

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

(51) Classificação Internacional:

C07D 215/36 (2007.10) **A61K 31/33** (2007.10)
A61P 9/06 (2007.10) **C07D 401/12** (2007.10)
C07D 333/34 (2007.10) **C07D 405/12** (2007.10)
C07D 261/10 (2007.10) **C07D 271/12** (2007.10)
C07D 213/71 (2007.10)

(22) Data de pedido: **2002.05.31**

(30) Prioridade(s): **2001.06.12 DE 10128331**

(43) Data de publicação do pedido: **2004.03.24**

(45) Data e BPI da concessão: **2007.11.14**
027/2008

(73) Titular(es):

SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
BRÜNINGSTRASSE 50 65929 FRANKFURT AM
MAIN DE

(72) Inventor(es):

HEINZ-WERNER KLEEMANN DE
JOACHIM BRENDEL DE
STEFAN PEUKERT DE
THOMAS BÖHME DE

(74) Mandatário:

PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA
RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA PT

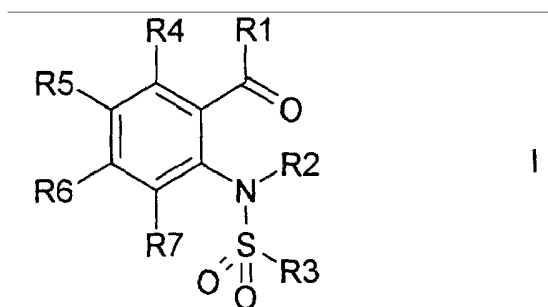
(54) Epígrafe: **AMIDAS DO ÁCIDO ANTRANÍLICO COM CADEIA LATERAL DE HETEROARILSULFONILO E SUA UTILIZAÇÃO COMO SUBSTÂNCIAS ACTIVAS ANTIARRÍTMICAS**

(57) Resumo:

RESUMO

"AMIDAS DO ÁCIDO ANTRANÍLICO COM CADEIA LATERAL DE HETEROARILSULFONILO E SUA UTILIZAÇÃO COMO SUBSTÂNCIAS ACTIVAS ANTIARRÍTMICAS"

Compostos da fórmula (I), na qual R(1) até R(7) têm os significados indicados nas reivindicações, actuam sobre o canal de potássio Kv 1.5 e inibem uma corrente de potássio designada por "rectificador retardado de activação ultra-rápida" na aurícula humana. Estes são por esta razão muito particularmente adequados como novas substâncias activas antiarrítmicas, em particular para o tratamento e profilaxia de arritmias atriais, p. ex., fibrilhação auricular (fibrilhação atrial, FA) ou oscilação auricular (oscilação atrial).

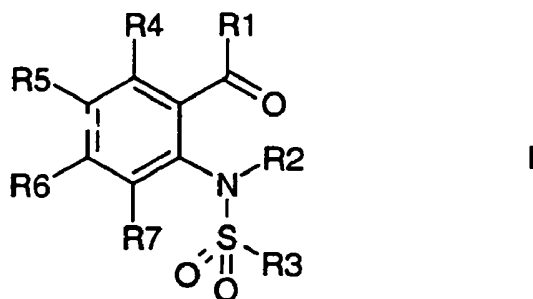


DESCRIÇÃO

"AMIDAS DO ÁCIDO ANTRANÍLICO COM CADEIA LATERAL DE HETEROARILSULFONILO E SUA UTILIZAÇÃO COMO SUBSTÂNCIAS ACTIVAS ANTIARRÍTMICAS"

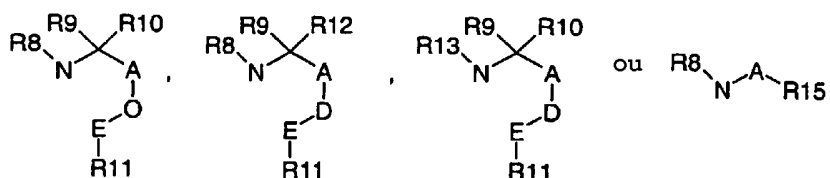
Amidas do ácido antranílico com cadeia lateral de heteroarilsulfonilo, processo para a sua preparação, sua utilização medicamento ou agente de diagnóstico, bem como preparações farmacêuticas que as contêm.

A invenção refere-se a compostos da fórmula I,



onde R(1), R(2), R(3), R(4), R(5), R(6) e R(7) têm os significados indicados em seguida, bem como à sua utilização, em particular em fármacos,

R(1)



A $-C_nH_{2n}-$;

n = 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

D uma ligação ou $-O-$;

E $-C_mH_{2m}-$;

m = 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

R(8) hidrogénio, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C ou $C_pH_{2p}-R(14)$;

p 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

R(14) fenilo, naftilo ou heteroarilo, em que fenilo, naftilo e heteroarilo não estão substituídos ou estão-no com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , CN, COOMe, $CONH_2$, COMe, NH_2 , OH, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, alcoxilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(9) hidrogénio ou alquilo com 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de C;

R(10) hidrogénio, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, fenilo, naftilo ou heteroarilo

em que fenilo, naftilo e heteroarilo não estão substituídos ou estão-no com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, alcoxilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(11) cicloalquilo com 3, 4, 5 ou 6 átomos de C, fenilo, naftilo, tienilo, furilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo ou cinolinilo, em que fenilo, naftilo, tienilo, furilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo ou cinolinilo não estão substituídos ou estão-no com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COMe, NH₂, OH, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, alcoxilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(12) alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, alcinilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, cicloalquilo com 3, 4, 5 ou 6 átomos de C, fenilo, naftilo ou heteroarilo,

em que fenilo, naftilo e heteroarilo não estão substituídos ou estão-no com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₃, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, alcoxilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(13) C_pH_{2p}-R(14);

p 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

R(15) cicloalquilo com 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de C;

R(2) hidrogénio ou alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C;

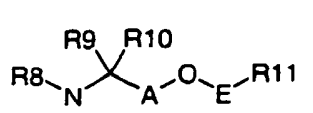
R(3) heteroarilo,
em que heteroarilo não está substituído ou o está com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, alcoxilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(4), R(5), R(6) e R(7) independentemente uns dos outros hidrogénio, F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, alcoxilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonylo e metilsulfonilamino;

bem como os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

São preferidos compostos da fórmula I, onde significam:

R(1)



A -C_nH_{2n}-;

n 0, 1, 2 ou 3;

E -C_mH_{2m}-;

m 0, 1, 2 ou 3;

R(8) hidrogénio, alquilo com 1, 2 ou 3 átomos de C ou C_pH_{2p}-R(14);

p 0, 1, 2, ou 3;

R(14) fenilo, naftilo ou heteroarilo, em que fenilo, naftilo e heteroarilo não estão substituídos ou estão-no com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, alcoxilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C,

dimetilamino, sulfamoílo,
metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(9) hidrogénio ou alquilo com 1, 2, 3
ou 4 átomos de C;

R(10) hidrogénio, alquilo com 1, 2 ou 3
átomos de C, fenilo, naftilo ou
heteroarilo,

em que fenilo, naftilo e heteroarilo
não estão substituídos ou estão-no com
1, 2 ou 3 substituintes seleccionados
do grupo consistindo em F, Cl, CF₃,
OCF₃, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH,
alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C,
alcoxilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C,
dimetilamino, sulfamoílo,
metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(11) fenilo, naftilo, tienilo, furilo,
piridilo, pirazinilo, pirimidinilo,
piridazinilo, indolilo, indazolilo,
quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo,
quinoxalinilo, quinazolinilo ou
cinolinilo,

em que fenilo, naftilo, tienilo,
furilo, piridilo, pirazinilo,
pirimidinilo, piridazinilo, indolilo,
indazolilo, quinolilo, isoquinolilo,
ftalazinilo, quinoxalinilo,
quinazolinilo ou cinolinilo não estão
substituídos ou estão-no com 1, 2 ou 3
substituintes seleccionados do grupo
consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃, CN,
COMe, NH₂, OH, alquilo com 1, 2, 3 ou 4

átomos de C, alcoxilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(2) hidrogénio ou alquilo com 1, 2 ou 3 átomos de C;

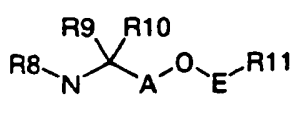
R(3) heteroarilo,
em que heteroarilo não está substituído ou o está com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, alcoxilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(4), R(5), R(6) e R(7) independentemente uns dos outros hidrogénio, F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, OH, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

bem como os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

São particularmente preferidos compostos da fórmula I, onde significam:

R(1)



A $-C_nH_{2n}-$;

n 0 ou 1;

E $-C_mH_{2m}-$;

m 0 ou 1;

R(8) hidrogénio, alquilo com 1, 2 ou 3 átomos de C ou $C_pH_{2p}-R(14)$;

p 0 ou 1;

R(14) fenilo, naftilo ou heteroarilo, em que fenilo, naftilo e heteroarilo não estão substituídos ou estão-no com 1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, COMe, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(9) hidrogénio, metilo ou etilo;

R(10) hidrogénio, alquilo com 1, 2 ou 3 átomos de C, fenilo, naftilo ou heteroarilo,

em que fenilo, naftilo e heteroarilo não estão substituídos ou estão-no com 1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF_3 , OCF_3 ,

CN, COMe, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(11) fenilo, naftilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo ou cinolinilo,

em que fenilo, naftilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo ou cinolinilo não estão substituídos ou estão-no com 1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(2) hidrogénio, metilo ou etilo;

R(3) heteroarilo,
em que heteroarilo não está substituído ou o está com 1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, metoxilo,

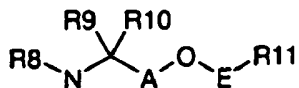
etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(4), R(5), R(6) e R(7) independentemente uns dos outros hidrogénio, F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, OH, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

bem como os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

São muito particularmente preferidos compostos I, onde significam:

R(1)



A -C_nH_{2n}-;

n 0 ou 1;

E -C_mH_{2m}-;

m 0 ou 1;

R(8) hidrogénio, alquilo com 1, 2 ou 3 átomos de C ou C_pH_{2p}-R(14);

p 0 ou 1;

R(14) fenilo, naftilo ou heteroarilo, em que fenilo, naftilo e heteroarilo não estão substituídos ou estão-no com 1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃,

CN, COMe, metilo, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo ou metilsulfonilo;

R(9) hidrogénio, metilo ou etilo;

R(10) hidrogénio, alquilo com 1, 2 ou 3 átomos de C, fenilo, naftilo ou heteroarilo,

em que fenilo, naftilo e heteroarilo não estão substituídos ou estão-no com 1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, metilo, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo ou metilsulfonilo;

R(11) fenilo, naftilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo ou cinolinilo,

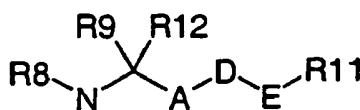
em que fenilo, naftilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo ou cinolinilo não estão substituídos ou estão-no com 1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, metilo, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo ou metilsulfonilo;

- R(2) hidrogénio;
- R(3) heteroarilo, em que heteroarilo não está substituído ou o está com 1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, metilo, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo ou metilsulfonilo;
- R(4) hidrogénio, F, Cl, CF₃, metilo ou metoxilo;
- R(5) hidrogénio, F, Cl, CF₃, metilo, metoxilo, COMe, OCF₃, CN ou OH;
- R(6) hidrogénio, F, Cl, CF₃, metilo, metoxilo ou OH;
- R(7) hidrogénio, F, Cl, CF₃, metilo, etilo, metoxilo ou OH;

bem como os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

São igualmente preferidos compostos da fórmula I, onde significam:

R(1)



A $-C_nH_{2n}-$;

n 0, 1, 2 ou 3;

D uma ligação ou $-O-$;

E $-C_mH_{2m}-$;

m 0, 1, 2 ou 3;

R(8) hidrogénio, alquilo com 1, 2 ou 3 átomos de C ou $C_pH_{2p}-R(14)$

p 0, 1, 2, ou 3;

R(14) fenilo, naftilo ou heteroarilo, em que fenilo, naftilo e heteroarilo não estão substituídos ou estão-no com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, COOMe, $CONH_2$, COMe, NH_2 , OH, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, alcoxilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(9) hidrogénio ou alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C;

R(11) fenilo, naftilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo ou cinolinilo,

em que fenilo, naftilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo ou cinolinilo não estão substituídos ou

estão-no com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, NH₂, OH, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, alcoxilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(12) alquilo com 1, 2 ou 3 átomos de C, alcinilo com 1, 2 ou 3 átomos de C, cicloalquilo com 3, 4, 5 ou 6 átomos de C, fenilo, naftilo ou heteroarilo,

em que fenilo, naftilo e heteroarilo não estão substituídos ou estão-no com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, alcoxilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(2) hidrogénio ou alquilo com 1, 2 ou 3 átomos de C;

R(3) heteroarilo, em que heteroarilo não está substituído ou o está com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, alcoxilo com 1, 2, 3 ou 4

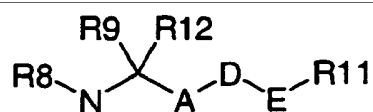
átomos de C, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(4), R(5), R(6) e R(7) independentemente uns dos outros hidrogénio, F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, OH, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

e os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

São igualmente particularmente preferidos compostos I, onde significam:

R(1)



A -C_nH_{2n}-;

n 0 ou 1;

D uma ligação ou -O-;

E -C_mH_{2m}-;

m 0 ou 1;

R(8) hidrogénio, alquilo com 1, 2 ou 3 átomos de C ou C_pH_{2p}-R(14)

p 0 ou 1;

R(14) fenilo, naftilo ou heteroarilo, em que fenilo, naftilo e heteroarilo não estão substituídos ou estão-no com 1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃,

CN, COMe, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(9) hidrogénio, metilo ou etilo;

R(11) fenilo, naftilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo ou cinolinilo,

em que fenilo, naftilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo ou cinolinilo não estão substituídos ou estão-no com 1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, alquilo com 1,2,3 ou 4 átomos de C, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(12) alquilo com 1, 2 ou 3 átomos de C, etinilo, ciclopropilo, fenilo, naftilo ou heteroarilo,

em que fenilo, naftilo e heteroarilo não estão substituídos ou estão-no com 1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, metoxilo, etoxilo,

dimetilamino, sulfamoílo,
metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(2) hidrogénio, metilo ou etilo;

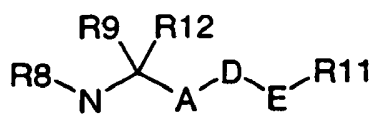
R(3) heteroarilo,
em que heteroarilo não está substituído
ou o está com 1 ou 2 substituintes
seleccionados do grupo consistindo em
F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, alquilo com
1, 2, 3 ou 4 átomos de C, metoxilo,
etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo,
metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(4), R(5), R(6) e R(7) independentemente uns dos outros
hidrogénio, F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe,
OH, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de
C, metoxilo, etoxilo, dimetilamino,
sulfamoílo, metilsulfonilo e
metilsulfonilamino;

e os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

São igualmente muito particularmente preferidos compostos
da fórmula 1, onde significam:

R(1)



A -C_nH_{2n}-;

n 0 ou 1;

D uma ligação ou -O-;

E $-C_mH_{2m}-$;

m 0 ou 1;

R(8) hidrogénio, alquilo com 1, 2 ou 3 átomos de C ou $C_pH_{2p}-R(14)$

p 0 ou 1;

R(14) fenilo, naftilo ou heteroarilo, em que fenilo, naftilo e heteroarilo não estão substituídos ou estão-no com 1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, COMe, metilo, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(9) hidrogénio, etilo ou metilo;

R(11) fenilo, naftilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo ou cinolinilo,

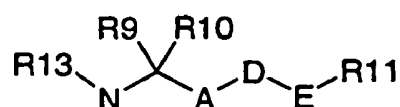
em que fenilo, naftilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo ou cinolinilo não estão substituídos ou estão-no com 1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, COMe, metilo, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo e metilsulfonilo;

- R(12) alquilo com 1, 2 ou 3 átomos de C, etinilo, ciclopropilo, fenilo, naftilo ou heteroarilo, em que fenilo, naftilo e heteroarilo não estão substituídos ou estão-no com 1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, metilo, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;
- R(2) hidrogénio;
- R(3) heteroarilo, em que heteroarilo não está substituído ou o está com 1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, metilo, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo e metilsulfonilo;
- R(4) hidrogénio, F, Cl, CF₃, metilo ou metoxilo;
- R(5) hidrogénio, F, Cl, CF₃, metilo, metoxilo, COMe, OCF₃, CN ou OH;
- R(6) hidrogénio, F, Cl, CF₃, metilo ou metoxilo ou OH;
- R(7) hidrogénio, F, Cl, CF₃, metilo, etilo, metoxilo ou OH;

e os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

São identicamente preferidos compostos da fórmula I, onde significam:

R(1)



A $-C_nH_{2n}^-$

n = 0, 1, 2 ou 3;

D uma ligação ou $-O-$;

E $-C_mH_{2m}^-$

m 0, 1, 2 ou 3;

R(9) hidrogénio ou alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C;

R(10) hidrogénio, alquilo com 1, 2 ou 3 átomos de C, fenilo, naftilo ou heteroarilo

em que fenilo, naftilo e heteroarilo não estão substituídos ou estão-no com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, COOMe, $CONH_2$, COMe, NH_2 , OH, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, alcoxilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(11) fenilo, naftilo, tienilo, furanilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo,

indazolilo, quinolilo, isoquinolilo,
ftalazinilo, quinoxalinilo,
quinazolinilo ou cinolinilo,
em que fenilo, naftilo, tienilo,
furanilo, piridilo, pirazinilo,
pirimidinilo, piridazinilo, indolilo,
indazolilo, quinolilo, isoquinolilo,
ftalazinilo, quinoxalinilo,
quinazolinilo ou cinolinilo não estão
substituídos ou estão-no com 1, 2 ou 3
substituintes seleccionados do grupo
consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃, CN,
COMe, NH₂, OH, alquilo com 1, 2, 3 ou 4
átomos de C, alcoxilo com 1, 2, 3 ou 4
átomos de C, dimetilamino, sulfamoílo,
metilsulfonilo e metilsulfonilamino;
R(13) C_pH_{2p}-R(14);
p 0, 1, 2 ou 3;
R(14) fenilo, naftilo ou heteroarilo,
em que fenilo, naftilo e heteroarilo
não estão substituídos ou estão-no com
1, 2 ou 3 substituintes seleccionados
do grupo consistindo em F, Cl, CF₃,
OCF₃, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH,
alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C,
alcoxilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C,
dimetilamino, sulfamoílo,
metilsulfonilo e metilsulfonilamino;
R(2) hidrogénio ou alquilo com 1, 2 ou
3 átomos de C;

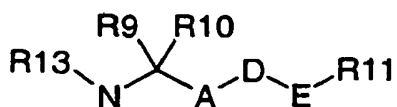
R(3) heteroarilo, em que heteroarilo não está substituído ou o está com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, alcoxilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(4), R(5), R(6) e R(7) independentemente uns dos outros hidrogénio, F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, OH, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

bem como os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

São identicamente particularmente preferidos compostos da fórmula 1, onde significam:

R(1)



A -C_nH_{2n}-;

n 0 ou 1;

D uma ligação ou -O-;

E -C_mH_{2m}

m 0 ou 1;

R(9) hidrogénio, metilo ou etilo;

R(10) hidrogénio, alquilo com 1, 2 ou 3 átomos de C, fenilo, naftilo ou heteroarilo,

em que fenilo, naftilo e heteroarilo não estão substituídos ou estão-no com 1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, alquilo com 1,2,3 ou 4 átomos de C, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(11) fenilo, naftilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo ou cinolinilo,

em que fenilo, naftilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo ou cinolinilo não estão substituídos ou estão-no com 1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo e metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(13) C_pH_{2p}-R(14);

p 0 ou 1;

R(14) fenilo, naftilo ou heteroarilo, em que fenilo, naftilo e heteroarilo não estão substituídos ou estão-no com 1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo e metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(2) hidrogénio, metilo ou etilo;

R(3) heteroarilo,

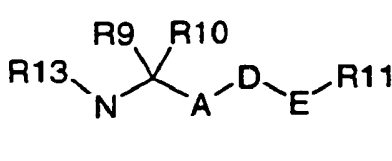
em que heteroarilo não está substituído ou o está com 1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo e metilsulfonilo ou metilsulfonilamino;

R(4), R(5), R(6) e R(7) independentemente uns dos outros hidrogénio, F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, OH, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

bem como os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

São identicamente muito particularmente preferidos compostos da fórmula I, onde significam:

R(1)



A $-C_nH_{2n}-$;

n 0 ou 1;

D uma ligação ou $-O-$;

E $-C_mH_{2m}-$;

m 0 ou 1;

R(9) hidrogénio, etilo ou metilo;

R(10) hidrogénio, alquilo com 1, 2 ou 3 átomos de C, fenilo, naftilo ou heteroarilo,

em que fenilo, naftilo e heteroarilo não estão substituídos ou estão-no com 1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, COMe, metilo, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo;

