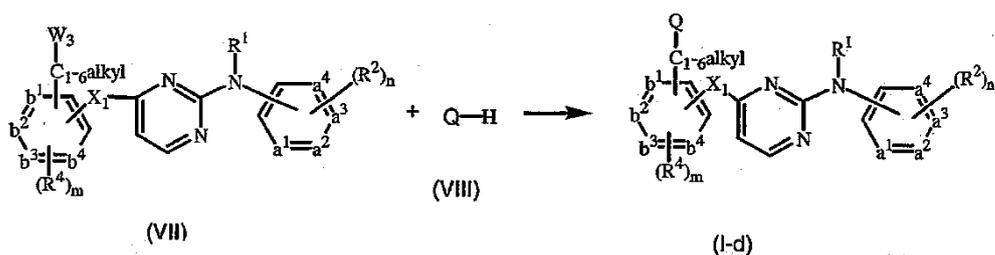
exemplo, N,N-dimetilformamida ou dimetilsulfóxido.



Onde lê-se:

C₁₋₆ alkyl = alquil C₁₋₆

[00066] Compostos de fórmula (I) em que R³ representa alquila C₁₋₆ substituída com R⁷; NR⁹R¹⁰ ou alquilóxi C₁₋₆ opcionalmente substituído com CN, R⁷ ou NR⁹R¹⁰, o dito R³ sendo representado por alquil-Q C₁₋₆ em que Q representa R⁷; NR⁹R¹⁰ ou alquilóxi C₁₋₆ opcionalmente substituído com CN, R⁷ ou NR⁹R¹⁰, e os ditos compostos sendo representados pela fórmula (I-d) podem ser preparados mediante a reação de um intermediário de fórmula (VII) com um intermediário de fórmula (VIII), opcionalmente na presença de um sal adequado, tal como, por exemplo, carbonato de dipotássio, cianeto de potássio, iodeto de potássio, e um solvente adequado, tal como, por exemplo, acetonitrila.

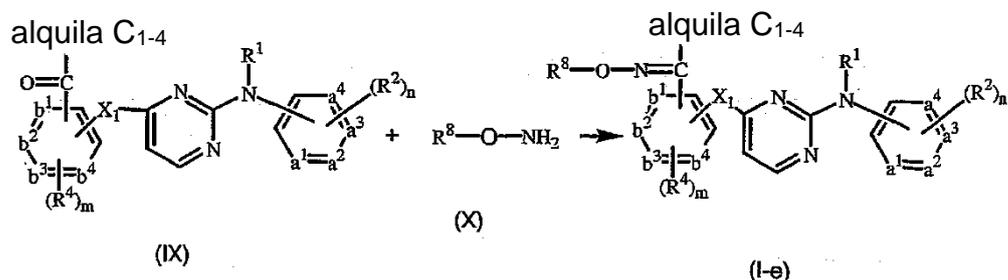


Onde lê-se:

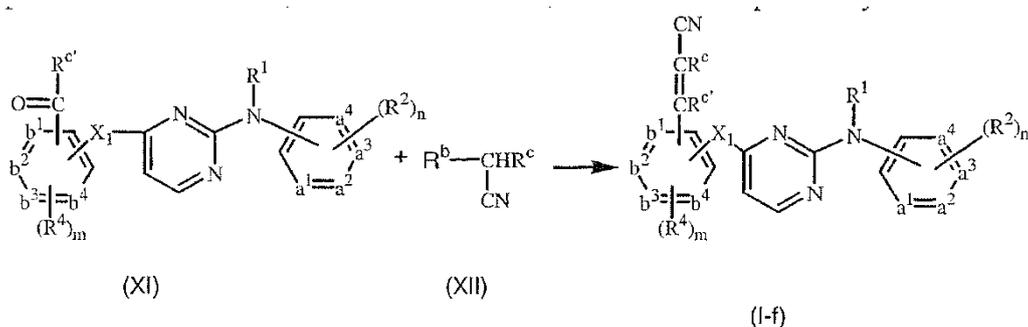
C₁₋₆ alkyl = alquil C₁₋₆

[00067] Os compostos de fórmula (I), em que R³ representa -C(=N-O-R⁸)-alquila C₁₋₄, os ditos compostos sendo representados pela fórmula (I-e), podem ser preparados mediante a reação de um intermediário de fórmula (IX) com um intermediário de fórmula (X) na presença de um solvente adequado, tal como um álcool, por exemplo,

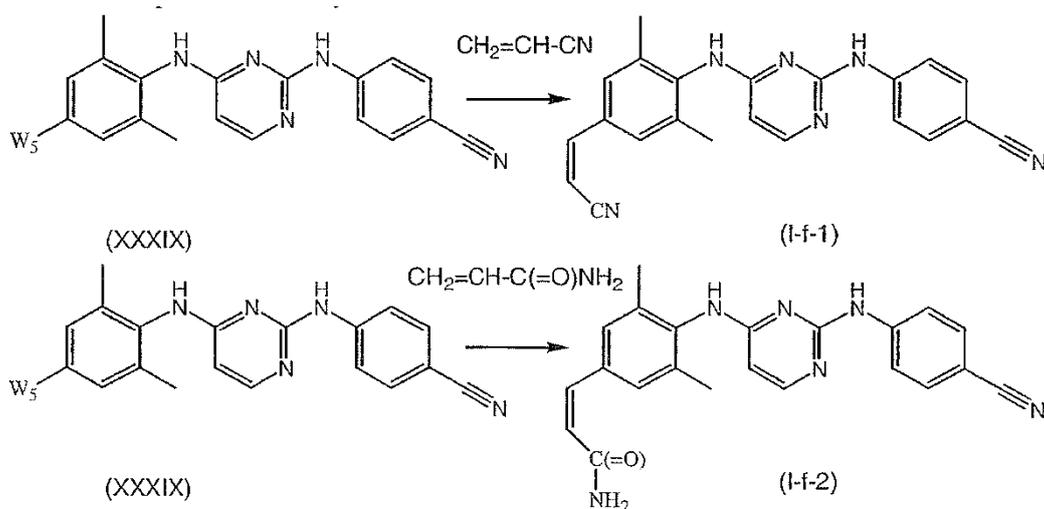
etanol.



[00068] Compostos de fórmula (I), em que R^3 representa $CR^c=CR^c$ -CN em que R^c representa hidrogênio ou alquila C_{1-4} e $R^{c'}$ representa hidrogênio, alquila C_{1-4} ou R^7 , contanto que $CR^c=CR^c$ seja limitado por alquenila C_{2-6} , os ditos compostos sendo representados pela fórmula (I-f), podem ser preparados mediante a reação de um intermediário de fórmula (XI) com um reagente de Wittig ou Horner-Emmons de fórmula (XII), em que R^b representa por exemplo $(\text{fenil})_3P^+-Cl^-$ ou $(CH_3CH_2-O)_2P(=O)^-$, que podem ser considerados como um precursor adequado de um ileto de fósforo, na presença de um sal adequado, tal como, por exemplo, terc-butóxido de potássio, e um solvente adequado, tal como, por exemplo, tetrahydrofurano.



[00069] Os compostos de fórmula (I-f-1) e (I-f-2) como representados abaixo podem ser preparados mediante a reação de um intermediário de fórmula (XXXIX) ou um sal de adição apropriado deste, em que W_5 representa um grupo de partida adequado, com acrilonitrila ou acrilamida na presença de um catalisador de paládio adequado, uma base adequada e um solvente adequado.



[00070] Os grupos de partida adequados na reação acima são por exemplo, halo, triflato, tosilato, mesilato similares. Preferivelmente, W₅ é halo, mais particularmente, iodo ou bromo.

[00071] O catalisador de paládio (Pd) pode ser um catalisador de Pd homogêneo, tal como, por exemplo, Pd(OAc)₂, PdCl₂, Pd(PPh₃)₄, Pd(PPh₃)₂Cl₂, bis(acetona de dibenzilideno) paládio, metalacilo de triometilfenilglutaramida paládio similares, ou um catalisador de Pd heterogêneo, tal como, por exemplo, paládio em carvão vegetal, paládio em óxidos de metal, paládio em zeólitos.

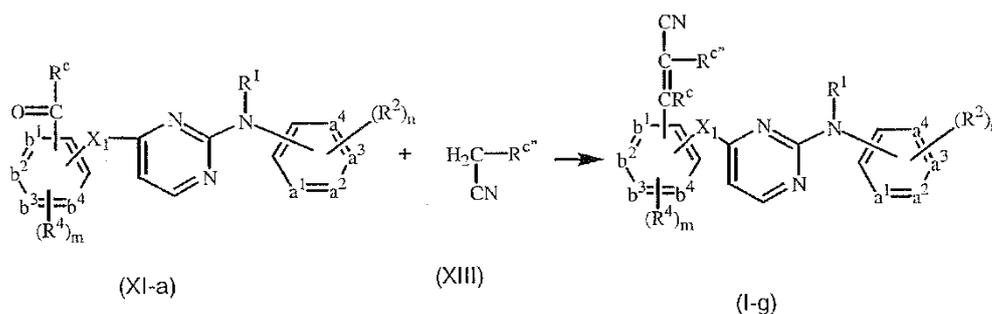
[00072] Preferivelmente, o catalisador de paládio é um catalisador de Pd heterogêneo, mais preferivelmente, paládio em carvão vegetal (Pd/C). Pd/C é um catalisador recuperável, é estável e relativamente econômico. Pode ser facilmente separado (filtração) a partir da mistura de reação desse modo reduzindo o risco de traços de Pd no produto final. O uso de Pd/C também evita a necessidade de ligandos, tais como por exemplo ligandos de fosfina, que são onerosos, tóxicos e contaminantes dos produtos sintetizados.

[00073] Bases adequadas na reação acima são, por exemplo, acetato de sódio, acetato de potássio, N,N-dietiletanamina, hidrogenocarbonato de sódio, hidróxido de sódio similares.

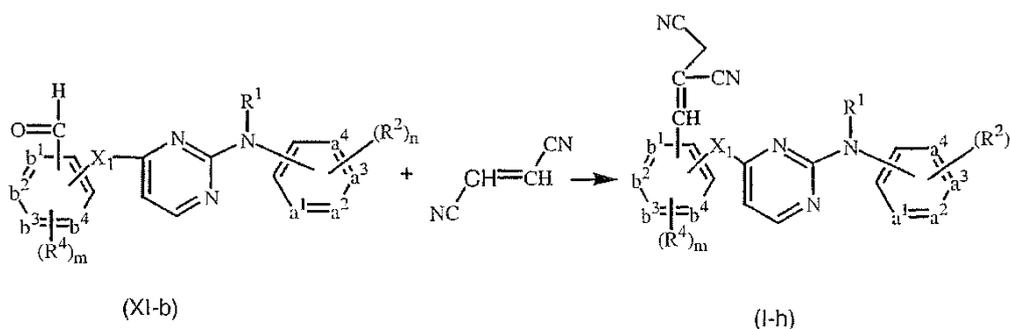
[00074] Os solventes adequados na reação acima são, por

exemplo, acetonitrila, N,N-dimetilacetamida, um líquido iônico, por exemplo, [bmim]PF₆, N,N-dimetilformamida, água, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, 1-metil-2-pirrolidinona similares.

[00075] Os compostos de fórmula (1) em que R³ representa CR^c=CR^{c'}-CN com R^c sendo como definido mais acima e R^{c'} representando NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquila C₁₋₆ ou R⁷, os ditos compostos sendo representados pela fórmula (I-g), podem ser preparados mediante a reação de um intermediário de fórmula (XI-a) com um intermediário de fórmula (XIII) na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, um álcool e um alcoolato, por exemplo, metanol e etanolato de sódio.

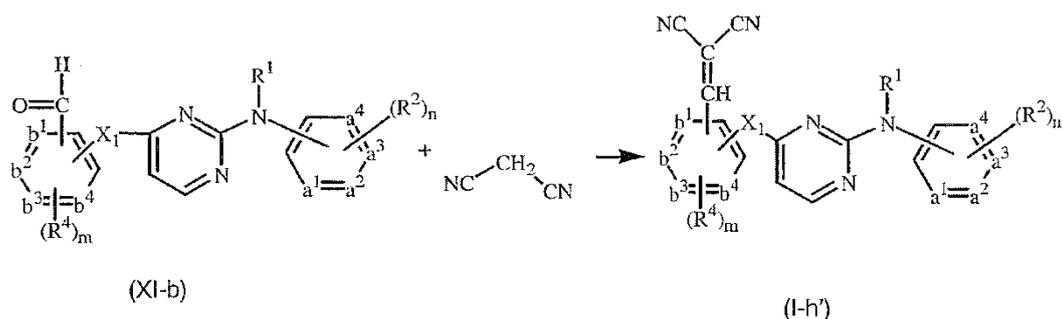


[00076] Os compostos de fórmula (I) em que R³ representa CH=C(CN)-CH₂-CN, os ditos compostos sendo representados pela fórmula (I-h), podem ser preparados mediante a reação de um intermediário de fórmula (XI-b) com 2-butanodinitrila na presença de tributilfosfina e um solvente adequado, tal como, por exemplo, tetrahidrofurano.

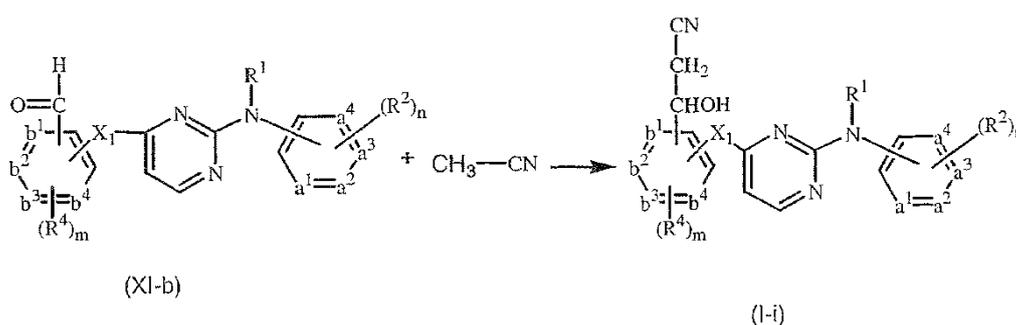


[00077] Compostos de fórmula (I) em que R³ representa CH=C(CN)₂, os ditos compostos sendo representados pela fórmula (I-

h'), podem ser preparados mediante a reação de um intermediário de fórmula (XI-b) com propanodinitrila na presença de uma base adequada, tal como, por exemplo, um álcool, por exemplo, etanol similares.

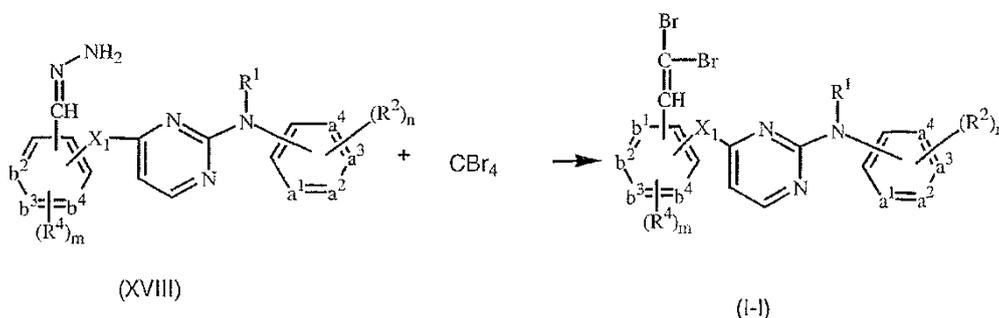


[00078] Os compostos de fórmula (I) em que R^3 representa $\text{CHOH-CH}_2\text{-CN}$, os ditos compostos sendo representados pela fórmula (I-i), podem ser preparados mediante a reação de um intermediário de fórmula (XI-b) com $\text{CH}_3\text{-CN}$ na presença de um agente de abstração de próton adequado, tal como, por exemplo, butil lítio, na presença de um substrato adequado para o agente de abstração de próton, por exemplo, N-(1-metiletil)-2-propanamina, e na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, tetrahydrofurano.

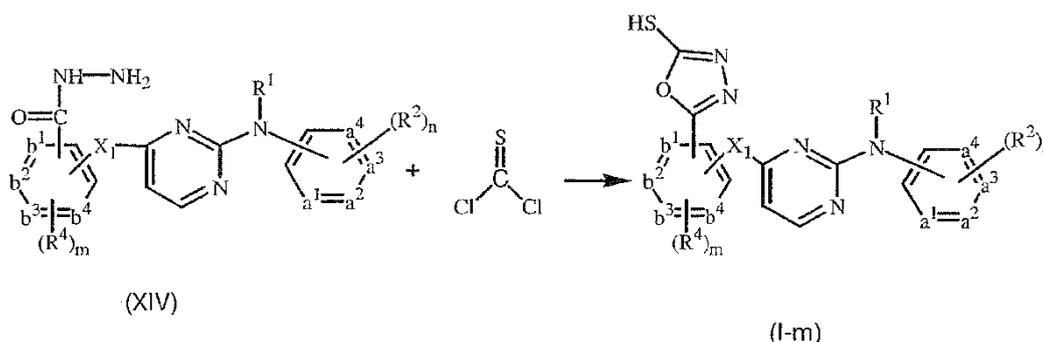


[00079] Compostos de fórmula (I) em que R^3 representa $\text{CR}^c=\text{CR}^c$ -halo em que R^c representa hidrogênio ou alquila C_{1-4} e $R^{c'}$ representa hidrogênio, alquila C_{1-4} ou R^7 , contanto que $\text{CR}^c=\text{CR}^c$ seja limitado em alquênica C_{2-6} , os ditos compostos sendo representados pela fórmula (I-j), podem ser preparados mediante a reação de um intermediário de fórmula (XI) com um reagente de Wittig ou Horner-Emmons de fórmula

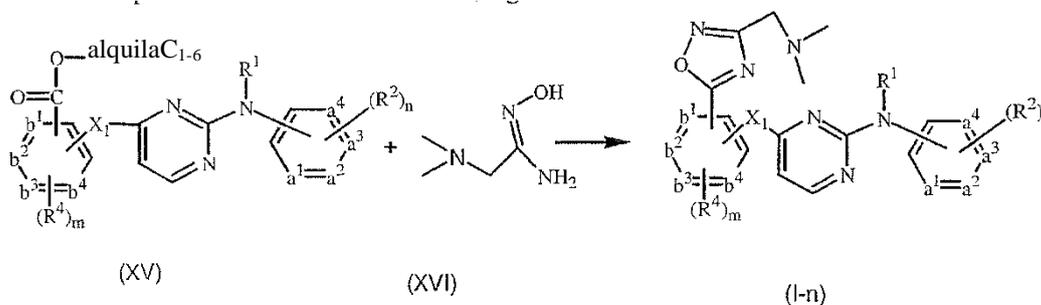
dimetilsulfóxido.



[00082] Os compostos de fórmula (I-m) podem ser preparados mediante a reação de um intermediário de fórmula (XIV) com Cl₂C=S na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, dioxano.

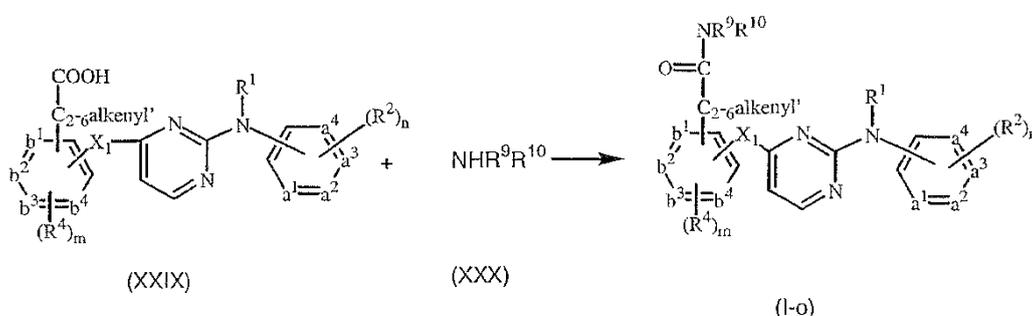


[00083] Compostos de fórmula (I-n) podem ser preparados mediante a reação de um intermediário de fórmula (XV) com um intermediário de fórmula (XVI) na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, um álcool ou um alcoolato, por exemplo, etanol ou metanolato de sódio.



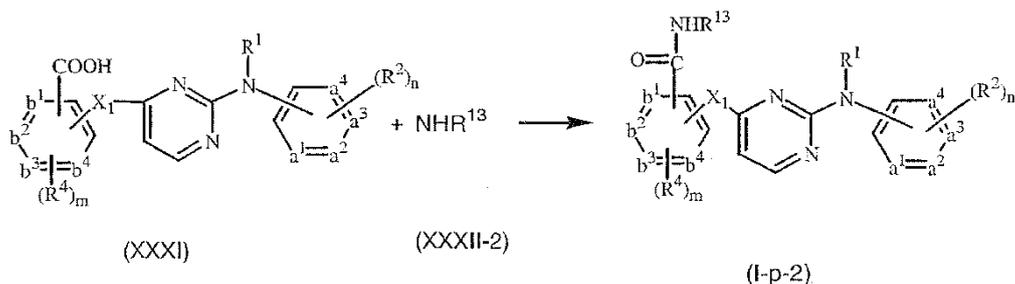
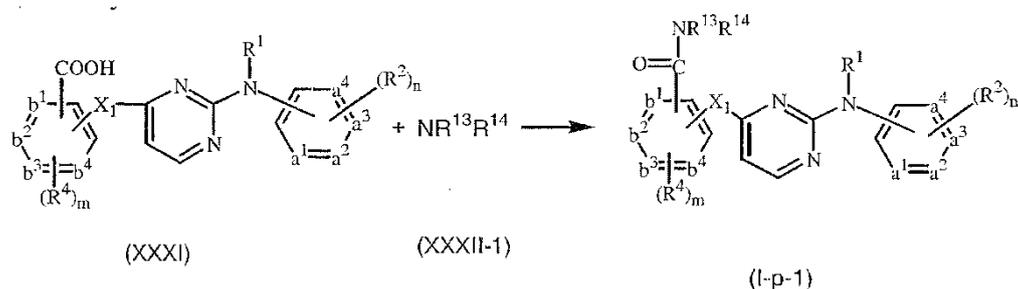
[00084] Os compostos de fórmula (I) em que R³ representa alquenila C₂₋₆ substituída com C(=O)NR⁹R¹⁰ e opcionalmente ainda

substituída com ciano, os ditos compostos sendo representados pela fórmula (I-o) em que alquenila C₂₋₆' representa alquenila C₂₋₆ opcionalmente substituída com ciano, podem ser preparados mediante a reação de um intermediário de fórmula (XXIX) com um intermediário de fórmula (XXX) na presença de hidroxibenzotriazol e carbodiimida de etildimetilaminopropila e um solvente adequado, tal como, por exemplo, cloreto de metileno ou tetrahidrofurano, e opcionalmente na presença de um base adequada, tal como, por exemplo, N,N-dietiletanamina, NH₄OH similares.

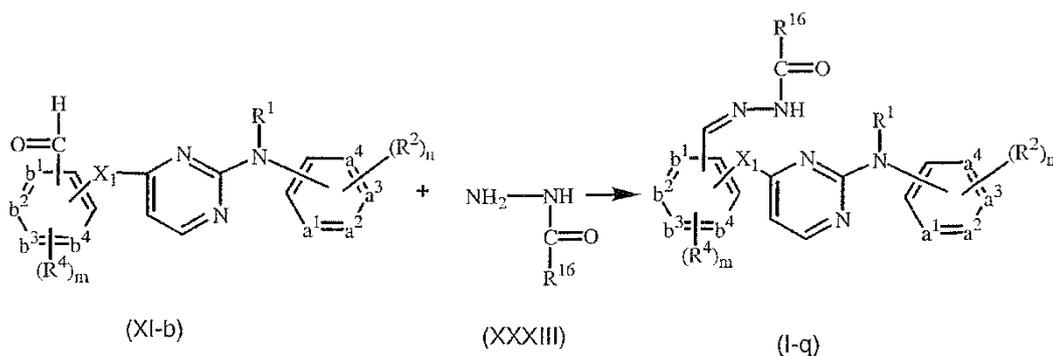


C₂₋₆alkenyl = alquenila C₂₋₆'.

[00085] Compostos de fórmula (I) em que R³ representa -C(=O)NR¹³R¹⁴ ou -C(=O)NHR¹³, os ditos compostos sendo representados pela fórmula (I-p-1) e (I-p-2), podem ser preparados mediante a reação de um intermediário de fórmula (XXXI) com um intermediário de fórmula (XXXII-1) ou (XXXII-2) na presença de hidroxibenzotriazol e carbodiimida de etildimetilaminopropila e um solvente adequado, tal como, por exemplo, cloreto de metileno ou tetrahidrofurano, e opcionalmente na presença de um base adequada, tal como, por exemplo, N,N-dietiletanamina.

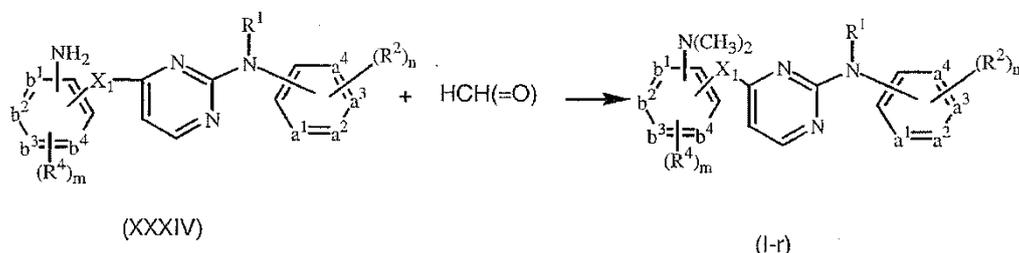


[00086] Os compostos de fórmula (1) em que R^3 representa $C=N-NH-C(=O)-R^{16}$, os ditos compostos sendo representados pela fórmula (I-q), podem ser preparados mediante a reação de um intermediário de fórmula (XI-b) com um intermediário de fórmula (XXXIII) na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, cloreto de metileno e um álcool, por exemplo, metanol, etanol similares.

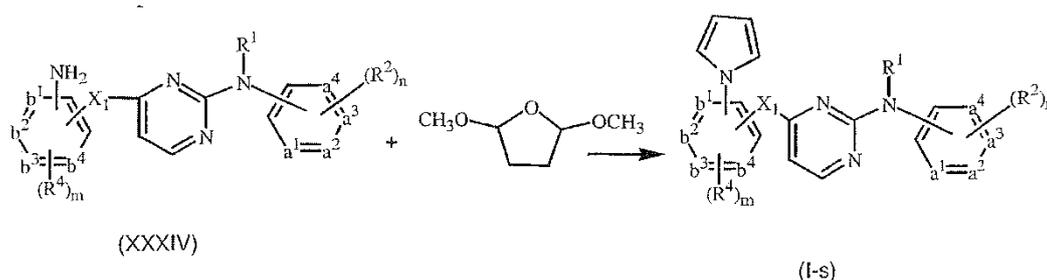


[00087] Compostos de fórmula (I) em que R^3 representa $N(CH_3)_2$, os ditos compostos sendo representados pela fórmula (I-r), podem ser preparados pela metilação redutiva de um intermediário de fórmula (XXXIV) com formaldeído na presença de um catalisador adequado, tal como, por exemplo, um ácido adequado, isto é, ácido acético similares, paládio em carvão vegetal, Raney-níquel, e na presença de um agente redutor adequado, tal como, por exemplo, cianoboridreto

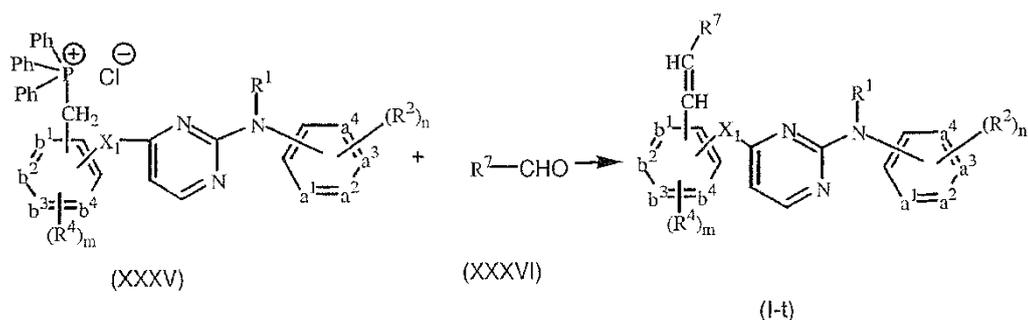
de sódio ou H₂, e um solvente adequado, tal como, por exemplo, acetonitrila.



[00088] Os compostos de fórmula (I) em que R³ representa pirrolila, os ditos compostos sendo representados pela fórmula (I-s), podem ser preparados mediante a reação de um intermediário de fórmula (XXXIV) com 2,5-dimetoxitetrahidrofurano na presença de um ácido adequado, tal como, por exemplo, ácido acético.



[00089] Os compostos de fórmula (I) em que R³ representa CH=CH-R⁷, os ditos compostos sendo representados pela fórmula (I-t), podem ser preparados mediante a reação de um intermediário de fórmula (XXXV) (o Ph indica fenila) com um intermediário de fórmula (XXXVI) na presença de nBuLi e um solvente adequado, tal como, por exemplo, tetrahidrofurano.



[00090] Os compostos de fórmula (I) podem ainda ser preparados mediante a conversão dos compostos de fórmula (I) um no outro de

acordo com as reações de transformação conhecidas na técnica.

