

(11) Número de Publicação: **PT 1455785 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 31/4418 (2007.10) **C07D 213/85**
(2007.10)

C07D 417/12 (2007.10) **C07D 417/14** (2007.10)

A61P 25/00 (2007.10) **A61P 9/00** (2007.10)

A61P 29/00 (2007.10) **A61P 11/06** (2007.10)

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

(22) Data de pedido: **2002.11.28**

(30) Prioridade(s): **2001.12.11 DE 10160661**
2002.08.21 DE 10238113

(43) Data de publicação do pedido: **2004.09.15**

(45) Data e BPI da concessão: **2009.03.19**
080/2009

(73) Titular(es):

BAYER HEALTHCARE AG
51368 LEVERKUSEN

DE

(72) Inventor(es):

JOHANNES-PETER STASCH, DR.
ULRICH ROSENRETER
KERSTIN HENNINGER
THOMAS KRAHN
THOMAS KRÄMER

DE
DE
DE
DE
DE

(74) Mandatário:

MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA
AV LIBERDADE, Nº. 69 1250-148 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **2-TIO-3,5-DICIANO-4-FENIL-6-AMINOPIRIDINAS SUBSTITUÍDAS E UTILIZAÇÃO DAS MESMAS**

(57) Resumo:

RESUMO**"2-TIO-3,5-DICIANO-4-FENIL-6-AMINOPIRIDINAS SUBSTITUÍDAS E
UTILIZAÇÃO DAS MESMAS"**

A invenção diz respeito a compostos de fórmula estrutural (I), a um método para a sua preparação e à utilização dos mesmos como ligandos selectivos que se ligam aos receptores A₁ de adenosina.

DESCRIÇÃO**"2-TIO-3,5-DICIANO-4-FENIL-6-AMINOPIRIDINAS SUBSTITUÍDAS E
UTILIZAÇÃO DAS MESMAS"**

A presente invenção diz respeito a 2-tio-3,5-diciano-4-fenil-6-aminopiridinas substituídas, a um processo para a sua preparação e à sua utilização como medicamentos.

A adenosina, um nucleósido constituído por adenina e D-ribose, é um factor endógeno que possui actividade protectora celular, em especial sob condições que possam causar danos às células com um fornecimento limitado de oxigénio e de substrato, tais como, *v.g.*, no caso de isquemia em vários órgãos (*v.g.*, coração e cérebro).

A adenosina é formada intracelularmente, como um intermediário durante a degradação de adenosina-5'-monofosfato (AMP) e de S-adenosil-homocisteína, mas pode ser libertada das células, caso este em que actua como substância ou neurotransmissor do tipo hormonal, ligando-se a receptores específicos.

Sob condições de normoxia, a concentração de adenosina livre no espaço extracelular é muito pequena. No entanto, em condições de isquemia ou hipoxia, a concentração extracelular de adenosina em órgãos afectados aumenta de uma forma dramática. Assim, sabe-se que, por exemplo, a adenosina inibe a agregação de plaquetas e aumenta a fornecimento de sangue às artérias coronárias. Além do mais, actua sobre ritmo cardíaco, sobre a libertação de neurotransmissores e sobre a diferenciação de linfócitos.

O objectivo destes efeitos da adenosina consistem em aumentar o fornecimento de oxigénio aos órgãos afectados

e/ou reduzir o metabolismo desses órgãos, para assim ajustar o metabolismo do órgão ao fornecimento de sangue ao órgão em condições de isquemia ou hipoxia.

O efeito da adenosina é mediado por meio de receptores específicos. Até aos dias de hoje, são conhecidos os subtipos A1, A2a, A2b e A3. Os efeitos desses receptores de adenosina são mediados intracelularmente pelo AMPc mensageiro. No caso da ligação de adenosina aos receptores A2a ou A2b, a concentração de AMPc intracelular aumenta por meio da activação de adenilato-ciclase ligada à membrana, ao passo a ligação de adenosina aos receptores A1 ou A3, origina uma redução na concentração de AMPc por meio da inibição de adenilato-ciclase.

De acordo com a invenção, os "ligandos selectivos para os receptores de adenosina" são substâncias que se ligam de um modo selectivo a um ou vários subtipos de receptores de adenosina, quer imitando a acção de adenosina (agonistas de adenosina) quer bloqueando a sua acção (antagonistas de adenosina).

De acordo com o contexto da presente invenção, os ligandos aos receptores de adenosina são considerados como "selectivos" se, em primeiro lugar, forem claramente activos sobre um ou vários subtipos de receptores de adenosina e se, em segundo lugar, a actividade observável sobre um ou vários subtipos diferentes de receptores de adenosina for consideravelmente mais fraca (factor 10 ou inferior), se for mesmo existente, em que se consideram os métodos de ensaio descritos na secção A.II, no que diz respeito aos métodos de ensaio para a selectividade da acção.

De acordo com a sua selectividade aos receptores, os ligandos selectivos para os receptores de adenosina podem ser divididos em categorias diferentes, v.g., ligandos que se ligam selectivamente aos receptores A1 ou A2 de adenosina e no caso destes últimos, por exemplo, também os que se ligam selectivamente aos receptores A2a e A2b de adenosina. Também se consideram os ligandos dos receptores de adenosina que se ligam selectivamente a diversos subtipos dos receptores de adenosina, v.g., ligando que se ligam selectivamente aos receptores A1 e A2 de adenosina, mas que não se ligam aos receptores A3 de adenosina.

É possível determinar a selectividade aos receptores referida antes por meio do efeito das substâncias sobre linhagens celulares que, após transfecção estável com o correspondente ADNc, expressam os subtipos de receptores em questão (veja-se o documento por M. E. Olah, H. Ren, J. Ostrowski, K. A. Jacobson, G. L. Stiles, "Cloning, expression, and characterization of the unique bovine A1 adenosine receptor. Studies on the ligand binding site by site-directed mutagenesis." em *J. Biol. Chem.* 267 (1992), páginas 10764 a 10770, o qual se considera aqui incorporado na sua totalidade por referência).

A eficácia das substâncias em tais linhagens celulares pode ser monitorizado por medições bioquímicas do mensageiro AMPc intracelular (veja-se o documento por K. N. Klotz, J. Hessling, J. Hegler, C. Owman, B. Kull, B. B. Fredholm, M. J. Lohse, "Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells" em *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 357 (1998), páginas 1 a 9, cujo conteúdo

se considera aqui incorporado na sua totalidade por referência).

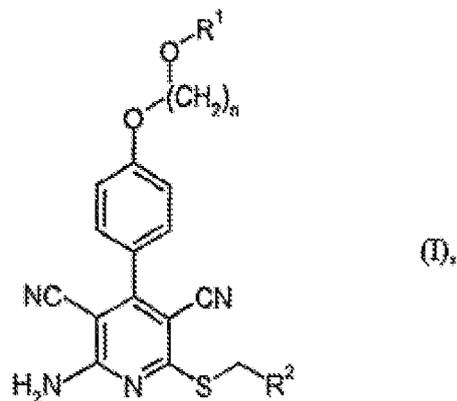
No caso dos agonistas A₁ (acoplamento preferencial por via de proteínas G_i), verifica-se uma diminuição da concentração de AMPc intracelular (de preferência, após pré-estimulação directa de adenilato-ciclase por forskolina), no caso dos antagonistas A₁ verifica-se um aumento na concentração de AMPc intracelular (de preferência, após pré-estimulação com adenosina ou substâncias do tipo de adenosina em conjunto com pré-estimulação directa de adenilato-ciclase por forskolina). De igual modo, os agonistas A_{2a} e A_{2b} (acoplamento preferencial por via de proteínas G_s) originam um aumento da concentração de AMPc nas células e os antagonistas A_{2a} e A_{2b} uma sua diminuição. No caso dos receptores A₂, uma pré-estimulação directa de adenilato-ciclase por forskolina não origina benefícios.

Os ligandos "específicos para os receptores de adenosina" conhecidos da técnica anterior são essencialmente derivados com base em adenosina natural (S.-A. Poulsen e R. J. Quinn, "Adenosine receptors: new opportunities for future drugs" em *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 6 (1998), páginas 619 a 641). No entanto, a maior parte dos ligandos de adenosina conhecidos da técnica anterior apresentam a desvantagem da sua acção não ser efectivamente específica do receptor, da sua actividade ser inferior à da adenosina natural ou de apenas possuírem uma actividade fraca após administração por via oral. Assim, são principalmente utilizados apenas para fins experimentais.

Além do mais, no documento WO 00/125210 encontram-se descritas 2-tio-3,5-diciano-4-aril-6-aminopiridinas que possuem uma estrutura idêntica à dos compostos da invenção. No entanto, as propriedades farmacocinéticas dos compostos aí descritos são menos vantajosas; em especial, apresentam uma biodisponibilidade fraca após administração por via oral.

Constitui um objectivo da presente invenção descobrir ou proporcionar compostos que não apresentem as desvantagens da técnica anterior e/ou possua uma biodisponibilidade melhorada.

Assim, a presente invenção diz respeito a compostos de fórmula estrutural (I)



em que

o símbolo n representa um número 2, 3 ou 4,

o símbolo R^1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo (C_1-C_4)

e

o símbolo R^2 representa um grupo piridilo ou tiazolilo, o qual pode ser substituído, por sua vez, com alquilo (C_1-C_4), halogéneo, amino, dimetilamino, acetilamino, guanidino, piridilamino, tienilo, furilo, imidazolilo, piridilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, N-

alquil(C₁-C₄)-piperazinilo, pirrolidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo facultativamente substituído com alquilo(C₁-C₄) ou fenilo que pode ser facultativamente substituído, até três vezes, com halogéneo, alquilo(C₁-C₄) ou alcoxi(C₁-C₄), e seus sais, hidratos, hidratos dos sais e solvatos.

Em função do tipo de substituições, os compostos de fórmula estrutural (I) podem existir sob formas estereoisoméricas, as quais podem ser do tipo imagem ou do tipo imagem ao espelho (enantiómeros) ou de outro tipo que não imagem ou imagem ao espelho (diastereómeros). A invenção diz respeito quer a enantiómeros quer a diastereómeros, bem como às suas respectivas misturas. As formas racémicas, tais como os diastereómeros, podem ser separados de um modo conhecido nos seus componentes individuais estereoisoméricos. De igual modo, a presente invenção também diz respeito a outros tautómeros dos compostos de fórmula estrutural (I) e aos seus sais.