R(11) fenilo, naftilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo ou cinolinilo

em que fenilo, naftilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo,

indolilo, indazolilo, quinolilo,
isoquinolilo, ftalazinilo,
quinoxalinilo, quinazolinilo ou
cinolinilo não estão substituídos ou
estão-no com 1 ou 2 substituintes
seleccionados do grupo consistindo em
F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, metilo,
metoxilo, etoxilo, dimetilamino,
sulfamoílo, metilsulfonilo;

R(13) C_pH_{2p}-R(14);

p 0 ou 1;

R(14) fenilo, naftilo ou heteroarilo,
em que fenilo, naftilo e heteroarilo
não estão substituídos ou estão-no com
1 ou 2 substituintes seleccionados do
grupo consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃,
CN, COMe, metilo, metoxilo, etoxilo,
dimetilamino, sulfamoílo,
metilsulfonilo;

R(2) hidrogénio;

R(3) heteroarilo,

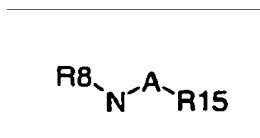
em que heteroarilo não está substituído
ou o está com 1 ou 2 substituintes
seleccionados do grupo consistindo em
F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, metilo,
metoxilo, etoxilo, dimetilamino,
sulfamoílo, metilsulfonilo;

- R(4) hidrogénio, F, Cl, CF₃, metilo, metoxilo;
- R(5) hidrogénio, F, Cl, CF₃, metilo, metoxilo, COMe, OCF₃, CN, OH;
- R(6) hidrogénio, F, Cl, CF₃, metilo, metoxilo, OH;
- R(7) hidrogénio, F, Cl, CF₃, metilo, etilo, metoxilo, OH;

bem como os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

São idênticamente preferidos compostos da fórmula I, onde significam:

R(1)



A -C_nH_{2n}-;

n = 0, 1, 2 ou 3

R(8) hidrogénio, alquilo com 1, 2 ou 3 átomos de C ou C_pH_{2p}-R(14);

p 0, 1, 2, ou 3;

R(14) fenilo, naftilo ou heteroarilo, em que fenilo, naftilo e heteroarilo não estão substituídos ou estão-no com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH,

alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C,
alcoxilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C,
dimetilamino, sulfamoílo,
metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(2) hidrogénio ou alquilo com 1, 2 ou 3
átomos de C;

R(3) heteroarilo,

em que heteroarilo não está substituído
ou o está com 1, 2 ou 3 substituintes
seleccionados do grupo consistindo em
F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COOMe, CONH₂,
COMe, NH₂, OH, alquilo com 1, 2, 3 ou 4
átomos de C, alcoxilo com 1, 2, 3 ou 4
átomos de C, dimetilamino, sulfamoílo,
metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

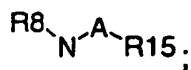
R(4), R(5), R(6) e R(7) independentemente uns dos outros
hidrogénio, F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe,
OH, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de
C, metoxilo, etoxilo, dimetilamino,
sulfamoílo, metilsulfonilo e
metilsulfonilamino;

R(15) cicloalquilo com 3, 4, 5, 6 ou 7 átomos
de C;

bem como os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

São identicamente particularmente preferidos compostos da fórmula I, onde significam:

R(1)



A $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-$;

n 0 ou 1;

R(8) hidrogénio, alquilo com 1, 2 ou 3 átomos de C ou $\text{C}_p\text{H}_{2p}-\text{R}(14)$;

p 0 ou 1;

R(14) fenilo, naftilo ou heteroarilo, em que fenilo, naftilo e heteroarilo não estão substituídos ou estão-no com 1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, COMe, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(2)

hidrogénio, metilo ou etilo;

R(3)

heteroarilo,

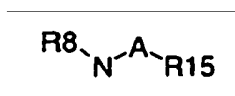
em que heteroarilo não está substituído ou o está com 1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, COMe, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(4), R(5), R(6) e R(7) independentemente uns dos outros hidrogénio, F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, OH, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;
 R(15) cicloalquilo com 3, 4, 5, 6 ou 7 átomos de C;

bem como os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

São igualmente muito particularmente preferidos compostos da fórmula 1, onde significam:

R(1)



A -C_nH_{2n}-;

n 0 ou 1;

R(8) hidrogénio, alquilo com 1, 2 ou 3 átomos de C ou C_pH_{2p}-R(14);

p 0 ou 1;

R(14) fenilo, naftilo ou heteroarilo, em que fenilo, naftilo e heteroarilo não estão substituídos ou estão-no com 1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, metilo, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo e metilsulfonilo;

- R(2) hidrogénio;
- R(3) heteroarilo,

em que heteroarilo não está substituído ou o está com 1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, metilo, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo ou metilsulfonilo;
- R(4) hidrogénio, F, Cl, CF₃, metilo ou metoxilo;
- R(5) hidrogénio, F, Cl, CF₃, metilo, metoxilo, COMe, OCF₃; CN ou OH;
- R(6) hidrogénio, F, Cl, CF₃, metilo, metoxilo ou OH;
- R(7) hidrogénio, F, Cl, CF₃, metilo, etilo, metoxilo ou OH;
- R(15) cicloalquilo com 3, 4, 5, 6 ou 7 átomos de C;

bem como os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Por heteroarilo entende-se, em particular, resíduos que derivam de fenilo ou naftilo, nos quais um ou vários grupos CH estão substituídos por N e/ou nos quais pelo menos dois grupos CH adjacentes (formando um anel aromático de cinco membros)

estão substituídos por S, NH ou O. Além disso, um ou ambos os átomos do local de condensação de resíduos bicíclicos (tal como no indolizínico) podem ser átomos de N.

Por heteroarilo entende-se, em particular, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo.

Os resíduos alquilo e resíduos alquilenos podem ser de cadeia linear ou ramificados. Isto também é válido para os resíduos alquilenos das fórmulas C_mH_{2m} , C_nH_{2n} , e C_pH_{2p} . Os resíduos alquilo e resíduos alquilenos também podem ser de cadeia linear ou ramificados quando estão substituídos ou contidos noutros resíduos, p. ex. num resíduo alcóxido ou num resíduo alquilo fluorado. Exemplos para resíduos de alquilo são metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3,3-dimetilbutilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonadecilo, eicosilo. Os resíduos bivalentes que derivam destes resíduos, p. ex., metileno, 1,1-etileno, 1,2-etileno, 1,1-propileno, 1,2-propileno, 2,2-propileno, 1,3-propileno, 1,1-butileno, 1,4-butileno, 1,5-pentileno, 2,2-dimetil-1,3-propileno, 1,6-hexileno, etc. são exemplos para resíduos de alquilenos.

Quando os compostos da fórmula I contêm um ou vários grupos ácidos ou básicos ou um ou vários heterociclos básicos ou ácidos, então os sais fisiológicos ou toxicologicamente

aceitáveis correspondentes também estão incluídos na invenção, em particular os sais farmacologicamente utilizáveis. Assim, os compostos da fórmula I, que comportam grupos ácidos, p. ex. um ou vários grupos COOH, podem ser utilizados, por exemplo, como sais de metais alcalinos, de um modo preferido, sais de sódio ou de potássio, ou como sais de metais alcalino-terrosos, p. ex. sais de cálcio ou de magnésio, ou como sais de amônio, p. ex. como sais com amoníaco ou amins orgânicas ou aminoácidos. Os compostos da fórmula I que comportam um ou vários grupos básicos, isto é, protonizáveis, ou contêm um ou vários anéis básicos heterocíclicos, também podem ser utilizados na forma dos seus sais de adição ácida, fisiologicamente aceitáveis, com ácidos inorgânicos ou orgânicos, por exemplo como cloridratos, fosfatos, sulfatos, metanossulfonatos, acetatos, lactatos, maleinatos, fumaratos, malatos, gluconatos etc. Quando os compostos da fórmula I contêm simultaneamente grupos ácidos e básicos na molécula então, a par das formas salinas descritas, estão também incluídos na invenção os sais internos, as denominadas betaínas. Os sais podem ser obtidos dos compostos da fórmula I segundo processos habituais, por exemplo por reunião com um ácido ou base num dissolvente ou dispersante ou também por troca aniônica a partir de outros sais.

Os compostos da fórmula I podem estar presentes em formas estereoisoméricas, quando correspondentemente substituídos. Quando os compostos da fórmula I contêm um ou vários centros de assimetria, estes podem então apresentar a configuração S ou a configuração R independentemente uns dos outros. A invenção inclui todos os estereoisómeros possíveis, p. ex., enantiómeros ou diastereómeros, e misturas de duas ou mais formas estereoisoméricas, p. ex. enantiómeros e/ou diastereómeros, em quaisquer proporções. A invenção inclui portanto, p. ex.,

enantiómeros na forma enantiomericamente pura, tanto como antípodas levógiras como também, dextrógiras, e também na forma de misturas de ambos os enantiómeros em diferentes proporções ou na forma de racematos. A preparação de estereoisómeros individuais pode ocorrer, se desejado, por separação de uma mistura segundo métodos habituais ou, p. ex., por síntese estereosselectiva. Na presença de átomos de hidrogénios lábeis, a presente invenção compreende também todas as formas tautoméricas dos compostos da fórmula I.

Os compostos da fórmula I de acordo com a invenção e os seus sais fisiologicamente aceitáveis podem ser utilizados no animal, de um modo preferido no mamífero, e em particular no ser humano como fármaco por si só, em misturas entre si ou na forma de preparações farmacêuticas. São também objecto da presente invenção, os compostos da fórmula I e seus sais fisiologicamente aceitáveis para a aplicação como fármaco, sua utilização na terapia e profilaxia dos quadros clínicos mencionados e sua utilização para a preparação de medicamentos para o efeito e de medicamentos com acção bloqueadora do canal de K^+ . São além disso objecto da presente invenção, as preparações farmacêuticas que contêm, como componente activo, uma dose eficaz de, pelo menos, um composto da fórmula I e/ou de um sal fisiologicamente aceitável deste, a par de veículos e substâncias auxiliares habituais, farmacêuticamente correctos. As preparações farmacêuticas contêm normalmente 0,1 até 90 por cento em peso dos compostos da fórmula I e/ou seus sais fisiologicamente aceitáveis. A preparação das preparações farmacêuticas pode ocorrer de modo em si conhecido. Para o efeito, convertem-se os compostos da fórmula I e/ou seus sais fisiologicamente aceitáveis, em conjunto com um ou vários veículos e/ou substâncias auxiliares galénicos, sólidos ou líquidos, e, se

desejado, em combinação com outras substâncias activas farmacológicas, numa forma de administração ou forma de doseamento adequada, que pode ser depois utilizada como fármaco na medicina humana ou veterinária.

Os fármacos que contêm os compostos da fórmula I de acordo com a invenção e/ou seus sais fisiologicamente aceitáveis podem ser aplicados por via oral, parentérica, p. ex. intravenosa, rectal, por inalação ou topicamente, em que a aplicação preferida depende do caso individual, p. ex., do respectivo quadro sintomatológico da doença a tratar.

As substâncias auxiliares que são adequadas para a formulação de fármaco desejada são correntes ao especialista na matéria com base no seu conhecimento técnico. A par de solventes, gelificantes, bases para supositórios, substâncias auxiliares para comprimidos e outros veículos para substâncias activas podem-se utilizar, por exemplo, antioxidantes, dispersantes, emulsionantes, antiespumantes, correctores de sabor, conservantes, solubilizantes, agentes para a obtenção de um efeito de depósito, substâncias tampão ou corantes.

Os compostos da fórmula I também podem ser combinados com outras substâncias activas farmacológicas para a obtenção de um efeito terapêutico vantajoso. Assim, são possíveis combinações vantajosas com substâncias activas ao nível cardiovascular no tratamento de doenças cardiovasculares. Como parceiros de combinação vantajosos desse tipo, para doenças cardiovasculares consideram-se, por exemplo, outros agentes antiarrítmicos, assim agentes antiarrítmicos da classe I, classe II ou classe III, tal como, por exemplo, bloqueadores de canal IK_S ou de IK_T , p. ex. dofetilida, ou além disso, substâncias hipotensoras, tal como

inibidores de ACE (por exemplo, enalapril, captopril, ramipril), antagonistas de angiotensina, activadores do canal de K^+ , bem como bloqueadores de receptores alfa e beta, mas também compostos com actividade simpatomimética e adrenérgica, bem como inibidores de permuta Na^+/H^+ , antagonistas do canal de cálcio, inibidores da fosfodiesterase e outras substâncias com actividade inotrópica positiva, tal como, p. ex., glicosídeos de *Digitalis* ou diuréticos.

Para uma forma de aplicação oral, misturam-se os compostos activos com os aditivos adequados para o efeito, tal como veículos, estabilizadores ou diluentes inertes e converte-se pelos métodos habituais na forma de administração adequada, tal como comprimidos, drageias, cápsulas de encaixe, soluções aquosas, alcoólicas ou oleosas. Como veículos inertes pode-se utilizar, p. ex., goma-arábica, magnésia, carbonato de magnésio, fosfato de cálcio, lactose, glicose ou amido, em particular, amido de milho. A preparação, neste caso, pode-se realizar tanto como granulado seco, como também como granulado húmido. Como substâncias de suporte oleosas ou como solventes consideram-se, por exemplo, óleos vegetais ou animais, tal como óleo de girassol ou óleo de fígado de bacalhau. Como solventes para soluções aquosas ou alcoólicas consideram-se, p. ex. água, etanol ou soluções de açúcar ou misturas destes. Substâncias auxiliares adicionais, também para outras formas de aplicação são, p. ex., polietilenoglicóis e polipropilenglicóis.

Para a aplicação subcutânea ou intravenosa levam-se os compostos activos, se desejado, com as substâncias habituais para o efeito, tal como solubilizantes, emulsionantes ou substâncias auxiliares adicionais, à solução, suspensão ou emulsão. Os compostos da fórmula I e seus sais fisiologicamente

aceitáveis também podem ser liofilizados e os liofilizados obtidos podem ser utilizados, p. ex., para a preparação de preparados para injeção ou infusão.

Como solventes consideram-se, p. ex., água, solução salina fisiológica ou álcoois, p. ex., etanol, propanol, glicerina, a par destes, também soluções de açúcar, tal como soluções de glicose ou de manitol, ou também misturas dos diferentes solventes mencionados.

Como formulação farmacêutica para a administração na forma de aerossóis ou sprays são adequadas, p. ex., soluções, suspensões ou emulsões das substâncias activas da fórmula I ou seus sais fisiologicamente aceitáveis num solvente farmacêuticamente compatível, tal como, em particular, etanol ou água, ou uma mistura de tais solventes. A formulação também pode conter, de acordo com a necessidade, ainda outras substâncias auxiliares farmacêuticas, tal como tensioactivos, emulsionantes e estabilizadores, bem como um gás propulsor. Uma tal preparação contém habitualmente a substância activa numa concentração de cerca de 0,1 até 10, em particular de cerca de 0,3 até 3 por cento em peso.

O doseamento da substância activa da fórmula I ou dos sais fisiologicamente aceitáveis desta a administrar depende do caso individual e tem de ser adaptada, como habitualmente, para o efeito óptimo às circunstâncias do caso individual. Assim, este depende naturalmente da frequência da administração e da potência e duração de acção dos compostos respectivamente empregues para a terapia ou profilaxia, mas também do tipo e gravidade da doença a tratar, bem como do género, idade, peso e resposta individual do ser humano ou animal a tratar, e do facto

de se proceder a uma terapia aguda ou profiláctica. A dose diária de um composto da fórmula I no caso da administração a um doente com 75 kg de peso perfaz habitualmente 0,001 mg/kg de peso corporal até 100 mg/kg de peso corporal, de um modo preferido 0,01 mg/kg de peso corporal até 20 mg/kg de peso corporal. A dose pode ser administrada na forma de uma dose individual ou ser subdividida em várias, p. ex. duas, três ou quatro doses individuais. Em particular no tratamento de casos agudos de distúrbios do ritmo cardíaco, por exemplo, numa unidade de cuidados intensivos, pode ser também vantajosa uma administração parentérica por injeção ou infusão, p. ex., por uma infusão contínua intravenosa.

Os compostos da fórmula I de acordo com a invenção actuam sobre o denominado canal de potássio Kvl.5 e inibem uma corrente de potássio designada por "rectificador retardado de activação ultra-rápida" na aurícula humana. Os compostos são por esta razão muito particularmente adequados como novas substâncias activas antiarrítmicas, em particular para o tratamento e profilaxia de arritmias auriculares, p. ex., fibrilhação auricular (fibrilhação atrial, AF) ou oscilação auricular (oscilação atrial).

A fibrilhação auricular (FA) e a oscilação auricular são as arritmias cardíacas mais frequentemente persistentes. A ocorrência aumenta com o incremento da idade e conduz frequentemente a consequências fatais, tal como por exemplo a trombose. A FA afecta anualmente 1 milhão de americanos e conduz a mais de 80000 de apoplexias cada ano nos EUA. Os agentes antiarrítmicos da classe I e III mais usuais actualmente, reduzem a taxa de reaparecimento de FA, têm contudo uma aplicação apenas limitada devido aos seus potenciais efeitos

secundários pró-arrítmicos. Por esta razão, existe uma elevada necessidade médica para o desenvolvimento de medicamentos melhores para o tratamento de arritmias atriais (S. Nattel, *Am. Heart J.* 130, 1995, 1094 - 1106; "Newer developments in the management of atrial fibrillation").

Demonstrou-se, que a maioria das arritmias supraventriculares estão submetidas as denominadas ondas de excitação de "reentrada". Tais reentradas surgem quando o tecido cardíaco possui uma condutibilidade lenta e simultaneamente períodos refractários muito curtos. A elevação do tempo refractário do miocárdio através do prolongamento do potencial de acção é um mecanismo reconhecido para terminar arritmias ou impedir o seu aparecimento (T. J. Colatsky *et al.*, *Drug Dev. Res.* 19, 1990, 129 - 140; "Potassium channels as targets for antiarrhythmic drug action"). O comprimento do potencial de acção é determinado essencialmente pela magnitude das correntes de K^+ repolarizadoras que fluem da célula através de diferentes canais de K^+ . Atribui-se, neste caso, uma importância particularmente grande ao denominado "rectificador retardado" I_K , que consiste em 3 componentes diferentes: I_{K_r} , I_{K_s} e $I_{K_{ur}}$.

A maioria dos agentes antiarrítmicos da classe III conhecidos (p. ex. dofetilide, E4031 e d-sotalol) bloqueiam predominantemente ou exclusivamente o canal de potássio de activação rápida I_{K_r} , que pode ser detectado tanto em células do ventrículo humano como também na aurícula. Demonstrou-se, contudo, que estes compostos apresentam um risco pró-arrítmico aumentado no caso de frequências cardíacas reduzidas ou normais, em que se observaram, em particular, arritmias que são designadas por "taquicardias ventriculares polimórficas", (D. M. Roden, *Am. J. Cardiol.* 72, 1993, 44B - 49B; "Current status of

class III antiarrhythmic drug therapy"). A par deste elevado risco, em parte fatal no caso de baixa frequência, verificou-se, para os bloqueadores IK_r , uma diminuição da eficácia sob as condições de taquicardia, na qual se necessita precisamente da sua acção ("dependência de uso negativa").

Enquanto que algumas destas desvantagens podem ser possivelmente ultrapassadas através de bloqueadores do componente de activação lenta (IK_s), a sua eficácia não foi provada até à data, dado que não são conhecidos quaisquer estudos clínicos com bloqueadores de canal IK_s .

O componente de activação "particularmente rápida" e o componente de inactivação muito lenta do rectificador retardado IK_{ur} (= rectificador retardado de activação ultra-rápida), que corresponde ao canal $Kv1.5$ desempenha um papel particularmente importante na duração de repolarização na aurícula humana. Uma inibição da corrente de saída de potássio do IK_{ur} representa assim um método particularmente efectivo, em comparação com a inibição de IK_r ou IK_s , para o prolongamento do potencial de acção atrial e deste modo para a terminação ou impedimento de arritmias atriais. Modelos matemáticos do potencial de acção humano sugerem que o efeito positivo de um bloqueio do IK_{ur} deveria ser particularmente pronunciado, precisamente sob as condições patológicas de uma fibrilhação atrial crónica (M. Courtemanche, R. J. Ramirez, S. Nattel, Cardiovascular Research 1999, 42, 477-489: "Ionic targets for drug therapy and atrial fibrillation-induced electrical remodeling: insights from a mathematical model").