[00091] Os compostos de fórmula (I) podem ser convertidos nas formas de N-óxido correspondentes seguindo os procedimentos conhecidos na técnica para converter um nitrogênio trivalente em sua forma de N-óxido. Dita reação de N-oxidação pode de uma forma geral ser realizada pela reação do material de partida de fórmula (I) com um peróxido orgânico ou inorgânico apropriado. Os peróxidos inorgânicos apropriados compreendem, por exemplo, peróxido de hidrogênio, peróxidos de metal alcalino ou metal alcalino-terroso, por exemplo, peróxido de sódio, peróxido de potássio; os peróxidos orgânicos apropriados podem compreender ácidos de peróxi tais como, por exemplo, ácido benzenocarboperoxóico ou ácido benzenocarboperoxóico substituído por halo, por exemplo, ácido 3-clorobenzenocar-boperoxóico, ácidos peroxoalcanóicos, por exemplo, ácido peroxoacético, alquilidroperóxidos, por exemplo, terc-butilidroperóxido. Os solventes adequados são, por exemplo, água, álcoois inferiores, por exemplo, etanol similares, hidrocarbonetos, por exemplo, tolueno, cetonas, por exemplo, 2-butanona, hidrocarbonetos halogenados, por exemplo, diclorometano, e misturas de tais solventes.

[00092] Por exemplo, um composto de fórmula (I) em que R^3 compreende ciano, pode ser convertido em um composto de fórmula (I) em que R^3 compreende aminocarbonila, mediante a reação com HCOOH, na presença de um ácido adequado, tal como ácido clorídrico. Um composto de fórmula (I) em que R^3 compreende ciano, pode também ainda ser convertido em um composto de fórmula (I) em que R^3 compreende tetrazolila, mediante a reação com azido de sódio na presença de cloreto de amônio e N,N-dimetilacetamida.

[00093] Os compostos de fórmula (I) em que R^3 compreende aminocarbonila, podem ser convertidos em um composto de fórmula

(I) em que R^3 compreende ciano, na presença de um agente de desidratação adequado. A desidratação pode ser executada de acordo com as metodologias bem conhecidas da pessoa versada na técnica, tais como aquelas apresentadas em "Comprehensive Organic Transformations. A guide to functional group preparations" by Richard C. Larock, John Wiley & Sons, Inc, 1999, p 1983-1985, que é aqui incorporado como referência. Os reagentes adequados diferentes são enumerados em dita referência, tais como por exemplo, SOCl_2 , HOSO_2NH_2 , ClSO_2NCO , $\text{MeO}_2\text{CNSO}_2\text{NEt}_3$, PhSO_2Cl , TsCl , P_2O_5 , $(\text{Ph}_3\text{PO}_3\text{SCF}_3)\text{O}_3\text{SCF}_3$, éster de polifosfato, $(\text{EtO})_2\text{POP}(\text{OEt})_2$, $(\text{EtO})_3\text{PI}_2$, 2-cloro-1,3,2-dioxafosfolano, 2,2,2-tricloro-2,2-diidro-1,3,2-dioxafosfolano, POCl_3 , PPh_3 , $\text{P}(\text{NCl}_2)_3$, $\text{P}(\text{NEt}_2)_3$, COCl_2 , $\text{NaCl}.\text{AlCl}_3$, ClCOCOCI , ClCO_2Me , Cl_3CCOCl , $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, $\text{Cl}_3\text{CN}=\text{CCl}_2$, 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina, $\text{NaCl}.\text{AlCl}_3$, $\text{HN}(\text{SiMe}_2)_3$, $\text{N}(\text{SiMe}_2)_4$, LiAlH_4 similares. Todos os reagentes listados em dita publicação são aqui incorporados como referência.

[00094] Compostos de fórmula (1) em que R^3 compreende alquenila C_{2-6} podem ser convertidos em um composto de fórmula (I) em que R^3 compreende alquila C_{1-6} por redução na presença de um agente redutor adequado, tal como, por exemplo, H_2 , na presença de um catalisador adequado, tal como, por exemplo, paládio em carvão vegetal, e na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, um álcool, por exemplo, metanol.

[00095] Os compostos de fórmula (1) em que R^3 representa $\text{CH}(\text{OH})-\text{R}^{16}$, podem ser convertidos em um composto de fórmula (1) em que R^3 representa $\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{16}$ mediante a reação com reagente de Jones na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, 2-propanona.

[00096] O composto de fórmula (I) em que R^3 representa $\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{R}^{16a}$, em que R^{16a} representa ciano ou aminocarbonila, pode ser

convertido em um composto de fórmula (I) em que R^3 representa $C(Cl)=CH-R^{16a}$ pela reação com $POCl_3$.

[00097] Compostos de fórmula (1) em que R^3 representa um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático ou um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático substituído com formila, podem ser convertidos em compostos de fórmula (1) em que R^3 representa um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático ou um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático substituído com $CH(=N-O-R^8)$ mediante a reação com NH_2OR^8 na presença de um base adequada, tal como, por exemplo, hidróxido de sódio e um solvente adequado, tal como, por exemplo, um álcool, por exemplo, etanol similares. Os compostos de fórmula (1) em que R^3 representa um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático ou um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático substituído com $CH(=N-O-R^8)$ podem ser convertidos em um composto de fórmula (I) em que R^3 representa um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático ou um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático substituído com CN mediante a reação com uma carbodiimida na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, tetrahydrofurano.

[00098] Compostos de fórmula (I) em que R^4 representa nitro, podem ser convertidos em um composto de fórmula (1) em que R^4 é amina, na presença de um agente redutor adequado, tal como, por exemplo, H_2 , na presença de um catalisador adequado, tal como, por exemplo, Raney-níquel, e na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, um álcool, por exemplo, metanol.

[00099] Os compostos de fórmula (I) em que R¹ é hidrogênio, podem ser convertidos em um composto de fórmula (I) em que R¹ é alquila C₁₋₆, mediante a reação com um agente de alquilação adequado, tal como, por exemplo, iodo-alquila C₁₋₆, na presença de um base adequada, tal como, por exemplo, hidreto de sódio, e um solvente adequado, tal como, por exemplo, tetrahidrofurano.

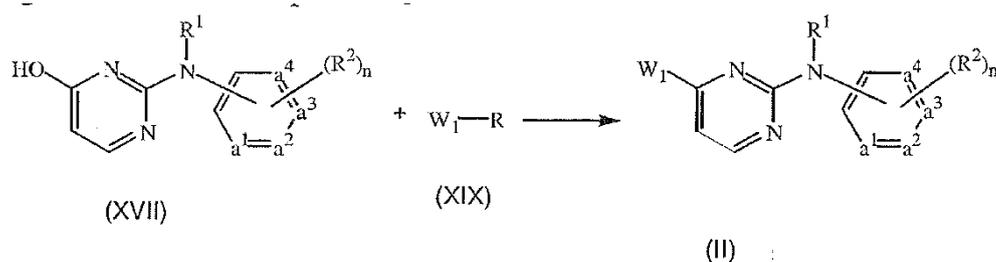
[000100] Alguns dos compostos de fórmula (I) e alguns dos intermediários na presente invenção podem conter um átomo de carbono assimétrico. As formas estereoquimicamente isoméricas puras de os ditos compostos e os ditos intermediários podem ser obtidas pela aplicação de procedimentos conhecidos na técnica. Por exemplo, os diastereoisômeros podem ser separados por métodos físicos tais como cristalização seletiva ou técnicas de cromatografia, por exemplo, distribuição contracorrente, cromatografia líquida e outros métodos. Os enantiômeros podem ser obtidos a partir de misturas racêmicas por primeiro converter ditas misturas racêmicas com agentes solventes adequados tais como, por exemplo, ácidos de quiral, em misturas de sais ou compostos diastereoméricos; depois fisicamente separar ditas misturas de sais ou compostos diastereoméricos mediante, por exemplo, cristalização seletiva ou técnicas cromatográficas, por exemplo, cromatografia líquida e outros métodos; e finalmente converter ditos sais ou compostos diastereoméricos separados nos enantiômeros correspondentes. As formas estereoquimicamente isoméricas puras podem também ser obtidas a partir das formas estereoquimicamente isoméricas puras dos intermediários apropriados e materiais de partida, contanto que as reações de intervenção ocorram estereoespecificamente.

[000101] Uma maneira alternativa de separação das formas enantioméricas dos compostos de fórmula (I) e intermediários envolve a cromatografia líquida, em particular cromatografia líquida usando

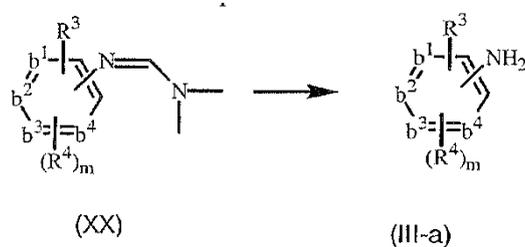
uma fase estacionária de quiral.

[000102] Alguns dos intermediários e materiais de partida são compostos conhecidos e podem ser comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com os procedimentos conhecidos na técnica ou alguns dos compostos de fórmula (I) ou os intermediários descritos podem ser preparados de acordo com os procedimentos descritos no WO99/50250 e WO 00/27825.

[000103] Os intermediários de fórmula (II) podem ser preparados mediante a reação de um intermediário de fórmula (XVII) com um agente introdutor do grupo de partida de fórmula (XIX) em que W_1 representa o grupo de partida e R representa o resto do agente introdutor do grupo de partida, tal como, por exemplo, $POCl_3$.

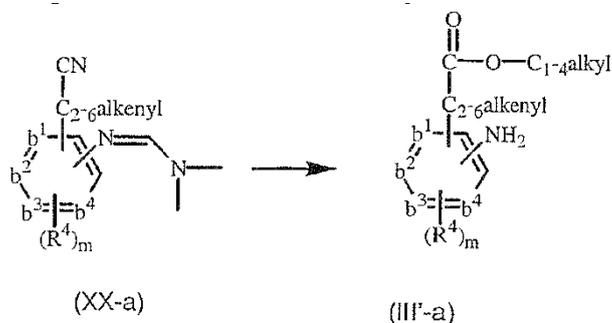


[000104] Intermediários de fórmula (III) em que X, representa NH, os ditos intermediários sendo representados pela fórmula (III-a), podem ser preparados a partir de um intermediário de fórmula (XX) na presença de $ZnCl_2$ e na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, um álcool, por exemplo etanol.



[000105] Os intermediários de fórmula (III-a) como apresentados abaixo podem ser preparados a partir de um intermediário de fórmula (XX) em que R^3 representa alquenila C_{2-6} substituída com CN, os ditos intermediário sendo representados pela fórmula (XX-a), na presença

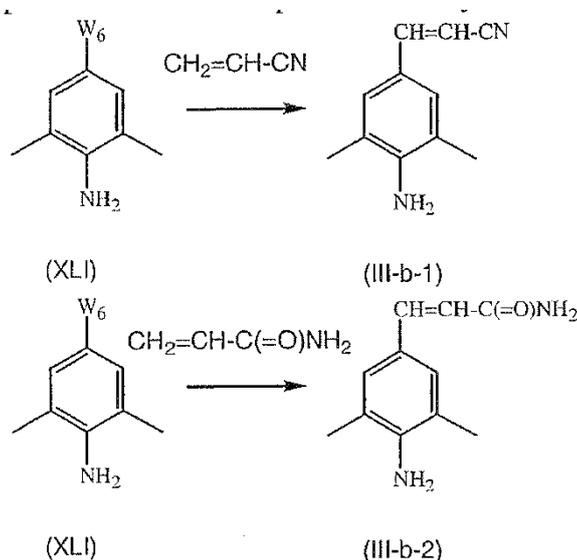
de ZnCl_2 e na presença de um álcool-OH C_{1-4} , tal como, por exemplo, etanol.



Onde lê-se:

C_{2-6} alquênil = alquênil C_{2-6}

[000106] Intermediários de fórmula (III-b-1) e (III-b-2) como apresentados abaixo podem ser preparados mediante a reação de um intermediário de fórmula (XLI) ou um sal de adição de ácido apropriado deste, em que W_6 representa um grupo de partida adequado, com acrilonitrila ou acrilamida na presença de um catalisador de paládio adequado, uma base adequada e um solvente adequado.



[000107] Os grupos de partida adequados na reação acima são por exemplo halo, triflato, tosilato, mesilato similares. Preferivelmente, W_6 é halo, mais preferivelmente iodo ou bromo.

[000108] O catalisador de paládio (Pd) pode ser um catalisador de Pd homogêneo, tal como, por exemplo, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$,

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, bis(acetona de dibenzilideno) paládio, metalacilo de tiometilfenilglutaramida paládio similares, ou um catalisador de Pd heterogêneo, tal como, por exemplo, paládio em carvão vegetal, paládio em óxidos de metal, paládio em zeólitos.

[000109] Preferivelmente, o catalisador de paládio é um catalisador de Pd heterogêneo, mais preferivelmente, paládio em carvão vegetal (Pd/C). Pd/C é um catalisador recuperável, é estável e relativamente barato. Pode ser facilmente separado (filtração) a partir da mistura de reação, desse modo reduzindo o risco de traços de Pd no produto final. O uso de Pd/C também evita a necessidade de ligandos, tais como por exemplo ligandos de fosfina, que são caros, tóxicos e contaminantes dos produtos sintetizados.

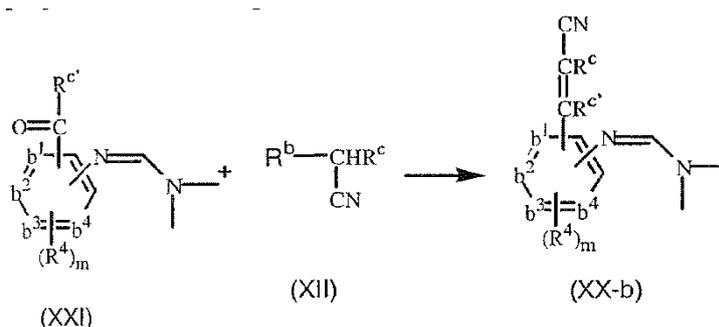
[000110] Bases adequadas na reação acima são, por exemplo, acetato de sódio, acetato de potássio, N,N-dietiletanamina, hidrogenocarbonato de sódio, hidróxido de sódio similares.

[000111] Os solventes adequados na reação acima são por exemplo, acetonitrila, N,N-dimetilacetamida, um líquido iônico, por exemplo, [bmim]PF₆, N,N-dimetilformamida, água, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, 1-metil-2-pirrolidinona similares.

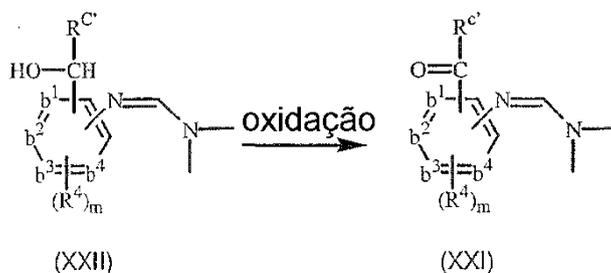
[000112] Os intermediários de fórmula(III-b-2) podem ser convertidos em um intermediário de fórmula (III-b-1) na presença de um agente de desidratação adequado. A desidratação pode ser executada de acordo com as metodologias bem conhecidas da pessoa versada na técnica, tais como aquelas apresentadas em "Comprehensive Organic Transformations. A guide to functional group preparations" by Richard C. Larock, John Wiley & Sons, Inc, 1999, p 1983-1985, que é aqui incorporado como referência. Os reagentes adequados diferentes são enumerados em dita referência, tais como por exemplo, SOCl₂, HOSO₂NH₂, ClSO₂NCO, MeO₂CNSO₂NEt₃, PhSO₂Cl, TsCl, P₂O₅, (Ph₃PO₃SCF₃)O₃SCF₃, éster de polifosfato, (EtO)₂POP(OEt)₂,

(EtO)₃PI₂, 2-cloro-1,3,2-dioxafosfolano, 2,2,2-tricloro-2,2-diidro-1,3,2-dioxafosfolano, POCl₃, PPh₃, P(NCl₂)₃, P(NEt₂)₃, COCl₂, NaCl·AlCl₃, ClCOCOCI, ClCO₂Me, Cl₃CCOCl, (CF₃CO)₂O, Cl₃CN=CCl₂, 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina, NaCl·AlCl₃, HN(SiMe₂)₃, N(SiMe₂)₄, LiAlH₄ similares. Todos os reagentes listados em dita publicação são aqui incorporados como referência.

[000113] Os intermediários de fórmula (XX) em que R³ representa CR^c=CR^{c'}-CN com R^c e R^{c'} como descrito mais acima, os ditos intermediários sendo representados pela fórmula (XX-b), podem ser preparados a partir de um intermediário de fórmula (XXI) pela reação descrita acima para a preparação de um composto de fórmula (I-f).

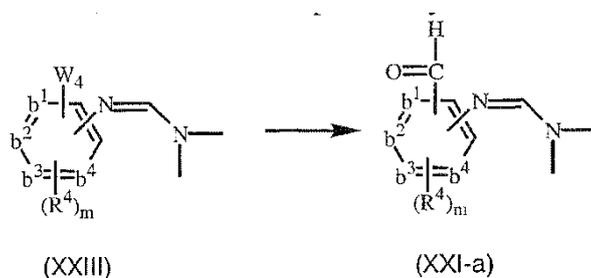


[000114] Intermediários de fórmula (XXI) podem ser preparados pela oxidação de um intermediário de fórmula (XXII) na presença de um agente oxidante adequado, tal como, por exemplo, KMnO₄, na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, cloreto de metileno e tris [2-(2-metoxietóxi)etila]amina.

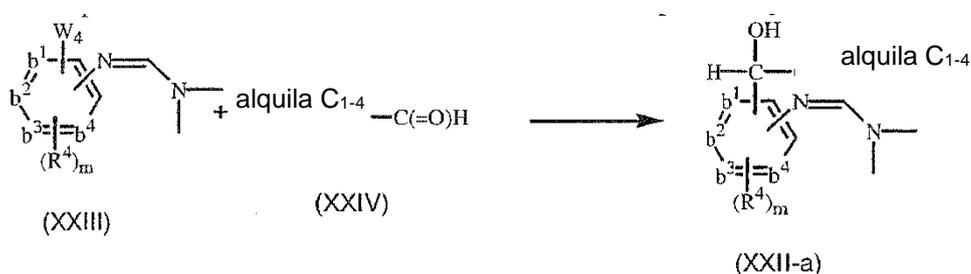


[000115] Os intermediários de fórmula (XXI) em que R^c é H, os ditos intermediários sendo representados pela fórmula (XXI-a), podem também ser preparados mediante a reação de um intermediário de

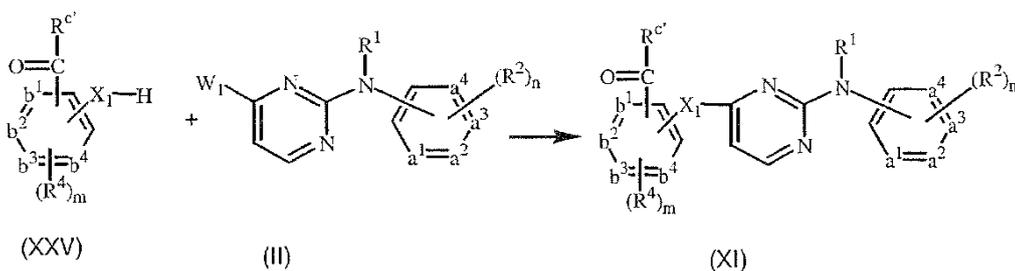
fórmula (XXIII) em que W_4 representa um grupo adequado de partida, tal como halo, por exemplo, bromo, com N,N-dimetilformamida na presença de nBuLi e na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, tetrahydrofurano.



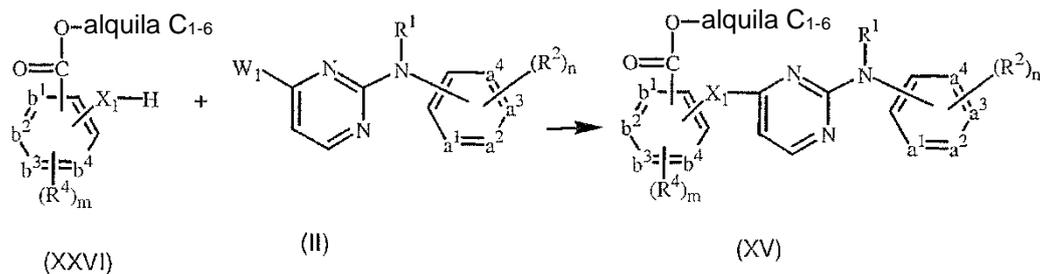
[000116] Intermediários de fórmula (XXII) em que R^c representa alquila C_{1-4} , os ditos intermediários sendo representados pela fórmula (XXII-a), podem ser preparados mediante a reação de um intermediário de fórmula (XXIII) com um intermediário de fórmula (XXIV) na presença de nBuLi e na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, tetrahydrofurano.



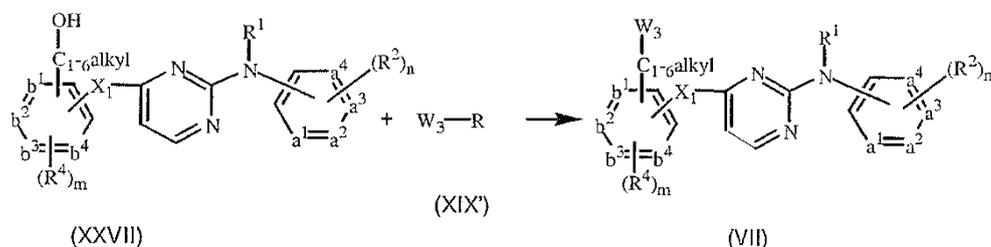
[000117] Intermediários de fórmula (XI) podem ser preparados mediante a reação de um intermediário de fórmula (XXV) com um intermediário de fórmula (II), opcionalmente na presença de um base adequada, tal como, por exemplo, 1-metil-pirrolidin-2-ona, ou um ácido adequado, tal como, por exemplo, ácido clorídrico.



[000118] Intermediários de fórmula (XV) podem ser preparados mediante a reação de um intermediário de fórmula (XXVI) com um intermediário de fórmula (II) na presença de um base adequada, tal como, por exemplo, 1-metil-pirrolidin-2-ona e hidreto de sódio e um solvente adequado, tal como, por exemplo, dioxano.



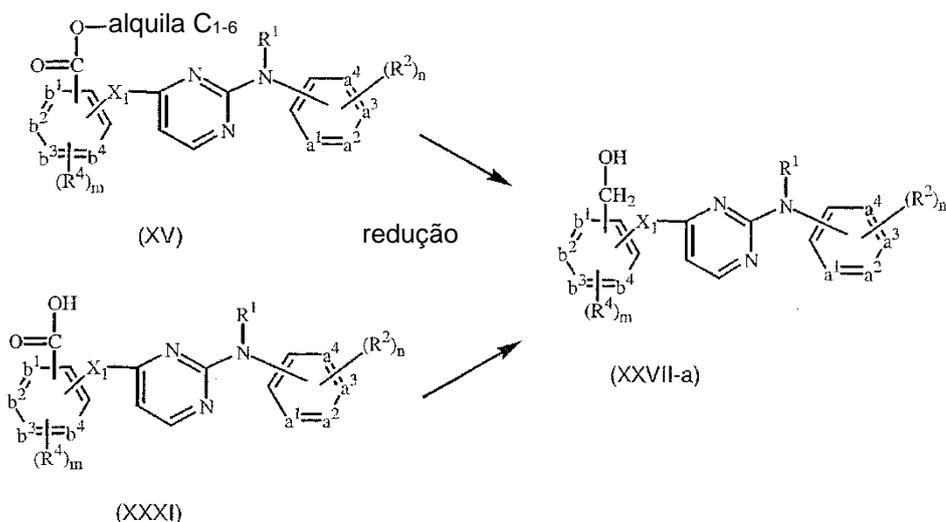
[000119] Os intermediários de fórmula (VII) podem ser preparados mediante a reação de um intermediário de fórmula (XXVII) com um agente introdutor do grupo de partida de fórmula (XIX'), tal como, por exemplo, SOCl_2 , na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, cloreto de metileno.



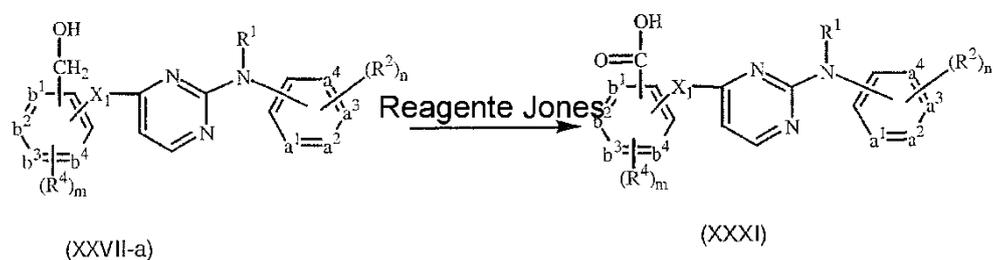
Onde lê-se:

C_{1-6} alkyl = alquil C_{1-6}

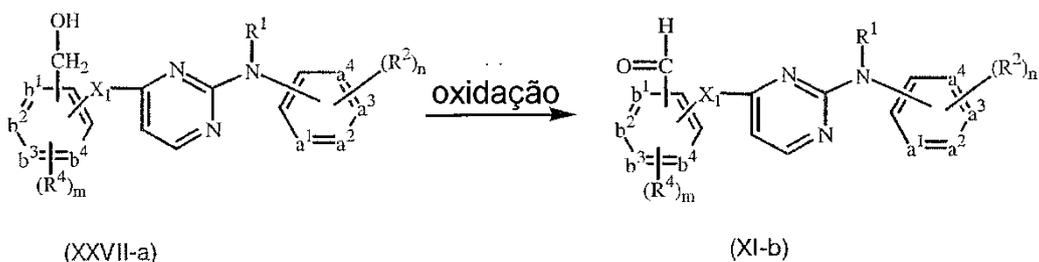
[000120] Intermediários de fórmula (XXVII) em que alquila C_{1-6} representa CH_2 , os ditos intermediários sendo representados pela fórmula (XXVII-a), podem ser preparados mediante a redução de um intermediário de fórmula (XV) ou fórmula (XXXI) com um agente redutor adequado, tal como, por exemplo, LiAlH_4 , na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, tetrahidrofurano.



[000121] Intermediários de fórmula (XXVII-a) podem ser convertidos em um intermediário de fórmula (XXXI) mediante a reação com reagente de Jones na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, acetona.

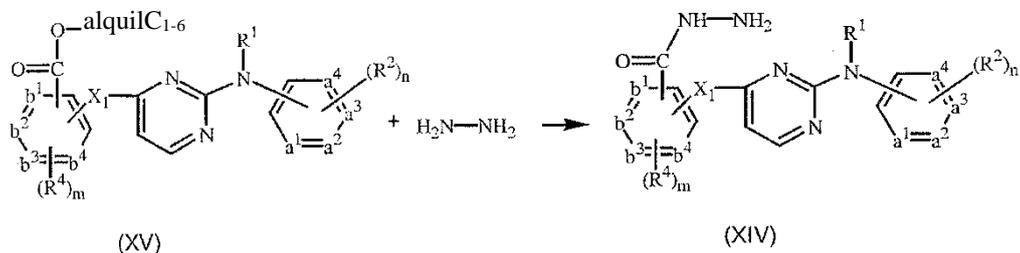


[000122] Os intermediários de fórmula (XI-b) podem ser preparados pela oxidação de um intermediário de fórmula (XXVII-a) na presença de um agente oxidante adequado, tal como, por exemplo, MnO_2 , e um solvente adequado, tal como, por exemplo, cloreto de metileno, N,N-dimetilformamida.

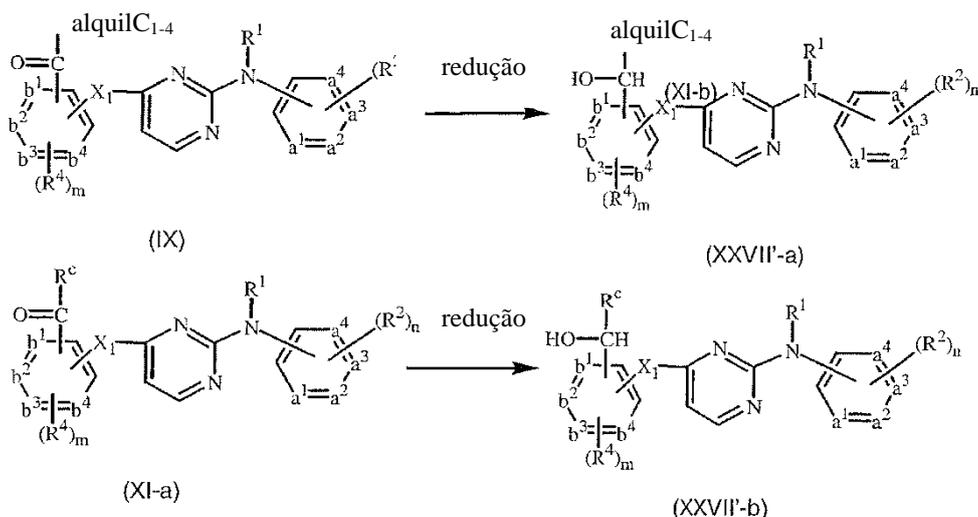


[000123] Os intermediários de fórmula (XIV) podem ser preparados mediante a reação de um intermediário de fórmula (XV) com $\text{H}_2\text{N-NH}_2$

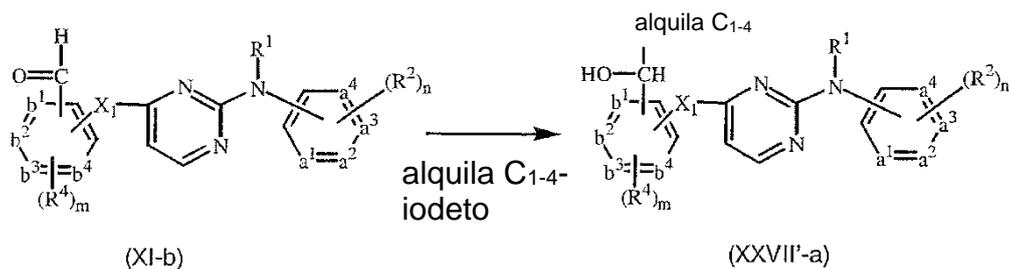
na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, um álcool, por exemplo, etanol similares.