Os sais dos compostos de fórmula estrutural (I) podem ser sais fisiologicamente aceitáveis de compostos de acordo com a invenção com ácidos minerais, ácidos carboxílicos ou ácidos sulfónicos. São particularmente preferidos, *v.g.*, os sais com ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metano-sulfónico, ácido etano-sulfónico, ácido tolueno-sulfónico, ácido benzeno-sulfónico, ácido naftaleno-sulfónico, ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico ou ácido benzóico.

Como sais que é possível mencionar refere-se os sais como bases convencionais, tais como, por exemplo, sais de

metais alcalinos (v.g., sais de sódio ou sais de potássio), sais de metais alcalino-terrosos (v.g., sais de cálcio ou sais de magnésio) ou sais de amónio, obtidos a partir de amónio ou de aminas orgânicas, tais como, por exemplo, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, procaína, dibenzilamina, N-metil-morfolina, di-hidroabietilamina, 1-efenamina ou metilpiperidina.

De acordo com a invenção, como hidratos ou solvatos refere-se as formas dos compostos de fórmula estrutural (I) que, no estado sólido ou líquido, formam, por hidratação com água ou por coordenação com moléculas de solvente, um composto molecular ou um complexo. Como exemplos de hidratos refere-se sesqui-hidratos, mono-hidratos, di-hidratos ou tri-hidratos. De igual modo, também são adequados os hidratos ou solvatos de sais dos compostos de acordo com a invenção.

Além do mais, a invenção também diz respeito aos pró-fármacos dos compostos de acordo com a invenção. De acordo com a invenção, como pró-fármacos refere-se formas de compostos de fórmula estrutural (I) que podem ser biologicamente activos ou inactivos, mas que podem ser convertidos, sob condições fisiológicas (por exemplo, metabólica ou solvoliticamente), nas correspondentes formas biologicamente activas.

No contexto da presente invenção, salvo quando indicado de outro modo, os substituintes possuem os seguintes significados.

De um modo geral, o termo halogéneo designa átomos de flúor, cloro, bromo ou iodo. São preferíveis os átomos de flúor, cloro ou bromo. São particularmente preferíveis os átomos de flúor ou cloro.

De um modo geral, o termo alquilo(C₁-C₄) designa um radical alquilo de cadeia linear ou ramificada que possui entre 1 e 4 átomos de carbono. Como exemplos é possível referir: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo e terc-butilo.

De um modo geral, o termo alcoxi(C₁-C₄) designa um radical alcoxi de cadeia linear ou ramificada que possui entre 1 e 4 átomos de carbono. Como exemplos é possível referir: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, isobutoxi e terc-butoxi.

São preferíveis os compostos de fórmula estrutural (I) em que

o símbolo n representa o número 2,

o símbolo R¹ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo ou etilo

e

o símbolo R² representa um grupo piridilo ou tiazolilo, o qual pode ser substituído, por sua vez, com metilo, etilo, flúor, cloro, amino, dimetilamino, acetilamino, guanidino, 2-piridilamino, 4-piridilamino, tienilo, piridilo, morfolinilo, piperidinilo, tiazolilo facultativamente substituído com metilo ou fenilo que pode ser facultativamente substituído, até três vezes, com cloro ou metoxi,

e seus sais, hidratos, hidratos dos sais e solvatos.

São particularmente preferíveis os compostos de fórmula estrutural (I) em que

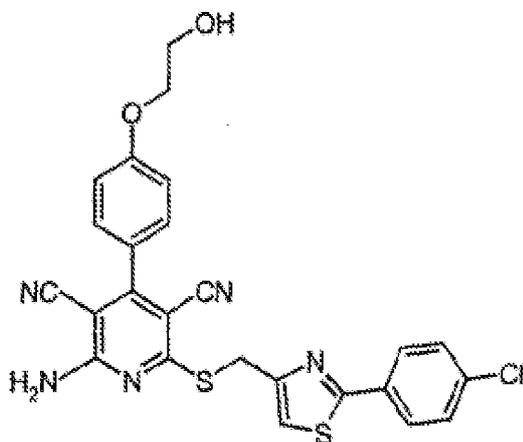
o símbolo n representa o número 2,

o símbolo R¹ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo

e

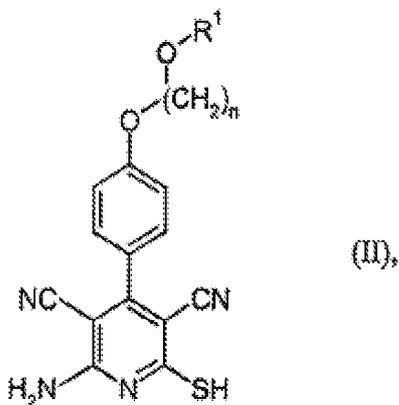
o símbolo R^2 representa um grupo piridilo ou tiazolilo, o qual pode ser substituído, por sua vez, com metilo, cloro, amino, dimetilamino, acetilamino, guanidino, 2-piridilamino, 4-piridilamino, tienilo, piridilo, morfolinilo, 2-metiltiazol-5-il, fenilo, 4-clorofenilo ou 3,4,5-trimetoxifenilo, e seus sais, hidratos, hidratos dos sais e solvatos.

É mais particularmente preferível o composto do exemplo 6 que satisfaz a estrutura seguinte



e seus sais, hidratos, hidratos dos sais e solvatos.

A presente invenção também proporciona um processo para a preparação de compostos de fórmula estrutural (I), o qual consiste em fazer reagir compostos de fórmula estrutural (II)



em que

os símbolos n e R^1 possuem as significações definidas antes,

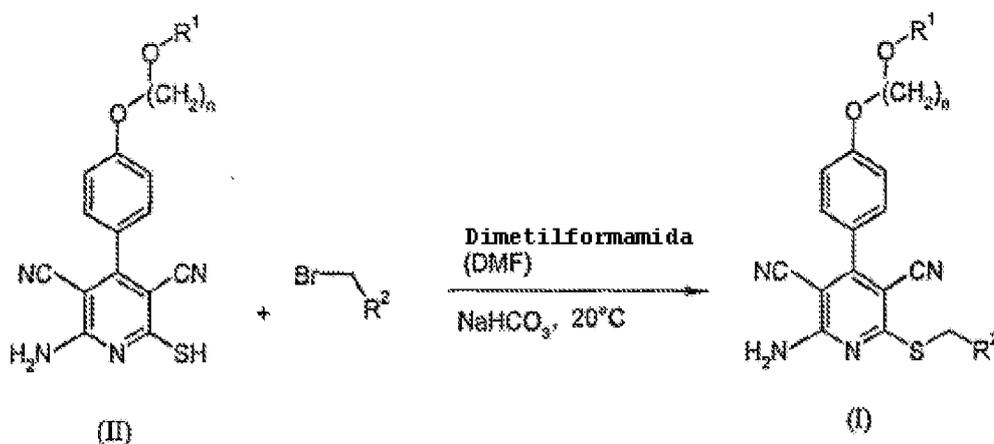
com compostos de fórmula estrutural (III)



em que

o símbolo R^2 possui as significações definidas antes e o símbolo X representa um grupo removível adequado, a título exemplificativo e preferencialmente, halogéneo, em especial um átomo de cloro, bromo ou iodo, ou então representa um grupo mesilato, tosilato, triflato ou 1-imidazolilo, facultativamente na presença de uma base.

O processo descrito antes pode ser ilustrado a título exemplificativo pelo esquema de reacção seguinte.



Como solventes adequados para o processo de acordo com a invenção refere-se todos os solventes orgânicos que sejam inertes nas condições de reacção. Tais solventes incluem álcoois, tais como metanol, etanol e isopropanol, cetonas, tais como acetona e metil-etil-cetona, éteres acíclicos e cíclicos, tais como éter dietílico e tetra-hidrofurano, ésteres, tais como acetato de etilo ou acetato de butilo, hidrocarbonetos, tais como benzeno, xileno, tolueno, hexano

ou ciclo-hexano, hidrocarbonetos clorados, tais como diclorometano, clorobenzeno ou dicloroetano, ou outros solventes, tais como dimetilformamida, acetonitrilo, piridina ou dimetilsulfóxido (DMSO). Como solvente adequado refere-se também a água. De preferência, utiliza-se dimetilformamida. Também é possível utilizar misturas dos solventes referidos antes.

Como bases adequadas refere-se as bases inorgânicas e ou orgânicas convencionais. De preferência, tais bases incluem hidróxidos de metais alcalinos, tais como hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio, ou carbonatos de metais alcalinos, tais como carbonato de sódio ou carbonato de potássio, ou hidrogeno-carbonatos de metais alcalinos, tais como hidrogeno-carbonato de sódio ou hidrogeno-carbonato de potássio, ou alcóxidos de metais alcalinos, tais como metóxido de sódio ou metóxido de potássio, etóxido de sódio ou etóxido de potássio ou terc-butóxido de potássio, ou aminas, tais como amida de sódio, bis(trimetil)-amida de lítio ou diisopropilamida de lítio, ou compostos organometálicos, tais como butil-lítio ou fenil-lítio, ou 1,8-diazabicyclo[5,4,9]undec-7-eno (DBU) ou 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno (DBN), ou então aminas, tais como trietilamina e piridina. De preferência, utiliza-se carbonato de metais alcalinos ou hidrogeno-carbonatos de metais alcalinos.

Neste caso, é possível utilizar a base numa quantidade compreendida entre 1 mol e 10 mol, de preferência entre 1 mol e 5 mol e em especial entre 1 mol e 4 mol, com base em 1 mol dos compostos de fórmula estrutural (II).