Ao contrário de IK_r e IK_s , que também existem no ventrículo humano, o IK_{ur} desempenha efectivamente um papel importante na

aurícula humana, mas não no ventrículo. Por esta razão, no caso da inibição da corrente de IK_{ur} , ao contrário do bloqueio de IK_r ou IK_s , exclui-se à partida o risco de uma acção pró-arrítmica sobre o ventrículo. (Z. Wang *et al.*, *Circ. Res.* 73, 1993, 1061 - 1076: "Sustained Depolarisation-Induced Outward Current in Human Atrial Myocytes"; G.-R. Li *et al.*, *Circ. Res.* 78, 1996, 689 - 696: "Evidence for Two Components of Delayed Rectifier K^+ -Current in Human Ventricular Myocytes"; G. J. Amos *et al.*, *J. Physiol.* 491, 1996, 31 - 50: "Differences between outward currents of human atrial and subepicardial ventricular myocytes").

Os agentes antiarrítmicos que actuam por via de um bloqueio selectivo da corrente de IK_{ur} ou canal $Kv1.5$, não estão contudo disponíveis no mercado até à data. Para numerosas substâncias activas farmacêuticas (p. ex. tedisamil, bupivacaína ou sertindole) foi efectivamente descrita uma acção bloqueadora sobre o canal $Kv1.5$, o bloqueio do $Kv1.5$ representa contudo, neste caso, respectivamente, apenas um efeito secundário a par de outros efeitos principais das substâncias.

No documento WO 9804521 reivindicam-se aminoindanos como bloqueadores de canal de potássio que bloqueiam o canal $Kv1.5$. Nos pedidos WO 9818475 e WO 9818476 reivindica-se a utilização de diferentes piridazinonas e fosfinóxidos como agentes antiarrítmicos que actuam supostamente por via de um bloqueio do IK_{ur} . Os mesmos compostos foram contudo originalmente também descritos como imunossuppressores (documento WO 9625936). Os compostos descritos nestes pedidos são estruturalmente completamente distintos dos compostos de acordo com a invenção deste pedido.

No pedido DE 19947457 reivindicam-se 1,1'-bifenil-2-carbonamidas substituídas em 2' como bloqueadores de Kv1.5. Na patente US 6150356 descrevem-se derivados de indano e benzopirano como inibidores de Kv1.5. Os compostos descritos nos documentos DE 19947457 e US 6150356 são estruturalmente muito diferentes dos compostos da fórmula 1 de acordo com a invenção.

Verificou-se agora, surpreendentemente, que as heteroarilsulfonilamidas do ácido antranílico aqui descritas são potentes bloqueadores do canal Kv1.5 humano. Estas podem ser, por esta razão, utilizadas como novos agentes antiarrítmicos com um perfil de segurança particularmente vantajoso. Os compostos adequam-se, em particular, para o tratamento de arritmias supraventriculares, p. ex., fibrilhação auricular ou oscilação auricular.

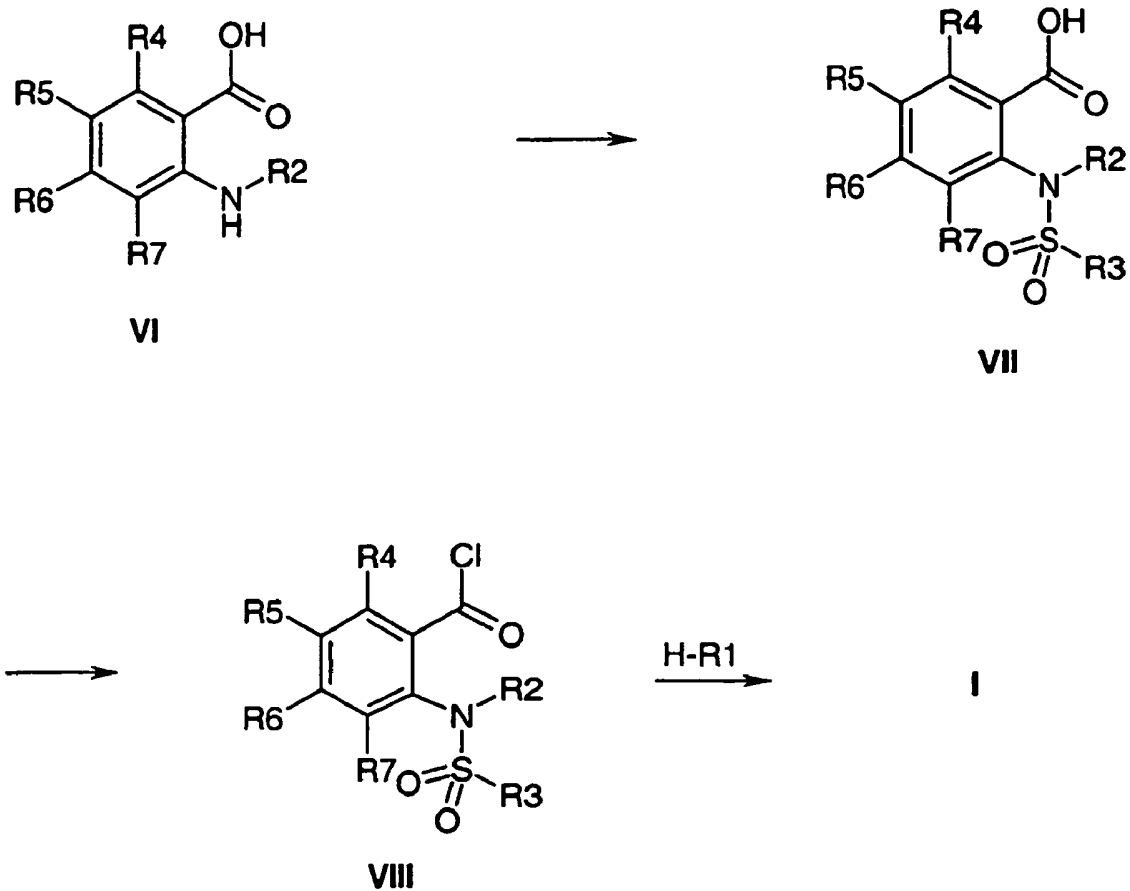
Os compostos de acordo com a invenção não são conhecidos até à data. Alguns compostos estruturalmente aparentados estão descritos nos documentos WO 0002851, EP 0686625 A1 e EP 0947500 A1. Para os derivados de ácido antranílico aí descritos não é contudo conhecida qualquer actividade bloqueadora do canal de potássio.

Os compostos de acordo com a invenção podem-se preparar, por exemplo, segundo o esquema 1, transformando em primeiro lugar um ácido aminocarboxílico da fórmula VI num solvente, tal como água, piridina ou um éter, na presença de uma base, com um cloreto de sulfonilo da fórmula R(3)-SO₂-Cl ou um anidrido de ácido sulfónico.

Como base consideram-se bases inorgânicas, tal como, por exemplo, carbonato de sódio, ou bases orgânicas, tal como, por

exemplo, piridina ou trietilamina. O ácido sulfonilaminocarboxílico da fórmula VII obtido pode ser depois activado, por exemplo, por transformação com um agente de cloração tal como, por exemplo, pentacloreto de fósforo, oxicloreto de fósforo ou cloreto de tionilo num solvente inerte, para formar um cloreto ácido da fórmula VIII e transformado depois com uma amina H-R(1), para formar os compostos em título da fórmula I. A activação do grupo carboxílico no composto da fórmula VII pode contudo realizar-se também de outro modo, por exemplo, por um dos numerosos métodos correntes ao especialista na matéria, que são aplicados na química de péptidos para a ligação de ligações amida, por exemplo, por conversão num anidrido misto ou num éster activado ou utilizando de uma carbodiimida, tal como diciclo-hexilcarbodiimida.

A transformação do ácido sulfonilaminocarboxílico activado com uma amina H-R(1) realiza-se vantajosamente num solvente inerte, tal como, por exemplo, piridina, tetra-hidrofurano ou tolueno sem adição, ou sob adição, de uma base auxiliar inerte, por exemplo, uma amina terciária ou de piridina.



Esquema 1

Lista das abreviaturas

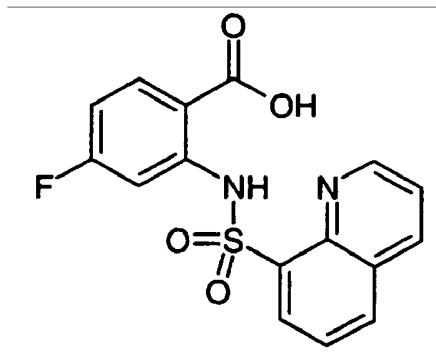
BuLi	butil-lítio
CDI	carbonildiimidazole
DIC	diisopropilcarbodiimida
DIP	éter diisopropílico
DIPEA	diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
EDAC	cloridrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)- carbodiimida

EE	éster etílico do ácido acético
Fp.	ponto de fusão (não havendo indicação em contrário, indicam-se os pontos de fusão dos produtos brutos não purificados; os pontos de fusão das respectivas substâncias puras podem ser claramente superiores)
HOBt	1-hidroxi-1 H-benzotriazole
LM	solvente
Me	metilo
MTB	éter t-butilmetílico
RT	temperatura ambiente
THF	tetra-hidrofurano
TOTU	tetrafluoroborato de O-[(ciano(etoxicarbonil)-metileno)amino]-1,1,3,3-tetrametilurónio

Instrução geral 1: Transformação de ácidos antranílicos com cloretos de sulfonilo para transformar ácidos o-sulfonilaminobenzóicos (analogamente a Organic Syntheses 1952, 32, 8)

A uma solução de 260 g (2,4 mole) de carbonato de sódio e 1 mole do ácido antranílico correspondente em 1,5 L de água juntam-se em porções, a 60 °C, 1,2 mole do cloreto de ácido sulfónico correspondente. Aquece-se a mistura reaccional até à transformação completa (cerca de 1 - 6 h) a 60 - 80 °C, em que se necessário, se acrescenta cloreto de ácido sulfónico adicional. Após o arrefecimento, verte-se a mistura reaccional em 500 mL de ácido clorídrico 6 molar e filtra-se o precipitado formado por sucção e seca-se na estufa a 45 °C no vácuo. Caso o produto não se forme na forma cristalina, este é isolado por extracção com éster etílico do ácido acético.

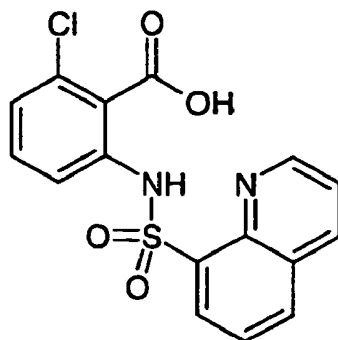
Precursor 1 a: Ácido 4-fluoro-2-(quinolino-8-sulfonilamino)benzóico



De acordo com a instrução geral 1 obtiveram-se 7,6 g do composto em título, como substância sólida branca, a partir de 5,0 g de ácido 2-amino-4-fluorobenzóico e 8,8 g de cloreto de 8-quinolinossulfonilo.

Fp.: 248 °C; MS (ES): 347 (M+1).

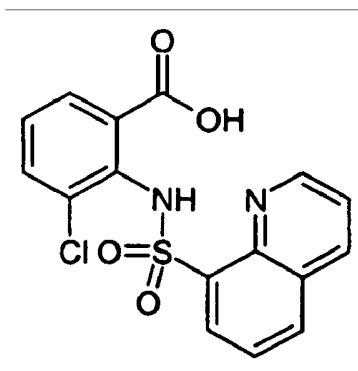
Precursor 1 b: Ácido 6-cloro-2-(quinolino-8-sulfonilamino)benzóico



De acordo com a instrução geral 1 obtiveram-se 8,3 g do composto em título, como substância sólida, a partir de 5,0 g de

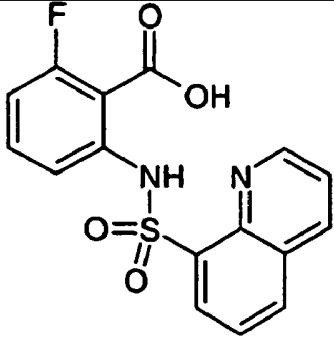
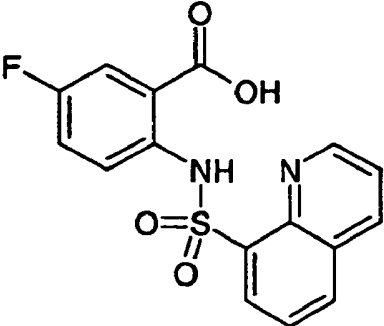
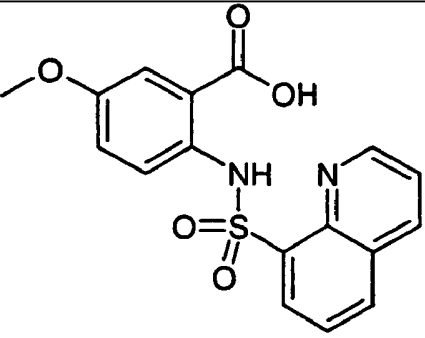
ácido 2-amino-6-clorobenzóico e 8,0 g de cloreto de 8-quinolinossulfonilo. Fp.: 88 °C; MS (ES): 363 (M+1).

Precursor 1 c: Ácido 3-cloro-2-(quinolino-8-sulfonilamino)benzóico



De acordo com a instrução geral 1 obtiveram-se 4,1 g do composto em título a partir de 5,0 g de ácido 2-amino-6-clorobenzóico e 8,0 g de cloreto de 8-quinolinossulfonilo. MS (ES): 363 (M+1).

De acordo com a instrução geral 1 sintetizaram-se entre outros os seguintes precursores adicionais:

Precursor	Estrutura	Massa (ES)
1 d		347 (M+1)
1 e		347 (M+1)
1 f		359 (M+1)

Instrução geral 2: Transformação de ácidos sulfonilaminobenzóicos para formar os cloretos ácidos correspondentes

A) Com pentacloreto de fósforo

Suspendem-se 8 mmole do ácido sulfonilaminobenzóico em 15 mL de tolueno seco e introduz-se, à temperatura ambiente, lentamente, 9,6 mmole de pentacloreto de fósforo. Agita-se a mistura 3 h a 50 °C, arrefece-se até aos 0 °C, filtra-se o cloreto ácido por sucção, lava-se com pouco tolueno e seca-se a 45 °C em estufa de vácuo.

B) Com cloreto de tionilo

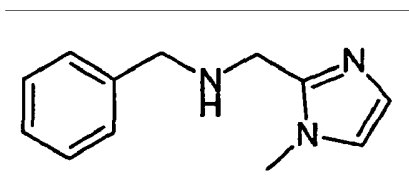
Aquecem-se 8 mmole do ácido sulfonilaminobenzóico em 6 mL de cloreto de tionilo 3 h até aos 60 °C, concentra-se e evapora-se o resíduo duas vezes conjuntamente com tolueno.

Instrução geral 3 A: Preparação de aminas secundárias por aminação redutiva

Dissolvem-se 0,18 mole de amina primária em 200 mL de metanol, mistura-se com 0,09 mole de aldeído, 0,18 mole de cianoboro-hidreto de sódio, bem como 0,18 mole de ácido acético glacial e agita-se 6 h à temperatura ambiente. Concentra-se a solução, recolhe-se com éster acético e lava-se duas vezes com solução de NaHCO₃. Concentra-se a fase orgânica e destila-se o resíduo no alto vácuo. No caso de aminas secundárias muito pouco voláteis, separa-se os componentes voláteis por destilação e dissolve-se o resíduo em éter/THF e mistura-se com solução etérica de HCl e filtra-se o cloridrato formado por sucção, lava-se com éter e seca-se. Empregam-se as aminas secundárias preparadas, sem purificação adicional, para as transformações

com os cloretos de sulfonilaminobenzoílo ou ácidos sulfonilaminobenzóicos.

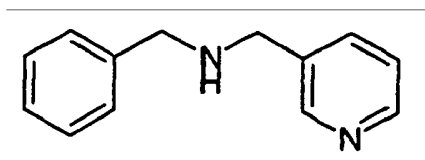
Precursor 3 a: Benzil-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-amina



De acordo com a instrução geral de trabalho 3 A, preparou-se o cloridrato (20,5 g) a partir de 19,4 g de benzilamina e 10 g de 2-formil-1-metilimidazole.

MS (ES+): m/z = 202 (M+1).

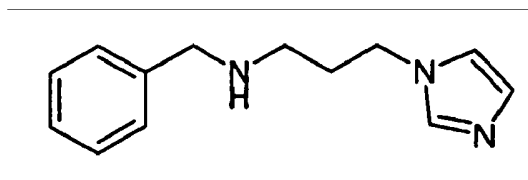
Precursor 3 b: Benzil-piridin-3-ilmetilamina



De acordo com a instrução geral de trabalho 3 A, preparou-se a amina secundária (2,8 g) a partir de 4,32 g de 3-piridilmetilamina e 2,12 g de benzaldeído após destilação em tubo de bolas a 0,1 mbar e 130 °C.

MS (ES+): m/z = 199 (M+1).

Precursor 3 c: Benzil-(3-imidazol-1-il-propil)-amina



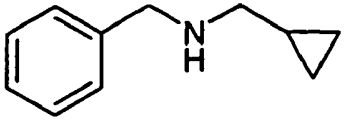
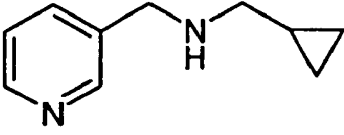
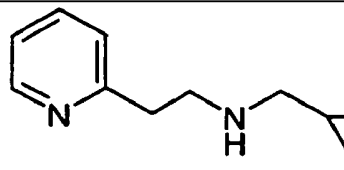
De acordo com a instrução geral de trabalho 3A preparou-se a amina secundária (3,5 g) a partir de 12,5 g de 3-imidazol-1-il-propilamina e 5,3 g de benzaldeído após destilação em tubo de bolas a 0,1 mbar e 130 °C.

MS (ES+): m/z = 216 (M+1).

De acordo com a instrução geral de trabalho 3A prepararam-se, entre outros, os seguintes precursores adicionais:

Precursor	Estrutura	Massa
3d		188 (M+1)
3e		199 (M+1)
3f		204 (M+1)
3g		202 (M+1)
3h		238 (M+1)

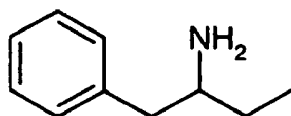
(continuação)

3i		162 (M+1)
3j		163 (M+1)
3k		177 (M+1)

Instrução geral 3 B: Preparação de aminas ramificadas em α a partir de cetonas

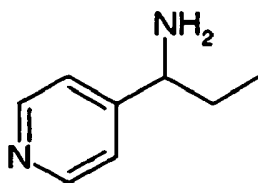
A uma solução de 200 mmole de cloreto de hidroxilamónio e 200 mL de acetato de sódio em 120 mL de água junta-se, gota a gota, a 30 °C, uma solução de 67 mmole da cetona correspondente em 120 mL de etanol e aquece-se até à transformação completa (1 - 3 h), até aos 60 °C. Após o arrefecimento, dilui-se a mistura reaccional com água e filtra-se a oxima formada por sucção ou, se necessário, isola-se por extracção. Dissolve-se o produto obtido em 100 mL de metanol, 100 mL de THF e 10 mL de solução concentrada de amoníaco e hidrogena-se na presença de níquel de Raney à RT e pressão normal, até terminar a absorção de hidrogénio. Após separação por filtração do catalisador e concentração da mistura reaccional, obtém-se a amina correspondente que, se necessário, se purifica cromatograficamente.

Precursor 3 l: 1-Benzil-propilamina



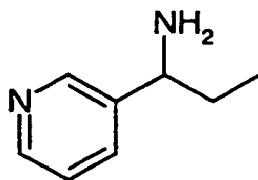
De acordo com a instrução geral 3 B, obtiveram-se 4,5 g do composto em título a partir de 10 g de 1-fenil-2-butanona.

Precursor 3 m: 1-Piridin-4-il-propilamina



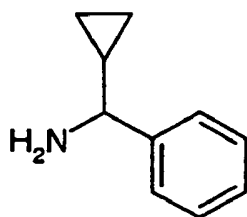
De acordo com a instrução geral 3 B, obtiveram-se do 10,2 g do composto em título a partir de 10 g de 4-propionilpiridina.

Precursor 3 n: 1-Piridin-3-il-propilamina



De acordo com a instrução geral 3 B obtiveram-se 0,9 g do composto em título a partir de 1 g de 1-piridin-3-il-propan-1-ona.

Precursor 3o: Cloridrato de 1-ciclopropil-1-fenilmetilamina



a) N-(Ciclopropilfenilmetil)-formamida

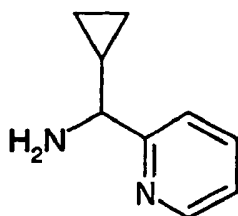
Aqueceram-se 14,8 g (0,1 mole) de ciclopropilfenilcetona, 11,4 mL (0,3 mole) de ácido fórmico e 20 mL (0,5 mole) de formamida 18 h até aos 160 °C. Após o arrefecimento, misturou-se com 100 mL de água e extraiu-se 2x com respectivamente 50 mL de éter. Lavou-se a fase etérica com 50 mL de solução a 10% de Na₂CO₃, secou-se sobre Na₂SO₄ e concentrou-se.