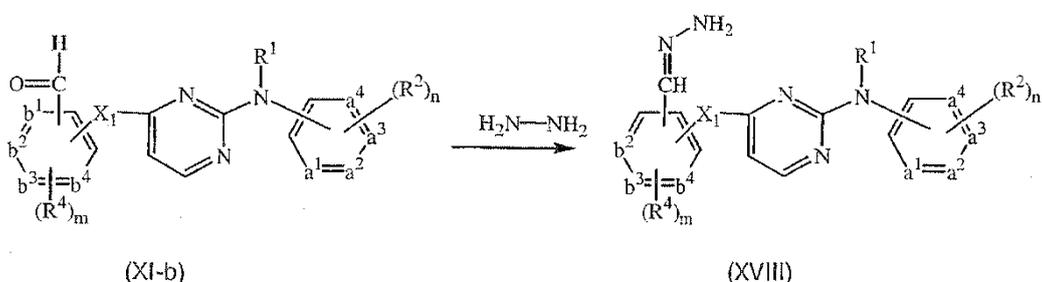
[000124] Os intermediários de fórmula (IX) e (XI-a) podem ser reduzidos a um intermediário de fórmula (XXVII'-a) e (XXVII'-b) na presença de um agente redutor adequado, tal como, por exemplo, NaBH₄, LiAlH₄ ou BuLi e um solvente adequado, tal como, por exemplo, tetrahydrofurano ou um álcool, por exemplo, metanol, etanol similares.



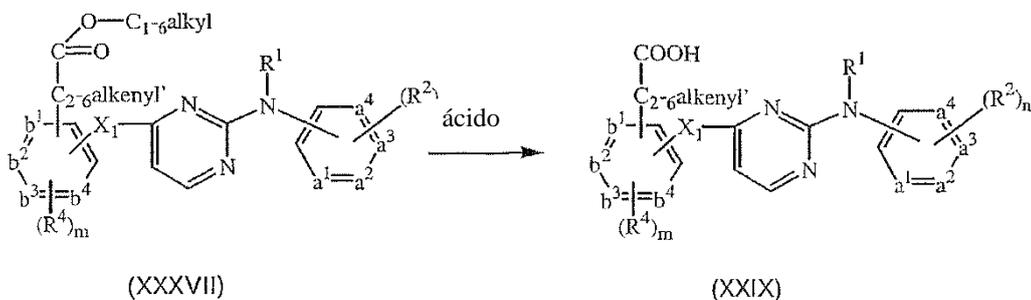
[000125] Um intermediário de fórmula (XI-b) pode ser convertido em um intermediário de fórmula (XXVII'-a) mediante a reação com alquila C₁₋₄-iodeto na presença de Mg e um solvente adequado, tal como, por exemplo, dielétrico e tetrahydrofurano.

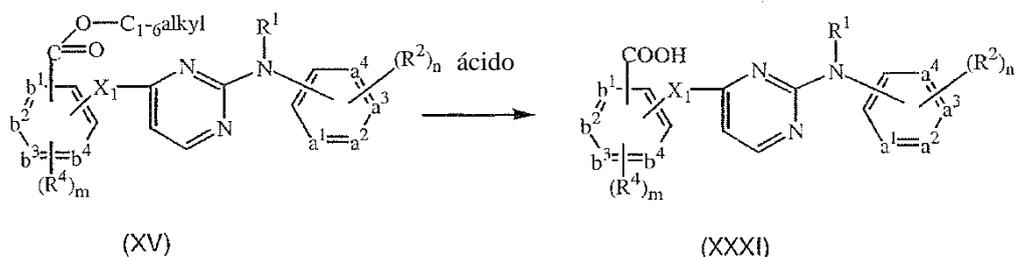


[000126] Intermediários de fórmula (XVIII) podem ser preparados mediante a reação de um intermediário de fórmula (XI-b) com H₂N-NH₂ na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, um álcool, por exemplo, etanol similares.



[000127] Os intermediários de fórmula (XXIX) ou (XXXI) podem ser preparados mediante a hidrólise de um intermediário de fórmula (XXXVII) em que alquenila C_{2-6'} representa alquenila C₂₋₆ opcionalmente substituída por ciano, ou um intermediário de fórmula (XV) na presença de uma solução de ácido aquosa adequada, tal como, por exemplo, ácido clorídrico 2N similares, e na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, um álcool, por exemplo, isopropanol similares.

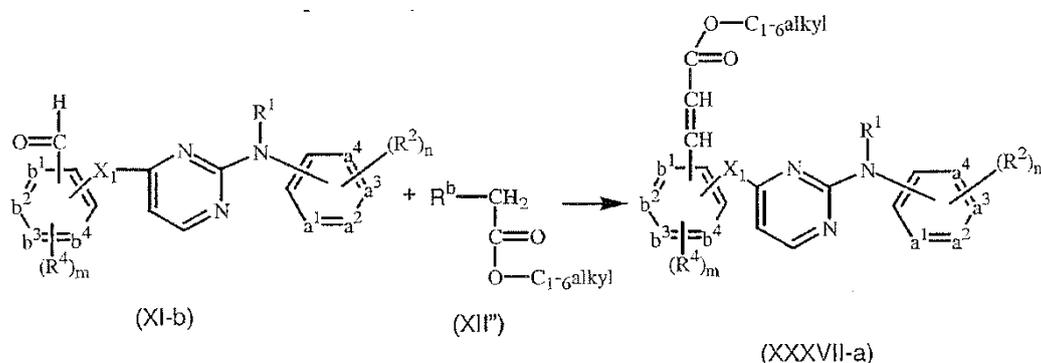




onde lê-se: C₂₋₆alkyl = alquilC₂₋₆

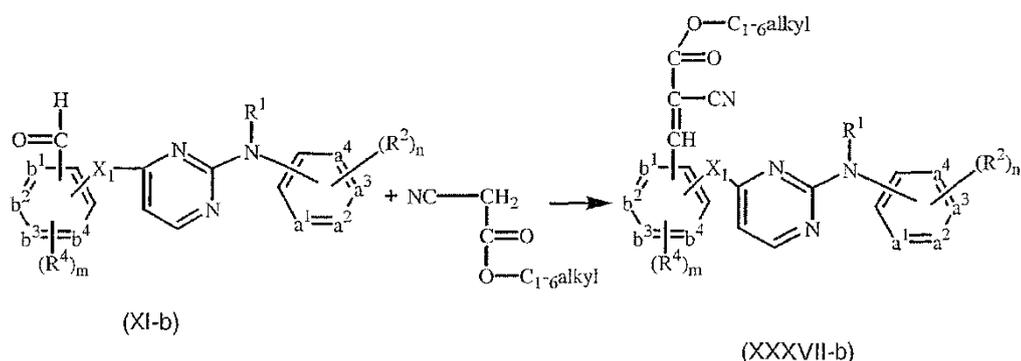
C₁₋₆alkyl = alquilC₁₋₆

[000128] Intermediários de fórmula (XXXVII) em que alquenila C₂₋₆ é CH=CH, os ditos intermediários sendo representados pela fórmula (XXXVII-a), podem ser preparados mediante a reação de um intermediário de fórmula (XI-b) com um reagente de Wittig ou Horner-Emmons de fórmula (XII"), em que R^b representa por exemplo (fenil)₃P⁺-Cl⁻ ou (CH₃CH₂-O)₂P(=O)-, que pode ser considerado como um precursor adequado de um ileto de fósforo, na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, tetrahidrofurano.



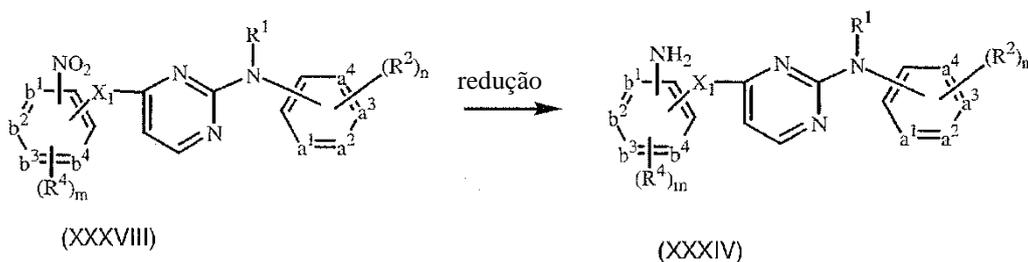
onde lê-se: C₁₋₆alkyl = alquilC₁₋₆

[000129] Os intermediários de fórmula (XXXVII) em que alquenila C₂₋₆ é -CH=C(CN)-, os ditos intermediários sendo representados pela fórmula (XXXVII-b), podem ser preparados mediante a reação de um intermediário de fórmula (XI-b) com NC-CH₂-C(=O)O-alquila C₁₋₆, na presença de uma base adequada, tal como, por exemplo, piperidina, e um solvente adequado, tal como, por exemplo, um álcool, por exemplo, etanol.

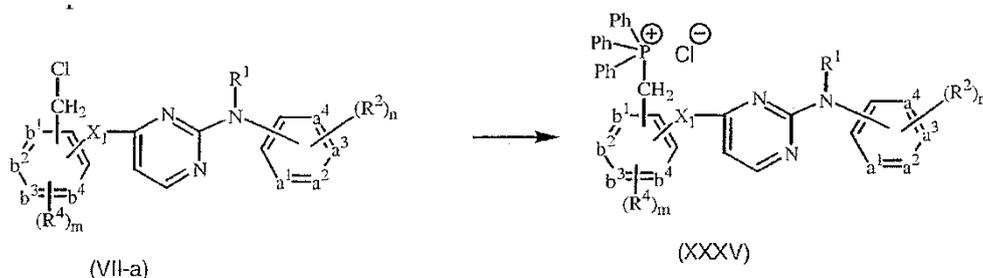


onde lê-se: C₁₋₆alkyl = alquilC₁₋₆

[000130] Intermediários de fórmula (XXXIV) podem ser preparados mediante a redução de um intermediário de fórmula (XXXVIII) na presença de H₂ e um catalisador adequado, tais como por exemplo paládio em carvão vegetal ou Raney-níquel, e na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, um álcool, por exemplo, metanol similares.

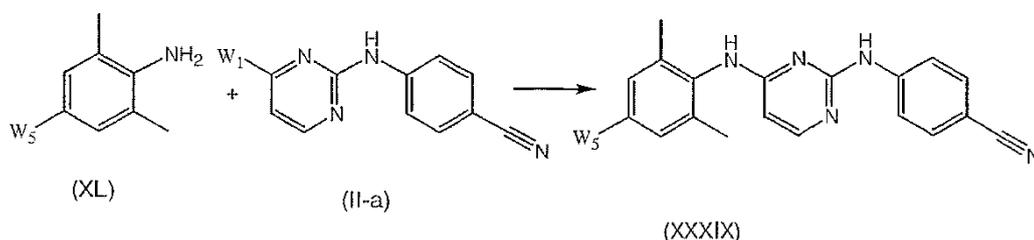


[000131] Os intermediários de fórmula (XXXV) podem ser preparados mediante a reação de um intermediário de fórmula (VII-a) na presença de trifetilfosfina e um solvente adequado, tal como, por exemplo, acetonitrila.



[000132] Os intermediários de fórmula (XXXIX) podem ser preparados mediante a reação de um intermediário de fórmula (XL) com um intermediário de fórmula (II-a) em que W₅ e W₁ são como

definidos mais acima.



[000133] Os compostos de fórmula (I) como preparados nos processos descritos mais acima podem ser sintetizados como uma mistura de formas estereoisoméricas, em particular na forma de misturas racêmicas de enantiômeros que podem ser separados um do outro seguindo os procedimentos de resolução conhecidos na técnica. Os compostos racêmicos de fórmula (I) podem ser convertidos nas formas de sal diastereoméricas correspondentes mediante a reação com um ácido de quiral adequado. Ditas formas de sal diastereoméricas são subseqüentemente separadas, por exemplo, por cristalização seletiva ou fracional e os enantiômeros são liberados destes por álcali. Uma maneira alternativa de separação das formas enantioméricas dos compostos de fórmula (I) envolve a cromatografia líquida usando uma fase estacionária de quiral. Ditas formas estereoquimicamente isoméricas puras podem também ser derivadas das formas estereoquimicamente isoméricas puras correspondentes dos materiais de partida apropriados, contanto que a reação ocorra estereoespecificamente. Preferivelmente se um estereoisômero específico for desejado, o dito composto será sintetizado por métodos estereoespecíficos de preparação. Estes métodos vantajosamente empregam materiais de partida enantiomericamente puros.

[000134] Será observado por aqueles versados na técnica que nos processos descritos acima os grupos funcionais de compostos intermediários podem necessitar de serem bloqueados por grupos de proteção.

[000135] Os grupos funcionais que são desejáveis para proteger

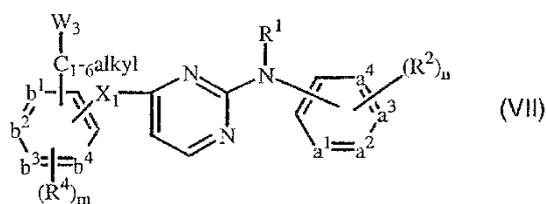
incluem hidróxi, amino e ácido carboxílico. Os grupos de proteção adequados para hidróxi incluem grupos de trialquilsilila (por exemplo, terc-butildimetilsilila, terc-butildifenilsilila ou trimetilsilila), benzila e tetraidropiranila. Os grupos de proteção adequados para amino incluem terc-butiloxicarbonila ou benziloxicarbonila. Os grupos de proteção adequados para o ácido carboxílico incluem alquila C₁₋₆ ou ésteres benzílicos.

[000136] A proteção e desproteção de grupos funcionais podem ocorrer antes ou após uma etapa de reação.

[000137] O uso de grupos de proteção é completamente descrito em 'Protective Groups in Organic Chemistry', editado por J W F McOmie, Plenum Press (1973), e 'Protective Groups in Organic Synthesis' 2^a edição, T W Greene & P G M Wutz, Wiley Interscience (1991).

[000138] A presente invenção também refere-se a novos compostos de fórmula (VII), (XXVII), (XXIX) e (XXXVII) que podem ser usados como intermediários na síntese dos compostos de fórmula (I) e que também apresentam atividade de inibição da replicação do HIV.

[000139] Em particular, a presente invenção também refere-se a um composto de fórmula



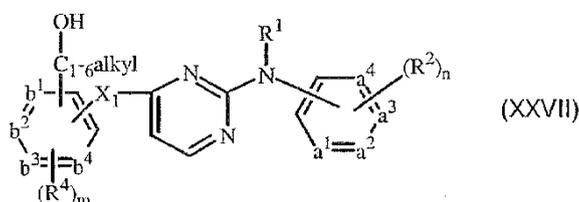
onde lê-se: C₁₋₆alkyl = alquilC₁₋₆

um N-óxido, um sal de adição farmacologicamente aceitável, uma amina quaternária e uma forma estereoquimicamente isomérica deste, em que

R¹, R², R⁴, X₁, m, n, -a¹=a²=a³=a⁴- e -b¹=b²=b³=b⁴-, são como definidos mais acima para os compostos de fórmula (I) e W₃ representa um grupo de partida adequado tal como, por exemplo, halo, por exemplo,

cloro similares.

[000140] A presente invenção também diz respeito a um composto de fórmula

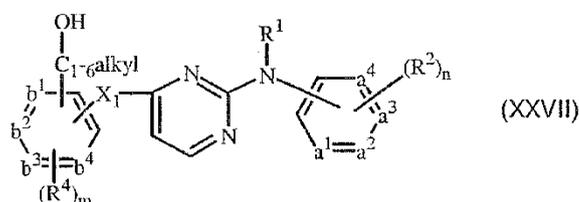


onde lê-se: C₁₋₆alkyl = alquilC₁₋₆

um N-óxido, um sal de adição farmacologicamente aceitável, uma amina quaternária e uma forma estereoquimicamente isomérica deste, em que

R¹, R², R⁴, X₁, m, n, -a¹=a²=a³=a⁴- e -b¹=b²=b³=b⁴-, são como definidos mais acima para os compostos de fórmula (I).

[000141] A presente invenção também refere-se a um composto de fórmula

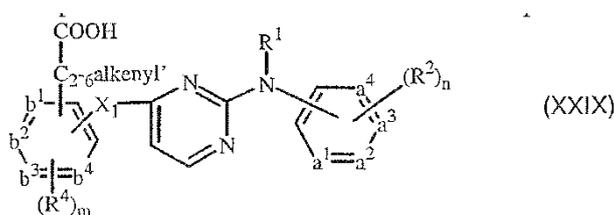


onde lê-se: C₁₋₆alkyl = alquilC₁₋₆

um N-óxido, um sal de adição farmacologicamente aceitável, uma amina quaternária e uma forma estereoquimicamente isomérica deste, em que

R¹, R², R⁴, X₁, m, n, -a¹=a²=a³=a⁴- e -b¹=b²=b³=b⁴-, são como definidos mais acima para os compostos de fórmula (I) e alquenila C₂₋₆' representa alquenila C₂₋₆ opcionalmente substituída com ciano.

[000142] A presente invenção também refere-se a um composto de fórmula

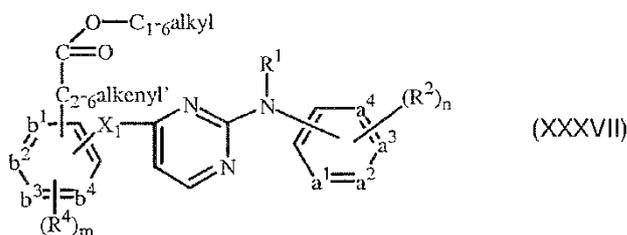


onde lê-se: C₁₋₆alkyl = alquilC₂₋₆

um N-óxido, um sal de adição farmacologicamente aceitável, uma amina quaternária e uma forma estereoquimicamente isomérica deste, em que

R¹, R², R⁴, X₁, m, n, -a¹=a²=a³=a⁴- e -b¹=b²=b³=b⁴-, são como definidos mais acima para os compostos de fórmula (I) e alquênica C₂₋₆' representa alquênica C₂₋₆ opcionalmente substituída com ciano.

[000143] A presente invenção também refere-se a um composto de fórmula



onde lê-se: C₂₋₆alkyl = alquilC₂₋₆

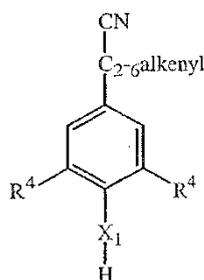
C₁₋₆alkyl = alquilC₁₋₆

um N-óxido, um sal de adição farmacologicamente aceitável, uma amina quaternária e uma forma estereoquimicamente isomérica deste, em que

R¹, R², R⁴, X₁, m, n, -a¹=a²=a³=a⁴- e -b¹=b²=b³=b⁴-, são como definidos mais acima para os compostos de fórmula (I) e alquênica C₂₋₆' representa alquênica C₂₋₆ opcionalmente substituída com ciano.

[000144] Os compostos de fórmula (III-b) como apresentado abaixo intervêm na síntese dos compostos de fórmula (I).

[000145] Portanto, a presente invenção também refere-se a um composto de fórmula (III-b)



(III-b)

onde lê-se: $\text{C}_{2-6}\text{alkyl}$ = alquil C_{2-6}

um N-óxido, um sal de adição farmacologicamente aceitável, uma amina quaternária e uma forma estereoquimicamente isomérica deste, em que

R^4 e X_1 são como definidos mais acima para os compostos de fórmula (I).

[000146] Os compostos preferidos de fórmula (III-b) são aqueles compostos em que X_1 representa NH. Os compostos mais preferidos de fórmula (III-b) são aqueles compostos em que X_1 representa NH e alquenila C_{2-6} representa $\text{CH}=\text{CH}$. Os compostos mais preferíveis de fórmula (E-b) são os compostos de fórmula (III-b-1) como descritos mais acima.

[000147] O compostos de fórmula (I), (I'), (I''), (I'''), (VII), (XXVII), (XXIX) e (XXXVII) apresentam propriedades anti-retrovirais (propriedades de inibição da transcriptase reversa), em particular contra o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), que é o agente etiológico da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS) em seres humanos. O vírus do HIV preferivelmente infecta as células T-4 do ser humano e as destrói ou muda a sua função normal, particularmente a coordenação do sistema imune. Como um resultado, um paciente infectado possui um número sempre diminuído de células T-4, que além do mais comporta-se anormalmente. Em consequência, o sistema de defesa imunológico é incapaz de combater as infecções e os neoplasmas e o paciente infectado com HIV geralmente falece por

infecções oportunistas tais como pneumonia, ou por cânceres. Outras condições associadas com a infecção por HIV incluem trombocitopenia, sarcoma de Kaposi e infecção do sistema nervoso central caracterizada por desmielinização progressiva, resultando em demência e sintomas tais como, disartria, ataxia e desorientação. A infecção por HIV ainda também foi associada com neuropatia periférica, linfadenopatia generalizada progressiva (PGL e complexo relacionado com a AIDS (ARC).

[000148] Os presentes compostos também apresentam atividade contra cepas de HIV resistentes a (multi) drogas, em particular cepas do HIV-1 resistentes a (multi) drogas, mais em particular os presentes compostos apresentam atividade contra cepas do HIV, especialmente cepas do HIV-1, que possuem resistência adquirida a um ou mais inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeo conhecidos na técnica. Os inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeo conhecidos na técnica são aqueles inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeo diferentes dos presentes compostos e em particular dos inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeo comerciais. Os presentes compostos também possuem pouca ou nenhuma afinidade de ligação à glicoproteína de ácido α -1 humana; a glicoproteína de ácido α -1 humana não ou apenas fracamente afeta a atividade anti-HIV dos presentes compostos.

[000149] Devido às suas propriedades anti-retrovirais, particularmente suas propriedades anti-HIV, especialmente sua atividade anti-HIV-1, os compostos de fórmula (I), seus N-óxidos, sais de adição farmacologicamente aceitáveis, aminas quaternárias e formas estereoquimicamente isoméricas destes, são úteis no tratamento de indivíduos infectados por HIV e para a profilaxia destas infecções. Em geral, os compostos da presente invenção podem ser úteis no tratamento de animais de sangue quente infectados com vírus

cuja existência é mediada pela, ou depende da, enzima transcriptase reversa. As condições que podem ser prevenidas ou tratadas com os compostos da presente invenção, especialmente condições associadas com o HIV e outros retrovírus patogênicos, incluem AIDS, complexo relacionado com a AIDS (ARC), linfadenopatia generalizada progressiva (PGL), assim como doenças crônicas do Sistema Nervoso Central causadas por retrovírus, tais como, por exemplo, demência mediada por HIV e esclerose múltipla.

[000150] Os compostos da presente invenção ou qualquer subgrupo destes podem portanto ser usados como medicamentos contra as condições mencionadas acima. Dito uso como um medicamento ou método de tratamento compreende a administração aos pacientes infectados com o HIV de uma quantidade eficaz para combater as condições associadas com o HIV e outros retrovírus patogênicos, especialmente o HIV-1. Em particular, os compostos de fórmula (I) podem ser usados na fabricação de um medicamento para o tratamento e prevenção de infecções por HIV.

[000151] Em vista da utilidade dos compostos de fórmula (I), é fornecido um método de tratamento de animais de sangue quente, incluindo seres humanos, em sofrimento ou um método de prevenir aos animais de sangue quente, incluindo seres humanos, que sofrem de infecções virais, especialmente infecções por HIV. Dito método compreende a administração, preferivelmente administração oral, de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I), uma forma de N-óxido, um sal de adição farmacologicamente aceitável, uma amina quaternária ou uma forma estereoisomérica possível deste, em animais de sangue quente, incluindo seres humanos.

[000152] A presente invenção também fornece composições para o tratametno de infecções virais compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) e um veículo

ou diluente farmacêuticamente aceitável.

[000153] Os compostos da presente invenção ou qualquer subgrupo destes podem ser formulados em várias formas farmacêuticas para propósitos de administração. Como composições apropriadas podem ser citadas todas as composições geralmente empregadas para sistemicamente administrar drogas. Para se preparar as composições farmacêuticas desta invenção, uma quantidade eficaz do composto particular, opcionalmente na forma de sal de adição, como o ingrediente ativo, é combinada em mistura íntima com um veículo farmacêuticamente aceitável, cujo veículo pode tomar uma ampla variedade de formas dependendo da forma de preparação desejada para a administração. Estas composições farmacêuticas são desejáveis na forma de dosagem unitária adequada, particularmente, para administração oral, retal, percutânea ou por injeção parenteral. Por exemplo, na preparação das composições na forma de dosagem oral, qualquer um dos meios farmacêuticos costumeiros pode ser empregado tal como, por exemplo, água, glicóis, óleos, álcoois similares no caso de preparações líquidas orais tais como suspensões, xaropes, elixires, emulsões e soluções; ou veículos sólidos tais como amidos, açúcares, cáulim, diluentes, lubrificantes, aglutinantes, agentes desintegrantes similares no caso de pós, pílulas, cápsulas e comprimidos. Por causa da sua facilidade de administração, os comprimidos e cápsulas representam as formas unitárias de dosagem oral mais vantajosas, em cujo caso os veículos farmacêuticos são obviamente empregados. Para composições parenterais, o veículo geralmente compreenderá água estéril, pelo menos em grande parte, embora outros ingredientes, por exemplo, para auxiliar a solubilidade, possam ser incluídos. Soluções injetáveis, por exemplo, podem ser preparadas em que o veículo compreende solução de salina, solução de glicose ou uma mistura de salina e solução de glicose. As

suspensões injetáveis podem também ser preparadas em cujo caso veículos líquidos apropriados, agentes de suspensão similares podem ser empregados. Igualmente incluídos são as preparações na forma sólida que são destinadas a serem convertidas, logo antes do uso, nas preparações de forma líquida. Nas composições adequadas para administração percutânea, o veículo opcionalmente compreende um agente de intensificação da penetração e/ou um agente umectante adequado, opcionalmente combinado com aditivos adequados de qualquer natureza em menores proporções, cujos aditivos não introduzem um efeito deletério significativo na pele. Ditos aditivos podem facilitar a administração na pele e/ou podem ser úteis para a preparação das composições desejadas. Estas composições podem ser administradas em várias maneiras, por exemplo, como emplastro transdérmico, como um ponto no local, como um unguento. Os compostos da presente invenção podem também ser administrados através da inalação ou insuflação por meio de métodos e formulações empregadas na técnica para administração através desta maneira. Assim, em geral os compostos da presente invenção podem ser administrados aos pulmões na forma de uma solução, uma suspensão ou um pó seco. Qualquer sistema desenvolvido para a distribuição de soluções, suspensões ou pós secos através da inalação ou insuflação oral ou nasal é adequado para a administração dos presentes compostos.

[000154] Para auxiliar a solubilidade dos compostos de fórmula (I), ingredientes adequados, por exemplo, ciclodextrinas, podem ser incluídos nas composições. As ciclodextrinas apropriadas são α -, β -, γ -ciclodextrinas ou éteres e éteres misturados destas em que um ou mais dos grupos de hidróxi das unidades de anidroglicose da ciclodextrina são substituídos com alquila C₁₋₆, particularmente metila, etila ou isopropila, por exemplo, β -CD aleatoriamente metilada; hidróxi-

alquila C₁₋₆, particularmente hidroxietila, hidroxipropila ou hidroxibutila; carbóxi-alquila C₁₋₆, particularmente carboximetila ou carboxietila; alquilcarbonila C₁₋₆, particularmente acetila. Especialmente digno de nota como complexantes e/ou solubilizantes são β -CD, β -CD aleatoriamente metilado, 2,6-dimetil- β -CD, 2-hidroxietil- β -CD, 2-hidroxietil- β -CD, 2-hidróxipropil- β -CD e (2-carboximetóxi)propil- β -CD, e em particular 2-hidroxipropil- β -CD (2-HP- β -CD).

[000155] O termo éter misturado significa derivados de ciclodextrina em que pelo menos dois grupos de hidróxi ciclodextrina são eterificados com grupos diferentes tais como, por exemplo, hidróxi-propila e hidroxietila.

[000156] A substituição molar média (M.S.) é usada como uma medição do número médio de moles de unidades de alcóxi por mol de anidroglicose. O grau de substituição médio (D.S.) se refere ao número médio de hidroxilas substituídas por unidade de anidroglicose. Os valores de M.S e D.S podem ser determinados por várias técnicas analíticas tais como ressonância magnética nuclear (RMN), espectrometria de massa (EM) e espectroscopia infravermelha (IV). Dependendo da técnica usada, valores ligeiramente diferentes podem ser obtidos para um dado derivado de ciclodextrina. Preferivelmente, como medido por espectrometria de massa, as faixas de M.S. de 0,125 a 10 e as faixas de D.S. de 0,125 a 3.

[000157] Outras composições adequadas para a administração oral ou retal compreendem partículas consistindo em uma dispersão sólida que compreende um composto de fórmula (I) e um ou mais polímeros solúveis em água farmacologicamente aceitáveis apropriados.

[000158] A expressão "uma dispersão sólida" usada em seguida define um sistema em um estado sólido (quando oposto a um estado líquido ou gasoso) compreendendo pelo menos dois componentes, no caso o composto de fórmula (I) e o polímero solúvel em água, em que

um componente é disperso mais ou menos uniformemente através do outro componente ou componentes (no caso de agentes de formulação farmacologicamente aceitáveis adicionais, de uma forma geral conhecidos na técnica, são incluídos, tais como plastificantes, conservantes e similares). Quando dita dispersão dos componentes for tal que o sistema é química e fisicamente uniforme ou homogêneo em toda parte ou consiste em uma fase como definida em termodinâmica, uma tal dispersão sólida será chamada "uma solução sólida". As soluções sólidas são sistemas físicos preferidos porque os componentes neles são de uma forma geral facilmente biodisponíveis nos organismos aos quais elas são administradas. Esta vantagem pode provavelmente ser explicada pela facilidade com que ditas soluções sólidas pode formar soluções líquidas quando colocadas em contato com um meio líquido tal como os sucos gastrointestinais. A facilidade de dissolução pode ser atribuída pelo menos em parte ao fato que a energia requerida para a dissolução dos componentes de uma solução sólida é menor do que aquela requerida para a dissolução dos componentes de uma fase sólida cristalina ou microcristalina.