De um modo geral, a reacção tem lugar a uma temperatura compreendida entre -78°C e $+140^{\circ}\text{C}$, de

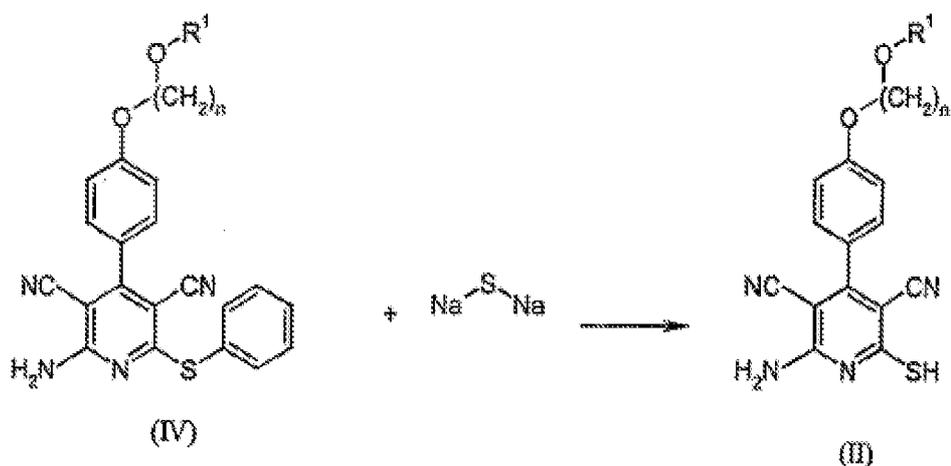
preferência entre -78°C e $+40^{\circ}\text{C}$ e em especial à temperatura ambiente.

A reacção pode ser efectuada a uma pressão atmosférica, elevada ou reduzida (v.g., compreendida entre 0,5 bar e 5 bar). De um modo geral, a reacção é efectuada à pressão atmosférica.

Os compostos de fórmula estrutural (II) são conhecidos *per si* pelos especialistas na matéria ou podem ser preparados a partir de métodos conhecidos a partir da literatura, por exemplo, fazendo reagir os correspondentes benzaldeídos com cianotioacetamida. Em particular, é possível salientar as seguintes publicações, cujo conteúdo respectivo se considera aqui expressamente incorporado por referência:

- Dyachenko *et al.*, Russian Journal of Chemistry, Vol. 33, No. 7, 1997, págs. 1014 a 1017 e Vol. 34, No. 4, 1998, págs. 557 a 563;
- Dyachenko *et al.*, Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 34, No. 2, 1998, págs. 188 a 194;
- Qintela *et al.*, European Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 33, 1998, págs. 887 a 897;
- Kandeel *et al.*, Zeitschrift für Naturforschung 42b, 107 a 111 (1987).

Assim, por exemplo, também é possível preparar os compostos de fórmula estrutural (II) a partir de compostos de fórmula estrutural (IV) por reacção com um sulfureto de um metal alcalino. Este método de preparação pode ser ilustrado, a título exemplificativo, pelo esquema de reacção seguinte.



De preferência, o sulfureto de metal alcalino utilizado é sulfureto de sódio numa quantidade compreendida entre 1 e 10 mol, de preferência entre 1 mol e 5 mol e em especial entre 1 mol e 4 mol, com base em 1 mol dos compostos de fórmula estrutural (IV).

Como solventes adequados refere-se todos os solventes orgânicos que sejam inertes nas condições de reacção. Como exemplos de tais solventes refere-se N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona, piridina e acetonitrilo. De preferência, utiliza-se N,N-dimetilformamida. Também é possível utilizar misturas dos solventes referidos antes.

De um modo geral, a reacção tem lugar a uma temperatura compreendida entre +20°C e +140°C, de preferência entre +20°C e +120°C e em especial entre +60°C e +100°C.

A reacção pode ser efectuada a uma pressão atmosférica, elevada ou reduzida (v.g., compreendida entre 0,5 bar e 5 bar). De um modo geral, a reacção é efectuada à pressão atmosférica.

Os compostos de fórmula estrutural (II) encontram-se comercialmente disponíveis ou são do conhecimento dos

especialistas na matéria ou podem ser preparados por métodos convencionais.

Os compostos de fórmula estrutural (IV) encontram-se comercialmente disponíveis ou são do conhecimento dos especialistas na matéria ou podem ser preparados por métodos convencionais. Em particular, é possível salientar as seguintes publicações, cujo conteúdo respectivo se considera aqui expressamente incorporado por referência:

- Kambe *et al.*, *Synthesis*, 531 a 533 (1981);
- Elnagdi *et al.*, *Z. Naturforsch.*, 47b, 572 a 578 (1991).

A actividade farmacêutica dos compostos de fórmula estrutural (I) pode ser explicada pela sua acção enquanto ligandos selectivos dos receptores A₁ de adenosina. Deste modo, actuam como agonistas A₁.

Surpreendentemente, os compostos de fórmula estrutural (I) possuem um espectro de actividade farmacológica com uma utilidade imprevista, sendo por tal motivo adequados, em especial, para a profilaxia e/ou para o tratamento de doenças.

Comparativamente com a técnica anterior, os compostos de fórmula estrutural (I) de acordo com a invenção exibem propriedades farmacocinéticas melhoradas e, em particular, uma melhor biodisponibilidade após administração por via oral.

Os compostos de fórmula estrutural (I), por si sós ou em combinação com um ou vários compostos activos diferentes, são adequados para a profilaxia e/ou para o tratamento de diversas doenças, por exemplo, distúrbios do sistema cardiovascular (distúrbios cardiovasculares). Como compostos activos adequados para combinação refere-se, em

especial, os compostos activos para o tratamento de doenças coronárias, tais como, por exemplo, nitratos, bloqueadores beta, antagonistas do cálcio e diuréticos.

No contexto da presente invenção, pretende-se que a expressão distúrbios cardiovasculares designe, em especial, *v.g.*, os distúrbios seguintes: restenose coronária, tal como, *v.g.*, restenose após dilatação com balão dos vasos sanguíneos periféricos, taquicardia, arritmia; distúrbios cardiovasculares e periféricos, angina de peito estável e instável e fibrilação atrial e ventricular.

Além do mais, os compostos de fórmula estrutural (I) são também particularmente adequados, por exemplo, para a redução do tamanho da área do miocárdio afectada por um enfarte.

Além disso, os compostos de fórmula estrutural (I) são particularmente adequados, por exemplo, para a profilaxia e/ou para o tratamento de distúrbios tromboembólicos e isquemias, tais como enfarte do miocárdio, apoplexia e ataques isquémicos transitórios.

Como outras áreas para as quais os compostos de fórmula estrutural (I) são particularmente adequados refere-se, por exemplo, bexiga irritada, disfunção eréctil e disfunção sexual feminina e também para a profilaxia e/ou para o tratamento de distúrbios inflamatórios, tais como, *v.g.*, asma e dermatoses inflamatórias, ou distúrbios neuroinflamatórios do sistema nervoso central, tais como, *v.g.*, estados após enfarte cerebral, doença de Alzheimer, e também distúrbios neurodegenerativos, bem como dores e cancro.

Como outra área particular para a qual os compostos estão indicados refere-se, por exemplo, a profilaxia e/ou o

tratamento de distúrbios do tracto respiratório, tais como, por exemplo, asma, bronquite crónica, enfisema pulmonar, bronquiectasia, fibrose cística (mucoviscidose) e hipertensão pulmonar.

Por último, os compostos de fórmula estrutural (I) também são particularmente adequados, por exemplo, para a profilaxia e/ou para o tratamento de diabetes e em particular de diabetes *mellitus*.

A presente invenção também diz respeito à utilização dos compostos de fórmula estrutural (I) para a preparação de medicamentos para a profilaxia e/ou para o tratamento dos estados clínicos referidos antes.

Além do mais, a presente invenção diz respeito a um método para a profilaxia e/ou para o tratamento dos estados clínicos referidos antes utilizando os compostos de fórmula estrutural (I).

Além disso, o objecto da presente invenção compreende medicamentos constituídos pelo menos por um composto de fórmula estrutural (I), preferencialmente em conjunto com um ou vários veículos ou agentes auxiliares farmacologicamente aceitáveis e à sua utilização para os fins supramencionados.

Como formas adequadas de administração dos compostos de fórmula estrutural (I) refere-se todas as formas de administração convencionais, isto é, por via oral, via parentérica, inalação, via nasal, via sublingual, via rectal, via local, tal como, v.g., implantes ou enxertos, ou via externa, tal como, v.g., via transdérmica. No caso da administração por via parentérica, então é possível referir particularmente a administração por via intravenosa, intramuscular e subcutânea, v.g., um depósito

subcutâneo. De preferência, utiliza-se a administração por via oral ou parentérica. Mais preferencialmente, utiliza-se a administração por via oral.

No presente caso, os compostos activos podem ser administrados por si sós ou sob a forma de preparações. Como preparações adequadas para administração por via oral refere-se, *inter alia*, comprimidos, cápsulas, granulados, comprimidos revestidos com açúcar, pílulas, grânulos, aerossóis sólidos e líquidos, xaropes, emulsões, suspensões e soluções. Neste caso, o composto activo deverá estar presente numa quantidade tal que se obtenha um efeito terapêutico. De um modo geral, o composto activo pode estar presente numa concentração compreendida entre 0,1% e 100% em peso, em especial entre 0,5% e 90% em peso e de preferência entre 5% e 80% em peso. Em particular, a concentração do composto activo deverá estar compreendida entre 0,5% e 90% em peso, isto é, o composto activo deverá estar presente numa quantidade suficiente para se atingir o intervalo de dosagem referido.

Para este fim, é possível converter os compostos activos nas preparações convencionais, de um modo conhecido *per si*. É possível alcançar este fim, utilizando veículos, agentes auxiliares, solventes, cargas, emulsionantes e/ou dispersantes farmacêuticamente adequados que sejam inertes e não tóxicos.

Como agentes auxiliares que é possível mencionar refere-se, por exemplo: água, solventes orgânicos não tóxicos, tais como, *v.g.*, parafinas, óleos vegetais (*v.g.*, óleo de sésamo), álcoois (*v.g.*, etanol, glicerol), glicóis (*v.g.*, polietileno-glicol), veículos sólidos, tais como produtos minerais moídos naturais ou sintéticos (*v.g.*,

talco ou silicatos), açúcares (v.g., lactose), emulsionantes, dispersantes (v.g., polivinilpirrolidona) e agentes de deslizamento (v.g., sulfato de magnésio).

No caso da administração por via oral, os comprimidos também podem conter, evidentemente, aditivo, tais como citrato de sódio, em conjunto com adjuvantes, tais como amido, gelatina e semelhantes. As preparações aquosas para administração por via oral podem ainda ser misturadas com potenciadores de sabor ou corantes.