Obtiveram-se 13,6 g (77,4 mmole) de um óleo amarelo.

b) Cloridrato de 1-ciclopropil-1-fenilmetilamina

Aqueceram-se 13,6 g (77,4 mmole) de N-(ciclopropilfenilmetil)-formamida (ver a) 18 h em 100 mL de HCl 2 N até ao refluxo. Após o arrefecimento, extraiu-se 2x com respectivamente 50 mL de diclorometano e concentrou-se a fase aquosa. Recolheu-se o resíduo em 30 mL de 2-propanol, aqueceu-se até à ebulição e arrefeceu-se durante a noite no frigorífico. Filtraram-se os cristais formados em cloridrato de 1-ciclopropil-1-fenilmetilamina (3,85 g, 21 mmole) por sucção e secou-se na estufa de vácuo.

Precursor 3p: Cloridrato de ciclopropilpiridin-2-il-metilamina



a) Ciclopropilpiridin-2-il-metilenamina

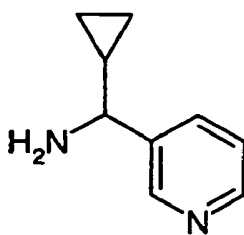
A 100 mL (160 mmole) de solução de n-BuLi em 300 mL de éter dietílico juntaram-se, gota a gota, a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, 25 g (157,5 mmole) de 2-bromopiridina em 100 mL de éter dietílico durante 20 min. Agitou-se a solução vermelho-escuro 5 h e misturou-se depois com 8,8 g (131 mmole) de nitrilo do ácido ciclopropanocarboxílico em 100 mL de éter. Agitou-se a mistura 30 min a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, aqueceu-se até à temperatura ambiente e agitou-se 30 min adicionais. Subsequentemente adicionaram-se 15 g de $\text{Na}_2\text{SO}_4 \times 10 \text{ H}_2\text{O}$ e agitou-se adicionalmente 1 h. Misturou-se a solução vermelha com Na_2SO_4 , separou-se por filtração e concentrou-se. Destilou-se o produto na destiladora de tubo de bolas a $75\text{ }^{\circ}\text{C} -120\text{ }^{\circ}\text{C}/0,3 \text{ mbar}$ como óleo amarelo claro (18,6 g, 127 mmole) e guardou-se a $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$.

b) Cloridrato de ciclopropilpiridin-2-il-metilamina

Dissolveram-se 2,72 g (18,6 mmole) de ciclopropilpiridin-2-il-metilenamina (ver a) em 35 mL de metanol seco. A $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, adicionou-se, em porções, 0,69 g (18,6 mmole) de NaBH_4 . Após 30 min. a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, agitou-se 2 h à temperatura ambiente, ajustou-se a pH 3 com HCl 1 M, removeu-se o metanol no evaporador rotativo

e liofilizou-se o resíduo. Obtiveram-se 8,8 g de cloridrato de ciclopropilpiridin-2-il-metilamina que está misturado com sais inorgânicos e ácido bórico.

Precursor 3 q: Cloridrato de ciclopropilpiridin-3-il-metilamina



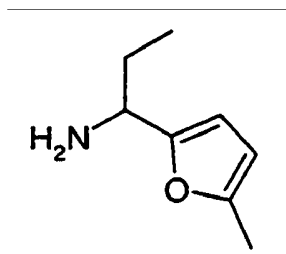
a) Ciclopropilpiridin-3-il-metilenamina

De forma correspondente à instrução para o precursor 3p, isolaram-se 7,5 g (51 mmole) da imina, como óleo amarelo, a partir de 8,8 g (131 mmole) de nitrilo do ácido ciclopropanocarboxílico, 25 g (157,5 mmole) de 3-bromopiridina e 173 mmole de solução n-BuLi, após destilação em tubo de bolas (130 °C/0,2 mbar).

b) Cloridrato de ciclopropilpiridin-3-il-metilamina

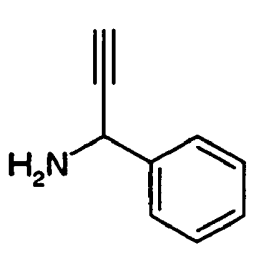
De forma correspondente à instrução para o precursor 3p, obtiveram-se 16,6 g de cloridrato de ciclopropilpiridin-3-il-metilamina a partir de 7,5 g (51,5 mmole) de imina (ver a) e 1,9 g (51,4 mmole) de NaBH₄ que está misturada com sais inorgânicos e ácido bórico.

Precursor 3 r: 1-(5-Metil-furan-2-il)-propilamina



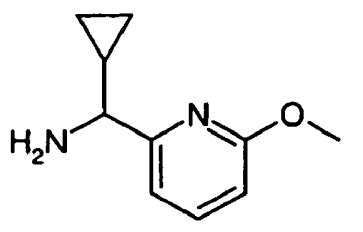
A 5 g (36 mmole) de 2-metil-5-propionilfurano e 28,2 g (366 mmole) de acetato de amónio em 300 mL de metanol introduziram-se, em porções, sob agitação, 11,35 g (180 mmole) de cianoboro-hidreto de sódio e deixou-se reagir 18 h à RT. Concentrou-se extensivamente a mistura, misturou-se com 200 mL de diclorometano e lavou-se a fase orgânica 3x com respectivamente 50 mL de solução NaHCO₃, secou-se sobre Na₂SO₄ e concentrou-se. Obtiveram-se 3,9 g (28 mmole) da amina na forma de um óleo amarelo claro.

Precursor 3s: Cloridrato de 1-fenil-prop-2-inilamina



Preparou-se o composto de forma correspondente à instrução de Bjorn M. Nilsson *et. al* J. Heterocycl. Chem. (1989), 26 (2), 269-75, partindo de álcool 1-fenil-2-propinílico, por reacção de Ritter e subsequente hidrólise com ácido clorídrico.

Precursor 3t: C-Ciclopropil-C-(6-metoxi-piridin-2-il)-metilamina



a) Ciclopropanocarbaldeído-O-benziloxima

Agitaram-se 6,7 g (95,6 mmole) de ciclopropanocarbaldeído em conjunto com 15,3 g (95,6 mmole) de O-benzil-hidroxilamina e 15,7 g (191,2 mmole) de acetato de sódio em 250 mL de etanol, 18 h à temperatura ambiente, concentrou-se e misturou-se com Na₂SO₄. Extraiu-se o resíduo 3x com respectivamente 50 mL de diclorometano, concentrou-se a fase orgânica e purificou-se o produto bruto cromatograficamente em sílica gel. Obtiveram-se 5 g (28,6 mmole) de um líquido incolor.

b) O-Benzil-N-[ciclopropil-(6-metoxipiridin-2-il)-metil]-hidroxilamina

Misturaram-se 3,76 g (20 mmole) de 2-bromo-6-metoxipiridina em 20 mL de THF, a -78 °C, com 8,8 mL (22 mmole) de n-BuLi (2,5 M em tolueno). Após 30 min., juntou-se esta solução vermelho-escuro a uma solução de 1,4 g (8 mmole) de ciclopropanocarbaldeído-O-benziloxima (ver a) e 2,52 mL (20 mmole) de eterato de BF₃ em 40 mL de tolueno, que havia agitado 15 min. a -78 °C. Agitou-se 4 h a -78 °C, aqueceu-se lentamente até à RT, misturou-se com água e ajustou-se depois à alcalinidade com solução saturada de Na₂CO₃. Separou-se a fase

orgânica, extraiu-se a fase aquosa com tolueno e secaram-se as fases orgânicas reunidas sobre Na_2SO_4 e concentrou-se. Recolheu-se o produto bruto em 12 mL de acetonitrilo, separaram-se os componentes insolúveis e isolou-se o produto por HPLC preparativa (650 mg, óleo vermelho).

c) C-Ciclopropil-C-(6-metoxi-piridin-2-il)-metilamina

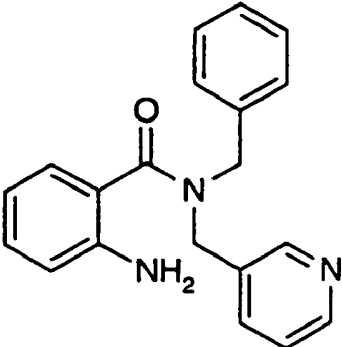
Dissolveram-se 650 mg (2,3 mmole) de O-benzil-N-[ciclopropil-(6-metoxipiridin-2-il)-metil]-hidroxilamina (ver a) em 18 mL de ácido acético glacial e diluiu-se com 18 mL de água. Adicionaram-se 3,3 g de pó de zinco e levou-se a suspensão a reagir, 24 h no banho de ultrassons. Filtrou-se a mistura através de terra de diatomáceas, lavou-se posteriormente com ácido acético semi-concentrado, concentrou-se parcialmente o filtrado e com levou-se a pH 11 com solução saturada de Na_2CO_3 . Extraíu-se 3x com respectivamente 100 mL de diclorometano, secou-se sobre Na_2SO_4 e concentrou-se. Obtiveram-se 0,4 g (2,2 mmole) do produto na forma de um óleo vermelho-escuro.

Instrução geral 4 A: Preparação de amidas do ácido 2-aminobenzóico a partir de ácidos 2-nitrobenzóicos

Transforma-se em primeiro lugar o ácido 2-nitrobenzóico correspondente, analogamente às instruções gerais 2 e 5, com a respectiva amina para formar uma amida do ácido 2-nitrobenzóico. Subsequentemente hidrogenam-se 4 mmole da amida do ácido 2-nitrobenzóico em 50 mL de THF e 50 mL metanol na presença de uma ponta de espátula de paládio a 10% sobre carvão à RT e pressão normal. Separa-se por filtração do catalizador,

concentra-se a mistura reaccional e obtém-se a amida do ácido 2-aminobenzóico correspondente.

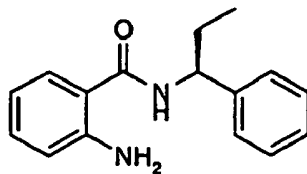
Deste modo sintetizou-se, entre outros, o seguinte precursor:

Precursor	Estrutura	Massa
4a		318 (M+1)

Instrução geral 4 B: Preparação de amidas do ácido 2-aminobenzóico a partir de anidrido do ácido isatóico

Aquece-se uma solução de 20 mmole de anidrido do ácido isatóico e 22 mmole da amina correspondente em 75 mL de DMF até à transformação completa, até aos 60 °C. Mistura-se a mistura reaccional com 100 mL de água e filtra-se o produto por sucção ou isola-se por extracção.

Precursor 4 b: (S)-2-Amino-N-(1-fenil-propil)-benzamida



De acordo com a instrução geral 4 B obtiveram-se 3,4 g do composto em título a partir de 3 g de (S)-1-fenilpropilamina e 3,2 g de anidrido isatóico, após 2 h a 60 °C.

Instrução geral 5: Transformação de cloretos de sulfonilaminobenzoílo com aminas

A uma solução de 0,66 mmole da respectiva amina e 0,9 mmole de trietilamina em 3 mL de cloreto de metileno adicionam-se 0,6 mmole do respectivo cloreto de sulfonilaminobenzoílo e agita-se a mistura durante a noite à temperatura ambiente. Dilui-se a mistura reaccional com 5 mL de água e 10 mL de cloreto de metileno e lava-se a fase orgânica sucessivamente com solução 1 M de ácido clorídrico e solução saturada de bicarbonato de sódio. Após secagem sobre sulfato de magnésio, concentra-se a solução no vácuo e purifica-se o produto, se necessário, por HPLC preparativa ou cromatografia em coluna.

Instrução geral 6: Transformação de ácidos sulfonilaminobenzóicos com aminas

A uma solução de 0,42 mmole do ácido sulfonilaminobenzóico correspondente, 0,44 mmole de HOBT e 0,44 mmole de EDAC em 5 mL

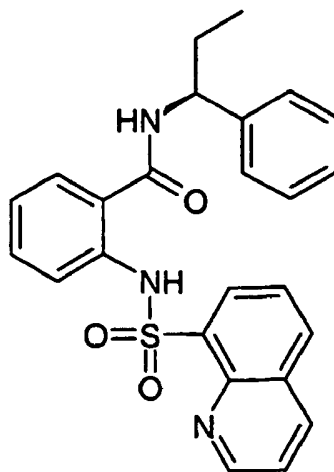
de THF juntam-se, gota a gota, a 0 °C, 0,44 mmole da respectiva amina e agita-se 4 até 12 h à RT. Dilui-se a mistura reaccional com EE e lava-se com ácido clorídrico diluído e com solução de bicarbonato de sódio. Após secagem sobre sulfato de magnésio e concentração no vácuo, obtém-se a amida correspondente que, se necessário, se purifica por HPLC preparativa.

Instrução geral 7: Transformação de amidas do ácido 2-aminobenzóico com cloretos de sulfonilo

A uma solução de 0,2 mmole da amida do ácido 2-aminobenzóico correspondente (precursor 4) e 0,6 mmole de piridina em 5 mL de cloreto de metileno junta-se, gota a gota, a 0 °C, uma solução de 0,3 mmole do cloreto de sulfonilo correspondente em 2 mL de cloreto de metileno e agita-se durante a noite à RT. Lava-se a fase orgânica com água, ácido clorídrico diluído e solução de bicarbonato de sódio e purifica-se o produto bruto obtido, se necessário, por HPLC preparativa.

Exemplo 1: (S)-N-(1-Fenil-propil)-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzamida

a) Ácido 2-(quinolino-8-sulfonilamino)benzóico



A uma solução de 1,32 g de Na_2CO_3 em 10 de mL água juntaram-se, em porções a 60 °C, 690 mg de ácido antranílico. Agitou-se 10 minutos a esta temperatura, subsequentemente juntou-se, em porções, a 70 °C, 1,25 g de cloreto de 8-quinolinossulfonilo. Agitou-se 5 horas a 70 °C, subsequentemente juntou-se 230 mg adicionais de 8-cloreto de quinolinossulfonilo. Agitou-se 2 horas a 70 °C subsequentemente, deixou-se arrefecer a mistura reaccional até à RT. Ajustou-se a pH 1 com uma solução aquosa 2 N de HCl e agitou-se a suspensão uma hora adicional à RT. Separou-se depois o precipitado por filtração, secou-se sob vácuo suave a 60 °C e obteve-se 1,57 g de uma substância sólida incolor, amorfa.

MS (ESI): 329 (M+H)⁺

b) Cloreto de 2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzoílo

Dissolveram-se 100 mg de ácido 2-(quinolino-8-sulfonilamino)benzóico em 1 mL de SOCl_2 e ferveu-se 4½ horas sob refluxo. Eliminaram-se subsequentemente os componentes voláteis no vácuo, recolheu-se o resíduo em 10 mL de tolueno e eliminaram-se subsequentemente novamente os componentes voláteis no vácuo. Obtiveram-se 120 mg do cloreto ácido que foi transformado sem purificação adicional.

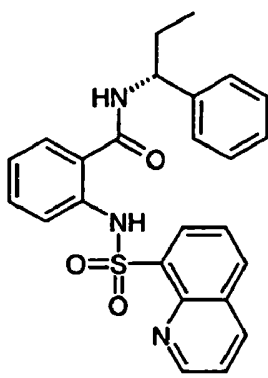
c) (S)-N-(1-Fenil-propil)-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzamida

Suspenderam-se 120 mg de cloreto de 2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzoílo em 4 mL de CH_2Cl_2 e juntou-se, à RT, 85 µL de trietilamina. Juntou-se subsequentemente uma solução de 41 mg de (S)-1-fenilpropilamina em 2 mL de CH_2Cl_2 e agitou-se 18 horas à RT. Diluiu-se a mistura reaccional com 50 mL de CH_2Cl_2 e lavou-se 2 vezes com respectivamente 20 mL de uma solução aquosa saturada de Na_2CO_3 . Extraiu-se subsequentemente a fase aquosa com 20 mL adicionais de CH_2Cl_2 , secaram-se as fases orgânicas reunidas sobre Na_2SO_4 e eliminou-se o solvente no vácuo. A cromatografia do resíduo em sílica gel com MTB/DIP 1:1 forneceu 77 mg de uma substância sólida amorfa.

R_f (MTB/DIP 1:1) = 0,31 MS (ES): 446 (M+H)⁺

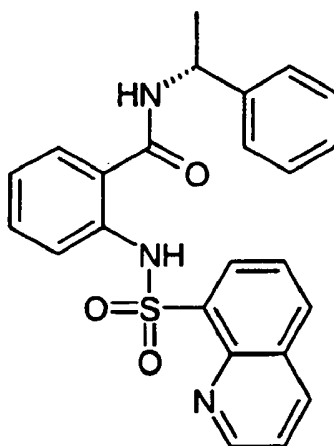
Sintetizaram-se os compostos em título dos exemplos 2-11 analogamente ao exemplo 1:

Exemplo 2: (R)-N-(1-Fenil-propil)-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzamida



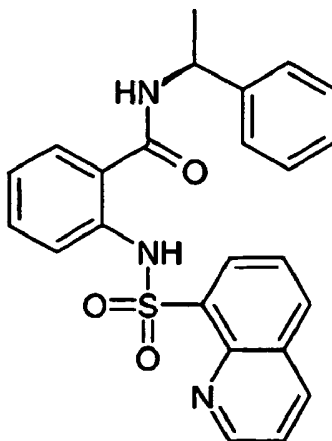
R_f (MTB/DIP 1:1) = 0,31 MS (ES): 446 (M+H)⁺

Exemplo 3: (R)-N-(1-Fenil-etil)-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzamida



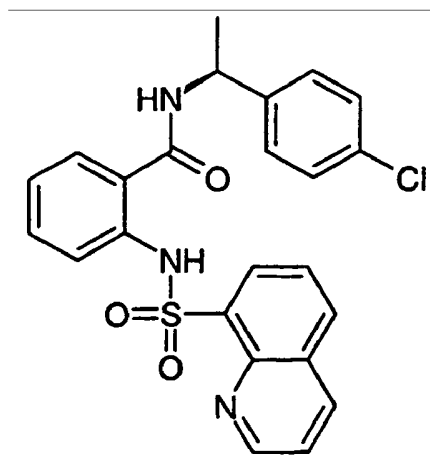
R_f (MTB/DIP 1:1) = 0,25 MS (ES) : 432 (M+H)⁺

Exemplo 4: (S)-N-(1-Fenil-etil)-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzamida



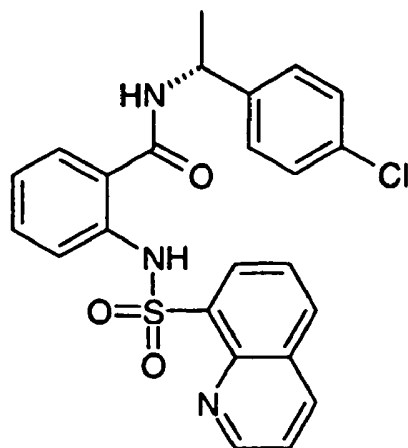
R_f (MTB/DIP 1:1) = 0,25 MS (ES) : 432 (M+H)⁺

Exemplo 5: (S)-N-[1-(4-cloro-fenil)-etil]-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzamida



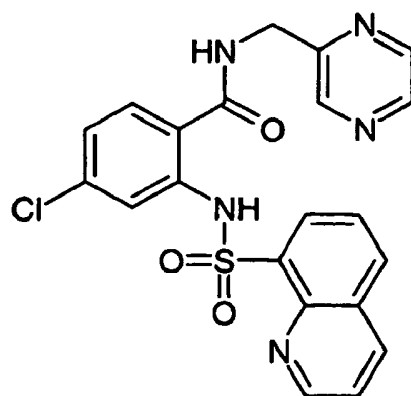
R_f (MTB/DIP 1:1) = 0,23 MS (ES) : 466 (M+H)⁺

Exemplo 6: (R)-N-[1-(4-Cloro-fenil)-etil]-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzamida



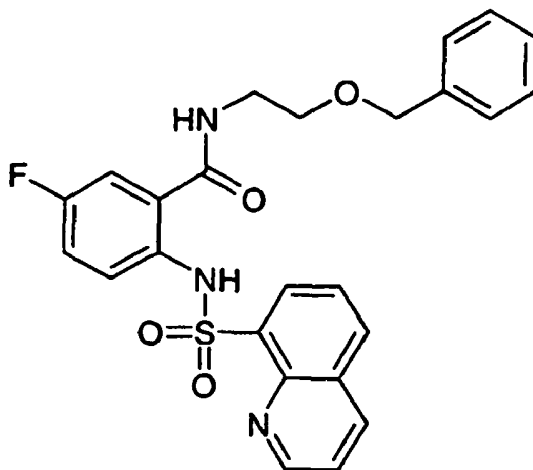
R_f (MTB/DIP 1:1) 0,23 MS (ES): 466 (M+H)⁺