[000159] A expressão "uma dispersão sólida" também compreende dispersões que são menos homogêneas através das soluções sólidas. Tais dispersões não são química e fisicamente uniformes em toda parte ou compreendem mais do que uma fase. Por exemplo, a expressão "uma dispersão sólida" também refere-se a um sistema tendo domínios ou pequenas regiões em que o composto microcristalino ou cristalino amórfico de fórmula (I), ou polímero solúvel em água microcristalino ou cristalino amórfico, ou ambos, são dispersos mais ou menos uniformemente em outra fase compreendendo polímero solúvel em água, ou composto de fórmula (I), ou uma solução sólida que compreende o composto de fórmula (I)

e polímero solúvel em água. Ditos domínios são regiões dentro da dispersão sólida distintivamente marcados por algum aspecto físico, pequenos no tamanho, e uniforme e aleatoriamente ditribuídos através da dispersão sólida.

[000160] Várias técnicas existem para a preparação de dispersões sólidas incluindo extrusão por fusão, secagem por atomização e evaporação da solução.

[000161] O processo de evaporação da solução compreende as seguintes etapas:

- a) dissolver o composto de fórmula (I) e o polímero solúvel em água em um solvente apropriado, opcionalmente em temperaturas elevadas;
- b) aquecer a solução resultante sob o ponto a), opcionalmente sob vácuo, até que o solvente seja evaporado. A solução pode também ser despejada em uma superfície grande de modo a formar uma película fina, e evaporação do solvente desta.

[000162] Na técnica de secagem por atomização, os dois componentes são também dissolvidos em um solvente apropriado e a solução resultante é depos pulverizada através do bocal de um secador de pulverização seguido pela evaporação do solvente das gotículas resultantes em temperaturas elevadas.

[000163] A técnica preferida para a preparação de dispersões sólidas é o processo de extrusão por fusão compreendendo as seguintes etapas:

- a) misturar um composto de fórmula (I) e um polímero solúvel em água apropriado,
- b) opcionalmente misturar os aditivos com a mistura assim obtida,
- c) aquecer e compor a mistura assim obtida até que se obtenha uma fusão homogênea,
- d) forçar a fusão assim obtida através de um ou mais bocais; e
- e) esfriar a fusão até que se solidifique.

[000164] Os termos "fundir" e "fusão" devem ser interpretados amplamente. Estes termos não apenas significam a alteração de um estado sólido para um estado líquido, mas podem também se referir a uma transição para um estado vítreo ou um estado semelhante à borracha, e em que é possível para um componente da mistura ficar embutido mais ou menos homoganeamente no outro. Nos casos particulares, um componente se fundirá e o(s) outro(s) componente(s) se dissolverá(ão) na fusão assim formando uma solução, que após o esfriamento pode formar uma solução sólida tendo propriedades de dissolução vantajosas.

[000165] Após preparar as dispersões sólidas como descrito mais acima, os produtos obtidos podem ser opcionalmente moídos e peneirados.

[000166] O produto da dispersão sólida pode ser moído ou triturado em partículas tendo um tamanho de partícula de menos do que 600 μm , preferivelmente menos do que 400 μm e mais preferivelmente menos do que 125 μm .

[000167] As partículas preparadas como descritas mais acima podem depois ser formuladas por técnicas convencionais em formas de dosagem farmacêutica tais como comprimidos e cápsulas.

[000168] Será observado que uma pessoa de habilidade na técnica será capaz de otimizar os parâmetros das técnicas de preparação da dispersão sólida descritas acima, tais como o solvente mais apropriado, a temperatura de preparação, a espécie de mecanismo sendo usada, a taxa de secagem por atomização, a taxa de produção no extrusor de fusão.

[000169] Os polímeros solúveis em água nas partículas são polímeros que possuem uma viscosidade aparente, quando dissolvidas em 20 °C em uma solução aquosa a 2% (p/v), de 1 a 5000 mPa.s, mais preferivelmente de 1 a 700 mPa.s, e o mais preferido de 1

a 100 mPa.s. Por exemplo, os polímeros solúveis em água adequados incluem alquilceluloses, hidroxialquilceluloses, hidroxialquilalquilceluloses, carboxialquilceluloses, sais de metal alcalino de carboxialquilceluloses, carboxialquialquilceluloses, ésteres de carboxialquilcelulose, amidos, pectinas, derivados de quitina, di-, oligo- e polissacarídeos tais como trealose, ácido algínico ou sais de metal alcalino e amônio destes, carrageninas, galactomananas, tragacanto, ágar-ágar, goma arábica, goma guar e goma xantana, ácidos poliacrílicos e sais destes, ácidos polimetacrílicos e os sais destes, copolímeros de metacrilato, polivinilálcool, polivinilpirrolidona, copolímeros de polivinilpirrolidona com acetato de vinila, combinações de polivinilálcool e polivinilpirrolidona, óxidos de polialquilenos e copolímeros de óxido de etileno e óxido de propileno. Os polímeros solúveis em água preferidos são hidroxipropil metilceluloses.

[000170] Também uma ou mais ciclodextrinas podem ser usadas como polímero solúvel em água na preparação das partículas acima mencionadas como é apresentado no WO97/18839. Ditas ciclodextrinas incluem as ciclodextrinas não substituídas e substituídas farmacologicamente aceitáveis conhecidas na técnica, mais particularmente ciclodextrinas α , β ou γ ou os derivados farmacologicamente aceitáveis destas.

[000171] As ciclodextrinas substituídas que podem ser usadas para preparar as partículas descritas acima incluem os poliéteres descritos na Patente U.S. número 3.459.731. Outras ciclodextrinas substituídas são éteres em que o hidrogênio de um ou mais grupos de hidróxi ciclodextrina é substituído por alquila C_{1-6} , hidroxialquila C_{1-6} , carboxialquila C_{1-6} , ou alquilcarbonila C_{1-6} alquila C_{1-6} ou éteres misturados destes. Em particular tais ciclodextrinas são éteres em que o hidrogênio de um ou mais grupos de hidróxi ciclodextrina é substituído por alquila C_{1-3} , hidroxialquila C_{2-4} ou carboxialquila C_{1-2} ou

mais em particular por metila, etila, hidroxietila, hidroxipropila, hidroxibutila, carboximetila ou carboxietila.

[000172] De utilidade particular são os éteres de β -ciclodextrina, por exemplo, dimetil- β -ciclodextrina como descrito em *Drugs of the Future*, Vol. 9, No. 8, p. 577-578 by M. Nogradi (1984) e poliéteres, por exemplo, hidroxipropil β -ciclodextrina e hidroxietil β -ciclodextrina, sendo exemplos. Um tal éter de alquila pode ser um éter de metila com um grau de substituição de cerca de 0,125 a 3, por exemplo, cerca de 0,3 a 2. Uma tal hidroxipropil ciclodextrina pode, por exemplo, ser formada a partir da reação entre β -ciclodextrina de um óxido de propileno e pode ter um valor MS de cerca de 0,125 a 10, por exemplo, cerca de 0,3 a 3.

[000173] Um outro tipo de ciclodextrinas substituídas é sulfobutilciclodextrinas.

[000174] A relação do composto de fórmula (I) sobre o polímero solúvel em água pode variar amplamente. Por exemplo, as relações de 1/100 a 100/1 podem ser aplicadas. As relações de interesse do composto de fórmula (I) sobre a ciclodextrina variam de cerca de 1/10 a 10/1. As relações mais interessantes variam de cerca de 1/5 a 5/1.

[000175] Pode ser ainda conveniente formular os compostos de fórmula (I) na forma de nanopartículas que têm um modificador de superfície adsorvido sobre a superfície destes em uma quantidade suficiente para manter um tamanho de partícula médio eficaz de menos do que 1000 nm. Os modificadores da superfície úteis incluem aqueles que fisicamente se aderem à superfície do composto de fórmula (I), mas não se ligam quimicamente a dito composto.

[000176] Os modificadores de superfície adequados podem preferivelmente ser selecionados a partir de excipientes farmacêuticos orgânicos e inorgânicos conhecidos. Tais excipientes incluem vários polímeros, oligômeros de peso molecular baixo, produtos naturais e

tensoativos. Os modificadores de superfície preferidos incluem tensoativos não iônicos e aniônicos.

[000177] Mais outro meio de interesse de formular os compostos de fórmula (I) envolve uma composição farmacêutica por meio da qual os compostos de fórmula (I) são incorporados nos polímeros hidrófilos e aplicação desta mistura como uma película de revestimento sobre muitos glóbulos pequenos, assim produzindo uma composição que pode convenientemente ser fabricada e que é adequada para preparar formas de dosagem farmacêuticas para administração oral.

[000178] Ditos glóbulos compreendem um núcleo central redondo ou esférico, uma película de revestimento de um polímero hidrofílico e um composto de fórmula (I) e opcionalmente uma camada de selagem-revestimento.

[000179] Os materiais adequados para uso como núcleos no glóbulos são tubos de distribuição, contanto que os ditos materiais sejam farmacêuticamente aceitáveis e tenham dimensões e solidez apropriadas. Exemplos de tais materiais são polímeros, substâncias inorgânicas, substâncias orgânicas e sacarídeos e seus derivados.

[000180] É especialmente vantajoso formular as composições farmacêuticas anteriormente mencionadas na forma de dosagem única para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. A forma de dosagem única como aqui usada se refere a unidades fisicamente discretas adequadas como dosagem unitária, cada unidade contendo uma quantidade predeterminada de ingrediente ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado em associação com o veículo farmacêutico requerido. Exemplos de tais formas de dosagem unitárias são comprimidos (incluindo comprimidos entalhados ou revestidos), cápsulas, pílulas, pacotes de pó, tabletes recheados, supositórios, soluções injetáveis ou suspensões similares, e isolados múltiplos destes.

[000181] Aqueles versados no tratamento de infecção por HIV devem determinar a quantidade diária eficaz a partir dos resultados de teste aqui apresentados. Em geral é contemplado que uma quantidade diária eficaz deve ser de 0,1 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal, mais preferivelmente de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal. Pode ser apropriado administrar a dose requerida como duas, três, quatro ou mais sub-doses em intervalos apropriados em todo o dia. Ditas sub-doses podem ser formuladas como formas de dosagem unitárias, por exemplo, contendo de 1 a 1000 mg, e em particular de 5 a 200 mg de ingrediente ativo por forma de dosagem unitária.

[000182] A dosagem exata e freqüência de administração depende do composto particular de fórmula (I) usado, a condição particular sendo tratada, a gravidade da condição sendo tratada, a idade, peso e condição física geral do paciente particular assim como outra medicação individual que possa ser tomada, como é bem conhecido por aqueles versados na técnica. Além disso, é evidente que dita quantidade diária eficaz possa ser diminuída ou aumentada dependendo da resposta do paciente tratado e/ou dependendo da avaliação do médico que prescreve os compostos da presente invenção. As faixas de quantidade diária eficaz mencionadas mais acima são portando apenas diretrizes e não são planejadas para limitar o escopo ou uso da invenção em qualquer extensão.

[000183] Os presentes compostos de fórmula (I) podem ser usados isolados ou em combinação com outros agentes terapêuticos, tais como anti-virais, antibióticos, imunomoduladores ou vacinas para o tratamento de infecções virais. Eles podem também ser usados isolados ou em combinação com outros agentes profiláticos para a prevenção de infecções virais. Os presentes compostos podem ser usados em vacinas e métodos para a proteção individuais contra infecções virais por um período prolongado de tempo. Os compostos

podem ser empregados em tais vacinas isolados ou juntamente com outros compostos desta invenção ou juntamente com outros agentes anti-virais em uma maneira consistente com a utilização convencional de inibidores da transcriptase reversa em vacinas. Assim, os presentes compostos podem ser combinados com adjuvantes farmacologicamente aceitáveis convencionalmente empregados em vacinas e administrados em quantidades profilaticamente eficazes para proteger indivíduos por um período prolongado de tempo contra infecção por HIV.

[000184] Da mesma forma, a combinação de um composto antiviral e um composto de fórmula (I) pode ser usada como um medicamento. Assim, a presente invenção também refere-se a um produto contendo (a) um composto de fórmula (I), e (b) outro composto antiviral, como uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou seqüencial no tratamento anti-HIV. As drogas diferentes podem ser combinadas em uma preparação única juntamente com veículos farmacologicamente aceitáveis. Os ditos outros compostos anti-retrovirais podem ser compostos anti-retrovirais conhecidos tais como suramina, pentamidina, timopentina, castanospermina, dextrano (sulfato de dextrano), foscarnet-sódio (formiato de fosfônio trissódio); inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos, por exemplo, zidovudina(3'-azido-3'-deoxitimidina, AZT), didanosina (2',3'-dideoxiinosina; ddI), zalcitabina (dideoxicitidina, ddC) ou lamivudina (2'-3'-dideoxi-3'-tiacitidina, 3TC), estavudina (2',3'-dideidro-3'-deoxitimidina, d4T), abacavir similares; inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídeos tais como nevirapina (11-ciclopropil-5,11-diidro-4-metil-6H-dipirido[3,2-b : 2', 3'-e] [1, 4]diazepin-6-ona), efavirenz, delavirdina, TMC-120, TMC-125 similares; inibidores da transcriptase reversa fosfonato, por exemplo, tenofovir similares; compostos do tipo TIBO (tetraidro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-

benzodiazepina-2 (1H)-ona e tiona) por exemplo, (S)-8-cloro-4,5,6,7-tetraidro-5-metil-6-(3-metil-2-butenila)-imidazo-[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepina-2(1H)-tiona; compostos do tipo α -APA (acetamida de α -anilino fenila) por exemplo, α -[(2-nitrofenil)amino]-2,6-diclorobenzeno-acetamida similares; inibidores das proteínas de transativação, tais como inibidores TAT, por exemplo, RO-5-3335, ou inibidores REV, similares; inibidores da protease, por exemplo, indinavir, ritonavir, saquinavir, lopinavir (ABT-378), nelfinavir, amprenavir, TMC-126, BMS-232632, VX-175 similares; inibidores de fusão, por exemplo, T-20, T-1249 similares; antagonistas do receptor CXCR4, por exemplo, AMD-3100 similares; inibidores da integrase viral; inibidores da transcriptase reversa semelhantes a nucleotídeo, por exemplo, tenofovir similares; inibidores da reductase ribonucleotídeo, por exemplo, hidroxiuréia similares.

[000185] Mediante a administração dos compostos da presente invenção com outros agentes anti-virais que direcionam diferentes eventos no ciclo de vida viral, o efeito terapêutico destes compostos pode ser potencializado. As terapias de combinação como descritas acima exercem um efeito sinérgico na inibição da replicação do HIV porque cada componente da combinação atua em um sítio diferente de replicação do HIV. O uso de tais combinações podem reduzir a dosagem de um dado agente anti-retroviral convencional que seria requerida para um efeito terapêutico ou profilático desejado como comparado quando este agente for administrado como uma monoterapia. Estas combinações podem reduzir ou eliminar os efeitos colaterais da terapia anti-retroviral única convencional embora não interfira com a atividade antiviral dos agentes. Estas combinações reduzem o potencial de resistência para terapias de agente único, enquanto minimiza qualquer toxicidade associada. Estas combinações podem também aumentar a eficácia do agente convencional sem

aumentar a toxicidade desejada.

[000186] Os compostos da presente invenção podem também ser administradas em combinação com agentes imunomoduladores, por exemplo, levamisol, bropirimina, anticorpo anti-humano alfa interferon, alfa interferon, interleucina 2, metionina encefalina, dietilditiocarbamato, fator de necrose tumoral, naltrexona similares; antibióticos, por exemplo, isetiorato de pentamidina similares; agentes colinérgicos, por exemplo, tacrina, rivastigmina, donepezil, galantamina similares; bloqueadores de canal NMDA, por exemplo, memantina para imedir ou combater a infecção e doenças ou sintomas de doenças associadas com as infecções por HIV, tais como AIDS e ARC, por exemplo, demência. Um composto de fórmula (I) pode também ser combinado com outro composto de fórmula (I).

[000187] Embora a presente invenção focalize no uso dos presentes compostos para prevenir ou tratar infecções por HIV, os presentes compostos podem também ser usados como agentes inibidores para outros vírus que dependam das transcriptases reversas similares para eventos obrigatórios em seu ciclo de vida.

[000188] Os exemplos que seguem são destinados para ilustrar a presente invenção.

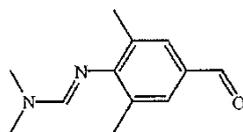
Parte experimental

[000189] Em seguida, "DMF" é definido como N,N-dimetilformamida, "DIPE" é definido como éter diisopropílico, "THF" é definido como tetrahidrofurano, "DMA" é definido como N,N-dimetilacetamida, "DMSO" é definido como dimetilsulfóxido, "DME" é definido como éter dimetílico, "EtOAc" é definido como etilacetato, "EDCI" é definido como N'-(etilcarbonimidóila)-N,N-dimetil-1,3-propanodiamina.

A. Preparação dos compostos intermediários

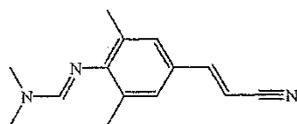
Exemplo A1

a) A preparação do intermediário 1



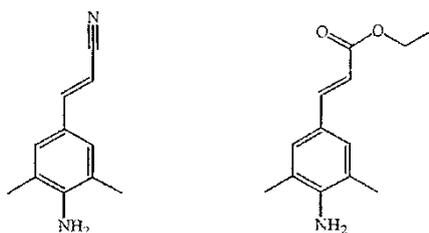
nBuLi (0,012 mol) foi adicionado gota a gota em $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ a uma mistura de N'-(4-bromo-2,6-dimetilfenila)-N,N-dimetilmetanimidamida (0,0078 mol) em THF (20ml) sob fluxo de N_2 . A mistura foi agitada em $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 30 minutos, depois esfriada para $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Uma mistura de DMF (0,078 mol) em THF (30 ml) foi adicionada gota a gota. A mistura foi agitada em $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 2 horas, depois levada para $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, despejada em H_2O e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. Rendimento: 1,8 g do intermediário 1.

b) A preparação do intermediário 2



[000190] Uma mistura de fosfonato de dietila (cianometila) (0,0037 mol) em THF (10 ml) foi esfriada para $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ sob fluxo de N_2 . Terc-butóxido de potássio (0,0037 mol) foi adicionado em porções. A mistura foi agitada em $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 30 minutos, depois agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. Uma mistura do intermediário 1 (0,0024 mol) em THF (10 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora, depois despejada em H_2O e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi separada, secada (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,82 g (100%) do intermediário 2.

c) A preparação do intermediário 3 e intermediário 22



Intermediário 3 Intermediário 22

[000191] Uma mistura do intermediário 2 (0,059 mol) e ZnCl_2 (0,299 mol) em etanol (150 ml) foi agitada e submetida a refluxo por 24 horas, depois despejada em solução de K_2CO_3 (10% em água) e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi separada, secada (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (9 g) foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi extraído por filtração e secado. Rendimento: 0,8 g (6%) do intermediário 22. O filtrado foi concentrado e recristalizado a partir de DIPE para se obter 6 g do intermediário 3.

[000192] Alternativamente, o intermediário 3 foi também preparado como se segue:

[000193] A uma solução de 159 g de 4-iodo-2,6-dimetil-benzenamina foi adicionado 63,8 g de acetato de sódio. A mistura de reação foi mantida sob atmosfera de nitrogênio. 7 g de paládio em carvão vegetal úmido (Pd/C 10%) e 64,4 ml de acrilonitrila foram adicionados. A mistura de reação foi aquecida para 130 °C e agitada durante a noite. Após esfriamento para a temperatura ambiente, 0,5 l de tolueno e 0,5 l de N, N dimetilacetamida foram adicionados. A mistura de reação foi filtrada por Dicalite e o filtro foi lavado com 0,5 l de tolueno. Água (6 l) foi adicionada à mistura que foi agitada por 30 minutos. As camadas foram separadas. À camada aquosa, 1 l de tolueno foi adicionado e a mistura foi agitada por 30 minutos. As camadas foram separadas novamente. As camadas orgânicas separadas foram reunidas e o solvente foi evaporado, rendendo 123 g do intermediário 3.

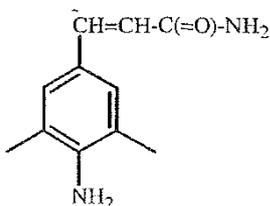
[000194] O intermediário 3 foi convertido em seu sal de ácido

clorídrico como se segue:

[000195] A uma mistura de 123 g do intermediário 3 em 630 ml de etanol foi adicionado 1,25 l de éter diisopropílico. A mistura de reação foi mantida sob atmosfera de nitrogênio. A mistura foi aquecida para 60 °C e agitada por 30 minutos. 120 ml de uma solução 6 N de ácido clorídrico em 2-propanol foram adicionados e a mistura foi agitada por 30 minutos. Após esfriamento para a temperatura ambiente, a mistura de reação foi filtrada e o resíduo foi lavado com 100 ml de 2-propanol. O resíduo resultante foi secado sob pressão reduzida em 50 °C. Rendimento: 103 g (77%) do sal de ácido clorídrico (1:1) do intermediário 3.

[000196] O intermediário 3 (E) foi preparado como se segue:

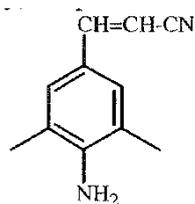
x) Preparação do intermediário 3a (E)



Intermediário 3a (E)

[000197] Em 10 ml de acetonitrila, seca, foi dissolvido 2,00 g (10,0 mol) de 4-bromo-2,6-dimetilanilina, 1,07 g (1,5 eq) de acrilamida, 224 mg (0,1 eq) de Pd(OAc)₂, 609 mg (0,2 eq) de tris(2-metilfenila)fosfina e 1,52 g de N,N-dietiletanamina. A mistura foi expurgada com N₂ por 20 minutos e agitada durante a noite em 70 °C. A mistura foi diluída com 150 ml de cloreto de metileno, lavada com solução aquosa de NaHCO₃ saturada, secada (NaCl sat., Na₂SO₄) e filtrada. O solvente foi evaporado e o resíduo foi agitado em éter diisopropílico seguido por filtração. Rendimento: 1,51 g (79,5%) do intermediário 3a (E).

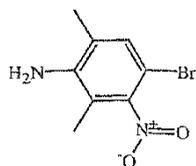
y) Preparação do intermediário 3 (E)



Intermediário 3 (E)

[000198] POCl₃ (3 ml) foi esfriado para 0 °C e 500 mg (2,63 mmol) do intermediário 3a (E) foi adicionado. Após 30 minutos, o banho de esfriamento foi removido e a mistura foi agitada durante a noite em 20 °C. A mistura foi adicionada gota a gota a 150 ml de éter diisopropílico durante agitação vigorosa. O precipitado foi filtrado e lavado com éter diisopropílico. O resíduo foi adicionado a 100 ml de acetato de etila/100 ml de solução aquosa de NaHCO₃ saturada e agitada. A camada de acetato de etila foi separada, secada (sat. NaCl, Na₂SO₄) e filtrada. O solvente foi evaporado. Rendimento: 380 mg (84%) do intermediário 3 (E).

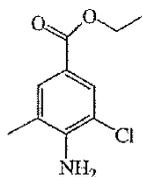
d) A preparação do intermediário 4



[000199] Uma mistura de 4-bromo-2,6-dimetilbenzenamina (0,024 mol) em H₂SO₄ (30 ml) foi agitada em -5 °C. KNO₃ (0,024 mol) foi adicionado lentamente. A mistura foi agitada em -5 °C por 30 minutos, despejada em H₂O e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com H₂O, separada, secada (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,058 g, 95%) foi purificado por cromatografia de coluna por sílica-gel (eluente: ciclohexano/acetato de etila; 70/30; 15-40 μm). As frações puras foram reunidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 4,1 g do intermediário 4.

Exemplo A1A

A preparação do intermediário 28



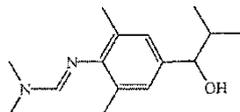
[000200] 1-cloro-pirrolidina-2,5-diona (0,032 mol) foi adicionada em 60 °C a uma mistura de éster etílico de ácido 4-amino-3-metil-benzóico [CAS 40800-65-5] (0,029 mol) em CH₃CN (50 ml). A mistura foi agitada e submetida a refluxo lentamente. K₂CO₃ 10% foi adicionado. A mistura foi extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi evaporada. O resíduo (6,6 g) foi purificado por cromatografia de coluna por sílica-gel (eluente: ciclohexano/EtOAc 85/15;15-40, μm). As frações puras foram reunidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 5,2 g do intermediário 28 (84%).

Exemplo A2

[000201] Uma mistura de 4-[(1,4-diidro-4-oxo-2-pirimidinil)amino] benzonitrila (0,12 mol) em POCl₃ (90 ml) foi agitada e submetida a refluxo sob Argônio por 20 minutos. A mistura de reação foi lentamente despejada em 750 ml gelo/água, e o sólido foi separado por filtração. O sólido foi colocado em suspensão em 500 ml água, e o pH da suspensão foi ajustado para neutro mediante a adição de solução de NaOH a 20%. O sólido foi novamente separado por filtração, colocado em suspensão em 200 ml de 2-propanona, e 1000 ml de CH₂Cl₂ foram adicionados. A mistura foi aquecida até que todo o sólido tivesse se dissolvido. Após esfriamento para a temperatura ambiente, a camada aquosa foi separada, e a camada orgânica foi secada. Durante a remoção do agente de secagem por filtração, um sólido branco se formou no filtrado. Outro esfriamento do filtrado no congelador, seguido por filtração, Rendeu 21,38 g (77,2%) de[4-[(4-cloro-2-pirimidinil)amino]benzonitrila (interm. 5).

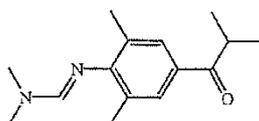
Exemplo A3

a) A preparação do intermediário 6



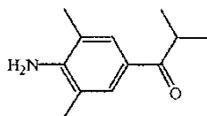
[000202] nBuLi (0,024 mol) foi adicionado gota a gota em $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ a uma mistura de N'-(4-bromo-2,6-dimetilfenila)-N,N-dimetilmetanimidamida (0,0157 mol) em THF (50 ml) sob fluxo de N_2 . A mistura foi agitada em $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 30 minutos, depois esfriada para $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Uma solução de 2-metilpropanal (0,055 mol) em THF (50 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada em $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 2 horas, depois levada para $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, despejada em H_2O e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi separada, secada (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (6,7 g) foi purificado por cromatografia de coluna por sílica-gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,5; 15-40 μm). Duas frações foram reunidas e o solvente foi evaporado. Fração 1: Rendimento: 1,5 g do intermediário 6 (38%).

b) A preparação do intermediário 7



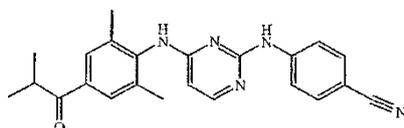
[000203] Tris[2-(2-metoxietóxi)etil]amina (0,0193 mol) foi adicionada em temperatura ambiente a uma solução do intermediário 6 (0,0048 mol) em CH_2Cl_2 (20 ml). KMnO_4 (0,0193 mol) foi adicionado em porções. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, depois filtrada por celite e lavada com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi lavada com K_2CO_3 10%, separada, secada (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. Rendimento: 1,2 g (100%) do intermediário 7.

c) A preparação do intermediário 8



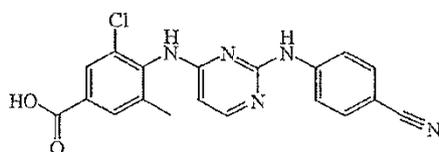
[000204] Uma mistura do intermediário 7 (0,0043 mol) e ZnCl_2 (0,017 mol) em etanol (20 ml) foi agitada e submetida a refluxo durante a noite, despejada em H_2O e extraída com $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,94 g (82%) do intermediário 8.

d-1) A preparação do intermediário 9



[000205] Uma mistura do intermediário 8 (0,0049 mol) e do intermediário 5 (0,0025 mol) foi agitada em $150\text{ }^\circ\text{C}$ por 2 horas e absorvida em K_2CO_3 10%/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (1,3 g) foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi extraído por filtração e secado. A camada mãe foi purificada por cromatografia de coluna por sílica-gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98,5/1,5; 15-40, μm). As frações puras foram reunidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,21 g do intermediário 9.

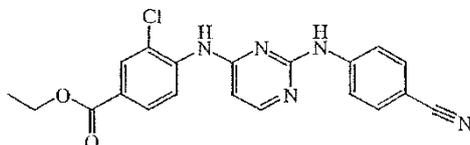
d-2) A preparação do intermediário 29



[000206] Uma mistura do intermediário 28 (0,023 mol) e do intermediário 5 (preparado de acordo com A2) (0,025 mol) in HCl 3N (10 ml) foi agitada em $105\text{ }^\circ\text{C}$ depois levada para a temperatura ambiente e filtrada. O precipitado foi lavado com DIPE e secado.