De um modo geral, no caso da administração por via oral, concluiu-se ser vantajoso administrar quantidades compreendidas entre cerca de 0,1 µg/kg e cerca de 10000 µg/kg e de preferência entre cerca de 1 µg/kg e cerca de 100 µg/kg de massa corporal, para se obter resultados mais eficazes. No caso da administração por via oral, a quantidade está compreendida entre cerca de 0,05 mg/kg e cerca de 5 mg/kg, de preferência entre cerca de 0,1 mg/kg e cerca de 5 mg/kg e em particular entre cerca de 0,1 mg/kg e cerca de 1 mg/kg de massa corporal.

Apesar do que foi referido antes, é possível ter de alterar as quantidades referidas em função da massa corporal, da via de administração, da resposta individual ao composto activo, do tipo de preparação e do tempo ou do intervalo de tempo das administrações.

A presente invenção é ilustrada pela seguintes exemplos preferidos e não limitativos, os quais não restringem de modo algum o âmbito da invenção.

Nos exemplos a seguir apresentados, salvo quando indicado de outro modo, as percentagens são baseadas no peso e as partes são partes em peso.

A. Avaliação da actividade fisiológica

I. Determinação do efeito cardiovascular

Depois de se abrir o tórax, remove-se rapidamente o coração de ratos anestesiados e introduz-se num dispositivo de Langendorff convencional. Efectua-se a perfusão das artérias coronárias a um volume constante (10 mL/minuto) e regista-se a pressão de perfusão resultante por meio de um sensor de pressão adequado. Nesta montagem, uma diminuição na pressão de perfusão corresponde a um relaxamento das artérias coronárias. Simultaneamente, regista-se a pressão desenvolvida pelo coração durante cada contracção por meio de um balão que foi introduzido no ventrículo esquerdo e por meio de um segundo sensor de pressão. Determinou-se a frequência, isoladamente dos batimentos cardíacos automatizados, como sendo o número de contracções por unidade de tempo.

Nesta montagem experimental, foram obtidos os seguintes valores para a redução na frequência cardíaca (as percentagens apresentadas dizem respeito à redução da frequência cardíaca, em percentagem, à concentração referida).

Composto do exemplo	Redução da frequência cardíaca em percentagem a uma concentração de	
	10^{-7} g/mL	10^{-6} g/mL
1	15,0%	17,5%
6	15,5%	20,0%

II. Determinação do agonismo A1, A2a, A2b e A3 de adenosina

a) Determinação indirecta do agonismo de adenosina sobre a expressão de genes

Efectua-se a transfecção estável de células da linhagem celular CHO (ovário de hamster chinês) permanente com ADNc para os subtipos dos receptores A1, A2a e A2b de adenosina. Os receptores A1 de adenosina são acoplados ao adenilato-ciclase por meio de proteínas G_i , ao passo que os receptores A2a e A2b são acoplados por meio de proteínas G_s . Deste, inibe-se ou estimula-se a formação de AMPc nas células, respectivamente. Depois, a expressão de luciferase é modulada por meio de um promotor dependente de AMPc. Optimiza-se o ensaio de luciferase, com o objectivo de se atingir uma sensibilidade e reprodutibilidade elevadas, uma divergência pequena e uma boa adequabilidade para implementação num sistema automatizado, fazendo variar os parâmetros de ensaio, tais como a densidade das células, a duração da fase de incubação e o ensaio de incubação, a concentração de forskolina e a composição do meio. O protocolo de ensaio seguinte é utilizado para a caracterização farmacológica de células e para o ensaio de rastreio das substâncias automatizado.

Faz-se crescer culturas de reserva, a 37°C e sob 5% de CO_2 , em meio DMEM/F12 que contém 10% de FCS (soro fetal de bovino) e, para cada caso, efectua-se uma diluição a 1:10, após 2-3 dias. Faz-se a inoculação de culturas de ensaio em placas com 384 cavidades a uma razão compreendida entre 1000 e 3000 células por cavidade e faz-se crescer a 37°C durante aproximadamente 48 horas. Substitui-se então o meio por uma solução fisiológica de cloreto de sódio (cloreto de sódio 130 mM, cloreto de potássio 5 mM, cloreto de cálcio 2 mM, HEPES 20 mM, cloreto de magnésio 1 mM $6H_2O$, $NaHCO_3$ 5 mM, pH 7,4). As substâncias, dissolvidas em DMSO, são diluídas três vezes à razão de 1:10 com esta solução

fisiológica de cloreto de sódio e transfere-se com o auxílio de uma pipeta para as culturas de ensaio (concentração final máxima de DMSO na mistura de ensaio: 0,5%). Deste modo, obtêm-se concentrações finais de substância compreendidas entre, por exemplo, 5 μ M e 5 nM. Decorridos 10 minutos, adiciona-se forskolina às células A1 e subsequentemente mantém-se a incubar todas as culturas a 37°C durante quatro horas. Depois, adiciona-se às culturas de ensaio 35 μ L de uma solução constituída por 50% de reagente de citólise (hidrogeno-fosfato de sódio 30 mM, 10% de glicerol, 3% de 'TritonX100', TrisHCL 25 mM, ditioneitol (DTT) 2 mM, pH 7,8) e 50% de solução de substrato de luciferase (ATP 2,5 mM, luciferina 0,5 mM, coenzima A 0,1 mM, tricina 10 mM, sulfato de magnésio 1,35 mM, DTT 15 mM, pH 7,8), agita-se as placas durante aproximadamente 1 minuto e determina-se a actividade da luciferase utilizando um sistema de câmaras. O composto NECA (5-N-etilcarboxamido-adenosina), que é um análogo de adenosina, que se liga a todos os subtipos de receptores de adenosina com uma elevada afinidade e que possui um efeito agonístico, é utilizado nestes ensaios como composto de referência (Klotz, K.N., Hessling, J., Hegler, J., Owman, C., Kull, B., Fredholm, B.B., Lohse, M.J., Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells, *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 357 (1998), 1-9).

No quadro 1 seguinte estão apresentados os valores que foram obtidos para a estimulação de diversos subtipos de receptores de adenosina quando se utilizam concentrações diferentes dos compostos dos exemplos 1 e 6.

Quadro 1: estimulação dos receptores de adenosina quando se utilizam diversas concentrações dos compostos dos exemplos 1 e 6

Subtipo do receptor	Exemplo 1			Exemplo 6		
	10 nmol	1 nmol	0,3 nmol	10 nmol	1 nmol	0,3 nmol
A1	4%	11%	56%	7%	25%	45%
A2a	-2%	2%	-1%	2%	4%	0%
A2b	8%	6%	2%	29%	3%	0

O quadro apresenta os valores em percentagem (%) dos estímulos correspondentes de referência. Os valores medidos para os receptores A2a e A2b são valores percentuais para a estimulação máxima alcançada pelo NECA; os valores medidos para o receptor A1 são valores percentuais após pré-estimulação directa da adenilato-ciclase com forskolina 1 μ M (correspondente ao valor de 100%). Em consequência, os agonistas A1 exibem uma diminuição na actividade da luciferase (valor medido inferior a 100%).

b) Determinação directa do agonismo de adenosina sobre o AMPc de contraprova

Efectua-se a transfecção estável de células da linhagem celular CHO (ovário de hamster chinês) permanente com ADNc para os subtipos dos receptores A1, A2a e A2b de adenosina. A ligação das substâncias aos subtipos A2a e A2b dos receptores é determinada por medição do teor de AMPc intracelular nestas células, utilizando um ensaio radioimunológico convencional (cAMP-RIA, IBL GmbH, Hamburgo, Alemanha).

No caso de as substâncias actuarem com agonistas, então a ligação das substâncias é expressa sob a forma de um aumento no teor intracelular de AMPc. O composto NECA

(5-N-etilcarboxamido-adenosina), que é um análogo de adenosina, que se liga a todos os subtipos de receptores de adenosina com uma elevada afinidade, mas não de forma selectiva, e que possui um efeito agonístico, é utilizado nestes ensaios como composto de referência (Klotz, K.N., Hessling, J., Hegler, J., Owman, C., Kull, B., Fredholm, B.B., Lohse, M.J., Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells, *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 357 (1998), 1-9).

Os receptores A1 e A3 de adenosina são acoplados a uma proteína G_i , isto é, a estimulação destes receptores provoca uma inibição da adenilato-ciclase e consequentemente uma diminuição do nível AMPc intracelular. Para se identificar os agonistas do receptor A1/A3, estimula-se a adenilato-ciclase com forskolina. No entanto, uma estimulação adicional do receptores A1/A3 inibe a adenilato-ciclase, o que significa que os agonistas do receptor A1/A3 podem ser detectados por meio de um teor comparativamente baixo de AMPc na célula.

Para se detectar um efeito antagonístico sobre os receptores de adenosina, pré-estimula-se com NECA as células recombinantes, às quais se efectua a transfecção com o receptor correspondente, e estuda-se o efeito das substâncias na redução do teor intracelular de AMPc provocado por esta pré-estimulação. O XAC (congénere de xantina-amina), que se liga a todos os subtipos de receptores de adenosina com elevada afinidade e que possui um efeito antagonístico, é utilizado nestes ensaios como composto de referência (Müller, C.E., Stein, B., Adenosine receptor antagonists: Structures and potential therapeutic

applications, Current Pharmaceutical Design, 2 (1996), 501-530).

III. Estudos farmacocinéticos

Os dados farmacocinéticos foram determinados após administração, por via i.v. ou p.o., de diversas substâncias a murganhos, ratos e cães. Para tal, recolheu-se amostras de sangue até 24 horas após a administração. Determinou-se as concentrações da substância inalterada por métodos bioanalíticos (HPLC ou HPLC-MS) nas amostras de plasma, as quais foram obtidas a partir de amostras de sangue. Subsequentemente, os parâmetros farmacocinéticos foram determinados a partir das concentrações de plasma ao longo do tempo, as quais tinham sido obtidas do modo descrito antes. O quadro 2 seguinte mostra a biodisponibilidade nas diversas espécies.