Exemplo 7: 4-Cloro-N-pirazin-2-iltmetil-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzamida



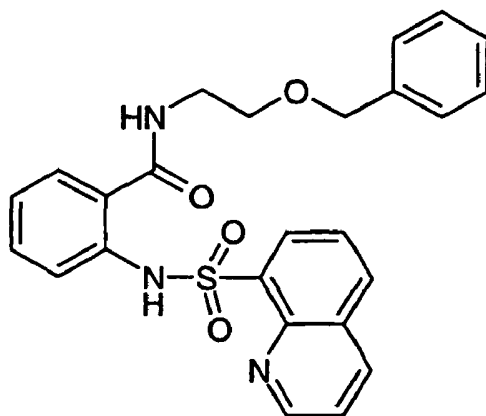
R_f (EE) = 0,10 MS (ES): 454 (M+H)⁺

Exemplo 8: N-(2-Benziloxi-etil)-5-fluoro-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzamida



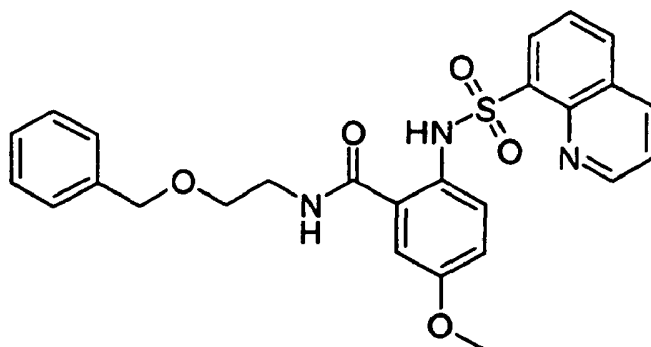
R_f (MTB/DIP 1:1) = 0,24 MS (ES) : 480 (M+H)⁺

Exemplo 9: N-(2-Benziloxi-etil)-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzamida



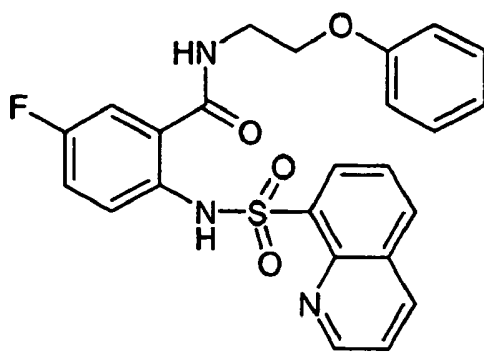
R_f (MTB) = 0,36 MS (ES) : 462 (M+H)⁺

Exemplo 10: N-(2-Benziloxi-etil)-5-metoxi-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzamida



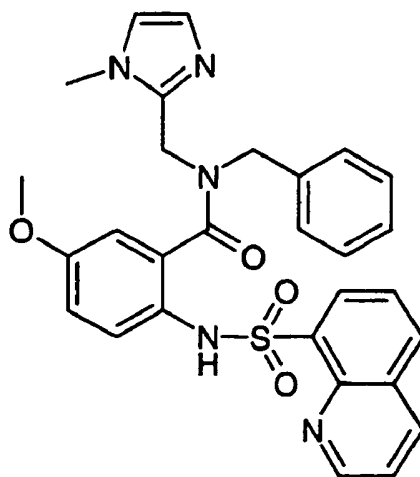
MS (ES) : 492 (M+H)⁺

Exemplo 11: 5-Fluoro-N-(2-fenoxi-etil)-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzamida



R_f (MTB/DIP 1:1) = 0,29 MS (ES) : 466 (M+H)⁺

Exemplo 12: N-Benzil-5-metoxi-N-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzamida



a) Benzil-(1-metil-1 H-imidazol-2-ilmetil)-amina

Dissolveram-se 19,4 g (0,18 mole) de benzilamina em 200 mL de metanol, mistura-se com 10 g (0,09 mole) de 2-formil-1-metilimidazole, 11,4 g de cianoboro-hidreto de sódio (0,18 mole) bem como 10,9 g (0,18 mole) de ácido acético glacial e agitou-se 16 h à RT. Concentrou-se a solução, recolheu-se com EE e lavou-se duas vezes com solução de NaHCO₃. Secou-se a fase orgânica, concentrou-se e separou-se a benzilamina ainda existente por destilação no vácuo suave. Dissolveu-se o resíduo em éter dietílico/THF 1:1 e misturou-se com uma solução saturada de HCl em éster dietílico. Filtrou-se o cloridrato formado (20,5 g) por sucção, lavou-se com éter dietílico e secou-se no vácuo.

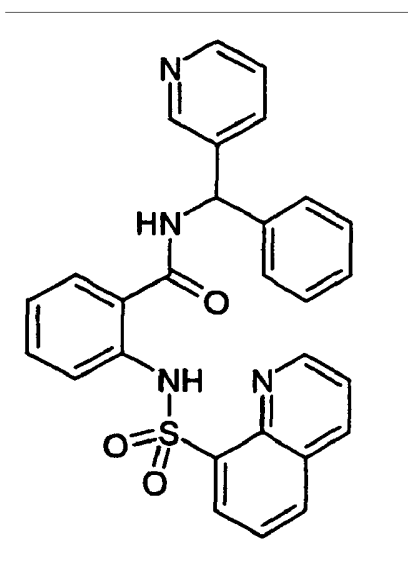
MS (ES) : 202 (M+H)⁺

b) N-Benzil-5-metoxi-N-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzamida

Transformaram-se 66 mg de benzil-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-amina tal como descrito em 1c) e obtiveram-se 78 mg do composto em título como substância sólida amorfa.

R_f (EE) = 0,09 MS (ES) : 542 (M+H)⁺

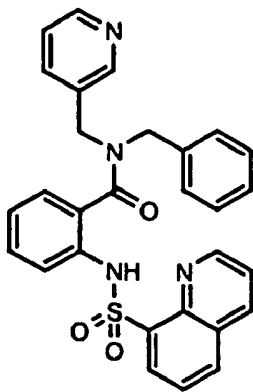
Exemplo 13: N-(Fenil-piridin-3-il-metil)-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzamida



Analogamente ao exemplo 1, transformaram-se 120 mg de fenil-piridin-3-il-metilamina (Synthesis 1976, 593) com 450 mg de cloreto de 2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzoílo e obtiveram-se 130 mg de uma substância sólida amorfa.

R_f (EE) = 0,29 MS (ES) : 495 (M+H)⁺

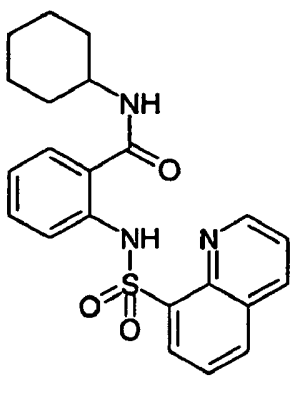
Exemplo 14: N-Benzil-N-piridin-3-ilmetil-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzamida



Analogamente ao exemplo 1, transformaram-se 99 mg de N-benzil-N-(3-piridilmetil)amina (precursor 3b) com 87 mg de cloreto de 2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzoílo e obtiveram-se 66 mg de uma substância sólida amorfa branca.

MS (ES) : 509 (M+H)⁺

Exemplo 15: N-Ciclo-hexil-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzamida



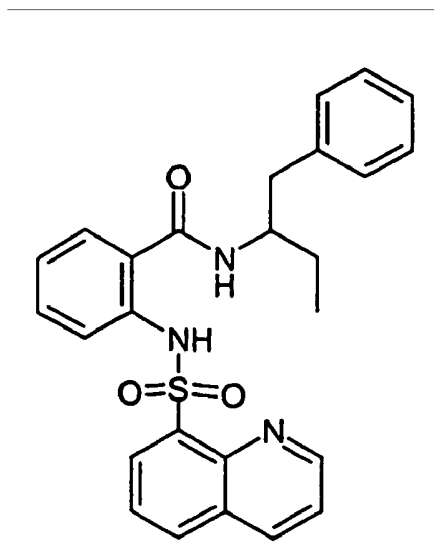
Analogamente ao exemplo 1, transformaram-se 50 mg de ciclo-hexilamina com 87 mg de cloreto de 2-(quinolino-8-

sulfonilamino)-benzoílo e obtiveram-se 59 mg de uma substância sólida amorfa branca.

MS (ES) : 410 (M+H)⁺

Sintetizaram-se os compostos em título dos exemplos 16-44 analogamente ao exemplo 1:

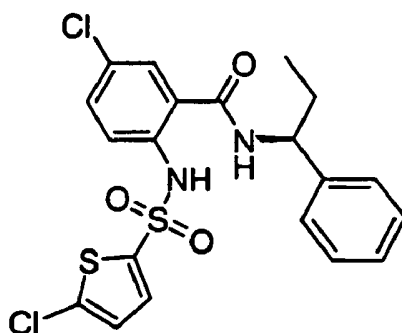
Exemplo 16: N-(1-Benzil-propil)-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzamida



Obteve-se o composto em título a partir de cloreto de 2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzoílo (exemplo 1 b) e 1-benzilpropilamina (precursor 31).

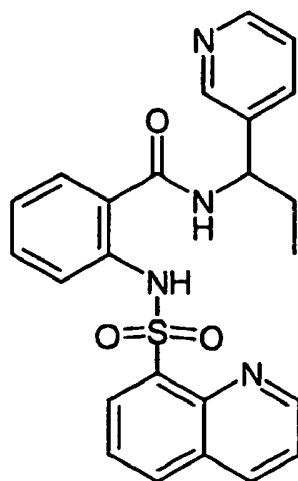
MS (ES) : 460 (M+H)⁺

Exemplo 17: (S)-5-Cloro-2-(5-cloro-tiofeno-2-sulfonilamino)-N-(1-fenil-propil)-benzamida



MS (ES) : 469 (M+H)⁺

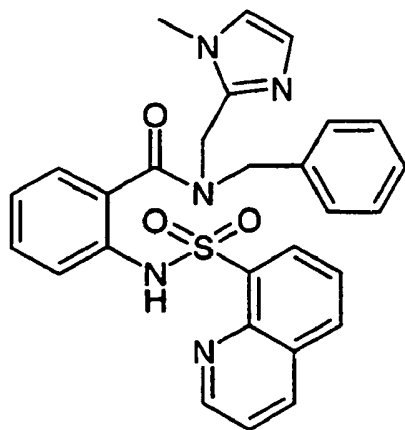
Exemplo 18: N-(1-Piridin-3-il-propil)-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzamida



Obteve-se o composto em título a partir de cloreto de 2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzoílo (exemplo 1 b) e 1-piridin-3-il-propilamina (precursor 3n).

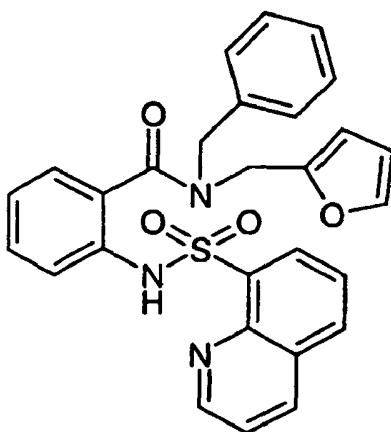
MS (ES) : 447 (M+H)⁺

Exemplo 19: N-Benzil-N-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzamida



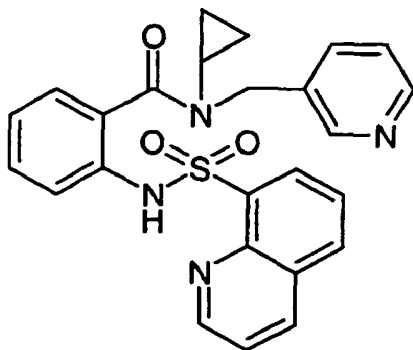
MS (ES) : 512 (M+H)⁺

Exemplo 20: N-Benzil-N-furan-2-ilmetil-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzamida



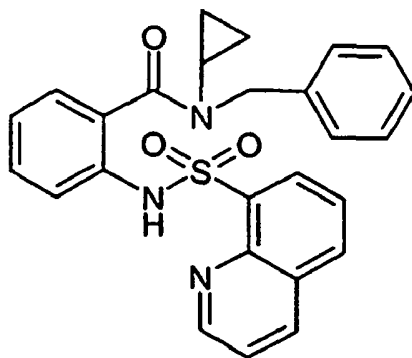
MS (ES) : 498 (M+H)⁺

Exemplo 21: N-Ciclopropil-N-piridin-3-ilmetil-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzamida



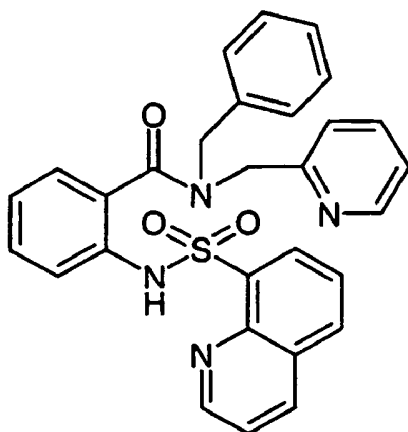
MS (ES) : 459 (M+H)⁺

Exemplo 22: N-Benzil-N-ciclopropil-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzamida



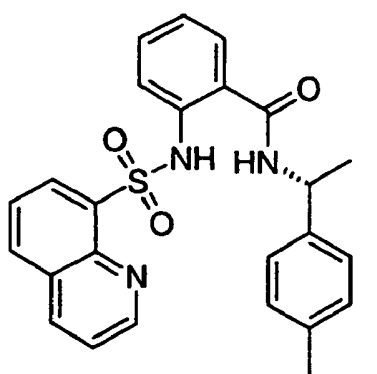
MS (ES) : 458 (M+H)⁺

Exemplo 23: N-Benzil-N-piridin-2-ilmetil-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzamida



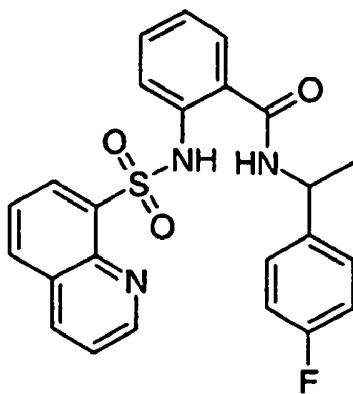
MS (ES) : 509 (M+H)⁺

Exemplo 24: (R)-2-(Quinolino-8-sulfonilamino)-N-(1-p-tolil-etil)-benzamida



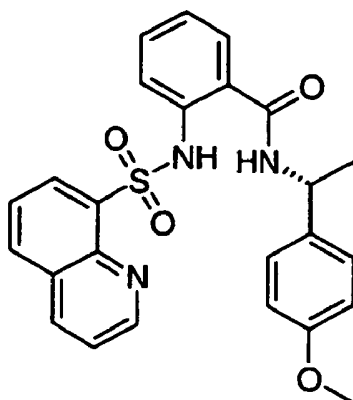
MS (ES) : 446 (M+H)⁺

Exemplo 25: N-[1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzamida



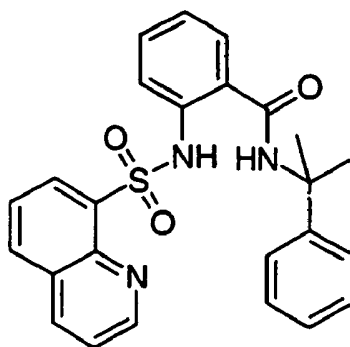
MS (ES) : 450 (M+H)⁺

Exemplo 26: (R)-N-[1-(4-Metoxi-fenil)-etil]-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzamida



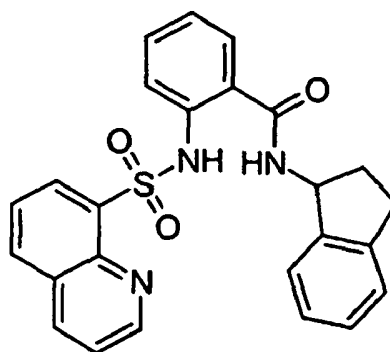
MS (ES) : 462 (M+H)⁺

Exemplo 27: N-(1-Metil-1-fenil-etil)-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzamida



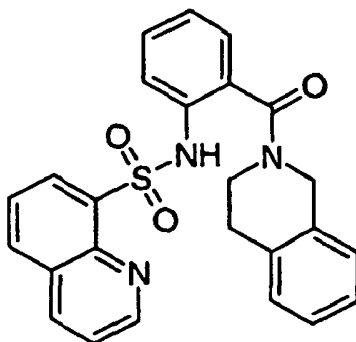
MS (ES) : 446 (M+H)⁺

Exemplo 28: N-Indan-1-il-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzamida



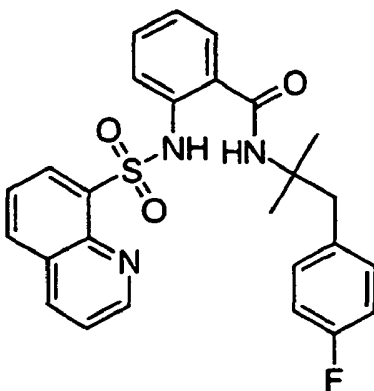
MS (ES) : 444 (M+H)⁺

Exemplo 29: [2-(3,4-Di-hidro-1 H-isoquinoline-2-carbonil)-fenil]-amida do ácido quinolino-8-sulfónico



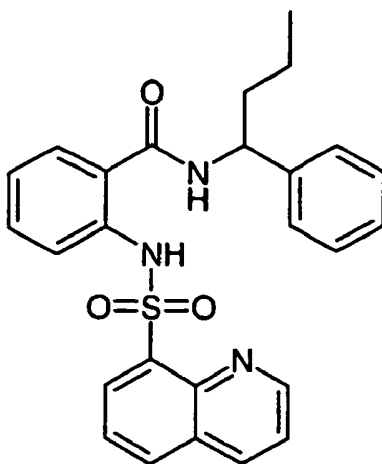
MS (ES) : 444 (M+H)⁺

Exemplo 30: N-[2-(4-Fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etil]-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzamida



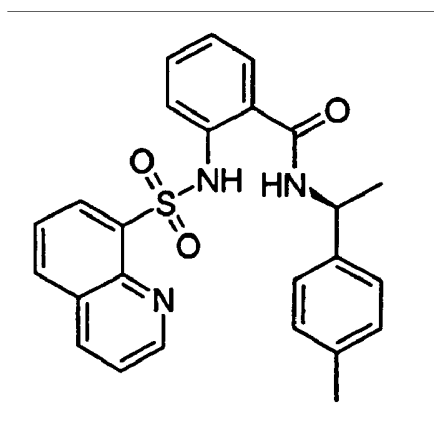
MS (ES) : 478 (M+H)⁺

Exemplo 31: N-(1-Fenil-butil)-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzamida



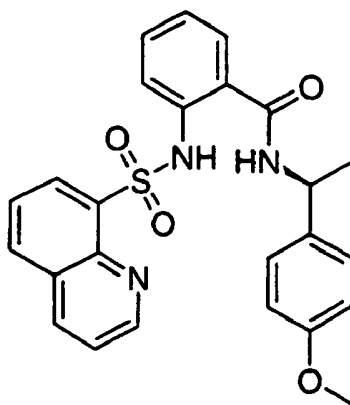
MS (ES) : 460 (M+H)⁺

Exemplo 32: (S)-2-(Quinolino-8-sulfonilamino)-N-(1-p-tolil-etil)-benzamida



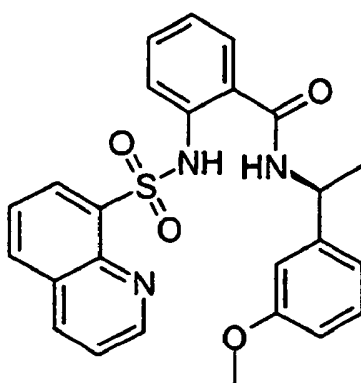
MS (ES) : 446 (M+H)⁺

Exemplo 33 (S)- N-[1-(4-Metoxi-fenil)-etil]-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzamida



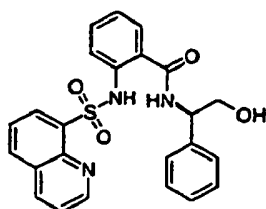
MS (ES) : 462 (M+H)⁺

Exemplo 34: (S)-N-[1-(3-Metoxi-fenil)-etil]-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzamida



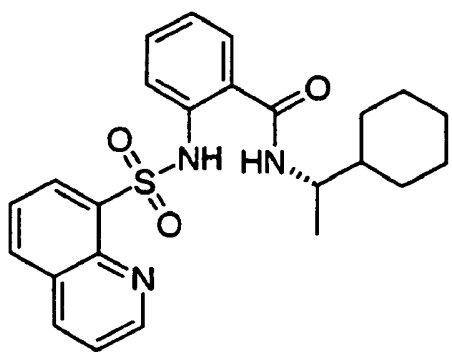
MS (ES) : 462 (M+H)⁺

Exemplo 35: (R)-N-(2-Hidroxi-1-fenil-etil)-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzamida