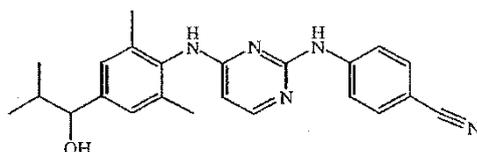
Rendimento: 8,4 g do intermediário 29 (96%)

d-3) A preparação do intermediário 30



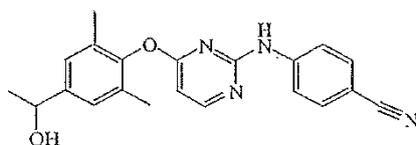
[000207] Uma mistura de éster etílico de ácido 4-amino-3-cloro benzóico [CAS 82765-44-4] (0,02 mol) e intermediário 5 (preparado de acordo com A2) (0,0243 mol) em 1-metil-pirrolidin-2-ona (40 ml) foi agitada em 180 °C por 2 horas, depois despejada em H₂O e extraída três vezes com EtOac (80 ml). A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (10 g) foi purificado por cromatografia de coluna por sílica-gel (eluente: CH₂Cl₂ 100;15-30 μm). Duas frações foram reunidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 1,7 g F1 e 1 g F2. F2 foi absorvido em éter dietílico. O precipitado foi extraído por filtração e secado. Rendimento: 0,95 g do intermediário 30 (12%).

e-1) A preparação do intermediário 17

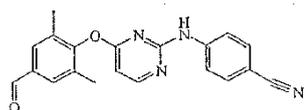


[000208] NaBH₄ (0,0001 mol) foi adicionado em porções em 5 °C a uma mistura do intermediário 9 (0,0001 mol) em etanol (7 ml) sob fluxo de N₂. A mistura foi agitada em 5 °C por 1 hora, despejada em gelo e extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,1 g) foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi extraído por filtração e secado. Rendimento: 0,044 g do intermediário 17.

e-2) A preparação do intermediário 32

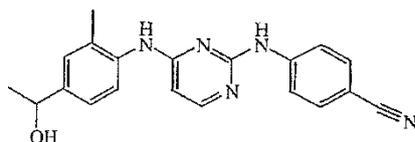


[000209] BuLi 1,6 M (0,009 mol) foi adicionado em -78 °C a uma mistura de

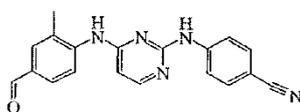


(intermediário 31) (preparado de acordo com A4a) (0,0029 mol) em THF (25 ml) sob fluxo de N₂. A mistura foi agitada em -78 °C por 10 minutos, depois levada para a temperatura ambiente e agitada por 3 horas. H₂O foi adicionada. A mistura foi extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (1,28 g) foi purificado por cromatografia de coluna por sílica-gel (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98/2/0,1 ;15-40 μm). Três frações foram reunidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,189 g de fração 1, 0,14 g de fração 2 e 0,5 g de fração 3 (48%). A fração 3 foi purificada por cromatografia de coluna por kromasil (eluente: CH₂Cl₂/EtOAc 80/20; 10 μm). Duas frações (F1, F2) foram reunidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,25 g F1 (24%) e 0,1 g de F2. F1 foi cristalizado a partir de éter dietílico. O precipitado foi extraído por filtração e secado. Rendimento: 0,21 g de intermediário 32 (20%).

e-3) A preparação do intermediário 34



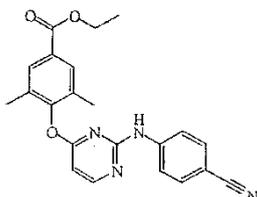
[000210] Uma solução de iodeto de metilmagnésio (1,0 M solução em dietiléter) (0,6 ml) foi adicionada a uma solução de



intermediário 33 (preparado de acordo com A5.a) (0,0006 mol) em THF (3 ml). A mistura foi agitada por 2 horas. H₂O foi adicionado. A mistura foi filtrada por celite. H₂O foi adicionado. A mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,05 g) foi purificado por cromatografia de coluna por sílica-gel (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH 96/4; 15-40 μm). As frações puras foram reunidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,015 g do intermediário 34 (7,2%).

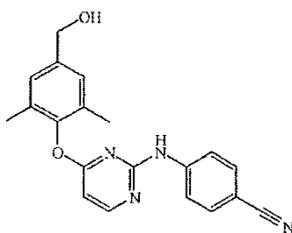
Exemplo A4

a) A preparação do intermediário 10



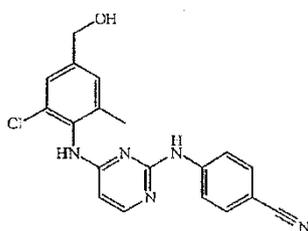
[000211] Uma mistura de benzoato de 3,5-dimetil-4-hidróxi de etila (0,0025 mol) em 1,4-dioxano (2,5 ml) foi agitada em temperatura ambiente sob fluxo de N₂. Hidreto de sódio (0,0033 mol) foi adicionado. A mistura foi agitada por 2 minutos. Intermediário 5 (0,0028 mol) foi adicionado. A mistura foi agitada por 10 minutos, 1-metil-2-pirrolidinona (2,5 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada em 150 °C por 12 horas, despejada em H₂O e extraída com CH₂Cl₂/CH₃OH. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (1,7 g) foi purificado por cromatografia de coluna por sílica-gel (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH 92/8; 15-40 μm). As frações puras foram reunidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,7 g do intermediário 10 (70%).

b-1) A preparação do intermediário 11



[000212] Uma solução do intermediário 10 (0,0005 mol) em THF (5 ml) foi adicionada gota a gota em 0 °C a uma suspensão de LiAlH₄ (0,001 mol) em THF (5 ml) sob fluxo de N₂. A mistura foi agitada a 0 °C por 1 hora e despejada em H₂O (0,5 ml). CH₂Cl₂ foi adicionado. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna por kromasil (eluente: CH₂Cl₂ 100 para CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 5 μm). As frações puras foram reunidas e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,1 g) foi cristalizado a partir de éter dietílico. O precipitado foi filtrado e secado. Rendimento: 0,043 g do intermediário 11 (24%).

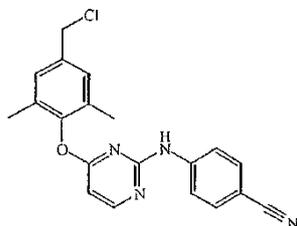
b-2) A preparação do intermediário 37



[000213] LiAlH₄ (0,0196 mol, 0,75 g) foi adicionado em porções em 5 °C a uma mistura do intermediário 29 (preparado de acordo com A3d-2) (0,0098 mol) em THF (100 ml) sob fluxo de N₂. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, despejada em EtOAc, depois em H₂O e filtrada por celite. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado. Rendimento: 3,4 g. Esta fração foi purificada por cromatografia de coluna por kromasil (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0,1; 15-40, μm). As frações puras foram reunidas e o solvente foi evaporado. Rendimento 1 g (27%). Esta fração foi cristalizada a partir de DIPE/CH₃CN. O precipitado foi

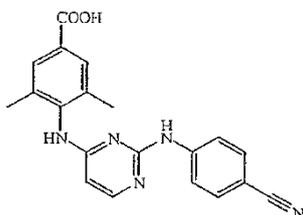
extraído por filtração e secado. Rendimento: 0,03 g do intermediário 37.

c) A preparação do intermediário 12



[000214] Uma mistura do intermediário 11 (0,0043 mol) em CH_2Cl_2 (50 ml) foi agitada em 0 °C. SOCl_2 (0,0206 mol) foi adicionado gota a gota. A mistura foi despejada em água gelada/ K_2CO_3 . A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 5 minutos. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO_4), filtrada, e o solvente foi evaporado. Rendimento: 1,5 g do intermediário 12 (98%).

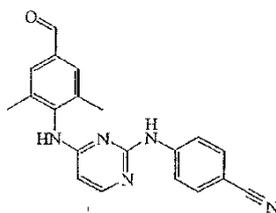
d) A preparação do intermediário 55



[000215] Reagente de Jones (0,0084 mol) foi adicionado a uma mistura do intermediário 19 (ver Tabela 1) (preparado de acordo com A4b-1) (0,0028 mol) em acetona (50 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas depois despejada em H_2O e basificada com NaHCO_3 . O precipitado foi extraído por filtração e secado. Rendimento: 1,39 g. O resíduo (0,1 g) foi purificado por cromatografia de coluna por sílica-gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 85/15/1 depois CH_3OH 100). A fração pura foi cristalizada a partir de isopropanol/DIPE. Rendimento: 0,071 g do intermediário 55.

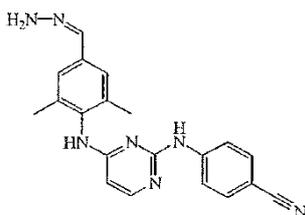
Exemplo A5

a) A preparação do intermediário 13



[000216] Uma mistura do intermediário 19 (ver Tabela 1) (preparado de acordo com A4.b-1) (0,0037 mol) e MnO_2 (0,0185 mol) em CH_2Cl_2 (100 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, depois filtrada por celite. O filtrado foi evaporado. Rendimento: 1,3 g do intermediário 13.

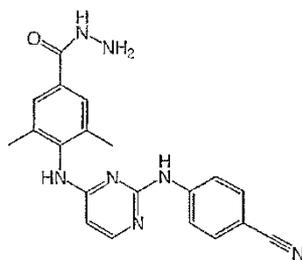
b) A preparação do intermediário 21



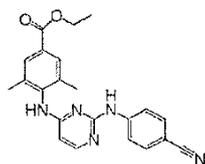
[000217] Uma mistura do intermediário 13 (preparado de acordo com A5.a) (0,0029 mol) e $\text{H}_2\text{N-NH}_2$, H_2O (0,0058 mol) em EtOH (10 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi evaporado até a secura. Rendimento: 0,53 g do intermediário 21.

Exemplo A6

[000218] A preparação do intermediário 14



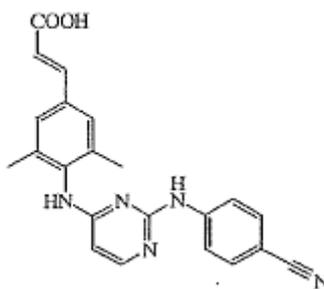
[000219] Hidrazina (0,0077 mol) foi adicionada a uma mistura de



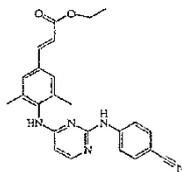
(preparada de acordo com A3.d-1) (0,0005 mol) em EtOH (10 ml). A mistura foi agitada e submetida a refluxo durante a noite. Hidrazina (0,028 mol) foi adicionada. A mistura foi agitada e submetida a refluxo durante a noite. Rendimento: 0,28 g do intermediário 14.

Exemplo A7

a) A preparação do intermediário 23

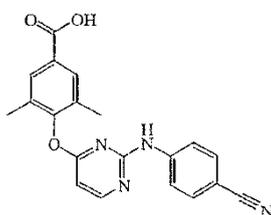


[000220] Uma mistura do intermediário 35



(preparado de acordo com A3.d-1) (0,0056 mol) em HCl 3N (60 ml) e iPrOH (15 ml) foi agitada e submetida a refluxo durante a noite. O precipitado foi filtrado, lavado com H₂O, absorvido em DIPE e secado. Rendimento: 2,3 g do intermediário 23 (100%).

b) A preparação do intermediário 56

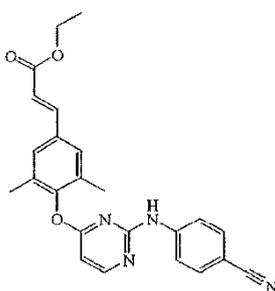


[000221] Uma mistura do intermediário 10 (preparado de acordo com A4.a) (0,0012 mol) em HCl 3N (26 ml) e iPrOH (4 ml) foi agitada e submetida a refluxo por 12 horas. O solvente foi evaporado até a secura. O resíduo foi absorvida em (CH₃)₂CO. O solvente foi

evaporado. O resíduo foi absorvida em éter dietílico. O precipitado foi extraído por filtração e secado. Rendimento: 0,4 g (78,5%). Esta fração foi agitada em 60 °C por 20 minutos. Rendimento: 0,19 g. Esta fração foi cristalizada a partir H₂O/2-propanona. O precipitado foi extraído por filtração e secado. Rendimento: 0,12 g do intermediário 56 (26%).

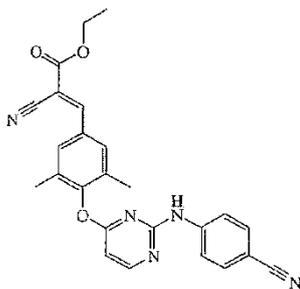
Exemplo A8

a) A preparação do intermediário 24



[000222] Uma mistura do intermediário 31 (preparado de acordo com A4.a) (0,0005 mol) e éster etílico de ácido (trifenilfosforanilideno)acético [CAS 1099-45-2] (0,0006 mol em THF (5 ml) foi agitada em 80 °C por 48 horas, despejada em H₂O e extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,4 g) foi cristalizado a partir de DIPE CH₃CN. O precipitado foi extraído por filtração e secado. Rendimento: 0,08 g (33%). Esta fração foi cristalizada a partir de DIPE/CH₃CN. O precipitado foi extraído por filtração e secado. Rendimento: intermediário 24 (33%).

b) A preparação do intermediário 25

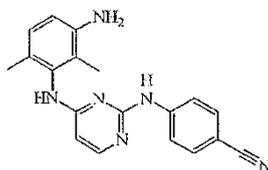


[000223] Piperidina (0,0011 mol) foi adicionada em temperatura

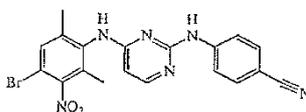
ambiente por 30 minutos. O intermediário 31 (preparado de acordo com A4.a) (0,0005 mol) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora, despejada em H₂O e extraída com CH₂Cl₂. O precipitado foi extraído por filtração e secado. O resíduo (0,2 g) foi cristalizado a partir de CH₃CN/DIPE. O precipitado foi extraído por filtração e secado. Rendimento: 0,048 g do intermediário 25 (19%) (pf. 222 °C).

Exemplo A9

[000224] A preparação do intermediário 26



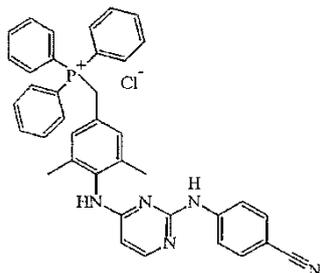
[000225] A mistura de



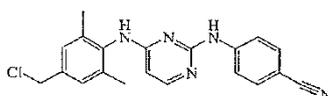
(preparada de acordo com A3.d-1) (0,001 mol) e Pd/C (0,2 g) em metanol (30 ml) foi hidrogenada em temperatura ambiente por 2 horas sob pressão de uma bar, depois filtrada por celite. A celite foi lavada com CH₃OH. O filtrado foi evaporado até a secura. O resíduo (0,3 g) foi cristalizado a partir de 2-propanona/CH₃OH/éter dietílico. O precipitado foi extraído por filtração e secado. Rendimento: 0,07 g de fração 1. A fração 1 foi purificada por cromatografia de coluna por kromasil (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH 99,5/0,5; 5 μm). Três frações 9F1, F2, F3) foram reunidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,0516 g F1, 0,1 g F2 e 0,15 g F3. F1 foi absorvido em éter dietílico. O precipitado foi extraído por filtração e secado. Rendimento: 0,028 g do intermediário 26 (8%) (pf. 272 °C).

Exemplo A10

[000226] A preparação do intermediário 27



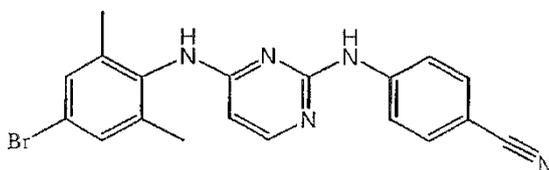
[000227] Uma mistura de



(preparada de acordo com A4.c) (0,0005 mol) e trifetilfosfina (0,0005 mol) em CH₃CN (10 ml) foi agitada e submetida a refluxo por um fim de semana. O solvente foi evaporado até a secura. O resíduo foi absorvido em éter dietílico. O precipitado foi extraído por filtração e secado. Rendimento: 0,34 g do intermediário 27 (94%).

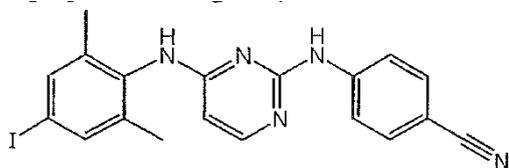
Exemplo A11

[000228] A preparação do intermediário 58



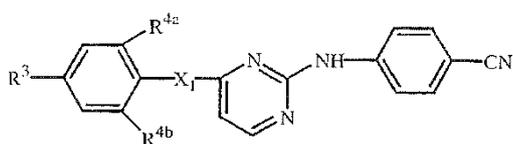
[000229] Uma mistura de 4-bromo-2,6-dimetilbenzenamina (0,013 mol) e o intermediário 5 (0,013 mol) foi agitada em 150 °C por 1 hora. A mistura foi despejada em solução aquosa de K₂CO₃ a 10% e extraída com CH₂Cl₂/MeOH (95/5). A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi cristalizado a partir de éter diisopropílico. O precipitado foi extraído por filtração e secado. Rendimento: 2,3g (45%). A camada mãe foi purificada por cromatografia de coluna por sílica-gel (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH-NH₄OH 98,5/1,5;15-40 μm). As frações puras foram reunidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,90 g (17%). O rendimento global do intermediário 5 foi: 3,2 g (62%).

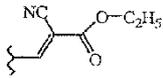
[000230] O intermediário 59 foi preparado analogamente.



[000231] A tabela 1 e 2 listam os intermediários que interferem na preparação dos compostos da presente invenção.

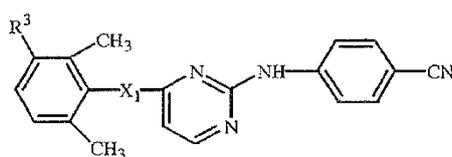
Tabela 1



Nº Interm.	Ex. Nº	X ₁	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	Dados físicos
11	A4b-1	O	-CH ₂ -OH	CH ₃	CH ₃	
12	A4c	O	-CH ₂ -Cl	CH ₃	CH ₃	
16	A3e	NH	-CH(OH)-CH ₃	CH ₃	CH ₃	
17	A3e	NH	-CH(OH)-CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	
18	A3e	NH	-CH(OH)-CH-CH ₂ -CH ₃	CH ₃	CH ₃	
19	A4b-1	NH	-CH ₂ OH	CH ₃	CH ₃	
15	A4c	NH	CH ₂ -Cl	CH ₃	CH ₃	
24	A8a	O	-CH=CH-C(=O)-O-C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	p.f. 180°C; (E)
25	A8b	O		CH ₃	CH ₃	p.f. 222°C; (A)
35	A3d-1	NH	-CH=CH-C(=O)-O-C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	p.f. 200°C; (E)
23	A7a	NH	-CH=CH-COOH	CH ₃	CH ₃	
34	A3e-3	NH	-CH(OH)-CH ₃	CH ₃	CH ₃	p.f. 182°C; (A)
36	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	CH ₃	CH ₃	p.f. 210°C; (A)
37	A4b-2	NH	-CH ₂ -OH	Cl	CH ₃	
38	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	Cl	H	p.f. 226°C; (A)
39	A3e-1	O	-CH(OH)-CH ₃	H	CH ₃	p.f. 160°C; (A)
40	A4b-1	S	-CH ₂ -OH	CH ₃	CH ₃	p.f. 173°C; (A)

41	A4B-1	NH	-CH ₂ -OH	Br	H	p.f. 234°C; (A)
32	A3e-2	O	-CH(OH)-CH ₃	CH ₃	CH ₃	p.f. 193°C; (A)
42	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	Br	CH ₃	p.f. 250°C; (A)
43	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	OH	H	p.f. 124°C; (A)
44	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	H	H	p.f. 215°C; (A)
45	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	O-CH ₃	H	
46	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	CF ₃	H	p.f. 194°C; (A)
47	A4c	NH	-CH ₂ -Cl	Cl	CH ₃	
48	A4c	NH	-CH ₂ -Cl	Cl	H	
49	A3e-1	O	-CH ₂ -OH	CH ₃	H	
50	A4c	O	-CH ₂ -Cl	CH ₃	H	
51	-A4b-1	NH	CH ₂ -OH	C(CH ₃) ₃	H	
52	A4C	NH	CH ₂ -Cl	CH ₃	H	
53	A4B-1	O	-CH ₂ -OH	2-furanila	CH ₃	
54	A4C	NH	-CH ₂ -Cl	Br	CH ₃	
57	A7b	O	-CH=CH-COOH	CH ₃	CH ₃	

Tabela 2

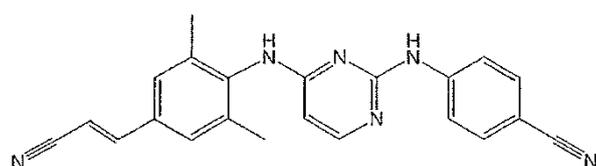


Nº intermediário	Ex. Nº	X ₁	R ³	Dados físicos
20	A3e	NH	-CHOH-CH ₃	

B. Preparação dos compostos finais

Exemplo B1

[000232] A preparação do composto 1



[000233] Uma mistura do intermediário 3 (0,034 mol) e intermediário

5 (0,0174 mol) foi agitada em 150 °C por 1 hora e absorvida em K₂CO₃ 10%/CH₂Cl₂/CH₃OH. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (10 g) foi purificado por cromatografia de coluna por sílica-gel (eluente: CH₂Cl₂/acetato de etila 80/20; 15-40 µm). A fração 1 foi cristalizada a partir de iPrOH. O precipitado foi extraído por filtração e secado. Rendimento: 1,3 g de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino] benzonitrila (E) (composto 1) (20%).

Exemplo B1A

[000234] O composto 1 foi também preparado como se segue :
Uma mistura de 93,9 g (0,45 mol) do sal de ácido clorídrico do intermediário 3, preparado de acordo com Exemplo A1c), e 109 g (0,4725 mol) do intermediário 5 em 1,8 l de acetonitrila foi preparado sob atmosfera de nitrogênio. A mistura foi agitada e submetida a refluxo por 69 horas, depois deixada esfriar para 55 °C. A mistura foi filtrada e o resíduo foi lavado com 200 ml de acetonitrila, seguido por secagem sob pressão reduzida em 50 °C durante a noite. 144,6 g (0,3666 mol) do sólido obtido foi recolhido a 1 litro de solução aquosa de K₂CO₃ a 10%. A mistura foi agitada em temperatura ambiente seguido por filtração. O resíduo obtido foi lavado duas vezes com água seguido por secagem em 50 °C sob pressão reduzida. O resíduo foi recolhido a 6,55 litros de isopropanol e a mistura foi submetida a refluxo, depois agitada durante a noite e filtrada em temperatura ambiente. O resíduo foi secado em 50 °C sob pressão reduzida. Rendimento: 113,2 g (68,6%) de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrila (E) (composto 1).

Exemplo B1B

[000235] Alternativamente, o composto 1 foi também preparado como se segue:

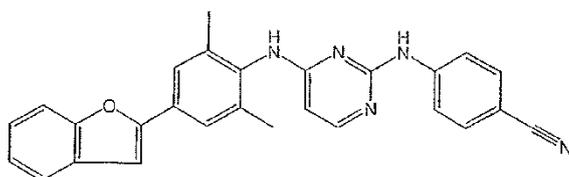
a) Uma mistura do intermediário 58 (0,00021 mol), preparado de

acordo com Exemplo A11, acrilonitrila ($\text{CH}_2=\text{CH-CN}$) (0,00213 mol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,000043 mol), N,N-dietiletanamina (0,000043 mol) e tris(2-metilfenila) fosfina (0,00021 mol) em CH_3CN (7 ml) foi agitada em um recipiente lacrado a 150 °C durante a noite, H_2O foi adicionado. A mistura foi extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi separada, secada (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,15 g) foi purificado por cromatografia de coluna por sílica-gel (eluente: CH_2Cl_2 /acetato de etila 80/20; 15-40 μm). A fração 1 foi reunida e o solvente foi evaporado, rendendo 0,045 g de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenila)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino] benzonitrila (E/Z = 80/20). O sólido foi cristalizado a partir de dietiléter. Rendimento: 0,035 g de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenila)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzo-nitrila (E) (composto 1) (55%).

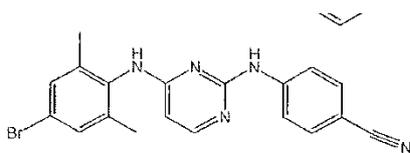
b) 4,41g (10 mmoles) do intermediário 59 e 15 ml de N,N-dimetilacetamida foram recolhidos a um frasco de 100 ml sob nitrogênio. A esta mistura foi adicionado 0,98 g de acetato de sódio (12 mmoles), 107 mg (0,1 mmol Pd) de Pd/C 10% (úmido) e 1 ml (15 mmoles) de acrilonitrila. A mistura foi aquecida a 140 °C e a evolução da reação foi seguida por cromatografia líquida. A reação rendeu 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino] benzonitrila (E/Z = 80/20) que pode ser convertido em 4-[[4-[[4-(2-cianoetenila)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrila (E) como descrito acima no Exemplo B1Ba).

Exemplo B2

a) A preparação do composto 2

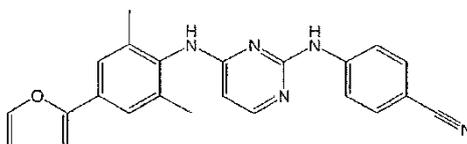


[000236] Uma mistura de

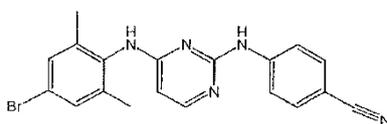


(preparado de acordo com A3.d-1) (0,0002 mol), ácido 2-benzofuranilborônico (0,0005 mol), Pd (PPh₃)₄ (0,00002 mol) e Na₂CO₃ (0,0007 mol) em DME (3 ml) foi agitada e submetida a refluxo em um tubo *scelled* por 3 horas. H₂O foi adicionado. A mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,126 g) foi purificado por cromatografia de coluna por sílica-gel (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2 ; 15-40, μm). As frações puras foram reunidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,011 g do composto 2 (10%).

b) A preparação do composto 3

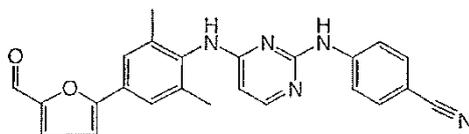


[000237] Uma mistura de

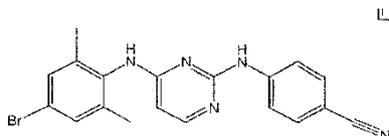


(preparado de acordo com A3.d-1) (0, 0002 mol), tributil-2-furanilestanano (0,0005 mol) e Pd (PPh₃)₄ (0,00001 mol) em dioxano (5 ml) foi agitada em 80 °C. O solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna por sílica-gel (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2;15-40 μm). As frações puras foram reunidas e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,025 g) foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi extraído por filtração e secado. Rendimento: 0,021 g do composto 3 (22%).

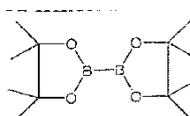
c) A preparação do composto 104



[000238] Uma mistura de



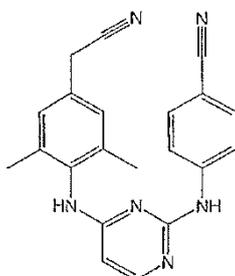
(preparado de acordo co A3.d) (0,005 mol),



[000239] [CAS 73183-34-3] (0,0055 mol), Pd (PPh₃)₄ (0,29 g) e K₂CO₃ (2,8 g, 0,02 mol) em tolueno (100 ml) e etanol/água (5 a 10 ml) foi agitada e submetida a refluxo por um fim de semana. 5-Bromo-furan-2-carbaldeído (0,0055 mol) e K₂CO₃ (1,4 g, 0,01 mol) foram adicionados. A mistura foi agitada e submetida a refluxo durante a noite. A mistura (2,25 g) foi purificada por cromatografia de coluna por sílica-gel (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH 100/0 a 99/1; 15-40 μm). As frações puras foram reunidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,135 g do composto 104 (6%).

Exemplo B3

[000240] A preparação do composto 4

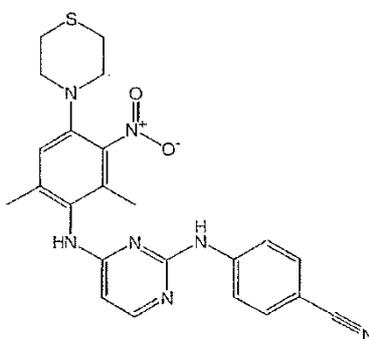


[000241] Uma mistura do intermediário 15 (ver tabela 1) (preparado de acordo com A4.c) (0,0005 mol) e NaCN (0,0011 mol) em DMF (5 ml) foi agitada em 80 °C durante a noite, despejada em H₂O e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, secada

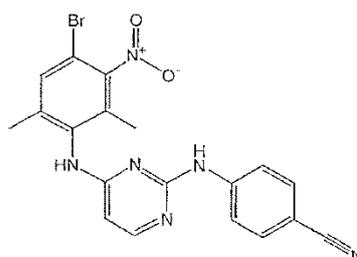
(MgSO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,15 g) foi purificado por cromatografia de coluna por kromasil (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 10 μm). As frações puras foram reunidas e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,024 g) foi purificado por cromatografia de coluna por hipersil (eluente: acetonitrila/H₂O 52/48; 8 μm). As frações puras foram reunidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,02 g do composto 4 (10%).

Exemplo B4

a) A preparação do composto 5

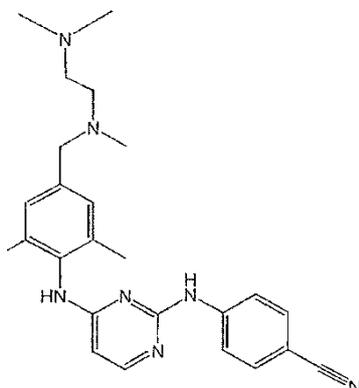


[000242] Uma mistura de



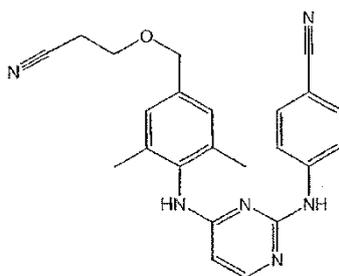
[000243] (preparado de acordo com A3.d) (0,0006 mol) e tiomorfolino (0,5 g) foi agitada a 120 °C por 48 horas, absorvida em CH₂Cl₂ e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,44 g) foi purificado por cromatografia de coluna por kromasil (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1 ;10 μm). As frações puras foram reunidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,06 g (20%). Esta fração foi cristalizado a partir de dietiléter/2-propanona. O precipitado foi extraído por filtração e secado. Rendimento: 0,035 g do composto 5.

b) A preparação do composto 6



[000244] Uma mistura do intermediário 15 (ver a Tabela 1) (preparado de acordo com A4.c) (0,000137 mol), N,N,N'-trimetil-1,2-etanodiamina (2 equiv, 0,000275 mol) e K_2CO_3 (2 equiv, 0,000275 mol) em CH_3CN (q.s.) foi agitada a 80 °C por 12 horas. H_2O foi adicionado. A mistura foi extraída com CH_2Cl_2 . O solvente do extrato foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia. As frações do produto foram reunidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,006 g do composto 6 (10,16%).