Quadro 2: biodisponibilidade após administração por via oral

	Murganho	Rato	Cão
Exemplo 22 no documento WO 00/125210	não foi possível determinar* (a 3 mg/kg p.o.)	não foi possível determinar* (a 10 mg/kg p.o.)	1,47% (a 1 mg/kg p.o.)
Composto do exemplo 1	31,5% (a 1 mg/kg p.o.)	5,0% (a 3 mg/kg p.o.)	32,6% (a 3 mg/kg p.o.)
Composto do exemplo 6	41,3% (a 3 mg/kg p.o.)	42,3% (a 3 mg/kg p.o.)	28,5% (a 1 mg/kg p.o.)
* os níveis de plasma para todas as medições de tempo foram inferiores ao limite de medição (< 1 µg/L)			

B. Exemplos

Abreviaturas utilizadas

DBU 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

DMF Dimetilformamida

ESI	Ionização por electropulverização (para MS)
HEPES	Ácido 2-[4-(2-hidroxiethyl)-piperazino]-etano- -sulfónico
HPLC	cromatografia líquida de elevado rendimento, pressão elevada
p.e.	ponto de ebulição
MS	espectroscopia de massa
NMR	espectroscopia de ressonância magnética nuclear
p.a.	pró análise
TA	temperatura ambiente
i.V.	sob pressão hipobárica
d.Th.	teórico (para rendimento)
Tris	2-Amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol

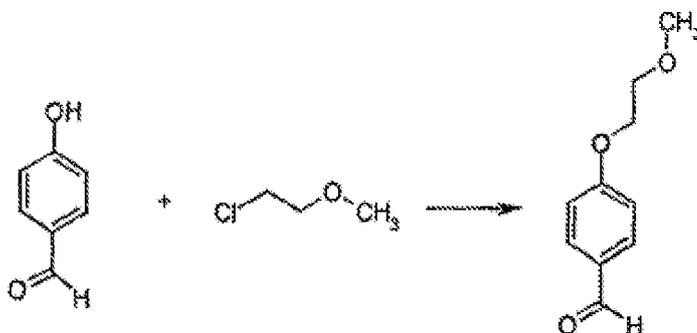
Exemplos de preparação

Exemplo 1

2-Amino-4-[4-(2-metoxietoxi)-fenil]-6-[(3-piridinilmetil)-sulfanil]-3,5-piridinadicarbonitrilo

Passo 1

4-(2-Metoxietoxi)-benzaldeído



Dissolve-se 146,5 g (1,2 mol) de 4-hidroxibenzaldeído DMF e adiciona-se 20 g (0,12 mol) de iodeto de potássio,

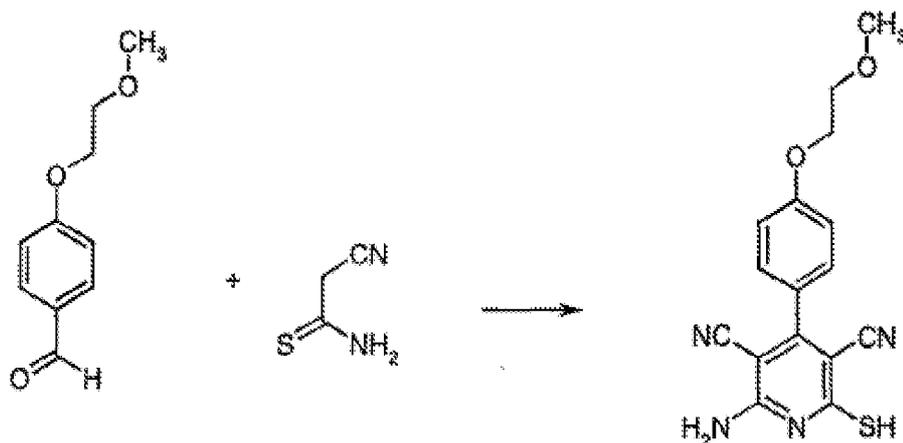
134,6 g (1,2 mol) de terc-butóxido de cálcio e 170,2 g (1,8 mol) de éter (2-cloroetil)-metílico. Agita-se a mistura de reacção a 80°C durante 16 horas. Para processamento, concentra-se a mistura de reacção sob uma pressão reduzida. Retoma-se o resíduo em 1 L de acetato de etilo e extrai-se com 0,5 L de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1 N. Seca-se a fase de acetato de etilo sobre sulfato de magnésio e concentra-se sob uma pressão reduzida. Submete-se o resíduo obtido após concentração a destilação sob vácuo elevado (p.e. = 100°C a 0,45 mbar). Obtém-se 184,2 g (85% teórico) de produto.

MS (ESIpos) : m/z =181 (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3,5 (s, 3H); 3,8 (tr, 2H); 4,2 (tr, 2H); 7,0 (d, 2H); 7,8 (d, 1H); 9,9 (s, 1H).

Passo 2

2-Amino-4-[4-(2-metoxietoxi)-fenil]-6-sulfanil-3,5-piridina-dicarbonitrilo



Durante 3 horas, aquece-se ao refluxo 18 g (100 mmol) de 4-(2-metoxietoxi)-benzaldeído, 10 g (200 mmol) de cianotioacetamida e 20,2 g (200 mmol) de N-metilmorfolina em 100 mL de etanol. Depois de se arrefecer, remove-se por

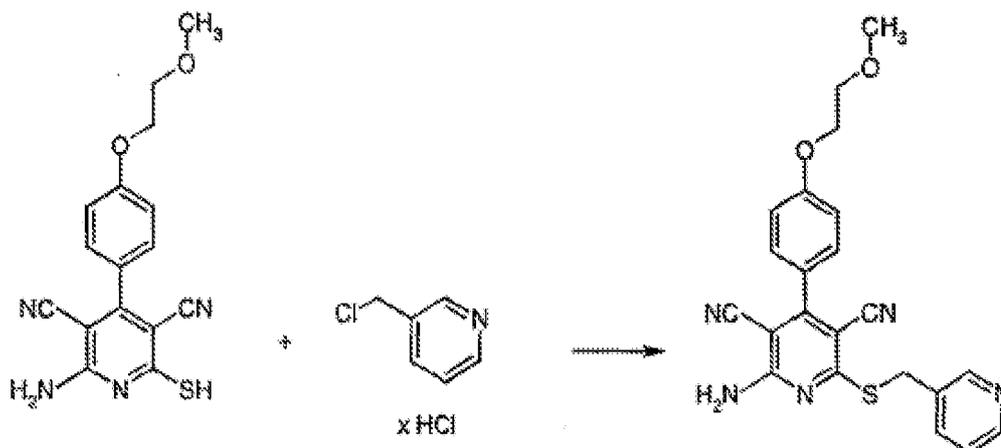
filtração e com sucção os cristais precipitados, lava-se com uma pequena quantidade de etanol e seca-se sob uma pressão reduzida. Obtém-se 12 g (31% teórico) de produto que contém 0,5 mol equivalente de N-metilmorfolina.

MS (ESIpos) : $m/z = 327 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2,8$ (tr, 4H, sinal de N-metilmorfolina); 3,3 (s, 3H); 3,7 (m, 2H, + 4H sinal de N-metilmorfolina); 4,2 (tr, 2H); 7,1 (d, 2H); 7,4 (d, 2H); 7,6 (s, largo, 2H).

Passo 3

2-Amino-4-[4-(2-metoxietoxi)-fenil]-6-[(3-piridinilmetil)-sulfanil]-3,5-piridinadicarbonitrilo



Dissolve-se 4,28 g (11,36 mmol; o material de partida contém 0,5 mol equivalente de N-metilmorfolina e possui uma pureza de 86,6%) de 2-amino-4-[4-(2-metoxietoxi)-fenil]-6-sulfanil-3,5-piridinadicarbonitril em 40 mL de DMF p.A.. Adiciona-se então 3,34 g (39,75 mmol) de hidrogenocarbonato de sódio e 2,48 g (15,1 mmol) de cloridrato de cloreto de 3-picolilo. Agita-se a suspensão à temperatura ambiente de um dia para o outro, adiciona-se 40 mL de etanol e aquece-se então a mistura até cerca de 40°C.

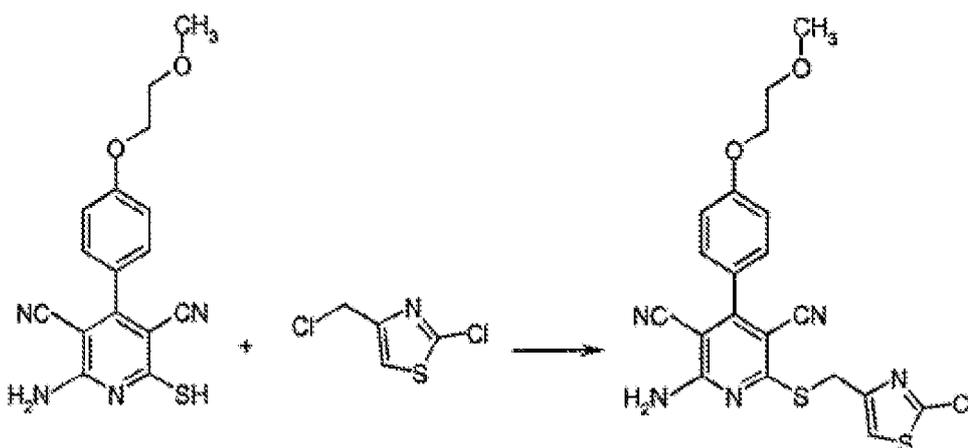
Depois, adiciona-se, gota a gota, 19 mL de água. Remove-se o filtrado por filtração com sucção e seca-se sob uma pressão reduzida. Obtém-se 3,70 g (78% teórico) de produto.

MS (ESIpos) : m/z = 418 (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,3 (s, 3H); 3,7 (tr, 2H); 4,2 (tr, 2H); 4,5 (s, 2H); 7,1 (d, 2H); 7,35 (dd, 1H); 7,45 (d, 2H); 7,9 (d tr, 1H); 8,1 (s, largo, 2H); 8,45 (dd, 1H); 8,75 (d, 1H).