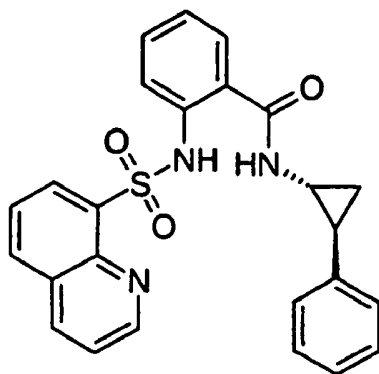
MS (ES) : 448 (M+H)⁺

Exemplo 36: (S)-N-(1-Ciclo-hexil-etil)-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzamida



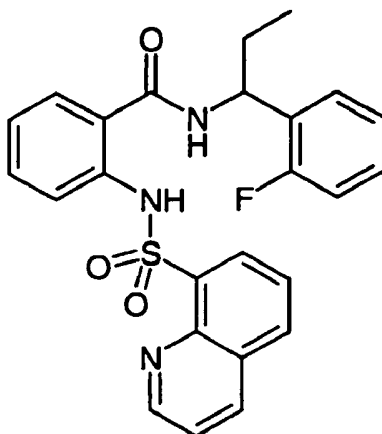
MS (ES) : 438 (M+H)⁺

Exemplo 37: N-(2-Fenil-ciclopropil)-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzamida



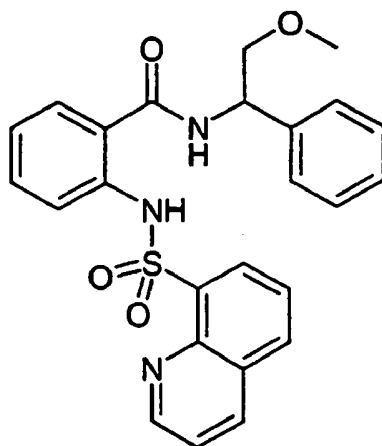
MS (ES) : 444 (M+H)⁺

Exemplo 38: N-[1-(2-Fluoro-fenil)-propil]-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzamida



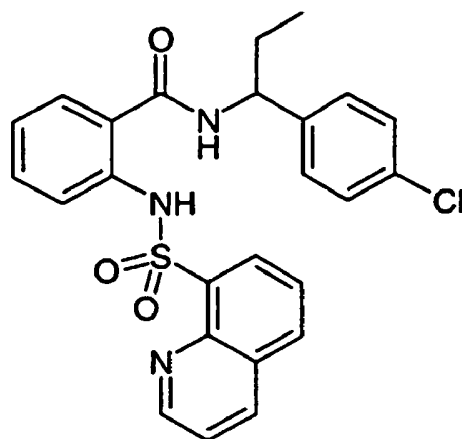
MS (ES) : 464 (M+H)⁺

Exemplo 39: N-(2-Metoxi-1-fenil-etil)-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzamida



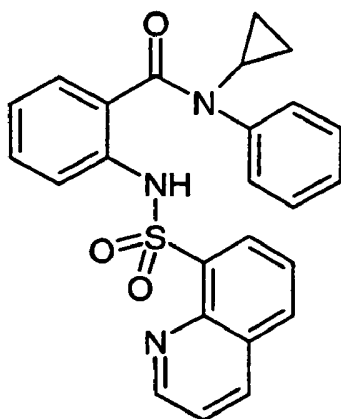
MS (ES) : 462 (M+H)⁺

Exemplo 40: N-[1-(4-cloro-fenil)-propil]-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzamida



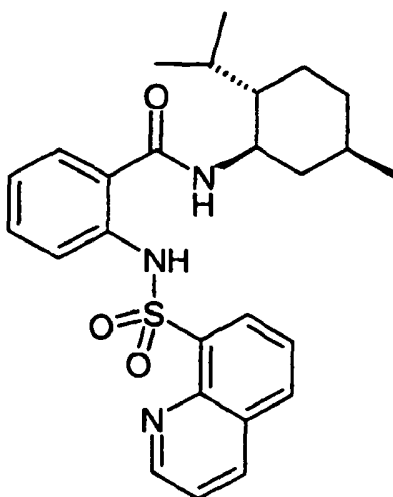
MS (ES) : 480 (M+H)⁺

Exemplo 41: N-Ciclopropil-N-fenil-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzamida



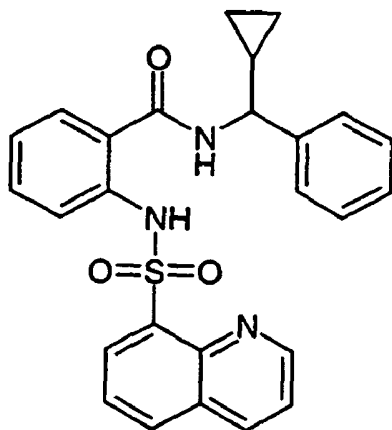
MS (ES) : 444 (M+H)⁺

Exemplo 42: N-(2-Isopropil-5-metil-ciclo-hexil)-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzamida



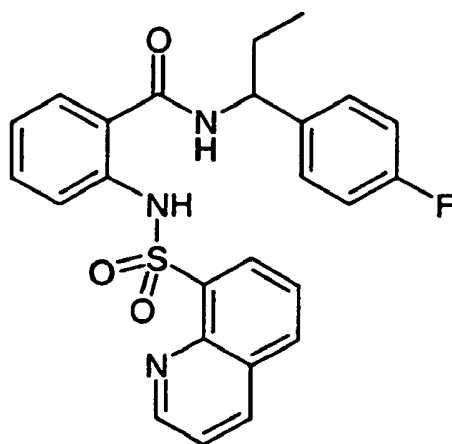
MS (ES) : 466 (M+H)⁺

Exemplo 43: N-(Ciclopropil-fenil-metil)-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzamida



MS (ES) : 458 (M+H)⁺

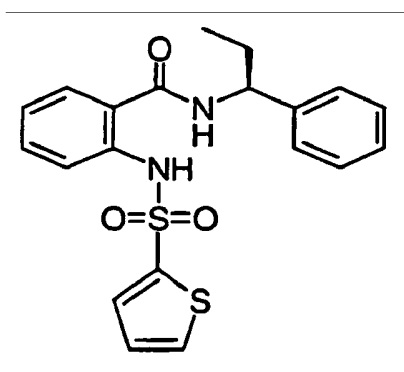
Exemplo 44: N-[1-(4-Fluoro-fenil)-propil]-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzamida



MS (ES) : 464 (M+H)⁺

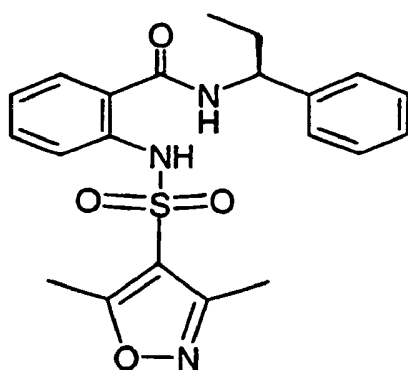
Prepararam-se os compostos em título dos exemplos 45 - 51 a partir de (S)-2-amino-N-(1-phenilpropil)-benzamida (precursor 4b) segundo a instrução geral 7:

Exemplo 45: (S)-N-(1-Fenil-propil)-2-(tiofeno-2-sulfonilamino)-benzamida



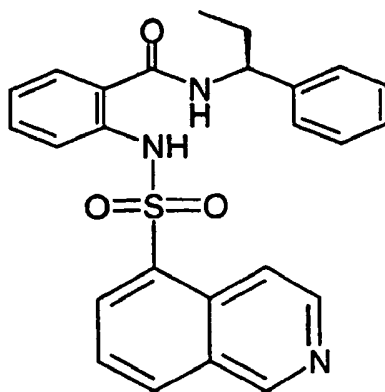
MS (ES) : 401 (M+H)⁺

Exemplo 46: 2-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-sulfonilamino)-N-(1-phenil-propil)-benzamida



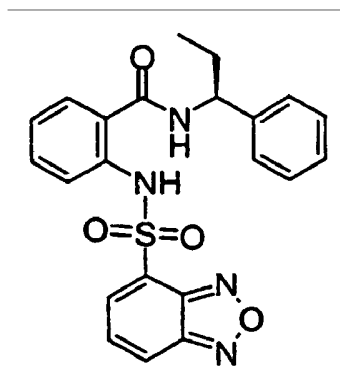
MS (ES) : 414 (M+H)⁺

Exemplo 47: (S)-2-(Isoquinolino-5-sulfonilamino)-N-(1-fenil-propil)-benzamida



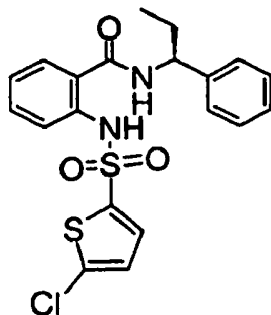
MS (ES) : 446 (M+H)⁺

Exemplo 48: 2-(Benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonilamino)-N-(1-fenil-propil)-benzamida



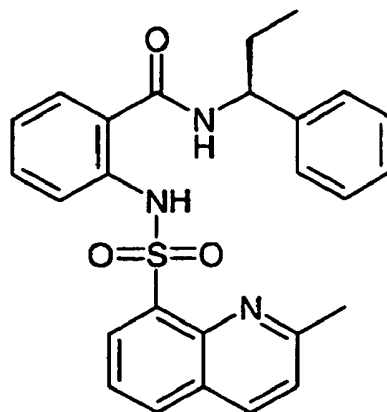
MS (ES) : 437 (M+H)⁺

Exemplo 49: 2-(5-Cloro-tiofeno-2-sulfonilamino)-N-(1-fenil-propil)-benzamida



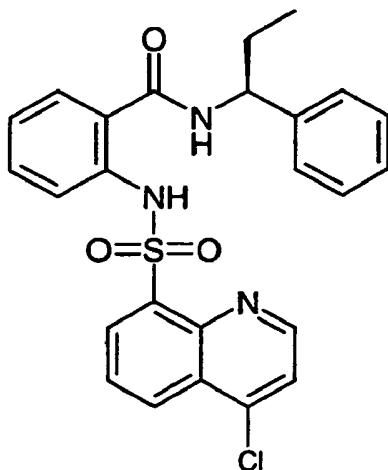
MS (ES) : 435 (M+H)⁺

Exemplo 50: 2-(2-Metil-quinolino-8-sulfonilamino)-N-(1-fenil-propil)-benzamida



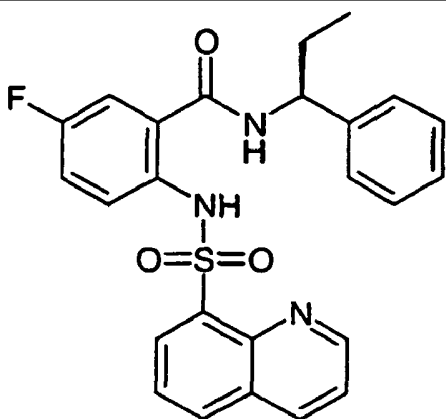
MS (ES) : 460 (M+H)⁺

Exemplo 51: (S)-2-(4-Cloro-quinolino-8-sulfonilamino)-N-(1-fenil-propil)-benzamida



MS (ES) : 480 (M+H)⁺

Exemplo 52: (S)-5-Fluoro-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-N-(1-fenil-propil)-benzamida



a) Ácido 5-fluoro-2-(quinolino-8-sulfonilamino)benzóico

Agitou-se uma mistura reaccional de 10,0 g (64 mmole) de ácido 5-fluoro-2-amino-benzóico, 16,3 g (193 mmole) de hidrogenocarbonato de sódio e 16,3 g de cloreto de

8-quinolinossulfonilo em 325 mL de água e 325 mL de éster acético, durante a noite à RT. Separou-se a fase aquosa e extraiu-se 1 vez com 50 mL de éster acético. Subsequentemente acidificou-se a fase aquosa com ácido clorídrico concentrado e agitou-se 2 h. Filtrou-se o precipitado formado por sucção, secou-se no vácuo e obtiveram-se 19,5 g de ácido 5-fluoro-2-(quinolino-8-sulfonilamino)benzóico.

b) 5-Fluoro-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-N-(1-fenilpropil)-benzamida

Obtiveram-se 5,7 g do composto em título a partir de 5,5 g (15,9 mmole) de ácido 5-fluoro-2-(quinolino-8-sulfonilamino)benzóico e 2,3 g (16,7 mmole) de (S)-fenilpropilamina de acordo com a instrução geral 6.

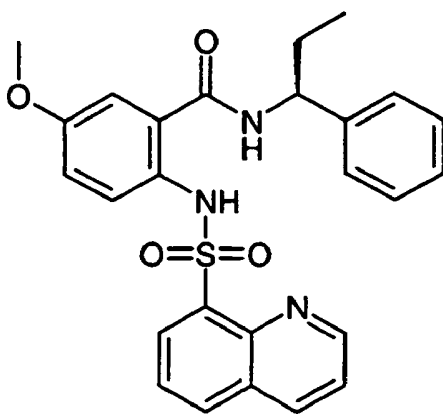
Fp.: 163 °C; MS (ES) : 464 (M+H)⁺

(S)-5-Fluoro-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-N-(1-fenilpropil)-benzamida-sal de sódio

A uma solução de 5 g do composto do exemplo 52 em 120 mL de éster acético juntaram-se 2 mL de uma solução a 30 por cento de solução de etanolato de sódio. Filtrou-se o sal de sódio formado por sucção e recristalizou-se a partir de 25 mL de etanol e obtiveram-se 3,3 g do composto em título.

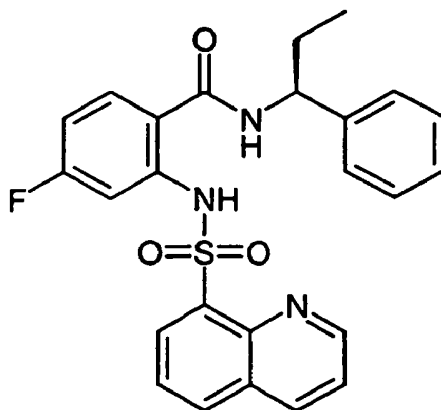
Prepararam-se os compostos em título dos exemplos 53 - 58 a partir dos precursores 1 correspondentes e (S)-fenilpropilamina de acordo com a instrução geral 6:

Exemplo 53: (S)-5-Metoxi-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-N-(1-fenil-propil)-benzamida



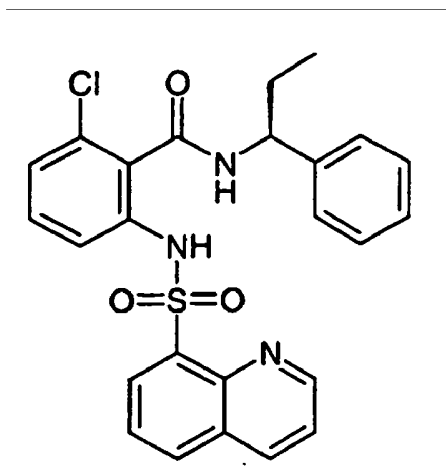
MS (ES) : 476 (M+H)⁺

Exemplo 54: (S)-4-Fluoro-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-N-(1-fenil-propil)-benzamida



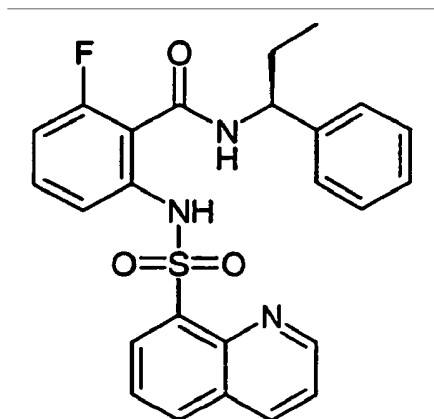
MS (ES) : 464 (M+H)⁺

Exemplo 55: (S)-6-Cloro-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-N-(1-fenil-propil)-benzamida



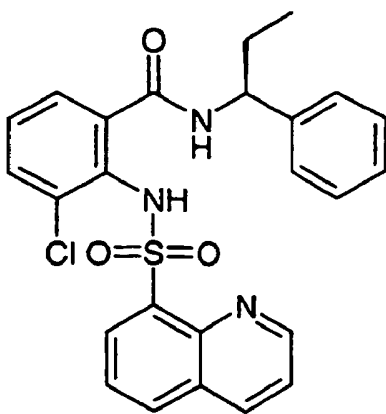
MS (ES) : 480 (M+H)⁺

Exemplo 56: (S)-6-Fluoro-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-N-(1-fenil-propil)-benzamida



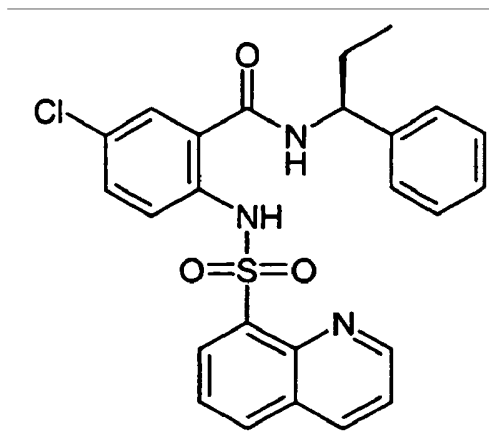
MS (ES) : 464 (M+H)⁺

Exemplo 57: (S)-3-Cloro-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-N-(1-fenil-propil)-benzamida



MS (ES) : 480 (M+H)⁺

Exemplo 58: (S)-5-Cloro-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-N-(1-fenil-propil)-benzamida

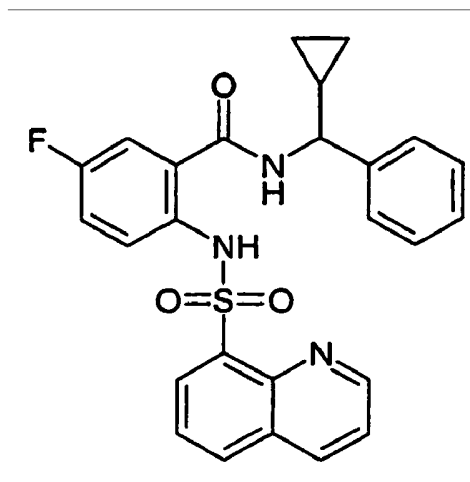


MS (ES) : 480 (M+H)⁺

Prepararam-se os compostos em título dos exemplos 59 - 60 a partir dos precursores 1 correspondentes e

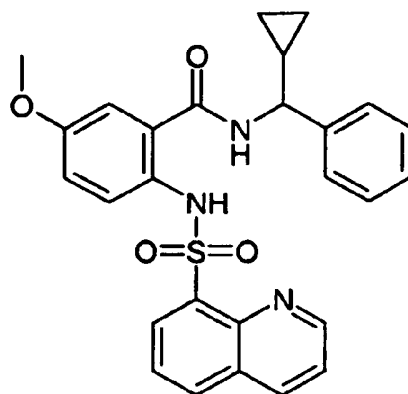
a-ciclopropilbenzilamina (precursor 3o) de acordo com a instrução geral 6:

Exemplo 59: N-(Ciclopropil-fenil-metil)-5-fluoro-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzamida



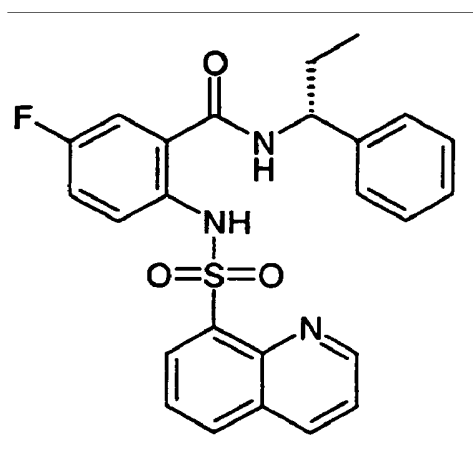
MS (ES) : 476 (M+H)⁺

Exemplo 60: N-(Ciclopropil-fenil-metil)-5-metoxi-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzamida



MS (ES) : 488 (M+H)⁺

Exemplo 61: (R)-5-Fluoro-2-(quinolino-8-sulfonilamino)- N-(1-fenil-propil)-benzamida

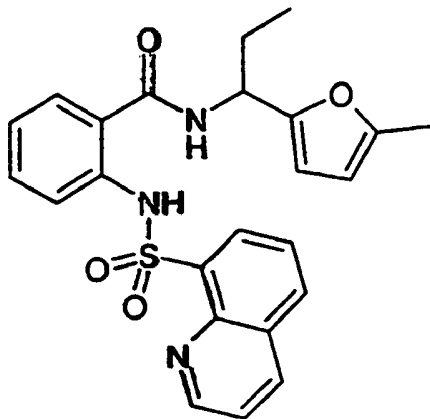


Obteve-se o composto em título analogamente ao exemplo 52 a partir de (R)-fenilpropilamina.