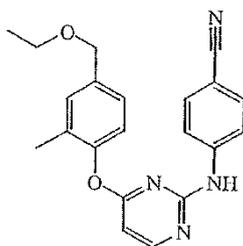
c) A preparação do composto 7



[000245] Uma mistura do intermediário 15 (ver a Tabela 1) (preparado de acordo com A4.c) (0,0005 mol) em 3-hidróxi-propanonitrila (2 ml) foi agitada durante a noite, despejada em H_2O e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi separada, secada ($MgSO_4$), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna por sílica-gel (eluente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 99/1/0,1; 15-40 μm). Duas frações (F1, F2) foram reunidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,034 g F1 e

0,514 g F2. F2 foi lavada com HCl 3N e extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi extraído por filtração e secado. Rendimento: 0,039 g do composto 7 (18%)

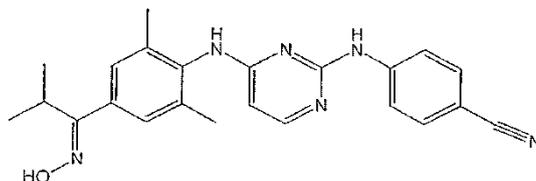
d) A preparação do composto 105



[000246] Uma mistura do intermediário 50 (preparado de acordo com A4c) (0,001 mol), KCN (0,0011 mol) e KI (0,00005 mol) em EtOH (15 ml) foi agitada e submetida a refluxo por 4 horas. O solvente foi evaporado até a secura. O resíduo foi absorvida em CH₂Cl₂/H₂O. A mistura foi extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,31 g) foi purificado por cromatografia de coluna por kromasil (eluente: ciclohexano/EtOAc 70/30; 10 μm). Três frações foram reunidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,044 g da fração 1, 0,11 g da fração 2 e 0,055 g da fração 3. A fração 3 foi cristalizada a partir de DIPE. O precipitado foi extraído por filtração e secado. Rendimento: 0,046 g do composto 105 (12%) (pf. 140 °C).

Exemplo B5

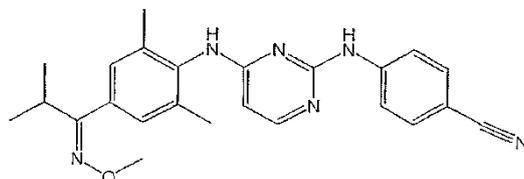
a) A preparação do composto 8



[000247] Uma mistura do intermediário 9 (0,0001 mol) e

hidroxilamina (0,0002 mol) em EtOH (7 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas, despejada em K₂CO₃ 10% e extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,1 g) foi cristalizado a partir de DIPE/CH₃CN. O precipitado foi extraído por filtração e secado. Rendimento: 0,026 g do composto 8.

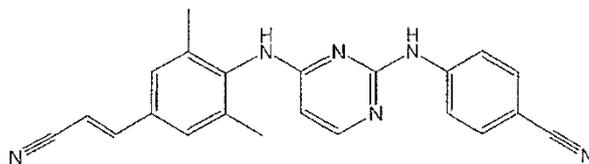
b) A preparação do composto 9



[000248] Uma mistura do intermediário 9 (0,0002 mol) e O-metilhidroxilamina (0,0003 mol) em EtOH (10 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, despejada em H₂O e extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,13 g) foi purificado por cromatografia de coluna por kromasil (eluente:ciclohexano/iPrOH/NH₄OH; 5 μm). As frações puras foram reunidas e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,06 g) foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi extraído por filtração e secado. Rendimento: 0,036 g do composto 9 (34%).

Exemplo B6

a) A preparação dos compostos 1 e 10

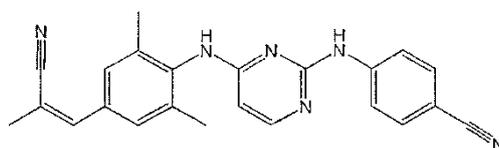


composto 1 = (E) - composto 10 = (Z)

[000249] Uma mistura de cloreto de (cianometila)trifenilfosfônio (0,0022 mol) e terc-butóxido de potássio (0,0022 mol) em THF (7 ml) foi agitada em 5 °C por 30 minutos sob fluxo de N₂, depois agitada em

5 °C por 30 minutos. Uma mistura do intermediário 13 (0,0015 mol) em THF (7 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada for 8 horas na escuridão, despejada em H₂O e extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (1,4 g) foi purificado por cromatografia de coluna por sílica-gel (eluente: toluene/iPrOH/NH 96/4/0,1; 15-40, μm). Duas frações (F1, F2) foram reunidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,165 g de F1 (E/Z = 32/68) (30%) e 0,225 g de F2 (E/Z=90/10) (41%). F2 foi cristalizado a partir de CH₃CN/éter dietílico. Rendimento: 0,036 g do composto 1 (7%). A F1 foi purificada por cromatografia de coluna por kromasil (eluente: toluene/iPrOH 98/2; 5 μm). As frações puras foram reunidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,029 g do composto 10 (5%).

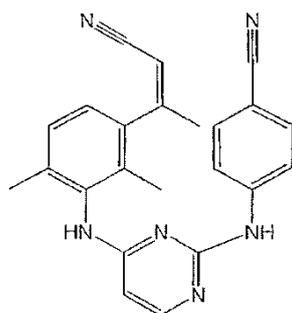
b) A preparação do composto 11 (Z) e do composto 103 (E)



[000250] Terc-terbutóxido de potássio (0,0196 mol) foi adicionado em porções a 5 °C a uma mistura de éster dietílico de ácido (1-cianoetila)-fosfônico (0,0196 mol) em THF (25 ml) sob fluxo de N₂. A mistura foi agitada em 5 °C por 30 minutos, depois em temperatura ambiente por 30 minutos. Uma solução do intermediário 13 (0,0130 mol) em THF (25 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, despejada em H₂O e extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (5,8 g) foi purificado por cromatografia de coluna por sílica-gel (eluente: tolueno/iPrOH/NH₄OH 92/8/0,5; 15-40 μm). Quatro frações (F1, F2, F3, F4) foram reunidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,21 g de F1 (mistura Z/E = 90/10), 0,836 g de F2 (mistura Z/E = 57/43), 0,9 g de F3 e 0,87 g de F4. F3 foi

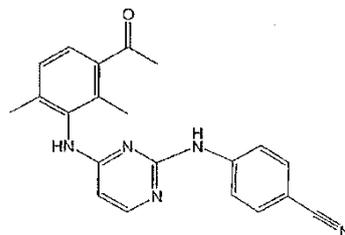
cristalizado a partir de DIPE/iPrOH para dar 0,7 g do composto 11 (14%). F4 foi cristalizado a partir de DIPE/iPrOH para dar 0,67 g do composto 103 (13%).

c) A preparação dos compostos 12 e 13



composto 12 = (E) - composto 13 = (Z).

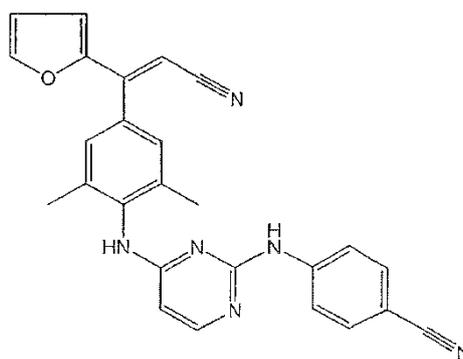
[000251] Terc-butóxido de potássio (0,0008 mol) foi adicionado em porções a 5 °C a uma mistura de éster dietílico de ácido (cianometila)fosfônico (0,0005 mol) em THF (20 ml) sob fluxo de N₂. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. Uma solução de



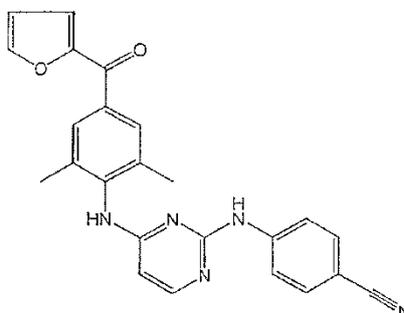
[000252] (preparado de acordo com A3.d-1) (0,0005 mol) em THF (4 ml) foi adicionada gota a gota. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas, despejada em H₂O e extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,3 g. Esta fração foi purificada por cromatografia de coluna por kromasil (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 5 μm). As frações puras foram reunidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,21 g. Esta fração foi purificado por cromatografia de coluna por kromasil (eluente: ciclohexano/acetato de etila 50/50; 10 μm). Duas frações (F1, F2) foram reunidas e o solvente foi evaporado.

Rendimento: 0,04 g de F1 e 0,047 g F2. A F1 foi secada a 70 °C por 2 horas. Rendimento: 0,038 g do composto 13 (18%). A F2 foi secada a 70 °C por 2 horas. Rendimento: 0,041 g do composto 12 (20%).

d) A preparação do composto 14



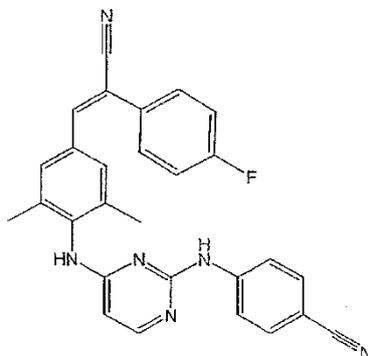
[000253] Terc-butóxido de potássio (0,0013 mol) foi adicionado a 5 °C a uma mistura de éster dietílico de ácido (cianometila)fosfônico (0,0013 mol) em THF (10 ml) sob fluxo de N₂. A mistura foi agitada a 5 °C por 30 minutos. Uma mistura de



[000254] (preparado de acordo com A3.d-1) (0,0009 mol) em THF (10 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas, despejada em H₂O e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,17 g) foi purificado por cromatografia de coluna por kromasil (eluente: CH₂Cl₂ 100 para CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 5 μm). Duas frações (F1, F2) foram reunidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,054 g F1 e 0,05 g F2. A F1 foi cristalizada a partir de DIPE/CH₃CN. O precipitado foi extraído por filtração e secada.

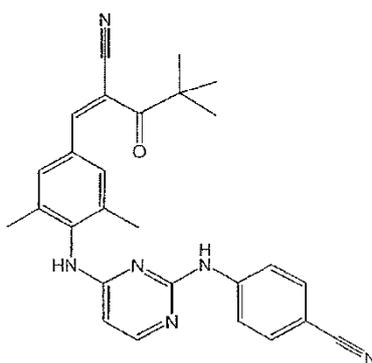
Rendimento: 0,046 g do composto 14 (12%).

e) A preparação do composto 15



[000255] 4-Fluorobenzenoacetonitrila (1,2 equiv, 0,000175 ml) foi adicionado a uma mistura do intermediário 13 (0,000146 mol) em CH₃OH (1 ml). NaOCH₃/CH₃OH (1,2 equiv, 0,000175 mol) foi adicionado em temperatura ambiente. A mistura foi agitada a 60 °C por 2 horas, depois despejada em água gelada e extraída com CH₂Cl₂. O solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia. As frações do produto foram reunidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,009 g do composto 15 (13,42%).

f) A preparação do composto 106

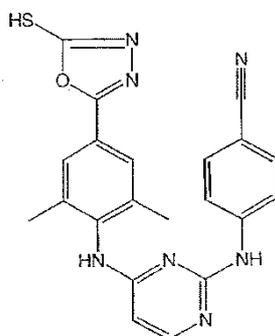


[000256] Uma mistura do intermediário 13 (preparado de acordo com A5.a) (0,0005 mol) e piperidina (0,0005 mol) em etanol (5ml) foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrila (0,0011 mol) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, despejada em H₂O e extraída

com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi separada, secada (MgSO_4), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,3 g) foi purificado por cromatografia de coluna por kromasil (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 10 μm). As frações puras foram reunidas e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,2 g) foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi extraído por filtração e secada. Rendimento: 0,141 g do composto 106 (54%) (pf. 193 °C).

Exemplo B7

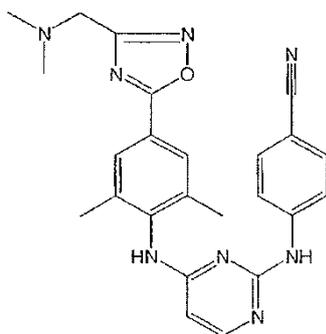
[000257] A preparação do composto 16



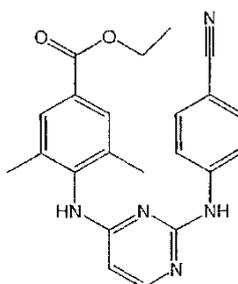
[000258] Uma mistura do intermediário 14 (0,00005 mol) e dicloreto de carbonotióico (0,001 mol) em dioxano (10 ml) foi agitada em temperatura ambiente. H_2O foi adicionado. A mistura foi extraída com CH_2Cl_2 . Esta fração foi purificado por cromatografia de coluna por sílica-gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 90/10/0,1; 15-40 μm). As frações puras foram reunidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,027 g do composto 16 (95,6%).

Exemplo B8

[000259] A preparação do composto 17



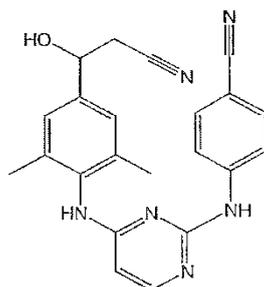
[000260] A mistura de NaOCH₃ (0,001 mol) e 2-(dimetilamino)-N-hidróxi-etanimidamida (0,001 mol) em EtOH (10 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos.



[000261] (preparado de acordo com A3.d-1) (0,0005 mol) foi adicionado. A mistura foi agitada e submetida a refluxo durante a noite. H₂O foi adicionado. A mistura foi extraída com CH₂Cl₂. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna por sílica-gel (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0,1; 15-40 μm). As frações puras foram reunidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,07 g do composto 17 (31%).

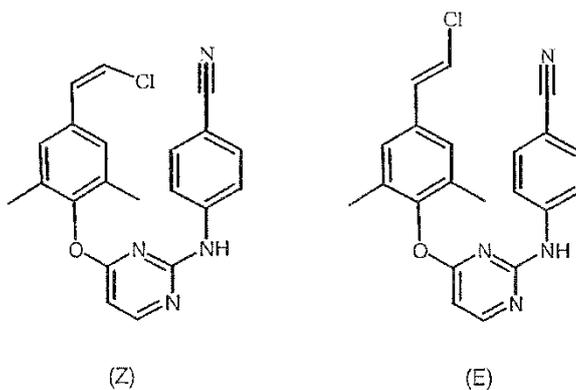
Exemplo B9

[000262] A preparação do composto 18



foi separada, secada (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,7 g) foi purificado por cromatografia de coluna por kromasil (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 10 μm). As frações puras foram reunidas e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,155 g) foi purificado por cromatografia de coluna por C18 (eluente: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{NH}_4\text{Ac}$ 0,5% 60/40). As frações puras foram reunidas e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,051 g) foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi extraído por filtração e secado. Rendimento: 0,029 g do composto 107 (9%). (pf. 250 °C)

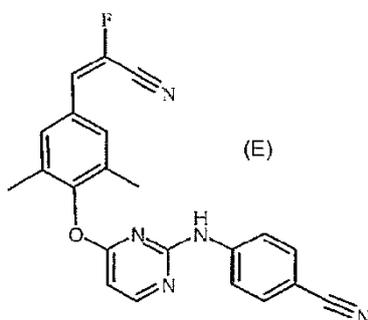
b) A preparação dos compostos 108 e 109



[000265] $n\text{BuLi}$ [1,6] (0,00261 mol) foi adicionado gota a gota em -70 °C a uma mistura de cloreto de (clorometila)trifenilfosfônio (0,00261 mol) em THF (10 ml) sob fluxo de N_2 . A mistura foi agitada por 30 minutos. Uma solução do intermediário 31 (preparado de acordo com A4.a) (0,00087 mol) em THF (5 ml) foi adicionada gota a gota. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, depois despejada em H_2O e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO_4), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (1,1 g) foi purificado por cromatografia de coluna por sílica-gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,1; 15-40 μm). As frações puras foram reunidas e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,3 g) foi purificado por cromatografia de coluna por hipersil C18 (eluente:

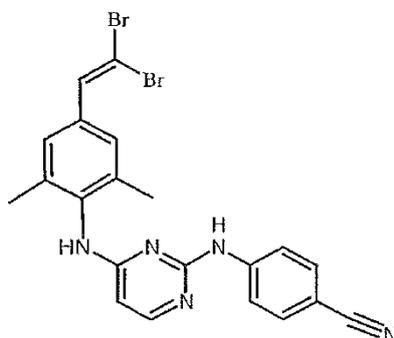
CH₃OH/NH₄Ac 0,5% 70/30). Duas frações (F1, F2) foram reunidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,097 g F1 e 0,085 g F2. A F1 foi cristalizada a partir de DIPE. O precipitado foi extraído por filtração e secado. Rendimento: 0,045 g do composto 108 (14%) (pf. 165 °C). A F2 foi cristalizada a partir de DIPE. O precipitado foi extraído por filtração e secado. Rendimento: 0,049 g do composto 109 (15%) (pf. 200 °C).

c) A preparação do composto 110



[000266] nBuLi[1,6] (1,1 ml, 0,0017 mol) foi adicionado gota a gota em -70 °C a uma mistura de 1,1,1,3,3,3-hexametildissilazano (HN(TMS)₂) (0,0017 mol) em THF (6 ml). A mistura foi agitada em -70 °C por 30 minutos. Cianofluorometila (0,0017 mol) foi adicionada. A mistura foi agitada por 30 minutos. Éster dietílico de ácido fosforoclorídico (0,0017 mol) foi adicionado. A mistura foi agitada em -70 °C por 15 minutos. nBuLi[1,6] (1,1 ml, 0,0017 mol) foi adicionado gota a gota. A mistura foi agitada por 30 minutos. Uma solução do intermediário 31 (preparado de acordo com A4.a) (0,0008 mol) em THF (4 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, despejada em H₂O e extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,5 g) foi purificado por cromatografia de coluna por sílica-gel (eluente: CH₂Cl₂/EtOAc 95/5; 15-40 μm). Quatro frações (F1, F2, F3, F4) foram reunidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,026 g do composto 110 (8%) (pf. 254 °C).

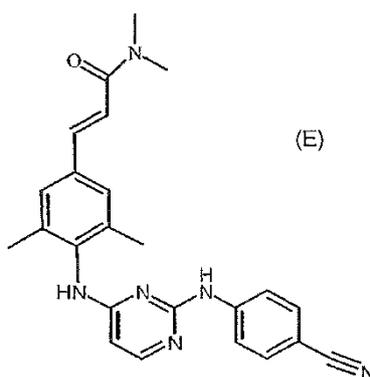
d) A preparação do composto 111



[000267] Uma solução de $(\text{CuCl})_2$ (0,00015 mol) em NH_3 aquoso (500 μl) foi adicionada a uma mistura do intermediário 21 (preparado de acordo com A5.b) (0,0014 mol) em DMSO (1 ml). Uma solução de CBr_4 (0,0044 mol) em DMSO (1,5 ml) foi adicionada a 0 °C. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, despejada em gelo e filtrada. A camada orgânica foi lavado com CH_2Cl_2 , secada (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (2,73 g) foi purificado por cromatografia de coluna por sílica-gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0 a 99/1; 15-40 μm). Duas frações foram reunidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,007 g da fração 1 e 0,11 g da fração 2. A fração 2 foi cristalizada a partir de DIPE. O precipitado foi extraído por filtração e secado. Rendimento: 0,075 g do composto 111 (pf. 223 °C).

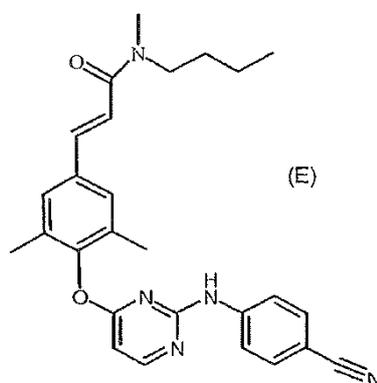
Exemplo B9B

a) A preparação do composto 112



[000268] Uma mistura do intermediário 23 (0,0005 mol), 1-hidroxibenzotriazol (0,0007 mol) e EDCI (0,0007 mol) em CH_2Cl_2 (10 ml) e THF (2 ml) foi agitada. Uma solução de $\text{NH}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$ (0,0006 mol) e Et_3N (0,0005 mol) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 12 horas. H_2O foi adicionado. A mistura foi extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi separada, secada (MgSO_4), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna por kromasil (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0 a 90/10; 5 μm). As frações puras foram reunidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,124 g (58%). Esta fração foi purificada por cromatografia de coluna por kromasil (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 5 μm). As frações puras foram reunidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,045 g do composto 112 (21%) (pf. > 264 °C).

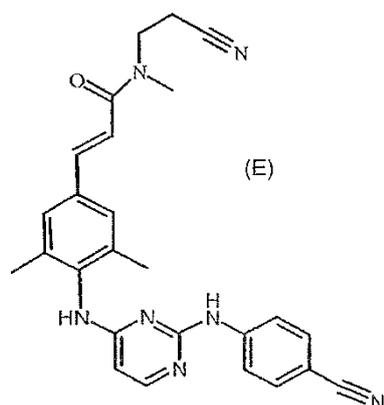
b) A preparação do composto 113



[000269] Uma mistura do intermediário 57 (preparado de acordo com A7. b) (0,0002 mol), 1-hidroxibenzotriazol (0,0003 mol) e EDCI (0,0003 mol) em CH_2Cl_2 (10 ml) foi agitada. N-metil-1-butanamina [CAS 110-68-9] (0,0002 mol) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 12 horas. H_2O foi adicionado. A mistura foi extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi separada, secada (MgSO_4), filtrada, e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,149 g. Esta fração foi purificada por cromatografia de coluna por kromasil (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0 a 90/10; 5 μm). As frações puras foram

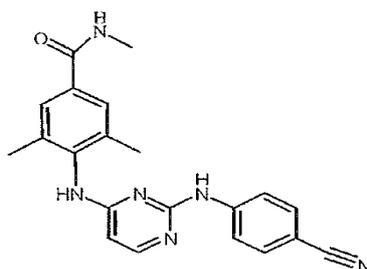
reunidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,065 g. Esta fração foi absorvida em DIPE. O precipitado foi extraído por filtração e secado. Rendimento: 0,035 g do composto 113 (30%) (pf. 212 °C).

c) A preparação do composto 114

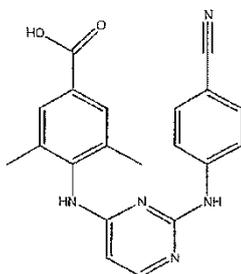


[000270] Uma mistura do intermediário 23 (preparado de acordo com A7.a) (0,0005 mol), 1-hidroxibenzotriazol (0,0007 mol) e EDCI (0,0007 mol) em CH₂Cl₂ (10 ml) e THF (2 ml) foi agitada. 3-(metilamino)propanonitrila (0,0006 mol) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 12 horas. H₂O foi adicionado. A mistura foi extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna por kromasil (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH 100/0 a 90/10; 5 μ). As frações puras foram reunidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,068 g. Esta fração foi cristalizada a partir de DIPE. O precipitado foi extraído por filtração e secado. Rendimento: 0,032 g do composto 114 (14%) (pf. 168 °C).

d) A preparação do composto 115



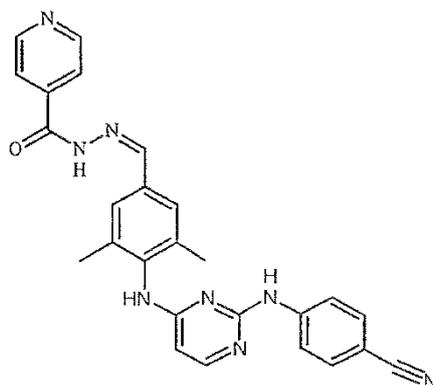
[000271] Uma mistura de



[000272] (0,000195 mol) e metilamina (2 equiv., 0,000390 mol) em THF (5 ml) e Et₃N (0,054 ml) foi agitada em temperatura ambiente. EDCI (2 equiv, 0,000390 mol) e 1-hidróxi-benzotriazol (2 equiv, 0,000390 mol) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 12 horas e absorvida em H₂O. A camada orgânica foi separada, secada, filtrada e o solvente evaporado. O produto foi isolado e purificado por cromatografia de coluna. Rendimento: 0,026 g do composto 115 (17,92%).

Exemplo B9C

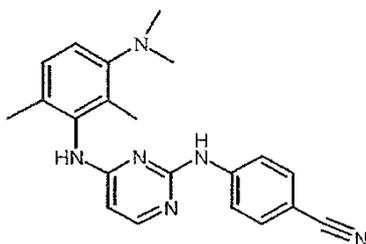
[000273] A preparação do composto 116



[000274] Uma mistura do intermediário 13 (preparado de acordo com A5.a) (0,000291 mol) e hidrozida de ácido isonicotínico (2,5 equiv., 0,000728 mol) em etanol (1 ml) e CH₂Cl₂ (2 ml) foi agitada e submetida a refluxo por 12 horas. O solvente foi evaporado até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia. Rendimento: 0,033 g do composto 116 (24,50%).

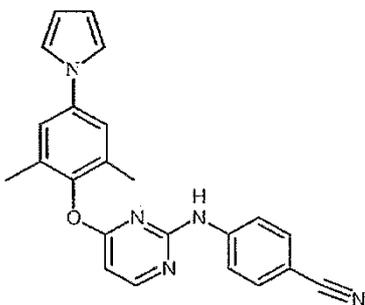
Exemplo B9D

a) A preparação do composto 117

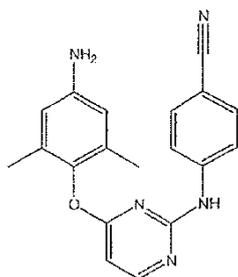


[000275] Cianoboroidreto de sódio (0,0024 mol) foi adicionado em temperatura ambiente a uma solução do intermediário 26 (preparado de acordo com A9) (0,0008 mol) em formaldeído (0,5 ml) e CH₃CN (20 ml) sob fluxo de N₂. Ácido acético (0,5 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas, despejada em H₂O/K₂CO₃ 10% e extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,3 g) foi purificado por cromatografia de coluna por hipersol (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH 97/3; 5 μm). As frações puras foram reunidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,08 g (28%). Esta fração foi cristalizada a partir de propanona/éter dietílico. O precipitado foi extraído por filtração e secado. Rendimento: 0,012 g do composto 117 (5%) (pf. 132 °C).

b) A preparação do composto 118



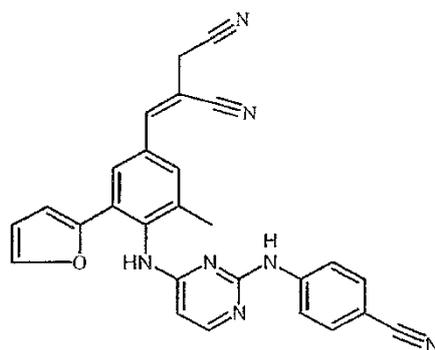
[000276] Uma mistura de



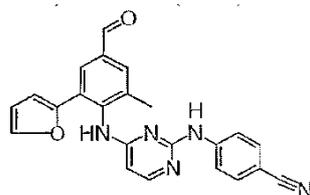
[000277] (preparado de acordo com A9) (0,0015 mol) e tetraidro-2,5-dimetoxifurano (0,0077 mol) em ácido acético (10 ml) foi agitada e submetida a refluxo por 1 hora, depois despejada em gelo água e K_2CO_3 e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi separada, secada ($MgSO_4$), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (1 g) foi purificado por cromatografia de coluna por sílica-gel (eluente: ciclohexano/EtOAc 95/5; 15-40 μm). As frações puras foram reunidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,23 g. Esta fração foi cristalizado a partir de DIPE/éter dietílico. O precipitado foi extraído por filtração e secado. Rendimento: 0,075 g. Esta fração foi cristalizada novamente a partir de DIPE/éter dietílico. O precipitado foi extraído por filtração e secado. Rendimento: 0,027 g do composto 118 (5%).

Exemplo B9E

A) A preparação do composto 119

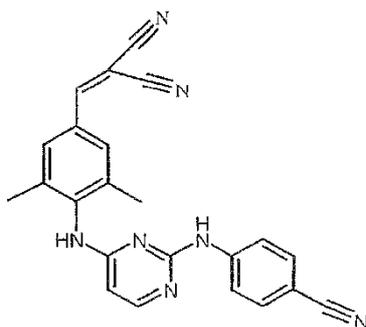


[000278] Tributílfosfina (0,0015 mol) foi adicionada a uma mistura de but-2-enodinitrila (0,0015 mol) em THF (8 ml). A mistura foi agitada e submetida a refluxo por 2 horas.



(preparado de acordo com A5.a) (0,0005 mol) foi adicionado. A mistura foi agitada e submetida a refluxo durante a noite. H₂O foi adicionado. A mistura foi extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,618 g) foi purificado por cromatografia de coluna por kromasil (eluente: CH₂Cl₂ 100; 10 μm). Duas frações foram reunidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,03 g do composto 119 (13%).