Exemplo 2

2-Amino-6-[(2-cloro-1,3-tiazol-4-il)-metilsulfanil]-[4-(2-metoxietoxi)-fenil]-3,5-piridinadicarbonitrilo



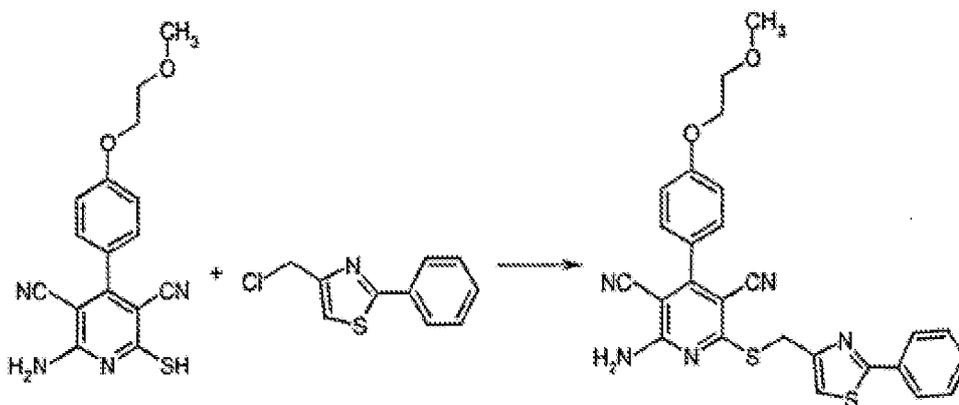
Dissolve-se 100 mg (0,31 mmol) de 2-amino-4-[4-(2-metoxietoxi)-fenil]-6-sulfanil-3,5-piridinadicarbonitrilo em 1 mL de DMF. Adiciona-se então 103 mg (1,23 mmol) de hidrogeno-carbonato de sódio e 77,2 mg (0,46 mmol) de 4-clorometil-2-cloro-1,3-tiazole. Agita-se a suspensão à temperatura ambiente de um dia para o outro e adiciona-se água. Remove-se o precipitado por filtração com sucção, lava-se com etanol e éter dietílico e seca-se a 40°C sob uma pressão reduzida. Obtém-se 123 mg (88% teórico) de produto.

MS (ESIpos) : $m/z = 458 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3,3$ (s, 3H); 3,7 (tr, 2H); 4,2 (tr, 2H); 4,5 (s, 2H); 7,1 (d, 2H); 7,45 (d, 2H); 7,8 (s, 1H); 8,05 (s, largo, 2H).

Exemplo 3

2-Amino-4-[4-(2-metoxietoxi)-fenil]-6-[(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)-metilsulfanil]-3,5-piridinadicarbonitrilo



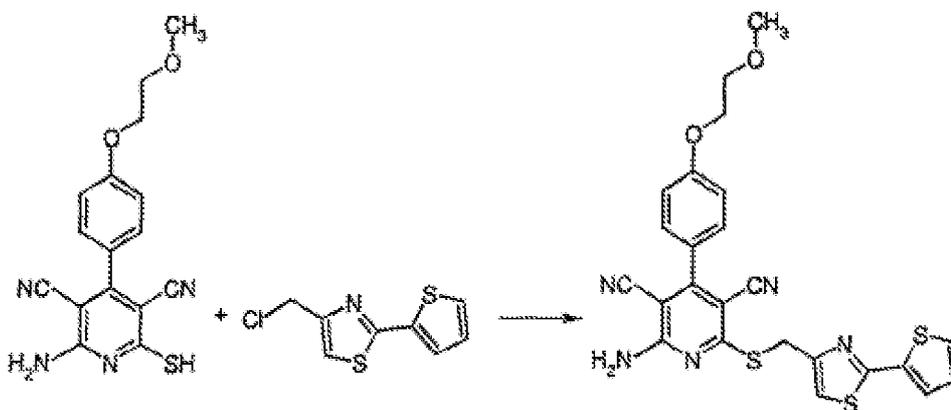
Dissolve-se 100 mg (0,31 mmol) de 2-amino-4-[4-(2-metoxietoxi)-fenil]-6-sulfanil-3,5-piridinadicarbonitrilo em 1 mL de DMF. Adiciona-se então 103 mg (1,23 mmol) de hidrogeno-carbonato de sódio e 96,4 mg (0,46 mmol) de 4-clorometil-2-fenil-1,3-tiazole. Agita-se a suspensão à temperatura ambiente de um dia para o outro e adiciona-se água. Remove-se o precipitado por filtração com sucção, lava-se com etanol e éter dietílico e seca-se a 40°C sob uma pressão reduzida. Obtém-se 149 mg (97 % teórico) de produto.

MS (ESIpos) : $m/z = 500 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3,3$ (s, 3H); 3,7 (tr, 2H); 4,2 (tr, 2H); 4,5 (s, 2H); 7,1 (d, 2H); 7,5 (m, 5H); 7,8 (s, 1H); 7,9 (m, 2H); 8,05 (s, largo, 2H).

Exemplo 4

2-Amino-4-[4-(2-metoxietoxi)-fenil]-6-[(2-(tiofeno-2-il)-1,3-tiazol-4-il)-metilsulfanil]-3,5-piridinadicarbonitrilo



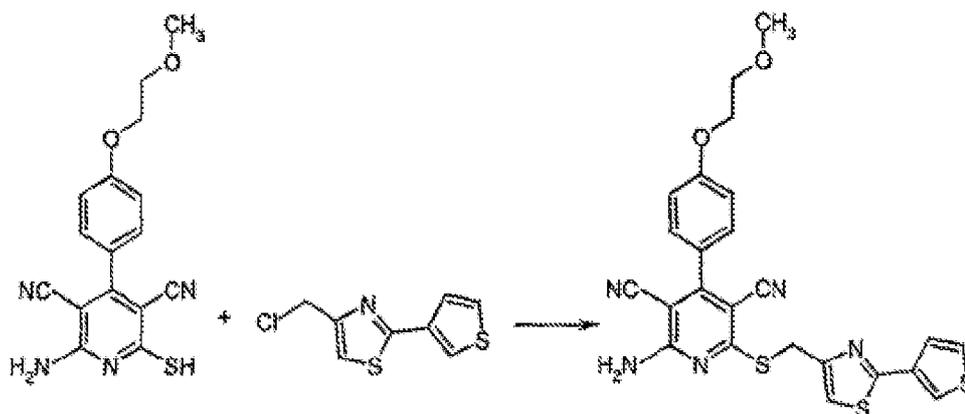
Dissolve-se 100 mg (0,31 mmol) de 2-amino-4-[4-(2-metoxietoxi)-fenil]-6-sulfanil-3,5-piridinadicarbonitrilo em 1 mL de DMF. Adiciona-se então 103 mg (1,23 mmol) de hidrogeno-carbonato de sódio e 96,4 mg (0,46 mmol) de 4-clorometil-2-(tiofeno-2-il)-1,3-tiazole. Agita-se a suspensão à temperatura ambiente de um dia para o outro e adiciona-se água. Remove-se o precipitado por filtração com sucção, lava-se com etanol e com éter dietílico e seca-se a 40°C sob uma pressão reduzida. Obtém-se 146 mg (84% teórico) de produto.

MS (ESIpos): $m/z = 506 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3,3$ (s, 3H); 3,7 (tr, 2H); 4,2 (tr, 2H); 4,6 (s, 2H); 7,15 (m, 3H); 7,5 (d, 2H); 7,65 (d, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,8 (s, 1H); 8,1 (s, largo, 2H).

Exemplo 5

2-Amino-4-[4-(2-metoxietoxi)-fenil]-6-[(2-(tiofeno-3-il)-1,3-tiazol-4-il)-metilsulfanil]-3,5-piridinadicarbonitrilo



Dissolve-se 100 mg (0,31 mmol) de 2-amino-4-[4-(2-metoxietoxi)-fenil]-6-sulfanil-3,5-piridinadicarbonitrilo em 1 mL de DMF. Adiciona-se então 103 mg (1,23 mmol) de hidrogeno-carbonato de sódio e 96,4 mg (0,46 mmol) de 4-clorometil-2-(tiofeno-3-il)-1,3-tiazole. Agita-se a suspensão à temperatura ambiente de um dia para o outro e adiciona-se água. Remove-se o precipitado por filtração com sucção, lava-se com etanol e com éter dietílico e seca-se a 40°C sob uma pressão reduzida. Obtém-se 141 mg (82% teórico) de produto.

MS (ESIpos) : $m/z = 506 (M+H)^+$

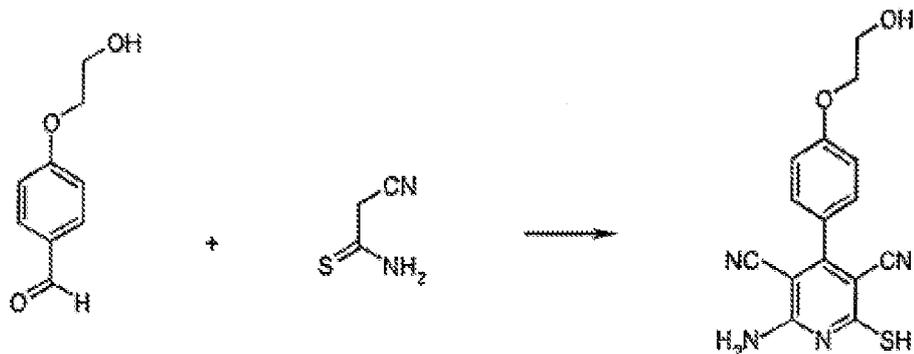
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3,3$ (s, 3H); 3,7 (tr, 2H); 4,2 (tr, 2H); 4,6 (s, 2H); 7,15 (d, 2H); 7,5 (d, 2H); 7,55 (d, 1H); 7,7 (dd, 1H); 7,8 (s, 1H); 8,1 (s, largo, 2H); 8,15 (d, 1H).