MS (ES) : 464 (M+H)⁺

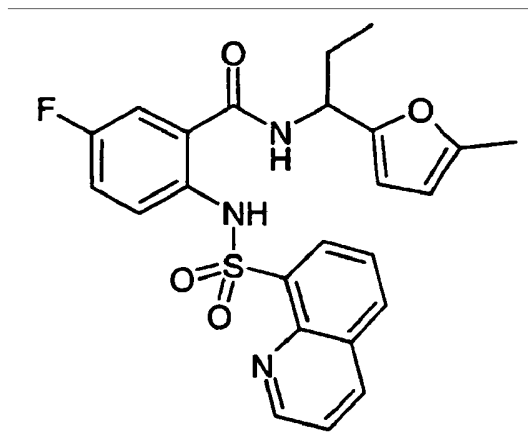
Prepararam-se os compostos em título dos exemplos 62 - 63 a partir dos precursores 1 correspondentes e 1-(5-metil-furan-2-il)-propilamina (precursor 3r) de acordo com a instrução geral 5:

Exemplo 62: N-[1-(5-Metil-furan-2-il)-propil]-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzamida



MS (ES) : 450 (M+H)⁺

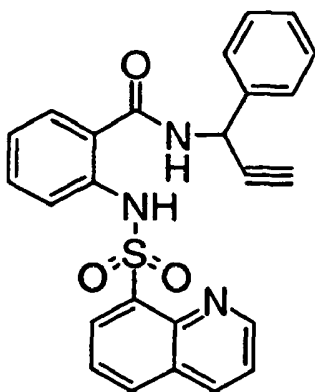
Exemplo 63: 5-Fluoro-N-[1-(5-metil-furan-2-il)-propil]-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzamida



MS (ES) : 468 (M+H)⁺

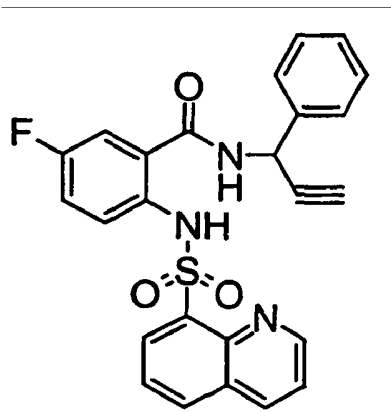
Prepararam-se os compostos em título dos exemplos 64 - 66 a partir dos precursores 1 correspondentes e 1-fenil-prop-2-inilamina (precursor 3s) de acordo com a instrução geral 5:

Exemplo 64: N-(1-Fenil-prop-2-inil)-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzamida



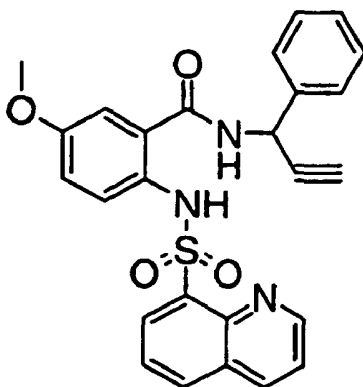
MS (ES) : 442 (M+H)⁺

Exemplo 65: 5-Fluoro-N-(1-fenil-prop-2-inil)-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzamida



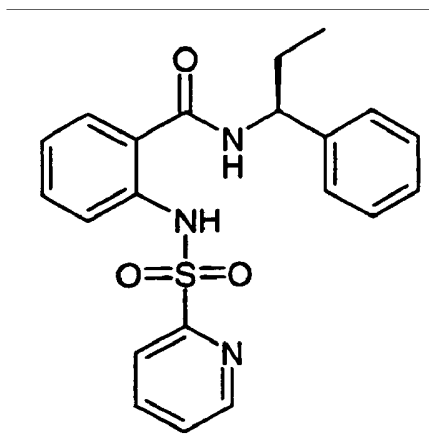
MS (ES) : 460 (M+H)⁺

Exemplo 66: 5-Metoxi-N-(1-fenil-prop-2-inil)-2-(quinolino-8-sulfonilamino)-benzamida



MS (ES) : 472 (M+H)⁺

Exemplo 67: N-(1-Fenil-propil)-2-(piridino-2-sulfonilamino)-benzamida



a) Cloreto de ácido piridino-2-sulfônico (analogamente a J. Org. Chem. 54, 2, 1989, 389-393). Dissolvem-se 60,4 mmole de 2-mercaptopiridina em 100 mL de ácido clorídrico (20%) e arrefece-se até aos 2 - 5 °C. Subsequentemente conduz-se gás de cloro 30 min. através da solução, de modo a que a temperatura não exceda os 5 °C. Juntam-se depois 50 mL adicionais de água.

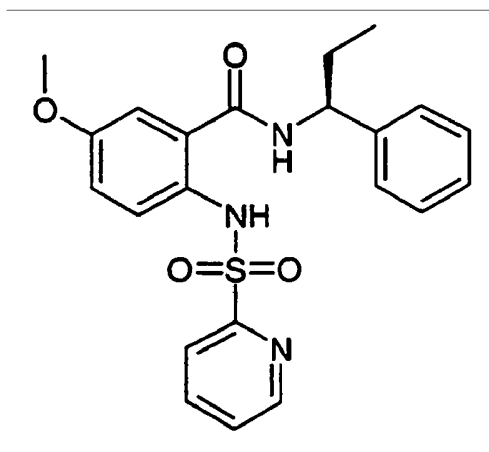
Extrai-se a fase aquosa com éter (3 x 100 mL), lava-se com solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio, seca-se (Na₂SO₄) e concentra-se.

Rendimento: 4,52 g (42%).

b) De acordo com a instrução geral 7 obtiveram-se 11 mg de N-(1-fenil-propil)-2-(piridino-2-sulfonilamino)-benzamida como substância sólida branca a partir 100 mg de (S)-2-amino-N-(1-fenilpropil)-benzamida e 70 mg de cloreto de ácido piridino-2-sulfônico.

MS (ES): 396 (M+H)⁺

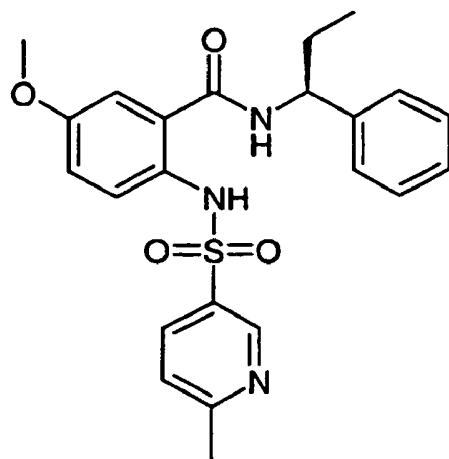
Exemplo 68: 5-Metoxi-N-(1-fenil-propil)-2-(piridino-2-sulfonilamino)-benzamida



De acordo com a instrução geral 7 obtiveram-se 30 mg do composto em título como substância sólida branca a partir de 100 mg de (S)-2-amino-5-metoxi-N-(1-fenil-propil)-benzamida e 62 mg de cloreto de ácido piridino-2-sulfônico.

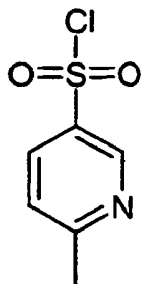
MS (ES) : 426 (M+H)⁺

Exemplo 69: 5-Metoxi-2-(6-metil-piridino-3-sulfonilamino)-N-(1-fenil-propil)-benzamida



a) Ácido 6-metil-piridino-3-sulfônico (analogamente a J. Amer. Chem. Soc. 65, 1943, 2233-2236). A 0,408 mole de oleum (trióxido de enxofre livre a 20%) juntam-se, gota a gota, durante 10 min., sob arrefecimento com gelo, 0,1 mole de 2-picolina. Subsequentemente adiciona-se 0,843 mmole de sulfato de mercúrio e agita-se 24 h a 230 °C. Separa-se depois o ácido sulfúrico por destilação sob vácuo. O produto precipita sob adição de 200 mL de acetonitrilo. Filtra-se por sucção, lava-se posteriormente com algum acetonitrilo e seca-se a 100 °C. Rendimento: 8,16 g (48%).

b) Cloreto de ácido 6-metil-piridino-3-sulfônico (analogamente a J. Org. Chem. 54, 2, 1989, 389-393).

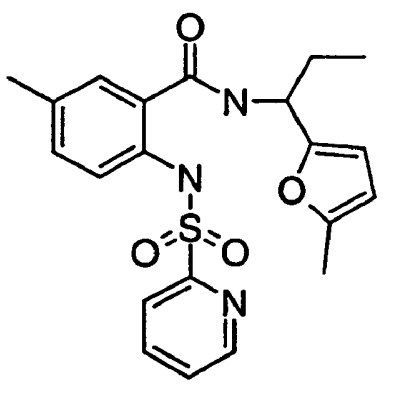


Suspende-se a mistura de 47,1 mmole de ácido 6-metil-piridino-3-sulfônico e 56,5 mmole de pentacloreto de fósforo em 80 mL de oxicloreto de fósforo e agita-se 24 h a 120 °C. Concentra-se a solução sob vácuo e adiciona-se cuidadosamente sob arrefecimento a água. Extrai-se depois a fase aquosa com éter (3 x 100 mL), seca-se (Na₂SO₄) e concentra-se. Rendimento: 0,6 g (7%).

c) De acordo com a instrução geral 7, obtiveram-se 67 mg de 5-metoxi-2-(6-metil-piridino-3-sulfonilamino)-N-(1-fenil-propil)-benzamida como substância sólida branca, a partir de 445 mg de (S)-2-amino-5-metoxi-N-(1-fenil-propil)-benzamida e 300 mg de cloreto de ácido 6-metil-piridino-3-sulfônico.

MS (ES) : 440 (M+H)⁺

Exemplo 70: 5-Metil-N-[1-(5-metilfuran-2-il)-propil]-2-(piridino-2-sulfonilamino)-benzamida



a) 5-Metil-N-[1-(5-metilfuran-2-il)-propil]-2-nitrobenzamida

Levaram-se 2 g (10 mmole) de cloreto de ácido 2-nitro-5-metilbenzóico e 1,39 g (10 mmole) de 1-(5-metil-furan-2-il)-propilamina (= precursor 3r), em conjunto com 1,3 mL de DIPEA em 20 mL de diclorometano a reagir, 18 h à temperatura ambiente. Diluiu-se a mistura com diclorometano, lavou-se, secou-se sobre Na_2SO_4 e purificou-se cromatograficamente em sílica gel. Obtiveram-se 1,14 g (3,8 mmole) de uma substância sólida amarelo-claro.

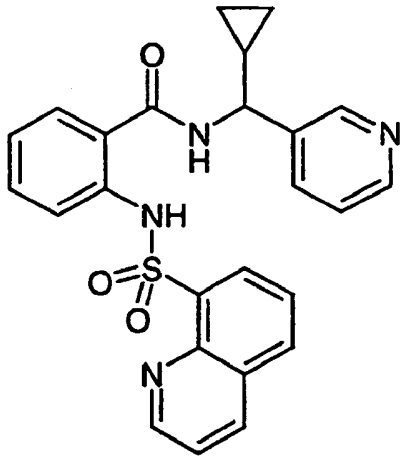
b) 2-Amino-5-metil-N-[1-(5-metilfuran-2-il)-propil]-benzamida

Dissolveram-se 1,14 g (3,8 mmole) de 5-metil-N-[1-(5-metilfuran-2-il)-propil]-2-nitro-benzamida (ver a) em 20 mL de metanol, hidrogenou-se com 1 g de paládio sobre carvão (10%), à temperatura ambiente, sob pressão normal. Após filtração e concentração, obtiveram-se 0,9 g (3,3 mmole) de substância sólida.

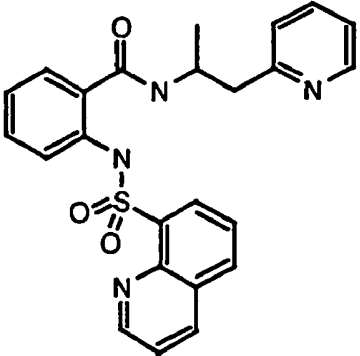
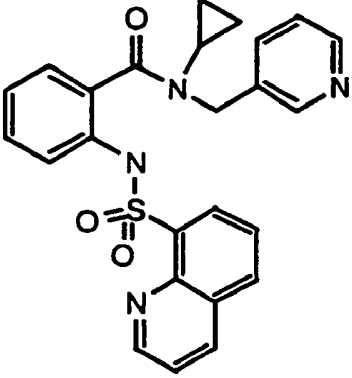
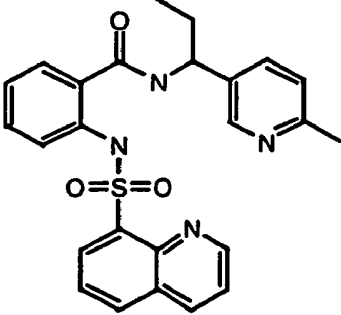
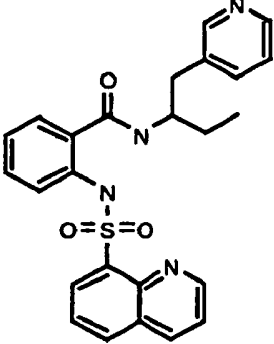
c) 5-Metil-N-[1-(5-metilfuran-2-il)-propil]-2-(piridino-2-sulfonilamino)-benzamida

Dissolveram-se 100 mg (0,37 mmole) de 2-amino-5-metil-N-[1-(5-metilfuran-2-il)-propil]-benzamida (ver b) e 117 mg (0,66 mmole) de cloridrato de cloreto de 2-piridinossulfonilo em 1 mL de piridina e levou-se a reagir 18 h à temperatura ambiente. Concentrou-se a mistura reaccional e isolou-se o composto do exemplo 70 (61 mg, 0,12 mmole) por HPLC preparativa, como trifluoroacetato após liofilização.

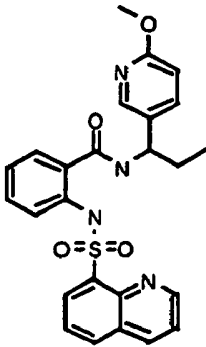
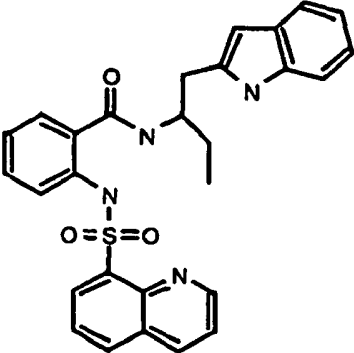
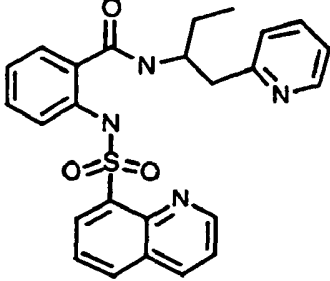
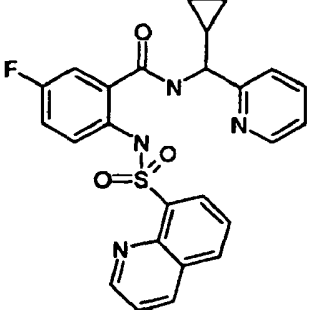
Analogamente aos exemplos descritos anteriormente obtiveram-se também os seguintes compostos:

Exemplo	Estrutura	Massa (ES)
71		459 (M+1)

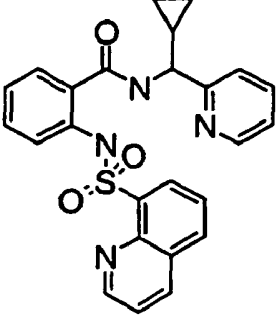
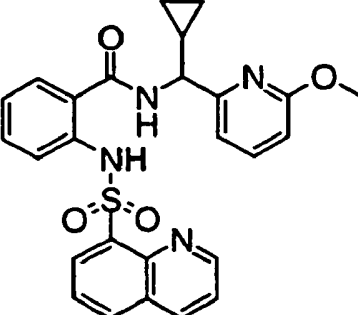
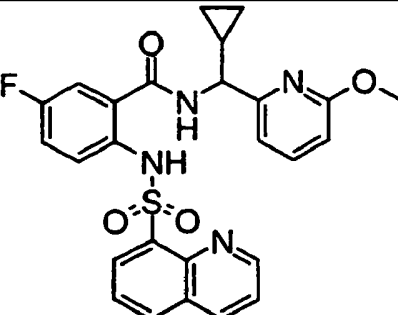
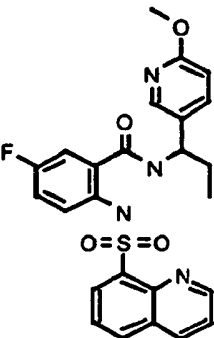
(continuação)

72		447 (M+1)
73		459 (M+1)
74		461 (M+1)
75		461 (M+1)

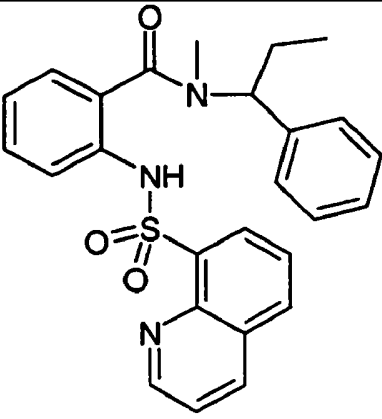
(continuação)

76		477 (M+1)
77		499 (M+1)
78		461 (M+1)
79		477 (M+1)

(continuação)

80	 <chem>O=C(N(C1CC1)c2ccncc2)Nc3ccccc3S(=O)(=O)c4ccc5cnccc45</chem>	459 (M+1)
81	 <chem>O=C(N(C1CC1)c2ccc(OC)cn2)Nc3ccccc3S(=O)(=O)c4ccc5cnccc45</chem>	489 (M+1)
82	 <chem>O=C(N(C1CC1)c2ccc(F)cc2)Nc3ccccc3S(=O)(=O)c4ccc5cnccc45</chem>	507 (M+1)
83	 <chem>O=C(N(C1CC1)c2ccc(F)cc2)Nc3ccccc3S(=O)(=O)c4ccc5cnccc45C6=CN(C=C6)OC</chem>	495 (M+1)

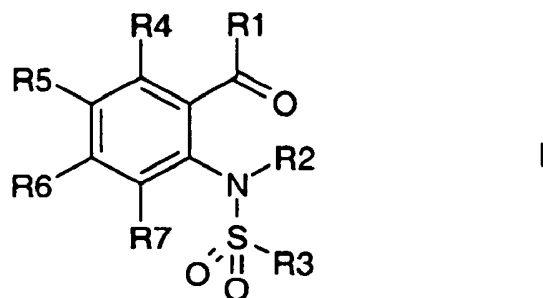
(continuação)

84		460 (M+1)
----	--	-----------

Lisboa, 25 de Janeiro de 2008

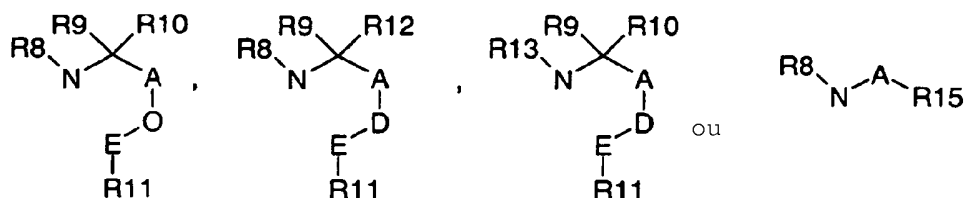
REIVINDICAÇÕES

1. Compostos da fórmula I,



onde significam:

R(1)



A $-C_nH_{2n}-$;

n = 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

D uma ligação ou $-O-$;

E $-C_mH_{2m}-$;

m = 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

R(8) hidrogénio, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C ou $C_pH_{2p}-R(14)$;

p 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

R(14) fenilo, naftilo ou heteroarilo,

em que fenilo, naftilo e heteroarilo não estão substituídos ou estão-no com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, alcoxilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(9) hidrogénio ou alquilo com 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de C;

R(10) hidrogénio, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, fenilo, naftilo ou heteroarilo, em que fenilo, naftilo e heteroarilo não estão substituídos ou estão-no com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, alcoxilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(11) cicloalquilo com 3, 4, 5 ou 6 átomos de C, fenilo, naftilo, tienilo, furilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo ou cinolinilo, em que fenilo, naftilo, tienilo, furilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo ou cinolinilo não estão substituídos ou estão-no com