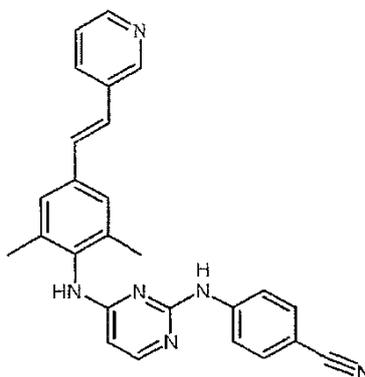
b) A preparação do composto 120



[000279] O intermediário 13 (preparado de acordo com A5.a) (0,002 mol) foi adicionado a uma mistura de propanodinitrila (0,004 mol) e piperidina (0,004 mol) em etanol (10 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 5 minutos. O solvente foi evaporado. O resíduo foi absorvido em CH₂Cl₂ e purificado por cromatografia de coluna por sílica-gel (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2; 15-40 μm). As frações puras foram reunidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,6 g do composto 120.

Exemplo B9F

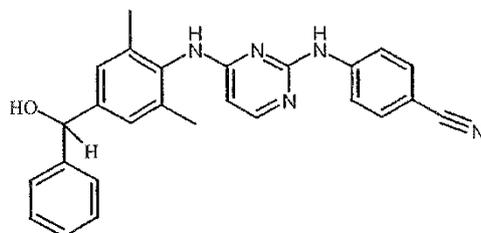
[000280] A preparação do composto 122



[000281] nBuLi [1,6 M] (0,0016 mol) foi adicionado gota a gota em -78 °C a uma mistura do intermediário 27 (preparado de acordo com A10) (0,0004 mol) em THF (10 ml) sob fluxo de N₂. A mistura foi agitada em -78 °C por 1 hora, depois levada para temperatura ambiente, agitada por 30 minutos e esfriada para -78 °C. Uma solução de 2-piridinacarboxaldeído (0,0004 mol) em THF (10 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas, despejada on gelo e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,32 g) foi purificado por cromatografia de coluna por sílica-gel (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98/2/0,1; 10 μm). Duas frações foram reunidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,021 g do composto 122 (10,4%) (pf. 120 °C).

Exemplo B 10

[000282] A preparação do composto 20

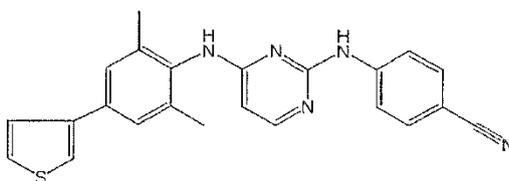


[000283] NaBH₄ (0,0015 mol) foi adicionado em porções em 5 °C a uma mistura do composto 19 (ver a tabela 3) (preparado de acordo com B1) (0,0014 mol) em CH₃OH (15 ml) sob fluxo de N₂. A mistura foi

agitada em 5 °C por 1 hora, despejada em H₂O e extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,15 g) foi purificado por cromatografia de coluna por sílica-gel (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 10 μm). As frações puras foram reunidas e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,068 g, 12%) foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi extraído por filtração e secado. Rendimento: 0,032 g do composto 20.

Exemplo B11

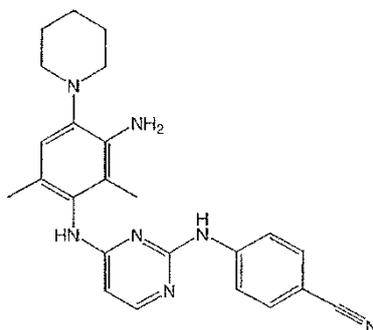
[000284] A preparação do composto 21



[000285] Uma mistura do composto 2 (ver a tabela 3) (0,0002 mol), ácido 3-tienilborônico (0,0005 mol), Pd(PPh₃)₄ (0,00002 mol) e Na₂CO₃ (0,0007 mol) em DME (3 ml) foi agitada e submetida a refluxo em um tubo *scelled* por 3 horas. H₂O foi adicionado. A mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna por sílica-gel (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2; 15-40 μm). As frações puras foram reunidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,04 g do composto 21 (40%).

Exemplo B 12

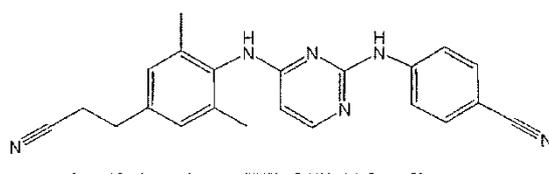
[000286] A preparação do composto 23



[000287] Uma mistura do composto 22 (ver a tabela 3) (preparado de acordo com B4.a) (0,0002 mol) e Raney-niquel (0,1 g) em CH₃OH (10 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 15 minutos sob um pressão de 2 bar de H₂, depois filtrada por celite. A celite foi lavada com CH₃OH. O filtrado foi evaporado. Rendimento: 0,48 g. Esta fração foi purificada por cromatografia de coluna por kromasil (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 15-40 μm). Duas frações (F1, F2) foram reunidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,13 g F1 e 0,13 g F2. A F2 foi cristalizada a partir de éter dietílico. O precipitado foi extraído por filtração e secado. Rendimento: 0,09 g do composto 23 (20%).

Exemplo B 13

[000288] A preparação do composto 24

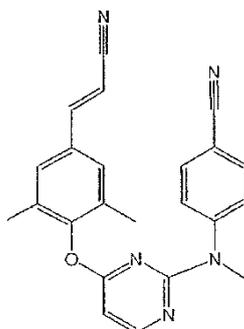


[000289] Uma mistura do composto 1 (0,0004 mol) e Pd/C (0,07 g) em CH₃OH (10 ml) foi hidrogenada em temperatura ambiente por 5 horas sob uma pressão de 3 bar de H₂, depois filtrada por celite, lavada com CH₂Cl₂ e o solvente foi evaporado até a secura. O resíduo foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi extraído por filtração e secado. O resíduo (0,7 g) foi purificado por cromatografia de coluna por kromasil (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH 100/0 a 99/1; 5 μm). As frações puras foram reunidas e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,06 g) foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi extraído por filtração e

secado. Rendimento: 0,04 g do composto 24 (27%).

Exemplo B 14

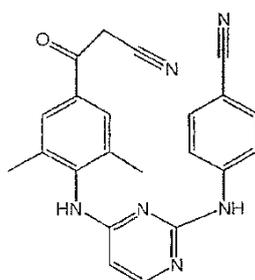
[000290] A preparação do composto 26



[000291] NaH 60% (0,0004 mol) foi adicionado em temperatura ambiente a uma mistura do composto 25 (ver a Tabela 4) (preparado de acordo com B6.c) (0,0004 mol) em THF (30 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. Uma solução de ICH_3 (0,0004 mol) em THF (30 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada em 60 °C por 2 horas, depois esfriada, despejada em H_2O e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi separada, secada (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,12 g) foi purificado por cromatografia de coluna por kromasil (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1;10 μm). As frações puras foram reunidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,049 g do composto 26 (32%).

Exemplo B 15

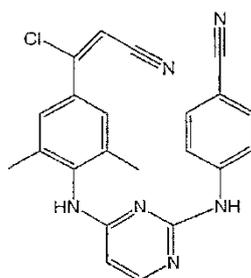
a) A preparação do composto 123



[000292] Reagente de Jones (0,0056 mol) foi adicionado em 5 °C a uma mistura do composto 18 (preparado de acordo com B9) (0,0029

mol) em 2-propanona (20 ml) sob fluxo de N₂. A mistura foi agitada em 5 °C por 2 horas, depois despejada em H₂O, basificada com NaHCO₃ e extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (1,5 g) foi purificado por cromatografia de coluna por sílica-gel (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98/2/0,1; 15-40 μm). Duas frações (F1, F2) foram reunidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,122 g F1 (11%) e 0,19 g F2 (17%). A F2 foi cristalizada a partir de DIPE. O precipitado foi extraído por filtração e secado. Rendimento: 0,034 g do composto 123 (pf. 150 °C).

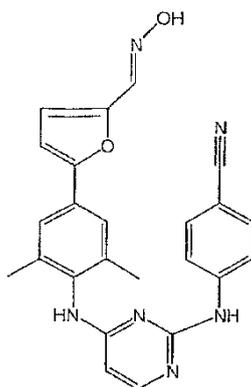
b) A preparação do composto 124



[000293] Uma mistura do composto 123 (0,0005 mol) em POCl₃ (1,5 ml) foi agitada a 80 °C por 24 horas, despejada em gelo e K₂CO₃ 10% e extraída com CH₂Cl/CH₃OH. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,14 g) foi purificado por cromatografia de coluna por kromasil (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 10 μm). As frações puras foram reunidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,026 g do composto 124.

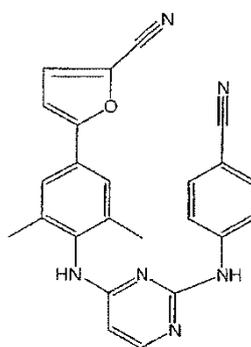
Exemplo B 16

a) A preparação do composto 125



[000294] NaOH 5N (2 ml) foi adicionado gota a gota a 50 °C a uma mistura do composto 104 (ver a tabela 3) (preparado de acordo com B2.c) (0,0003 mol) e NH_2OH , HCl (0,0004 mol) em etanol (10 ml). A mistura foi agitada em 50 °C por 2 horas. Dois terços da mistura foram evaporados. A mistura foi despejada em H_2O e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi lavado com K_2CO_3 10%, secada (MgSO_4), filtrada, e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,21 g do composto 125.

b) A preparação do composto 126

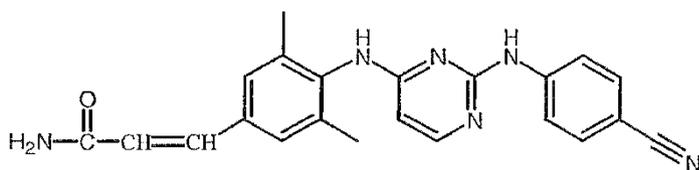


[000295] 1,1'-carbonildiimidazol (0,0012 mol) foi adicionado a uma mistura do composto 125 (0,0003 mol) em THF (20 ml). A mistura foi agitada e submetida a refluxo durante a noite, despejada em H_2O e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi separada, secada (MgSO_4), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,17 g) foi purificado por cromatografia de coluna por kromasil (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2; 10 μm). Duas frações foram reunidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,035 g da fração 1 e 0,05 g da fração 2. Ambas as frações foram misturadas e cristalizadas a partir de

éter dietílico. O precipitado foi extraído por filtração e secado. Rendimento: 0,05 g do composto 126 (38%) (pf. > 260 °C).

Exemplo B 17

[000296] Preparação do composto 253



(E)

a) 2,53 ml de acetonitrila, 0,056 g (0,253 mmol) de Pd(OAc)₂ e 0,154 g (0,506 mmol) de tris(2-metilfenila)fosfina foram recolhidos a um frasco de 100 ml sob nitrogênio e a mistura foi agitada por 10 minutos. À mistura foi adicionado 1 g (2,53 mmol) do intermediário 58, 0,51 ml (3,8 mmol) de N,N-dietiletanamina e 0,36 g (5,06 mmol) de acrilamida. A mistura foi aquecida em refluxo (80 °C) por 5 dias rendendo 28% do composto 253.

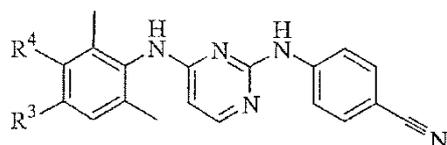
b) Em um frasco de 100 ml sob N₂ foram introduzidos 0,8 g (4,33 mmoles; 1 equivalente) do intermediário 3a (E), 1g (4,33 mmol; 1 eq.) do intermediário 5 e 16 ml de 2-propanol. A esta mistura 0,72 ml de HCl 6N em 2-propanol foi adicionado. A mistura foi agitada sob refluxo por 72 horas e depois esfriada rendendo o sal de ácido clorídrico do composto 253, isto é, composto 254.

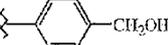
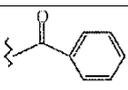
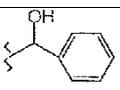
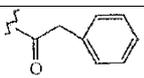
[000297] O composto 254 pode ser convertido na base livre de acordo com metodologias conhecidas na técnica (ver também o Exemplo B1A).

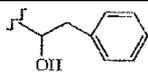
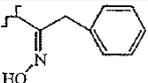
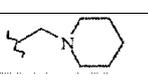
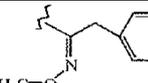
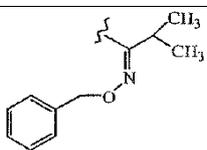
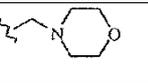
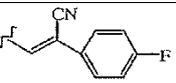
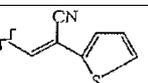
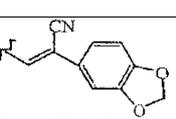
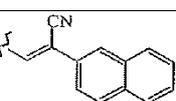
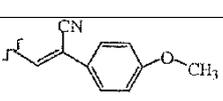
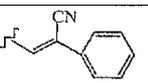
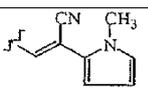
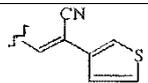
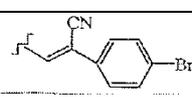
[000298] Composto 253 pode ser convertido no composto 1 de acordo com o método descrito acima no Exemplo A1c)y).

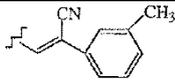
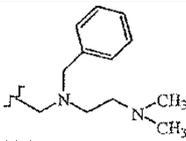
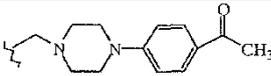
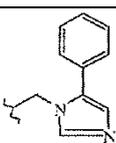
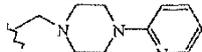
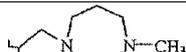
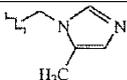
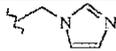
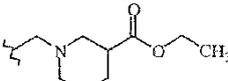
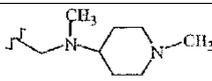
[000299] As seguintes Tabelas 3, 4 e 5 listam os compostos de fórmula (I) como preparados de acordo com um dos exemplos acima (Ex. No.).

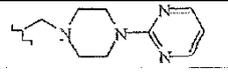
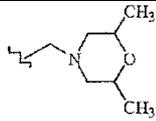
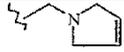
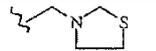
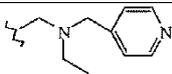
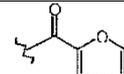
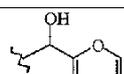
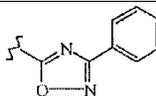
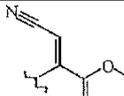
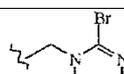
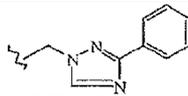
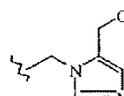
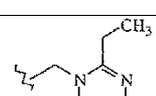
Tabela 3

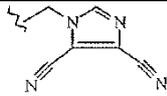
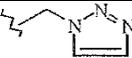
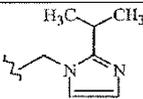
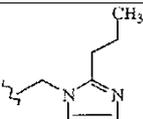
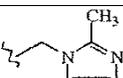
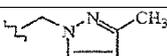
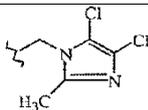
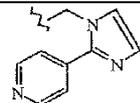
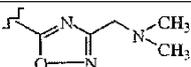
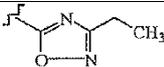
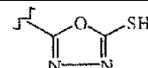


Nº do composto	Nº do exemplo	R ³	R ⁴	Dados físicos p.f. °C (MH+)*
2	B2a	2-benzofuranila	H	p.f. >240
21	B11	3-tienila	H	p.f. 220
3	B2b	2-furanila	H	p.f. 228
28	B2a	2-tienila	H	p.f. 235
29	B2a	fenila	H	p.f. 230
1	B1/B6a	-CH=CH-CN	H	p.f. 245, (E)
30	B2a	2,4- diclorofenila	H	(460)
31	B2a	2-benzo[b]tienila	H	(448)
32	B2a	1-naftalenila	H	(442)
33	B2a	3-clorofenila	H	(426)
34	B2a	3-acetilfenila	H	(434)
35	B2a	3-metilfenila	H	(406)
36	B2a	2-naftalenila	H	(442)
37	B2a	4-clorofenila	H	(426)
38	B2a	4-metoxifenila	H	(422)
39	B2a	4-metiltiofenila	H	(438)
40	B2a		H	
19	B1		H	p. f. 220
8	B5a	-C(=N-OH)-CH(CH ₃) ₂	H	p.f. 156
20	B10		H	p.f 193
27	B1		H	p.f. 193

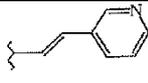
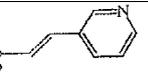
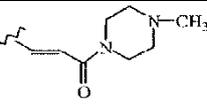
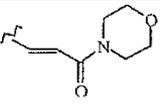
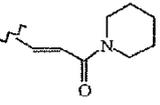
41	B10		H	p.f. 200
42	B5a		H	p.f. 155
43	B4b		H	p.f. 110
44	b5B		H	p.f. 110
45	B5a	-C(=N-OH)-CH ₃	H	p.f. 135
9	B5b	-C(=N-O-CH ₃)-CH(CH ₃) ₂	H	p.f. 185
46	B5b		H	p.f. 164
47	B4b	-CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₃) ₂	H	p.f. 150
48	B4b		H	p.f. 85
15	B6e		H	(461)
49	B6e		H	(449)
50	B6e		H	(487)
51	B6e		H	(493)
52	B6e		H	(473)
53	B6e		H	(443)
54	B6e		H	(446)
55	B6e		H	(449)
56	B6e		H	(521)

57	B6e		H	(457)
6	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ - N(CH ₃) ₂	H	(430)
58	B4b		H	(506)
59	B4b		H	(428)
60	B4b		H	(532)
61	B4b		H	(504)
62	B4b		H	(503)
62	B4b		H	(472)
63	B4b		H	(491)
65	B4b	-CH ₂ N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - CH ₃	H	(415)
66			H	(442)
67	B4b		H	(410)
68	B4b	CH ₂ N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	(401)
69	B4b		H	(399)
70	B4b		H	(396)
71	B4b	CH ₂ N(CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₃)	H	(461)
72	B4b		H	(485)
73	B4b		H	(456)

74	B4b		H	(492)
75	B4b	$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CN}$	H	(412)
76	B4b		H	(443)
77	B4b		H	(397)
78	B4b		H	(417)
79	B4b		H	(464)
80	B4b	$\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_3$	H	p.f. 105
81	B1		H	p.f. 240
82	B10		H	p.f. 170
24	B13	$\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CN}$	H	p.f. 208
83	B8		H	p.f. >250°C
14	B6d		H	p.f. 158
84	B6c	$\text{-C}(\text{CH}_3)\text{=CH-CN}$	H	p.f. 224°C (E)
18	B9	$\text{-CH}(\text{OH})\text{-CH}_2\text{-CN}$	H	p.f. 225°C
85	B4b		H	(474)
86	B4b		H	(473)
87	B4b		H	(426)
88	B4b		H	(424)

89	B4b		H	(446)
90	B4b		H	(397)
91	B4b		H	(438)
92	B4b		H	(438)
93	B4b		H	(410)
94	B4b		H	(410)
95	B4b		H	(478)
96	B4b		H	(473)
103	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	H	p.f. 201°C (E)
11	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	H	p.f. 246°C (Z)
10	B6a	-CH=CH-CN	H	p.f. 258°C (Z)
4	B3	-CH ₂ CN	H	
17	B8		H	p.f. 110°C
97	B8		h	p.f. 240°C
16	B7		H	p.f. <250°C
7	B4c	-CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	p.f. >260
5	B4a	4-tiomorfolinila	-NO ₂	p.f. 268
98	B4a	4-morfolinila	-NO ₂	p.f. 210
22	B4a	1-piperidinila	-NO ₂	p.f. 252
23	b12	1-piperidinila	-NH ₂	p.f. 262

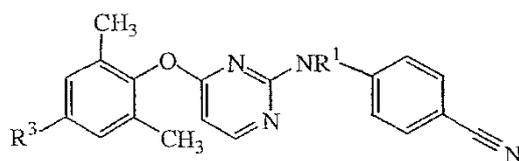
12	B6c	H	-C(CH ₃)=CH- CN	(E) (381)
13	B6c	H	-C(CH ₃)=CH- CN	(Z) (381)
127	B1	-N(CH ₃) ₂	H	p.f. 228°C
123	B15a	-C(=O)-CH ₂ -CN	H	p.f. 150°C
116	B9C		H	(463)
128	B9C		H	(480)
129	B9C		H	(452)
130	B9C	-CH-N-NH-C(=O)-CH ₃	H	(400)
131	B9C	-CH=N-NH-C(=O)-CH ₂ -CN	H	(425)
132	B9C		H	(468)
115	B9Bd	-C(=O)-NH-CH ₃	H	(373)
134	B9Bd	-C(-O)-N(CH ₃) ₂	H	(387)
135	B9Bd	-C(-O)-N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃	H	(401)
136	B9d	-C(-O)-N(CH ₂ -CH ₃) ₂	H	(415)
137	B9Bd	-C(=O)-NH-CH ₂ -CH ₃	H	(387)
138	B9Bd	-C(-O)-NH-CH ₂ -CN	H	(398)
139	B9Bd	-C(-O)-N(CH ₃)-CH ₂ -CN	H	(412)
140	B9Bd	-C(=O)-NH-CH ₂ -C≡CH	H	(397)
141	B9Bd	-C(=O)-NH-CH ₂ -CH=CH ₂	H	(399)
142	B9Bd	-C(=O)-NH-CH(CH ₃) ₂	H	(401)
143	B1	-N[CH ₂ -CH(CH ₃) ₂] ₂	H	p.f. 238°C
144	B13	-CH ₂ -CH(CN) ₂	H	p.f. 160°C
106	B6f	-CH=C(CN)-C(=O)-C(CH ₃) ₃	H	(E), p.f. 193°C

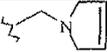
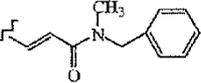
145	B9f		H	(E), p.f. 229°C
146	B9f		H	(Z), p.f. 258°C
147	B9Ea	-CH=C(CN)-CH ₂ -CN	H	(Z/E=88/12) (406)
148	B6c	-C(CH ₂ -CH ₃)=CH-CN	H	(E), p.f. 173°C
149	B6c	-C(CH(CH ₃) ₂)=CH-CN	H	(E), p.f. 132°C
150	B6c	-C(CH(CH ₃) ₂)=CH-CN	H	(Z), p.f. 132°C
151	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	H	(Z), p.f. 246°C
152	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	H	(E), p.f. 201°C
153	B13	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CN	H	p.f. 187°C
124	B15b	-C(Cl)=CH-CN	H	
154	B9Ba	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₃)- CH ₂ -CN	H	(E)
112	B9Ba	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₃) ₂	H	(E), p.f. >264°C
155	B9Bc		H	(E), p.f. 156°C
156	B9Bc		H	(E), p.f. 168°C
157	B9Bc		H	(E), p.f. >265°C
158	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₃)- CH ₂ -CH ₃	H	(E), p.f. >260°C
114	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₃)- (CH ₂) ₂ -CN	H	(E), p.f. 168°C
159	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₂ CH ₃) ₂	H	(E), p.f. 249°C
160	B6b	-C(CH ₃)=C(CH ₃)-CN	H	(E)
107	B9Aa	-CH=CH-Cl	H	(Z), p.f. 250°C
161	B9Aa	-CH=CH-Br	H	(Z), p.f. 248°C
111	B9Ad	-CH=C(Br) ₂	H	p.f. 223°C

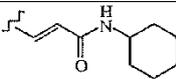
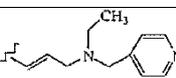
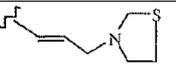
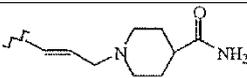
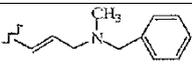
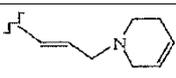
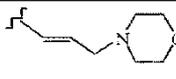
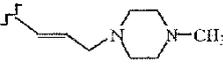
122	B9F		H	(E), p.f. 120°C
162	B9F		H	(E), p.f. >260°C
163	B9F		H	p.f. 128°C
164	B9FF		H	p.f. 104°C
125	B16a		H	
104	B2c		H	
165	B9F		H	p.f. 120°C
166	B9F		H	p.f. 194°C
167	B9F		H	p.f. 191°C
126	B16F		H	p.f. >260°C
168	B4c	-CH ₂ O-CH ₂ -CH ₃	H	p.f. 201°C
117	B9Da	H	-N(CH ₃) ₂	p.f. 132°C
120	B9Eb	-CH=C(CN) ₂	H	
253	B17a/b	-CH-CH-(=O)NH ₂	H	(E)
254	B17b	-CH-CH-(=O)NH ₂	H	(E) HCl

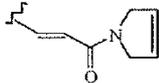
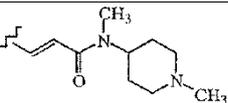
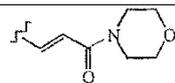
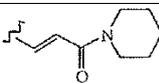
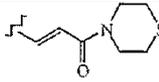
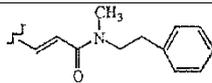
* (MH⁺) define a massa do composto protonado; ela foi determinada com um espectrômetro MicroMass equipado com uma sonda de eletropulverização com um analisador quadripolar.

Tabela 4



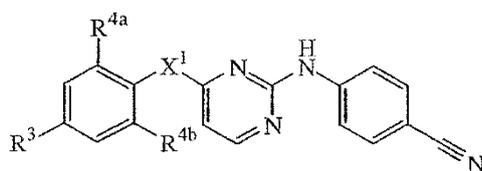
Composto N°	Exemplo N°	R ³	R ¹	Dados físicos p.f. °C
25	B6c	-CH=CH-CN	H	p.f. 256°C
99	B3	-CH ₂ -CN	H	p.f. 184°C
100	B4b	-CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₃) ₂	H	p.f. 172°C
102	B13	-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	p.f. 224°C
101	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	p.f. 196°C
26	B14	-CH=CH-CN	CH ₃	p.f. 195°C
169	B9Bd	-C(=O)-N(CH ₂ -CH ₃) ₂	H	p.f. 172°C
170	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CN	H	
171	B4b		H	(398)
172	B2a		H	p.f. 158°C
173	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	H	p.f. 196°C
174	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH=N-CN	H	p.f. 254°C
175	B14	2-furanila	CH ₃	p.f. 178°C
118	B9Db		H	164°C
176	B14		CH ₃	p.f. 188°C
177	B9Aa	-CH=CH-Br	H	(Z), p.f. 169°C
110	B9Ac	-CH=C(F)-CN	H	(E), p.f. 254°C
178	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	H	(Z)
179	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	H	(E)
180	B9Bb		H	(E)
181	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-ciclopropila	H	(E) (426)
182	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	H	(E) (427)
183	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₃	H	(E) (458)
184	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	(E) (422)

185	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	(E) 439)
186	B9Bc		H	(E) (468)
187	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - N(CH ₃) ₂	H	(E) (471)
188	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-(CH ₂) ₃ -O-CH ₂ -CH ₃	H	(E) (472)
189	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-CH ₂ -CH ₃	H	(E) (414)
190	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₃	H	(E) (444)
191	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-CH(CH ₃) ₂	H	(E) (428)
192	B4b		H	(E) (491)
193	B4b		H	(E) (444)
194	B4b	-CH=CH-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	(E) (439)
195			H	(E) (483)
196	B4b	-CH=CH-CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₃) ₂	H	(E) (488)
197	B4b		H	(E) (476)
198	B4b	-CH=CH-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	(E) (428)
199	B4b	-CH=CH-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ - N(CH ₂ -CH ₃) ₂	H	(E) (485)
200	B4b	-CH=CH-CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₃)-CH ₃	H	(E) (414)
201	B4b	-CH=CH-CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₂ -CH ₃) ₂	H	(E) (456)
202	B4b	-CH=CH-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - CH ₃	H	(E) (442)
203	B4b		H	(E) (438)
204	B4b		H	(E) (442)
205	B4b		H	(E) (455)
206	B4b	-CH=CH-CH ₂ -N(benzila)-CH ₂ -CH ₂ - N(CH ₃) ₂	H	(E) (533)

207	B4b	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	(E) (457)
208	B4b	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{isopropila})_2$	H	(E) (456)
121	B9Bb	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$		(E)
209	B9Bb		H	(E), p.f. 116°C
210	B9Bb		H	(E), p.f. 254°C
211	B9Bb	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$	H	(E), p.f. 222°C
212	B9Ba	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CN}$	H	(E), p.f. 198°C
213	B6c	$-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CN}$	H	(E)
214	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$	H	(E), p.f. 204°C
215	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	(E), p.f. 211°C
216	B9Bc		H	(E), p.f. 246°C
217	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$	H	(E), p.f. 226°C
218	B9Bc		H	(E), p.f. 196°C
219	B9Ba	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	(E), p.f. 225°C
220	B9E	$-\text{CH}=\text{C}(\text{CN})-\text{CH}_2-\text{CN}$	H	(E), p.f. 195°C
109	B9Ab	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{Cl}$	H	(E), p.f. 200°C
108	B9Ab	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{Cl}$	H	(E), p.f. 165°C
221	B9Ba	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_3$	H	(E), p.f. 260°C
222	B9Bb	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3)_2$	H	(E), p.f. 158°C
223	B9Bb		H	(E), p.f. 208°C
224	B9Bb		H	(E), p.f. 208°C
113	B9Bb	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	(E), p.f. 212°C
225	B4b	$-\text{CH}_2=\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN})_2$	H	p.f. 154°C
226	B2a	2-furanila	H	p.f. 162°C

* (MH⁺) define a massa do composto protonado; ela foi determinada com um espectrômetro MicroMass equipado com uma sonda de eletropulverização com um analisador quadripolar.