Exemplo 6

2-Amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]-metil)-sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)-fenil]-3,5-piridinadicarbonitrilo

Via 1*Passo 1*

2-Amino-4-[4-(2-hidroxiétoxi)-fenil]-6-sulfanil-3,5-piridinadicarbonitrilo



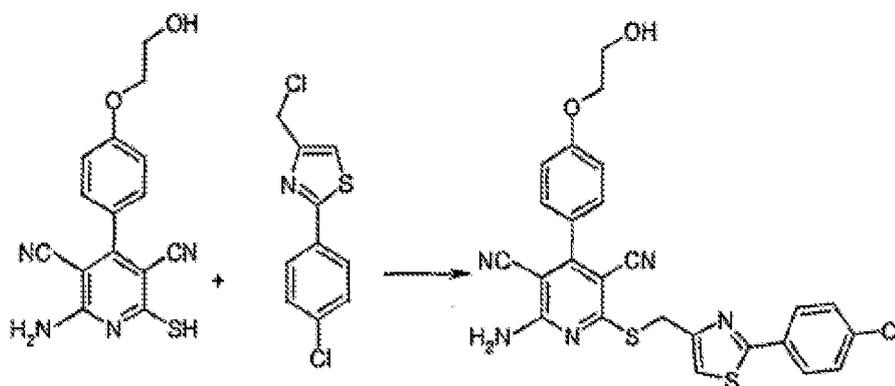
Introduz-se 12,46 g (75 mmol) de 4-(2-hidroxiétoxi)-benzaldeído, 15,02 g (150 mmol) de cianotioacetamida e 15,15 g (150 mmol) de N-metilmorfolina em 75 mL de etanol e aquece-se ao refluxo durante 3 horas. Depois de se arrefecer, concentra-se a solução de reacção sob uma pressão reduzida. Dissolve-se o resíduo numa solução aquosa de hidróxido de sódio 1 N e lava-se duas vezes com acetato de etilo. Acidifica-se a fase aquosa de hidróxido de sódio com ácido clorídrico 1 N, remove-se os cristais precipitados por filtração com sucção e seca-se sob uma pressão reduzida a 45°C. Obtém-se 12,05 g (51% teórico) de produto.

MS (ESIpos): $m/z = 313 (M+H)^+$, $330 (M+NH_4)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3,7$ (t, 2H); 4,1 (t, 2H); 7,1 (d, 2H); 7,4 (d, 2H); 8,0 (s br, 2H).

Passo 2

2-Amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]-metil)-sulfanil)-4-[4-(2-hidroxiétoxi)-fenil]-3,5-piridinadicarbonitrilo



Dissolve-se 6,91 g (22,12 mmol) de 2-amino-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-6-sulfanil-3,5-piridinadicarbonitrilo em 150 mL de DMF. Adiciona-se então 7,44 g (66,35 mmol) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno e 10,8 g (44,24 mmol) de 4-clorometil-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazole. Agita-se a suspensão à temperatura ambiente de um dia para o outro, adiciona-se 50 g de gel de sílica e concentra-se a mistura sob uma pressão reduzida. Purifica-se a mistura no gel de sílica por cromatografia através de gel de sílica (fase móvel: tolueno até tolueno/acetato de etilo, mistura a 1:1). Obtém-se 5,5 g (47% teórico) de produto.

MS (ESIpos): $m/z = 521$ (M+H)⁺

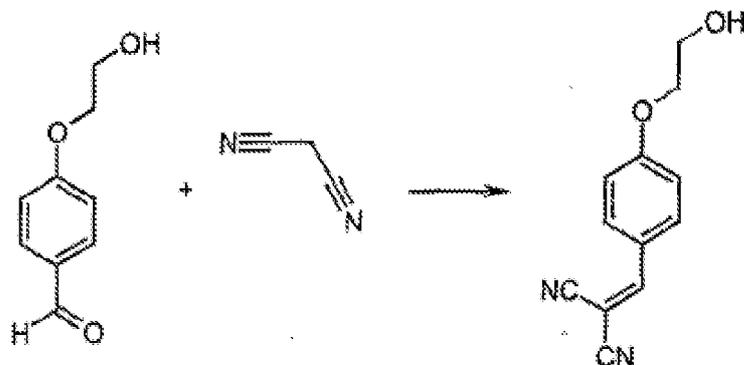
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,7$ (dt, 2H); 4,1 (t, 2H); 4,6 (s, 2H); 4,9 (t, 1H); 7,1 (d, 2H); 7,4 (d, 2H); 7,5 (d, 2H); 7,9 (m, 3H); 8,1 (s lr, 2H).

Via 2

Em alternativa, também é possível preparar o produto sem isolar 2-amino-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-6-sulfanil-3,5-piridinadicarbonitrilo, fazendo reagir 2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-benzilideno]-malononitrilo com 2-cianotioacetamida e com 4-clorometil-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazole.

Passo 1

2-[4-(2-hidroxietoxi)-benzilideno]-malononitrilo



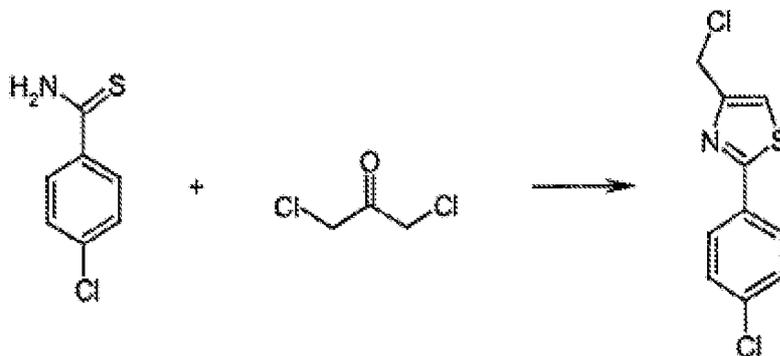
Dissolve-se 1000 g (5,85 mol) de 4-(2-hidroxietoxi)-benzaldeído e 425 g (6,43 mol) de malonodinitrilo em 5000 mL de álcool isopropílico e adiciona-se 5 g (0,059 mol) de piperidina. Aquece-se a mistura até 80°C durante 16 horas e depois arrefece-se até 3°C para se isolar o produto. Remove-se o produto por filtração e lava-se com 400 mL de álcool isopropílico arrefecido com gelo. Depois, seca-se sob pressão hipobárica (40 mbar) a 50°C durante 45 horas.

Rendimento: 1206 g (94,6% teórico) de cristais ligeiramente amarelados

¹H (400 MHz, CDCl₃): 3,95-4,32 m (4H), 6,95-7,15 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,85-7,95 (m, 1H).

Passo 2

4-Clorometil-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazole



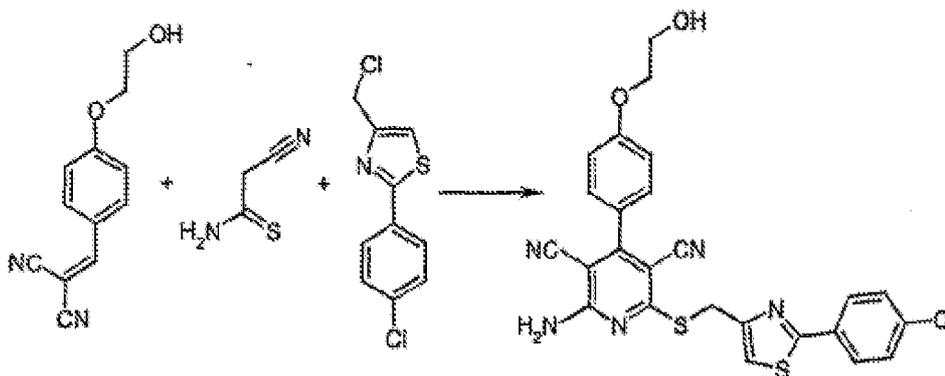
Dissolve-se 171,65 g (1,0 mol) de 4-clorotiobenzamida em 550 mL de álcool isopropílico e adiciona-se 1,3-dicloroacetona a uma temperatura máxima de 30°C ao longo de um período de 3 horas. Subsequentemente, agita-se a mistura a 40°C durante 5,5 horas e depois a 20°C durante 10 horas. Para se completar a reacção, aquece-se então a mistura a 55°C durante 7,5 horas. Isola-se o produto por arrefecimento até 10°C e por adição de 950 mL de água. Ajusta-se o pH até um valor entre 4 e 5, utilizando uma solução de hidróxido de sódio e remove-se o produto por filtração com sucção.

Rendimento: 220,9 g (91% teórico) de cristais com uma coloração entre branco e ligeiramente amarelado.

^1H (400 MHz, CDCl_3): 4,90 (s, 2H, CH_2), 7,5-7,55 (m, 2H), 7,85 (s, 1H, tiazole), 7,9-7,95 (m, 2H).

Passo 3

2-Amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]-metil)-sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-3,5-piridina-dicarbonitrilo



Coloca-se em suspensão 428,4 g (2,0 mol) de 2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-benzilideno]-malononitrilo, 108,4 g (1,05 mol) de 2-cianotioacetamida e 244,1 g (1,0 mol) de 4-clorometil-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazole em 3,4 litros de

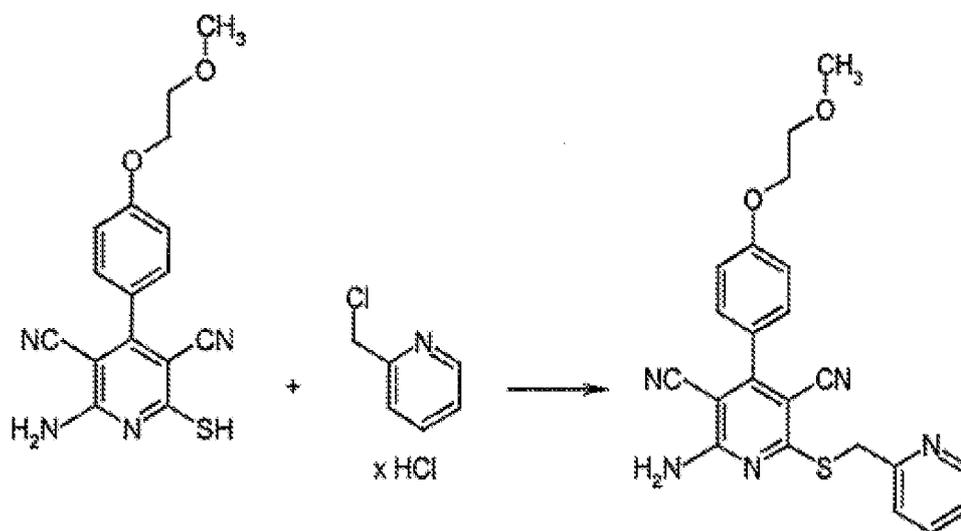
metanol e adiciona-se 556,1 g (3,0 mol) de tributilamina, ao longo de um período de 60 minutos. Depois, agita-se a mistura durante 20 horas à temperatura ambiente e remove-se o produto por filtração. Após secagem sob pressão hipobárica, coloca-se em suspensão o produto impuro (360,8 g, rendimento impuro: 70% teórico) em 3 litros de diclorometano e agita-se durante 2 horas a 35°C. Remove-se o produto por filtração e seca-se sob vácuo elevado. É possível purificar novamente os cristais, os quais são agora brancos, por recristalização a partir de tetra-hidrofurano/água (a 1:1).