1, 2 ou 3 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COMe, NH₂, OH, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, alcoxilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(12) alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, alcinilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, cicloalquilo com 3, 4, 5 ou 6 átomos de C, fenilo, naftilo ou heteroarilo,

em que fenilo, naftilo e heteroarilo não estão substituídos ou estão-no com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, alcoxilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(13) C_pH_{2p}-R(14);

p 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

R(15) cicloalquilo com 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de C;

R(2) hidrogénio ou alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C;

R(3) heteroarilo,

em que heteroarilo não está substituído ou o está com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos

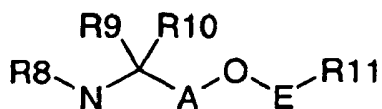
de C, alcoxilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(4), R(5), R(6) e R(7) independentemente uns dos outros hidrogénio, F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, alcoxilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

bem como os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

2. Compostos da fórmula I de acordo com a reivindicação 1, onde significam:

R(1)



A -C_nH_{2n}-;

n 0, 1, 2 ou 3;

E -C_mH_{2m}-;

m 0, 1, 2 ou 3;

R(8) hidrogénio, alquilo com 1, 2 ou 3 átomos de C ou C_pH_{2p}-R(14);

p 0, 1, 2, ou 3;

R(14) fenilo, naftilo ou heteroarilo, em que fenilo, naftilo e heteroarilo não estão substituídos ou estão-no com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, alcoxilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(9) hidrogénio ou alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C;

R(10) hidrogénio, alquilo com 1, 2 ou 3 átomos de C, fenilo, naftilo ou heteroarilo, em que fenilo, naftilo e heteroarilo não estão substituídos ou estão-no com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, alcoxilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(11) fenilo, naftilo, tienilo, furilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo ou cinolinilo, em que fenilo, naftilo, tienilo, furilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo ou cinolinilo não estão substituídos ou estão-no com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados do grupo

consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, NH₂, OH, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, alcoxilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(2) hidrogénio ou alquilo com 1, 2 ou 3 átomos de C;

R(3) heteroarilo,

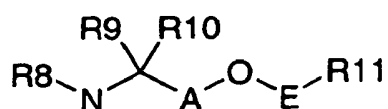
em que heteroarilo não está substituído ou o está com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, alcoxilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(4), R(5), R(6) e R(7) independentemente uns dos outros hidrogénio, F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, OH, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

bem como os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

3. Compostos da fórmula I de acordo com as reivindicações 1 ou 2, onde significam:

R(1)



A -C_nH_{2n}-;

n 0 ou 1;

E $-C_mH_{2m}-$;

m 0 ou 1;

R(8) hidrogénio, alquilo com 1, 2 ou 3 átomos de C ou $C_pH_{2p}-R(14)$;

p 0 ou 1;

R(14) fenilo, naftilo ou heteroarilo, em que fenilo, naftilo e heteroarilo não estão substituídos ou estão-no com 1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, COMe, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(9) hidrogénio, metilo ou etilo;

R(10) hidrogénio, alquilo com 1, 2 ou 3 átomos de C, fenilo, naftilo ou heteroarilo, em que fenilo, naftilo e heteroarilo não estão substituídos ou estão-no com 1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, COMe, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(11) fenilo, naftilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo ou cinolinilo, em que fenilo, naftilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo ou cinolinilo não estão substituídos ou estão-no com 1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(2) hidrogénio, metilo ou etilo;

R(3) heteroarilo,

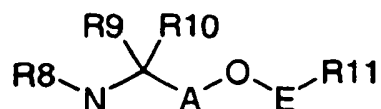
em que heteroarilo não está substituído ou o está com 1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(4), R(5), R(6) e R(7) independentemente uns dos outros hidrogénio, F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, OH, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

bem como os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

4. Compostos 1 de acordo com as reivindicações 1 até 3, onde significam

R(1)



A $-C_nH_{2n}-$;

n 0 ou 1;

E $-C_mH_{2m}-$;

m 0 ou 1;

R(8) hidrogénio, alquilo com 1, 2 ou 3 átomos de C ou $C_pH_{2p}-R(14)$;

p 0 ou 1;

R(14) fenilo, naftilo ou heteroarilo, em que fenilo, naftilo e heteroarilo não estão substituídos ou estão-no com 1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, COMe, metilo, metoxilo, dimetilamino, sulfamoílo ou metilsulfonilo;

R(9) hidrogénio, metilo ou etilo;

R(10) hidrogénio, alquilo com 1, 2 ou 3 átomos de C, fenilo, naftilo ou heteroarilo, em que fenilo, naftilo e heteroarilo não estão substituídos ou estão-no com 1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, metilo, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo ou metilsulfonilo;

R(11) fenilo, naftilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo ou cinolinilo, em que fenilo, naftilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo ou cinolinilo não estão substituídos ou estão-no com 1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, metilo, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo ou metilsulfonilo;

R(2) hidrogénio;

R(3) heteroarilo,

em que heteroarilo não está substituído ou o está com 1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, metilo, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo ou metilsulfonilo;

R(4) hidrogénio, F; Cl, CF₃, metilo ou metoxilo;

R(5) hidrogénio, F, Cl, CF₃, metilo, metoxilo, COMe, OCF₃, CN ou OH;

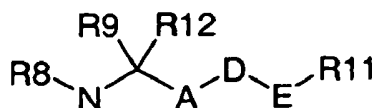
R(6) hidrogénio, F, Cl, CF₃, metilo ou metoxilo;

R(7) hidrogénio, F, Cl, CF₃, metilo, etilo, metoxilo ou OH;

bem como os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

5. Compostos da fórmula I de acordo com a reivindicação 1, onde significam:

R(1)



A -C_nH_{2n}-;

n 0, 1, 2 ou 3;

D uma ligação ou -O-;

E -C_mH_{2m}-;

m 0, 1, 2 ou 3;

R(8) hidrogénio, alquilo com 1, 2 ou 3 átomos de C ou C_pH_{2p}-R(14)

p 0, 1, 2, ou 3;

R(14) fenilo, naftilo ou heteroarilo, em que fenilo, naftilo e heteroarilo não estão substituídos ou estão-no com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados do grupo

consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, alcoxilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(9) hidrogénio ou alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C;

R(11) fenilo, naftilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo ou cinolinilo

em que fenilo, naftilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo ou cinolinilo não estão substituídos ou estão-no com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, NH₂, OH, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, alcoxilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(12) alquilo com 1, 2 ou 3 átomos de C, alcinilo com 1, 2 ou 3 átomos de C, cicloalquilo com 3, 4, 5 ou 6 átomos de C, fenilo, naftilo ou heteroarilo,

em que fenilo, naftilo e heteroarilo não estão substituídos ou estão-no com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, alcoxilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C,

dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(2) hidrogénio ou alquilo com 1, 2 ou 3 átomos de C;

R(3) heteroarilo,

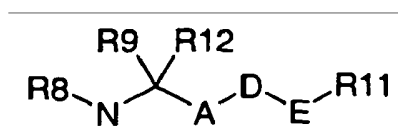
em que heteroarilo não está substituído ou o está com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, alcoxilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(4), R(5), R(6) e R(7) independentemente uns dos outros hidrogénio, F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, OH, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

e os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

6. Compostos I de acordo com as reivindicações 1 e/ou 5, onde significam:

R(1)



A C_nH_{2n}-;

n 0 ou 1;

D uma ligação ou -O-;

E $-C_mH_{2m}-$;

m 0 ou 1;

R(8) hidrogénio, alquilo com 1, 2 ou 3 átomos de C ou $C_pH_{2p}-R(14)$

p 0 ou 1;

R(14) fenilo, naftilo ou heteroarilo, em que fenilo, naftilo e heteroarilo não estão substituídos ou estão-no com 1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, COMe, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(9) hidrogénio. metilo ou etilo;

R(11) fenilo, naftilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo ou cinolinilo, em que fenilo, naftilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo ou cinolinilo não estão substituídos ou estão-no com 1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, COMe, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, metoxilo, etoxilo,

dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(12) alquilo com 1, 2 ou 3 átomos de C, etinilo, ciclopropilo, fenilo, naftilo ou heteroarilo, em que fenilo, naftilo e heteroarilo não estão substituídos ou estão-no com 1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(2) hidrogénio, metilo ou etilo;

R(3) heteroarilo,

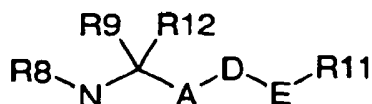
em que heteroarilo não está substituído ou o está com 1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(4), R(5), R(6) e R(7) independentemente uns dos outros hidrogénio, F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, OH, alquilo mit 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

e os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

7. Compostos da fórmula I de acordo com as reivindicações 1, 5 e/ou 6, onde significam:

R(1)



A $-C_nH_{2n}-$;

n 0 ou 1;

D uma ligação ou $-O-$;

E $-C_mH_{2m}-$;

m 0 ou 1;

R(8) hidrogénio, alquilo com 1, 2 ou 3 átomos de C ou $C_pH_{2p}-R(14)$;

p 0 ou 1;

R(14) fenilo, naftilo ou heteroarilo, em que fenilo, naftilo e heteroarilo não estão substituídos ou estão-no com 1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, COMe, metilo, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(9) hidrogénio, etilo ou metilo;

R(11) fenilo, naftilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo ou cinolinilo, em que fenilo, naftilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo ou cinolinilo não estão substituídos ou estão-no com 1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo e metilsulfonilo;

R(12) alquilo com 1, 2 ou 3 átomos de C, etinilo, ciclopropilo, fenilo, naftilo ou heteroarilo, em que fenilo, naftilo e heteroarilo não estão substituídos ou estão-no com 1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(2) hidrogénio;

R(3) heteroarilo,

em que heteroarilo não está substituído ou o está com 1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, metilo, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo e metilsulfonilo;

R(4) hidrogénio, F, Cl, CF₃, metilo ou metoxilo;

R(5) hidrogénio, F, Cl, CF₃, metilo, metoxilo, COMe, OCF₃, CN ou OH;

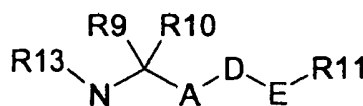
R(6) hidrogénio, F, Cl, CF₃, metilo ou metoxilo;

R(7) hidrogénio, F, Cl, CF₃, metilo, metoxilo ou OH;

e os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

8. Compostos da fórmula I de acordo com a reivindicação 1, onde significam:

R(1)



onde significam:

A $-C_nH_{2n}-$

n = 0, 1, 2 ou 3;

D uma ligação ou $-O-$;

E $-C_mH_{2m}-$

m 0, 1, 2 ou 3;

R(9) hidrogénio ou alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C;

R(10) hidrogénio, alquilo com 1, 2 ou 3 átomos de C, fenilo, naftilo ou heteroarilo

em que fenilo, naftilo e heteroarilo não estão substituídos ou estão-no com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, COOMe, $CONH_2$, COMe, NH_2 , OH, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, alcoxilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C,

dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(11) fenilo, naftilo, tienilo, furanilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo ou cinolinilo,

em que fenilo, naftilo, tienilo, furanilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo ou cinolinilo não estão substituídos ou estão-no com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, NH₂, OH, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, alcoxilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(13) C_pH_{2p}-R(14);

p 0, 1, 2 ou 3;

R(14) fenilo, naftilo ou heteroarilo, em que fenilo, naftilo e heteroarilo não estão substituídos ou estão-no com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, alcoxilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(2) hidrogénio ou alquilo com 1, 2 ou 3 átomos de C;

R(3) heteroarilo,

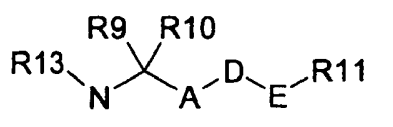
em que heteroarilo não está substituído ou o está com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, alcóxilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(4), R(5), R(6) e R(7) independentemente uns dos outros hidrogénio, F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, OH, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, metóxilo, etóxilo, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

bem como os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

9. Compostos da fórmula I de acordo com as reivindicações 1 e/ou 8, onde significam:

R(1)



A -C_nH_{2n}-;

n 0 ou 1;

D uma ligação ou -O-;

E -C_mH_{2m}-

m 0 ou 1;

R(9) hidrogénio, metilo ou etilo;

R(10) hidrogénio, alquilo com 1, 2 ou 3 átomos de C, fenilo, naftilo ou heteroarilo,

em que fenilo, naftilo e heteroarilo não estão substituídos ou estão-no com 1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, NH₂, OH, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(11) fenilo, naftilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo ou cinolinilo,

em que fenilo, naftilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo ou cinolinilo não estão substituídos ou estão-no com 1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(13) C_pH_{2p}-R(14);

p 0 ou 1;

R(14) fenilo, naftilo ou heteroarilo,

em que fenilo, naftilo e heteroarilo não estão substituídos ou estão-no com 1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF₃,

OCF₃, CN, COMe, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(2) hidrogénio, metilo ou etilo;

R(3) heteroarilo,

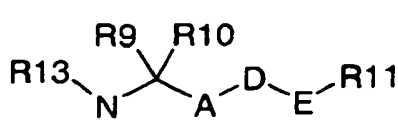
em que heteroarilo não está substituído ou o está com 1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(4), R(5), R(6) e R(7) independentemente uns dos outros hidrogénio, F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, OH, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

bem como os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

10. Compostos da fórmula de acordo com as reivindicações 1, 8 e/ou 9, onde significam

R(1)



A -C_nH_{2n}-;

n 0 ou 1;

D uma ligação ou -O-;

E $-C_mH_{2m}-$

m 0 ou 1;

R(9) hidrogénio, metilo ou etilo;

R(10) hidrogénio, alquilo com 1, 2 ou 3 átomos de C, fenilo, naftilo ou heteroarilo,

em que fenilo, naftilo e heteroarilo não estão substituídos ou estão-no com 1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, COMe, metilo, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(11) fenilo, naftilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo ou cinolinilo,

em que fenilo, naftilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo ou cinolinilo não estão substituídos ou estão-no com 1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, COMe, metilo, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo e metilsulfonilo;

R(13) $C_pH_{2p}-R(14)$;

p 0 ou 1;

R(14) fenilo, naftilo ou heteroarilo,

em que fenilo, naftilo e heteroarilo não estão substituídos ou estão-no com 1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo e metilsulfonilo;

R(2) hidrogénio;

R(3) heteroarilo,

em que heteroarilo não está substituído ou o está com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo e metilsulfonilo;

R(4) hidrogénio, F, Cl, CF₃, metilo ou metoxilo;

R(5) hidrogénio, F, Cl, CF₃, metilo, metoxilo, COMe, OCF₃, CN ou OH;

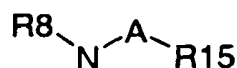
R(6) hidrogénio, F, Cl, CF₃, metilo, metoxilo ou OH

R(7) hidrogénio, F, Cl, CF₃, metilo, etilo, metoxilo ou OH;

bem como os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

11. Compostos da fórmula I de acordo com a reivindicação 1, onde significam:

R(1)



A -C_nH_{2n}-;

n =0, 1, 2 ou 3

R(8) hidrogénio, alquilo com 1, 2 ou 3 átomos de C ou $C_pH_{2p}-R(14)$;

p 0, 1, 2, ou 3;

R(14) fenilo, naftilo ou heteroarilo, em que fenilo, naftilo e heteroarilo não estão substituídos ou estão-no com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, COOMe, $CONH_2$, COMe, NH_2 , OH, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, alcoxilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(2) hidrogénio ou alquilo com 1, 2 ou 3 átomos de C;

R(3) heteroarilo,

em que heteroarilo não está substituído ou o está com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, COOMe, $CONH_2$, COMe, NH_2 , OH, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, alcoxilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

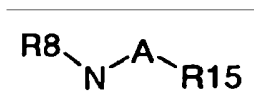
R(4), R(5), R(6) e R(7) independentemente uns dos outros hidrogénio, F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, COMe, OH, alquilo mit 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(15) cicloalquilo com 3, 4, 5, 6 ou 7 átomos de C;

bem como os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

12. Compostos da fórmula I de acordo com as reivindicações 1 e/ou 11, onde significam:

R(1)



A $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-$;
n 0 ou 1;

R(8) hidrogénio, alquilo com 1, 2 ou 3 átomos de C ou $\text{C}_p\text{H}_{2p}-\text{R}(14)$;

p 0 ou 1;

R(14) fenilo, naftilo ou heteroarilo, em que fenilo, naftilo e heteroarilo não estão substituídos ou estão-no com 1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, COMe, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(2) hidrogénio, metilo ou etilo;

R(3) heteroarilo,

em que heteroarilo não está substituído ou o está com 1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, COMe, alquilo com

1, 2, 3 ou 4 átomos de C, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

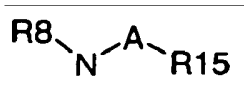
R(4), R(5), R(6) e R(7) independentemente uns dos outros hidrogénio, F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, OH, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo, metilsulfonilo e metilsulfonilamino;

R(15) cicloalquilo com 3, 4, 5, 6 ou 7 átomos de C;

bem como os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

13. Compostos da fórmula I de acordo com as reivindicações 1, 11 e/ou 12, onde significam:

R(1)



A -C_nH_{2n}-;

n 0 ou 1;

R(8) hidrogénio, alquilo com 1, 2 ou 3 átomos de C ou C_pH_{2p}-R(14);

p 0 ou 1;

R(14) fenilo, naftilo ou heteroarilo, em que fenilo, naftilo e heteroarilo não estão substituídos ou estão-no com 1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe,

metilo, metoxilo, etoxilo, dimetilamino,
sulfamoílo e metilsulfonilo;

R(2) hidrogénio;

R(3) heteroarilo,

em que heteroarilo não está substituído ou o está com
1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo
consistindo em F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, metilo,
metoxilo, etoxilo, dimetilamino, sulfamoílo ou
metilsulfonilo;

R(4) hidrogénio, F, Cl, CF₃, metilo ou metoxilo;

R(5) hidrogénio, F, Cl, CF₃, metilo, metoxilo, COMe,
OCF₃; CN ou OH;

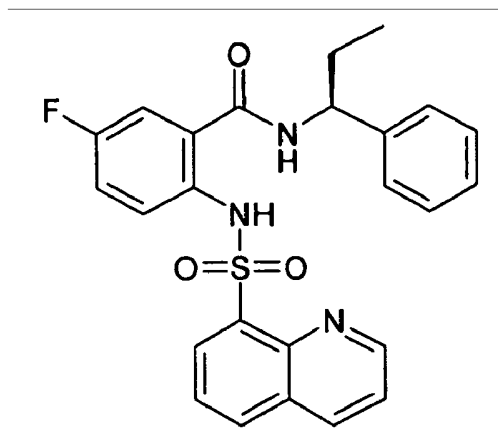
R(6) hidrogénio, F, Cl, CF₃, metilo, metoxilo ou OH;

R(7) hidrogénio, F, Cl, CF₃, metilo, etilo, metoxilo ou
OH;

R(15) cicloalquilo com 3, 4, 5, 6 ou 7 átomos de C;

bem como os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

14. Composto da fórmula I de acordo com uma ou várias das
reivindicações 1, 5, 6 ou 7, que é:



bem como os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

15. Compostos da fórmula I de acordo com uma ou várias das reivindicações 1 até 14 e seus sais fisiologicamente aceitáveis para a aplicação como fármaco.
16. Preparação farmacêutica, contendo uma quantidade eficaz de, pelo menos, um composto da fórmula I de acordo com uma ou várias das reivindicações 1 até 14 e/ou de um sal fisiologicamente aceitável deste como substância activa, em conjunto com veículos e aditivos farmacologicamente aceitáveis e eventualmente ainda uma ou várias outras substâncias activas farmacológicas.
17. Utilização de um composto da fórmula I de acordo com uma ou várias das reivindicações 1 até 14 e/ou de um sal fisiologicamente aceitável deste para a preparação de um medicamento para a terapia ou profilaxia de distúrbios do ritmo cardíaco que podem ser anulados por prolongamento do potencial de acção.

18. Utilização de um composto da fórmula I de acordo com uma ou várias das reivindicações 1 até 14 e/ou de um sal fisiologicamente aceitável deste para a preparação de um medicamento para a terapia ou profilaxia de arritmias de reentrada.
19. Utilização de um composto da fórmula I de acordo com uma ou várias das reivindicações 1 até 14 e/ou de um sal fisiologicamente aceitável deste para a preparação de um medicamento para a terapia ou profilaxia de arritmias supraventriculares.
20. Utilização de um composto da fórmula I de acordo com uma ou várias das reivindicações 1 até 14 e/ou de um sal fisiologicamente aceitável deste para a preparação de um medicamento para a terapia ou profilaxia de fibrilhação auricular ou oscilação auricular.
21. Preparação farmacêutica contendo uma quantidade eficaz de, pelo menos, um composto da fórmula I de acordo com uma ou várias das reivindicações 1 até 14 e/ou de um sal fisiologicamente aceitável deste, bem como de um bloqueador beta como substâncias activas, em conjunto com veículos e aditivos farmacêuticamente aceitáveis.

Lisboa, 25 de Janeiro de 2008