Tabela 5



Composto N ^o	Ex. N ^o	R ³	R ¹	R ^{4b}	X ¹	Dados físicos p.f. °C
227	B13	-CH ₂ -CH ₂ -CN	CH ₃	H	-NH	p.f. 186°C
228	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CN	CH ₃	H	-NH	p.f. 138°C
229	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	CH ₃	H	-NH	p.f. 190°C
230	B6c	-CH=CH-CN	CH ₃	H	-O-	(E), p.f. 254°C
231	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	CH ₃	H	-O-	p.f. 150°C
232	B6c	-C(CH ₃)=CH-CN	CH ₃	H	-O-	(E), p.f. 234°C
105	B4d	-CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₃	CH ₃	H	-O-	p.f. 140°C
233	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	CH ₃	Cl	-NH	p.f. 214°C
234	B13	-CH ₂ -CH ₂ -CN	CH ₃	H	-O-	p.f. 199°C
235	B13	-CH(CH ₃)-CH ₂ -CN	CH ₃	H	-O-	p.f. 195°C
236	B13	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CN	CH ₃	H	-O-	p.f. 161°C
237	B6c	-CH=CH-CN	CH ₃	H	-NH	(E), p.f. >264°C
238	B3	-CH ₂ -CN	CH ₃	Cl	-NH	p.f. 184°C
239	B6c	-CH=CH-CN	CH ₃	2-furanila	-NH	(E), p.f. 175°C
119	B9E	-CH=C(CN)-CH ₂ -CN	CH ₃	2-furanila	-NH	
240	B9F		CH ₃	Cl	-NH	p.f. 248°C Z/E=50/50
241	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CN	CH ₃	Br	-NH	p.f. 148°C
242	B1	-CH=CH-CN	H	Isopropila	-NH	(E) 30%-(Z) 70%
243	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CN	CH ₃	Cl	-NH	p.f. 85°C

244	B6c	-CH=CH-CN	H	Br	-NH	(E), p.f. 270°C
245	B6c	-CH=CH-CN	H	-OCH ₃	-NH	(E), p.f. 258°C
246	B6b	-C(CH ₃)=C(CH ₃)-CN	CH ₃	H	-O-	(E), p.f. 214°C
247	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	CH ₃	Br	-NH	p.f. 212°C
248	B6c	-CH=CH-CN	CH ₃	Br	-NH	(E), p.f. 250°C
249	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	H	-OCH ₃	-NH	p.f. 166°C
250	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	H	Br	-NH	p.f. 186°C
251	B13	-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	-OCH ₃	-NH	p.f. 228°C
252	B4c	-CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	Cl	-NH	p.f. 168°C
133	B6c	-CH=CH-CN	CH ₃	Cl	-NH	(E), p.f. 258°C

C. Exemplo Farmacológico

[000300] A atividade farmacológica dos presentes compostos foi examinada usando o seguinte teste.

[000301] Um procedimento de ensaio rápido, sensível e automatizado foi usado para a avaliação *in vitro* de agentes anti-HIV. Uma linhagem da célula T4 transformada por HIV-1, MT-4, que foi anteriormente apresentada (Koyanagi et al., *Int. J. Cancer*, 36, 445-451, 1985) para ser altamente suscetível e permissiva para a infecção por HIV, fornecida como a linhagem celular alvo. A inibição do efeito citopático induzido por HIV foi usada como o ponto final. A viabilidade das células infectadas tanto por HIV quanto simuladas foi avaliada espectrofotometricamente através da redução *in situ* de brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio (MTT). A concentração citotóxica a 50 % (CC₅₀ em M) foi definida como a concentração do composto que reduziu a absorvência da amostra de controle infectada por simulação em 50 %. A proteção percentual obtida pelo composto nas células infectadas por HIV foi calculada pela seguinte fórmula:

$(OD_T)_{HIV} - (OD_C)_{HIV}$ expressa em %,

$\frac{(OD_C)_{simulado} - (OD_C)_{HIV}}{(OD_C)_{simulado} - (OD_C)_{HIV}}$

por meio da qual $(OD_T)_{HIV}$ é a densidade ótica medida com uma

concentração dada do composto de teste nas células infectadas por HIV; $(OD_C)_{HIV}$ é a densidade ótica medida para as células infectadas por HIV não tratadas de controle; $(OD_C)_{simulado}$ é a densidade ótica medida para o controle de células infectadas por simulação não tratadas de controle; todos os valores de densidade ótica foram determinados em 540 nm. A dose obtendo 50 % de proteção de acordo com a fórmula acima foi definida como a concentração inibidora a 50 % (IC_{50} em M). A relação de CC_{50} para IC_{50} foi definida como o índice de relatividade (SI).

[000302] A Tabela 6 lista os valores de pIC_{50} ($-\log IC_{50}$), pCC_{50} ($-\log CC_{50}$) e pSI ($pCC_{50}-pIC_{50}$) para os compostos de fórmula (I). Por exemplo, um composto com um valor IC_{50} de $10^{-9}M$, isto é, $pIC_{50}=9$, e um valor CC_{50} de $10^{-5} M$, isto é, $pCC_{50} = 5$, possui um SI de $10^{-5} M/10^{-9}M = 10.000$, isto é, um pSI de $5-9 = -4$.

Tabela 6

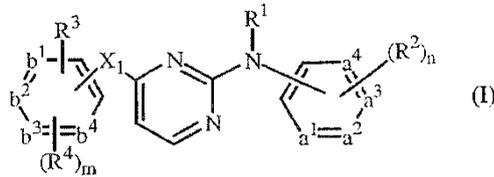
Nº do composto	pIC_{50} (M)	pCC_{50} (M)	pSI
21	8,4	4,9	-3,5
3	8,4	5,5	-2,9
1	9,4	5,0	-4,4
34	8,0	4,8	-3,2
19	8,4	4,8	-3,6
45	8,7	5,0	-3,8
49	8,0	4,8	-3,2
70	8,1	4,8	-3,3
75	9,0	5,0	-4,0
78	8,4	4,9	-3,5
79	8,0	5,3	-2,7
84	9,0	4,5	-4,5
18	8,8	4,9	-4,0
25	9	4	-5
24	9,1	5,7	-3,4

81	9,1	5,6	-3,5
11	9,2	5,7	-3,5
10	9,2	6,3	-2,9
174	8,8	5,3	-3,5
227	9,5	<4,0	<-5,5
144	8,6	6,4	-2,2
229	8,8	<4,0	<-4,8
118	8,4	4,1	<-4,1
177	8,3	<4,0	<4,3
106	7,7	5,2	-2,5
145	8,7	5,3	-3,4
147	9,4	5,7	-3,7
148	8,8	4,9	-3,9
230	9,2	<4,0	<-5,2
231	9,2	<4,0	<-5,2
232	8,4	<4,0	<-4,4
105	7,2	<4,0	<-3,2
110	8,6	4,3	-4,3
233	9,3	5,7	-3,6
234	8,7	<4,0	<-4,7
235	9,3	<4,0	<-5,3
236	8,8	<4,0	<-4,8
149	9,1	5,3	-3,8
150	8,8	4,8	-4,0
237	8,9	<4,0	<-4,9
151	9,1	5,5	-3,6
152	9,1	4,8	-4,3
178	8,8	5,7	-3,1
179	8,9	<4,0	<-4,9

153	9,2	6,3	-2,9
124	8,5	4,7	-3,8
238	9,5	5,6	-3,9
112	9,1	4,9	-4,2
244	9,2	4	-5,2
209	8,6	4,9	-3,7
210	8,3	4,8	-3,5
155	8,8	6,3	-2,5
156	7,7	5,1	-2,6
158	8	5,5	-2,5
212	9,1	5	-4,1
114	8,6	5,1	-3,5
213	9	4,8	-4,2
214	8,6	5,1	-3,5
215	9,1	5,5	-3,6
216	8,2	5	-3,6
219	9,1	5	-4,1
245	8,8	4	-4,8
146	8,4	5,4	-3
247	9,2	6,2	-3
248	9,3	5,7	-3,5
249	8,5	4	-4,5
42	9	6,3	-2,7
251	8,9	5	-3,9
133	9,2	4	-5,2
9	8,8	4,8	-4
239	8,9	5	-3,9
241	9,4	5,3	-4,1
126	8,4	4,9	-3,5

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de apresentar a fórmula



um N-óxido, um sal de adição farmacologicamente aceitável, uma amina quaternária ou uma forma estereoquimicamente isomérica deste, em que a forma estereoquimicamente isomérica é selecionada dentre isômeros (E) ou (Z), ou misturas dos mesmos, em que

-a¹=a²-a³=a⁴- representa um radical bivalente de fórmula



-b¹=b²-b³=b⁴- representa um radical bivalente de fórmula



n é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

m é 1, 2, 3 ou 4;

R¹ é hidrogênio; alquila C₁₋₆;

cada R² independentemente é ciano

X¹ é -NR⁵-, -O-,

X₂ é -NR⁵-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, -CHOH-, -S-, -

S(=O)_p-;

R³ é NHR¹³; NR¹³R¹⁴; -C(=O)-NHR¹³; -C(=O)-NR¹³R¹⁴; -

C(=O)-R¹⁵; -C=N-NH-C(=O)-R¹⁶; alquila C₁₋₆ substituída com um ou

mais substituintes cada um independentemente selecionado de ciano,

NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquila C₁₋₆ ou R⁷; alquila C₁₋₆

substituída com um ou mais substituintes cada um independentemente

selecionado de ciano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquila C₁₋₆ ou

R⁷ e em que 2 átomos de hidrogênio ligados no mesmo átomo de

carbono são substituídos por alcanodiila C₁₋₄; alquila C₁₋₆ substituída

com hidróxi e um segundo substituinte selecionado de ciano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquila C_{1-6} ou R^7 ; alquilóxi C_{1-6} alquila C_{1-6} opcionalmente substituída com um ou mais substituintes cada um independentemente selecionado de ciano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquila C_{1-6} ou R^7 ; alquenila C_{2-6} substituída com um ou mais substituintes cada um independentemente selecionado de halo, ciano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquila C_{1-6} ou R^7 ; alquinila C_{2-6} substituída com um ou mais substituintes cada um independentemente selecionado de halo, ciano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquila C_{1-6} ou R^7 ; $-\text{C}(=\text{N}-\text{O}-\text{R}^8)$ -alquila C_{1-4} ; R^7 ou $-\text{X}_3-\text{R}^7$;

X_3 é $-\text{NR}^5-$, $-\text{NH}-\text{NH}-$, $-\text{N}=\text{N}-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})_p-$, $-\text{X}_2$ -alcanodiila C_{1-4} -, alcanodiila $\text{C}_{1-4}-\text{X}_{2a}$ -, alcanodiila $\text{C}_{1-4}-\text{X}_{2b}$ -alcanodiila C_{1-4} ,

$-\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^8)$ -alcanodiila C_{1-4} ;

com X_{2a} sendo $-\text{NH}-\text{NH}-$, $-\text{N}=\text{N}-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})_p-$;

e

com X_{2b} sendo $-\text{NH}-\text{NH}-$, $-\text{N}=\text{N}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})_p-$;

R^4 é halo, hidróxi, alquila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-7} , alquilóxi C_{1-6} , ciano, nitro, polihaloalquila C_{1-6} , polihaloalquilóxi C_{1-6} , aminocarbonila, alquilocarbonila C_{1-6} , alquilcarbonila C_{1-6} , formila, amina, mono-ou di(alquila C_{1-4}) amino ou R^7 ;

R^5 é hidrogênio;

R^6 é alquila C_{1-4} , amina, mono-ou di(alquila C_{1-4}) amino ou polihaloalquila C_{1-4} ;

R^7 é um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático ou um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático, em que cada um dos ditos sistemas de anel carbocíclicos ou heterocíclicos pode opcionalmente ser substituído com um, dois, três, quatro ou cinco substituintes cada um independentemente

selecionado de halo, hidróxi, mercapto, alquila C₁₋₆, hidróxi-alquila C₁₋₆, aminoalquila C₁₋₆, mono ou di(alquila C₁₋₆)aminoalquila C₁₋₆, formila, alquilcarbonila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₇, alquilóxi C₁₋₆, alquiloxicarbonila C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, ciano, nitro, polihaloalquila C₁₋₆, polialoalquilóxi C₁₋₆, aminocarbonila, -CH(=N-O-R⁸), R^{7a}, -X₃-R^{7a} ou R^{7a}-alquila C₁₋₄;

R^{7a} é um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático ou um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático, em que cada um de ditos sistemas de anel carbocíclicos ou heterocíclicos pode opcionalmente ser substituído com um, dois, três, quatro ou cinco substituintes cada um independentemente selecionado de halo, hidróxi, mercapto, alquila C₁₋₆, hidróxi-alquila C₁₋₆, aminoalquila C₁₋₆, mono ou di(alquila C₁₋₆)aminoalquila C₁₋₆, formila, alquilcarbonila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₇, alquilóxi C₁₋₆, alquiloxicarbonila C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, ciano, nitro, polihaloalquila C₁₋₆, polialoalquilóxi C₁₋₆, aminocarbonila, -CH(=N-O-R⁸);

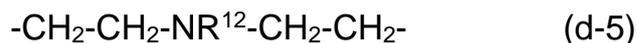
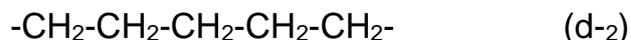
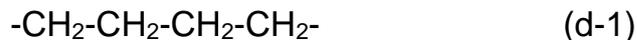
R⁸ é hidrogênio, alquila C₁₋₄, arila ou arilalquila C₁₋₄;

R⁹ e R¹⁰ cada um independentemente são hidrogênio; hidróxi; alquila C₁₋₆; alquilóxi C₁₋₆; alquilcarbonila C₁₋₆; alquiloxicarbonila C₁₋₆; amina; mono- ou di(alquila C₁₋₆)amino; mono- ou di(alquila C₁₋₆)aminocarbonila;

-CH(=NR¹¹) ou R⁷, em que cada um dos grupos de alquila C₁₋₆ anteriormente mencionados podem opcionalmente, e cada um individualmente, ser substituído com um ou dois substituintes, cada um independentemente selecionado de hidróxi, alquilóxi C₁₋₆, hidróxi-alquilóxi C₁₋₆, carboxila, alquiloxicarbonila C₁₋₆, ciano, amina, imina, mono- ou di(alquila C₁₋₄)amino, polihalometila, polihalometilóxi, polihalometiltio, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶, R⁷; ou

R⁹ e R¹⁰ podem ser tomados juntos para formar um radical

bivalente ou trivalente de fórmula



R^{11} é ciano; alquila C_{1-4} opcionalmente substituída com alquilóxi C_{1-4} , ciano, amina, mono-ou di(alquila C_{1-4}) amino ou aminocarbonila; alquilcarbonila C_{1-4} ; alquilocarbonila C_{1-4} ; aminocarbonila; mono-ou di(alquila C_{1-4})aminocarbonila;

R^{12} é hidrogênio ou alquila C_{1-4} ;

R^{13} e R^{14} cada um independentemente são alquila C_{1-6} opcionalmente substituída com ciano ou aminocarbonila, alquenila C_{2-6} opcionalmente substituída com ciano ou aminocarbonila, alquinila C_{2-6} opcionalmente substituída com ciano ou aminocarbonila;

R^{15} é alquila C_{1-6} substituída com ciano ou aminocarbonila;

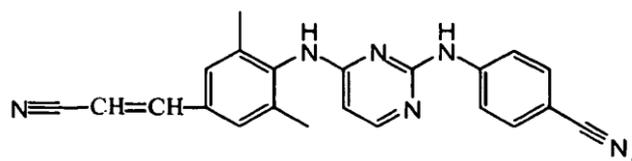
R^{16} é alquila C_{1-6} opcionalmente substituída com ciano ou aminocarbonila, ou R^7 ;

p é 1 ou 2;

arila é fenila ou fenila substituída com um, dois, três, quatro ou cinco substituintes cada um independentemente selecionado de halo, hidróxi, mercapto, alquila C_{1-6} , hidroxialquila C_{1-6} , aminoalquila C_{1-6} , mono ou di (alquila C_{1-6})aminoalquila C_{1-6} , alquilcarbonila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-7} , alquilóxi C_{1-6} , alquilocarbonila C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , ciano, nitro, polihaloalquila C_{1-6} , polihaloalquilóxi C_{1-6} , aminocarbonila, R^7 ou $-\text{X}_3-\text{R}^7$;

com a condição de que o composto seja diferente de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]

benzonitrila apresentando a seguinte estrutura:

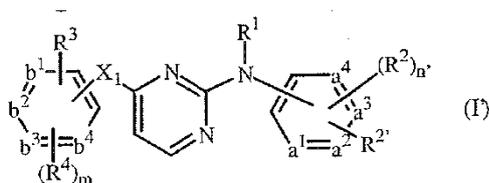


um sal de adição farmacologicamente aceitável ou uma forma estereoquimicamente isomérica deste, em que a forma estereoquimicamente isomérica é selecionada dentre isômeros (E) ou (Z), ou misturas dos mesmos.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^3 é alquila C_{1-6} substituída com pelo menos um substituinte selecionado de ciano, aminocarbonila, NR^9R^{10} ou R^7 ; alquila C_{1-6} substituída com pelo menos um substituinte selecionado de ciano, aminocarbonila, NR^9R^{10} ou R^7 e em que 2 átomos de hidrogênio ligados no mesmo átomo de carbono são substituídos por alcanodiila C_{1-4} ; alquila C_{1-6} substituída com hidróxi e um segundo substituinte selecionado de ciano, aminocarbonila, NR^9R^{10} ou R^7 ; alquilóxi C_{1-6} alquila C_{1-6} substituída com pelo menos um substituinte selecionado de ciano, aminocarbonila, NR^9R^{10} ou R^7 ; alquenila C_{2-6} substituída com pelo menos um substituinte selecionado de ciano, aminocarbonila, NR^9R^{10} ou R^7 ; alquinila C_{2-6} substituída com pelo menos um substituinte selecionado de ciano, aminocarbonila, NR^9R^{10} ou R^7 ; $-C(=N-O-R^8)$ -alquila C_{1-4} ; R^7 ou $-X_3-R^7$; R^4 é halo, hidróxi, alquila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-7} , alquilóxi C_{1-6} , ciano, nitro, polihaloalquila C_{1-6} , polihaloalquilóxi C_{1-6} , aminocarbonila, alquilocarbonila C_{1-6} , alquilcarbonila C_{1-6} , formila, amina, mono- ou di(alquila C_{1-4}) amino; R^7 é um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático ou um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático, em que cada um dos ditos sistemas de anel carbocíclicos ou heterocíclicos pode opcionalmente ser substituído

com um, dois, três, quatro ou cinco substituintes cada um independentemente selecionado de halo, hidróxi, mercapto, alquila C₁₋₆, hidróxi-alquila C₁₋₆, aminoalquila C₁₋₆, mono ou di(alquila C₁₋₆)aminoalquila C₁₋₆, alquilcarbonila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₇, alquilóxi C₁₋₆, alquiloxicarbonila C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, ciano, nitro, polihaloalquila C₁₋₆, polihaloalquilóxi C₁₋₆, aminocarbonila, R^{7a}, -X₃-R^{7a} ou R^{7a}-alquila C₁₋₄; R^{7a} é um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático ou um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático, em que cada um dos ditos sistemas de anel carbocíclicos ou heterocíclicos pode opcionalmente ser substituído com um, dois, três, quatro ou cinco substituintes cada um independentemente selecionado de halo, hidróxi, mercapto, alquila C₁₋₆, hidróxi-alquila C₁₋₆, aminoalquila C₁₋₆, mono ou di(alquila C₁₋₆)aminoalquila C₁₋₆, alquilcarbonila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₇, alquilóxi C₁₋₆, alquiloxicarbonila C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, ciano, nitro, polihaloalquila C₁₋₆, polihaloalquilóxi C₁₋₆, aminocarbonila; R⁹ e R¹⁰ cada um independentemente são hidrogênio; hidróxi; alquila C₁₋₆; alquilóxi C₁₋₆; alquilcarbonila C₁₋₆; alquiloxicarbonila C₁₋₆; amina; mono- ou di(alquila C₁₋₆)amino; mono- ou di(alquila C₁₋₆) aminocarbonila ou R⁷, em que cada um dos grupos de alquila C₁₋₆ anteriormente mencionados podem opcionalmente, e cada um individualmente, ser substituído com um ou dois substituintes, cada um independentemente selecionado de hidróxi, alquilóxi C₁₋₆, hidróxi-alquilóxi C₁₋₆, carboxila, alquiloxicarbonila C₁₋₆, ciano, amina, imina, mono- ou di(alquila C₁₋₄)amino, polihalometila, polihalometilóxi, polihalometiltio, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶, R⁷.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de apresentar a fórmula



em que

$-a^1=a^2-a^3=a^4-$, $-b^1=b^2-b^3=b^4-$, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m e X_1 são como definidos na reivindicação 1;

n' é 0, 1, 2, 3 ou 4;

$R^{2'}$ é ciano;

contanto que

R^2 seja colocado na posição para com respeito à porção NR^1 .

4. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 3, caracterizado pelo fato de que R^3 é NHR^{13} ; $NR^{13}R^{14}$; $-C(=O)-NHR^{13}$; $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$; $-C(=O)-R^{15}$; $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$; alquila C_{2-6} substituída com ciano ou aminocarbonila; alquila C_{1-6} substituída com NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)$ -alquila C_{1-6} ou R^7 ; alquila C_{1-6} substituída com dois ou mais substituintes cada um independentemente selecionado de ciano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)$ -alquila C_{1-6} ou R^7 ; alquila C_{1-6} substituída com um ou mais substituintes cada um independentemente selecionado de ciano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)$ -alquila C_{1-6} ou R^7 e em que 2 átomos de hidrogênio ligados no mesmo átomo de carbono são substituídos por alcanodiila C_{1-4} ; alquila C_{1-6} substituída com hidróxi e um segundo substituinte selecionado de ciano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)$ -alquila C_{1-6} ou R^7 ; alquilóxi C_{1-6} -alquila C_{1-6} opcionalmente substituída com um ou mais substituintes cada um independentemente selecionado de ciano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)$ -alquila C_{1-6} ou R^7 ; alquenila C_{2-6} substituída com um ou mais substituintes cada um independentemente selecionado de halo, ciano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)$ -alquila C_{1-6} ou R^7 ; alquinila C_{2-6} substituída com um ou

mais substituintes cada um independentemente selecionado de halo, ciano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquila C_{1-6} ou R^7 ; $-\text{C}(=\text{N}-\text{O}-\text{R}^8)$ -alquila C_{1-4} ; R^7 ou $-\text{X}_3-\text{R}^7$; com R^{9a} representando hidróxi; alquila C_{1-6} ; alquilóxi C_{1-6} ; alquilcarbonila C_{1-6} ; alquiloxicarbonila C_{1-6} ; amina; mono- ou di(alquil C_{1-6})amino; mono- ou di(alquil C_{1-6})aminocarbonila; $-\text{CH}(=\text{NR}^{11})$ ou R^7 , em que cada um dos grupos alquila C_{1-6} anteriormente mencionados na definição de R^{9a} pode opcionalmente, e cada um individualmente, ser substituído com um ou dois substituintes, cada um independentemente selecionado de hidróxi, alquilóxi C_{1-6} , hidróxi-alquilóxi C_{1-6} , carboxila, alquiloxicarbonila C_{1-6} , ciano, amina, imina, mono- ou di(alquil C_{1-4})amino, polihalometila, polihalometilóxi, polihalometiltio, $-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^6$, $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHNH}_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{R}^6$, R^7 ; R^{9a} pode também ser tomado junto com R^{10} para formar um radical bivalente ou trivalente de fórmula (d-1), (d-2), (d-3), (d-4), (d-5), (d-6) ou (d-7) como definido na reivindicação 1.

5. Composto de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que R^3 é NHR^{13} ; $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$; $-\text{C}(=\text{O})-\text{NHR}^{13}$; $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$; $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{15}$; $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{16}$; alquila C_{1-6} substituída com NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{9a}\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquila C_{1-6} ou R^7 ; alquila C_{1-6} substituída com dois ou mais substituintes cada um independentemente selecionado de ciano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquila C_{1-6} ou R^7 ; alquila C_{1-6} substituída com um ou mais substituintes cada um independentemente selecionado de ciano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquila C_{1-6} ou R^7 e em que 2 átomos de hidrogênio ligados no mesmo átomo de carbono são substituídos por alcanodiila C_{1-4} ; alquila C_{1-6} substituída com hidróxi e um segundo substituinte selecionado de ciano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquila C_{1-6} ou R^7 ; alquilóxi C_{1-6} -alquila C_{1-6} opcionalmente substituída com um ou mais substituintes cada um independentemente

selecionado de ciano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquila C_{1-6} ou R^7 ; alquenila C_{2-6} substituída com um ou mais substituintes cada um independentemente selecionado de halo, ciano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquila C_{1-6} ou R^7 ; alquinila C_{2-6} substituída com um ou mais substituintes cada um independentemente selecionado de halo, ciano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquila C_{1-6} ou R^7 ; $-\text{C}(=\text{N}-\text{O}-\text{R}^8)$ -alquila C_{1-4} ; R^7 ou $-\text{X}_3-\text{R}^7$; com R^{9a} representando hidróxi; alquila C_{1-6} ; alquilóxi C_{1-6} ; alquilcarbonila C_{1-6} ; alquiloxicarbonila C_{1-6} ; amina; mono- ou di(alquil C_{1-6})amino; mono- ou di(alquil C_{1-6})aminocarbonila; $-\text{CH}(=\text{NR}^{11})$ ou R^7 , em que cada um dos grupos alquila C_{1-6} anteriormente mencionados na definição de R^{9a} podem opcionalmente, e cada um individualmente, ser substituído com um ou dois substituintes cada um independentemente selecionado de hidróxi, alquilóxi C_{1-6} , hidróxi-alquilóxi C_{1-6} , carboxila, alquiloxicarbonila C_{1-6} , ciano, amina, imina, mono- ou di(alquil C_{1-4})amino, polihalometila, polihalometilóxi, polihalometiltio, $-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^6$, $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHNH}_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{R}^6$, R^7 ; R^{9a} pode também ser tomado junto com R^{10} para formar um radical bivalente ou trivalente de fórmula (d-1), (d-2), (d-3), (d-4), (d-5), (d-6) ou (d-7) como definido na reivindicação 1.

6. Composto de acordo com a reivindicação 4 ou 5, caracterizado pelo fato de que R^3 é $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{16}$; alquila C_{1-6} substituída com NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{9a}\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquila C_{1-6} ou R^7 ; alquila C_{1-6} substituída com dois ou mais substituintes cada um independentemente selecionado de ciano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquila C_{1-6} ou R^7 ; alquila C_{1-6} substituída com um ou mais substituintes cada um independentemente selecionado de ciano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquila C_{1-6} ou R^7 e em que 2 átomos de hidrogênio ligados no mesmo átomo de carbono são substituídos por alcanodiila C_{1-4} ; alquila C_{1-6} substituída com hidróxi e um segundo

substituinte selecionado de ciano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquila C_{1-6} ou R^7 ; alquilóxi C_{1-6} alquila C_{1-6} opcionalmente substituída com um ou mais substituintes cada um independentemente selecionado de ciano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquila C_{1-6} ou R^7 ; alquenila C_{2-6} substituída com um ou mais substituintes cada um independentemente selecionado de halo, ciano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquila C_{1-6} ou R^7 ; alquinila C_{2-6} substituída com um ou mais substituintes cada um independentemente selecionado de halo, ciano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquila C_{1-6} ou R^7 ; $-\text{C}(=\text{N}-\text{O}-\text{R}^8)$ -alquila C_{1-4} ; R^7 ou $-\text{X}_3-\text{R}^7$.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que R^3 é etila substituída com ciano.

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que R^3 é alquenila C_{2-6} substituída com ciano.

9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 8, caracterizado pelo fato de que n' é 0.

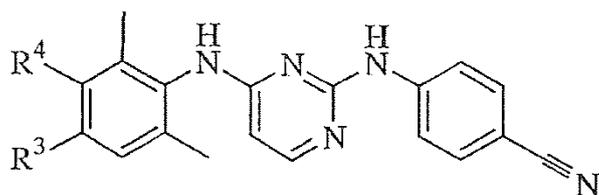
10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que m é 2.

11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que R^4 é alquila C_{1-6} .

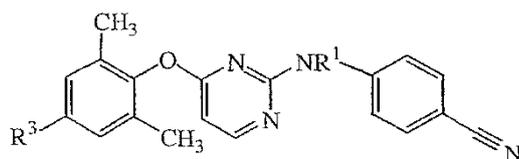
12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que X_1 é NH.

13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que R^1 é hidrogênio.

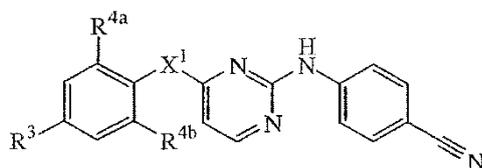
14. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de apresentar as seguintes fórmulas:



R ³	R ⁴	
-C(CH ₃)=CH-CN	H	(E)
-CH=C(CH ₃)-CN	H	(E)
-CH=C(CH ₃)-CN	H	(Z)



R ³	R ⁴	
-CH=CH-CN	H	
-CH=C(CH ₃)-CN	H	(E)
-CH=C(CH ₃)-CN	H	(Z)



R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	X ₁	
-CH=C(CH ₃)-CN	CH ₃	Cl	-NH	
-CH=CH-CN	CH ₃	2-furanila	-NH	(E)
-CH=C(CH ₃)-CN	CH ₃	Br	-NH	
-CH=CH-CN	CH ₃	Br	-NH	(E)
-CH=CH-CN	CH ₃	Cl	-NH	(E)

um N-óxido, um sal de adição farmacologicamente aceitável,
 uma amina quaternária e uma forma estereoquimicamente isomérica

dos mesmos, em que a forma estereoquimicamente isomérica é selecionada dentre isômeros (E) ou (Z), ou misturas dos mesmos.

15. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 14, caracterizado pelo fato de que é para uso como um medicamento.

16. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 14, caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para a prevenção ou o tratamento de infecção por HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana).

17. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para a prevenção ou o tratamento de infecção com HIV resistente à droga.

18. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um veículo farmaceuticamente aceitável e como ingrediente ativo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 14.

19. Produto, caracterizado pelo fato de conter (a) um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 14, e (b) outro composto anti-retroviral, como uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou seqüencial no tratamento de infecções por HIV.

20. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender um veículo farmaceuticamente aceitável e como ingredientes ativos (a) um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 14, e (b) outro composto anti-retroviral.