Rendimento: 353,5 g (68% teórico) de cristais brancos.

MS (EI): $m/z = 520,00$

Exemplo 7

2-Amino-4-[4-(2-metoxietoxi)-fenil]-6-[(2-piridinilinetil)-sulfanil]-3,5-piridinadicarbonitrilo



Dissolve-se 100 mg (0,31 mmol) de 2-amino-4-[4-(2-metoxietoxi)-fenil]-6-sulfanil-3,5-piridinadicarbonitrilo em 1 mL de DMF. Adiciona-se então 103 mg (1,23 mmol) de hidrogeno-carbonato de sódio e 75,4 mg (0,46 mmol) de

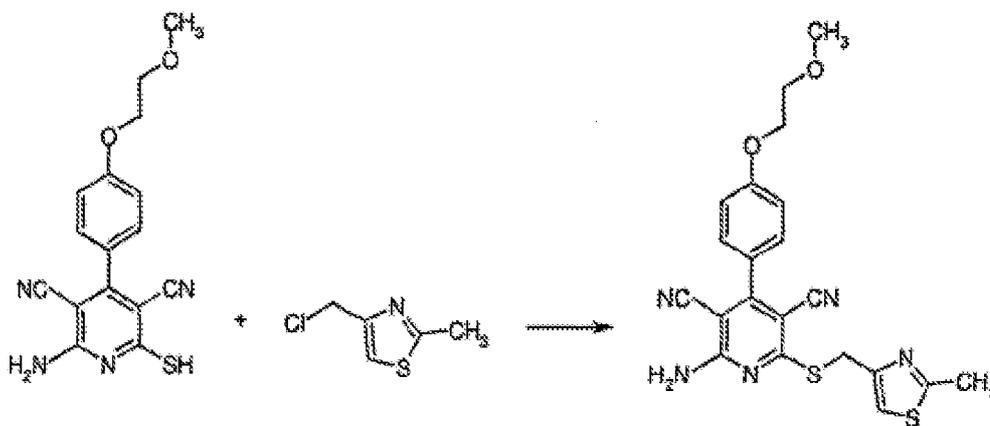
cloridrato de cloreto de 2-picolilo. Agita-se a suspensão à temperatura ambiente de um dia para o outro e adiciona-se água. Remove-se o precipitado por filtração com sucção, lava-se com etanol e com éter dietílico e seca-se a 40°C sob uma pressão reduzida. Obtém-se 104 mg (81% teórico) de produto.

MS (ESIpos): $m/z = 418 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3,3$ (s, 3H); 3,7 (tr, 2H); 4,2 (tr, 2H); 4,6 (s, 2H); 7,1 (d, 2H); 7,4 (dd, 1H); 7,45 (d, 2H); 7,65 (d, 1H); 7,75 (tr, 1H); 8,0 (s, largo, 2H); 8,5 (d, 1H).

Exemplo 8

2-Amino-4-[4-(2-metoxietoxi)-fenil]-6-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-metil-sulfanil]-3,5-piridinadicarbonitrilo



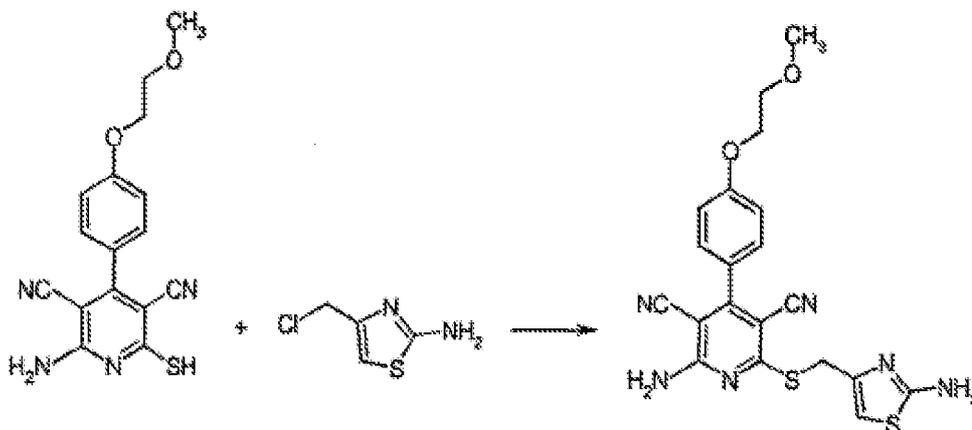
Dissolve-se 100 mg (0,31 mmol) de 2-amino-4-[4-(2-metoxietoxi)-fenil]-6-sulfanil-3,5-piridinadicarbonitrilo em 1 mL de DMF. Adiciona-se então 103 mg (1,23 mmol) de hidrogeno-carbonato de sódio e 90,5 mg (0,61 mmol) de 4-clorometil-2-metil-1,3-tiazole. Agita-se a suspensão à temperatura ambiente de um dia para o outro e adiciona-se água. Remove-se o precipitado por filtração com sucção e

seca-se a 40°C sob uma pressão reduzida. Obtém-se 88,8 mg (66,2% teórico) de produto.

MS (ESIpos): $m/z = 438 (M+H)^+$

Exemplo 9

2-Amino-4-[4-(2-metoxietoxi)-fenil]-6-[(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-metil-sulfanil]-3,5-piridinadicarbonitrilo

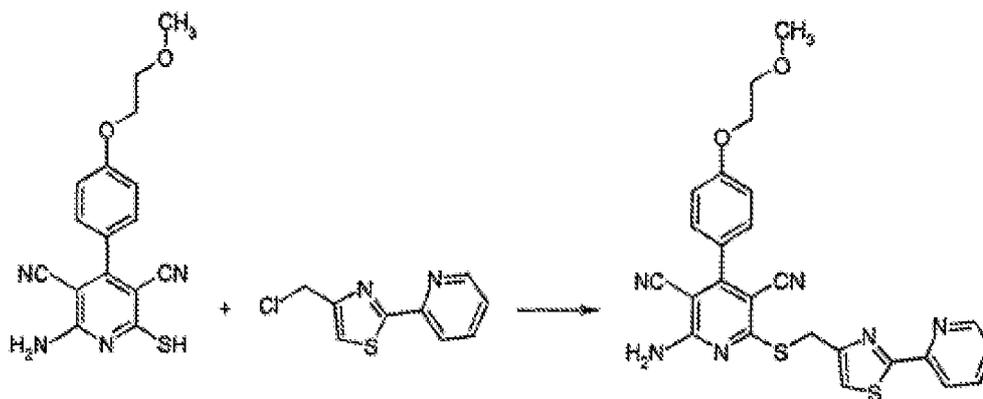


Dissolve-se 100 mg (0,31 mmol) de 2-amino-4-[4-(2-metoxietoxi)-fenil]-6-sulfanil-3,5-piridinadicarbonitrilo em 1 mL de DMF. Adiciona-se então 103 mg (1,23 mmol) de hidrogeno-carbonato de sódio e 68,3 mg (0,46 mmol) de 4-clorometil-2-amino-1,3-tiazole. Agita-se a suspensão à temperatura ambiente de um dia para o outro e adiciona-se água. Remove-se o precipitado por filtração com sucção, lava-se com etanol e com éter dietílico e seca-se a 40°C sob uma pressão reduzida. Obtém-se 115,9 mg (86,2% teórico) de produto.

MS (ESIpos): $m/z = 439 (M+H)^+$

Exemplo 10

2-Amino-4-[4-(2-metoxietoxi)-fenil]-6-[(2-(2-piridil)-1,3-tiazol-4-il)-metil-sulfanil]-3,5-piridinadicarbonitrilo

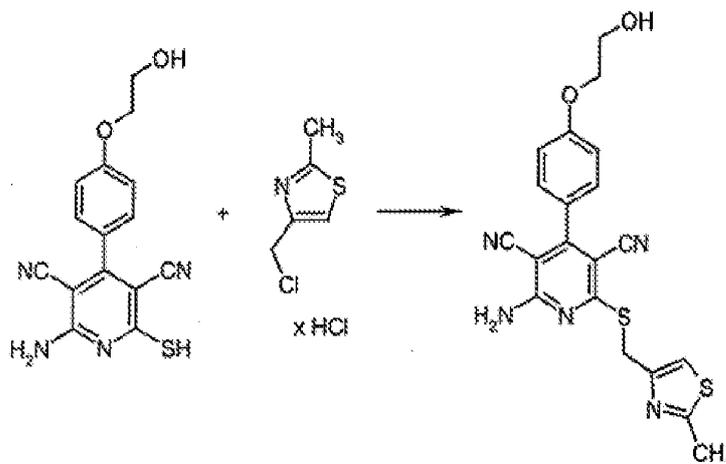


Dissolve-se 50 mg (0,15 mmol) de 2-amino-4-[4-(2-metoxietoxi)-fenil]-6-sulfanil-3,5-piridinadicarbonitrilo em 1 mL de DMF. Adiciona-se então 51,5 mg (0,61 mmol) de hidrogeno-carbonato de sódio e 58,6 mg (0,23 mmol) de 4-clorometil-2-(2-piridil)-1,3-tiazole. Agita-se a suspensão à temperatura ambiente de um dia para o outro e adiciona-se água. Remove-se o precipitado por filtração com sucção, lava-se com etanol e com éter dietílico e seca-se a 40°C sob uma pressão reduzida. Obtém-se 67,4 mg (87,9% teórico) de produto.

MS (ESIpos): $m/z = 501 (M+H)^+$

Exemplo 11

2-Amimo-4-[4-(2-hidroxietoxi)-fenil]-6-[[2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-metil]-sulfanil]-3,5-piridinadicarbonitrilo

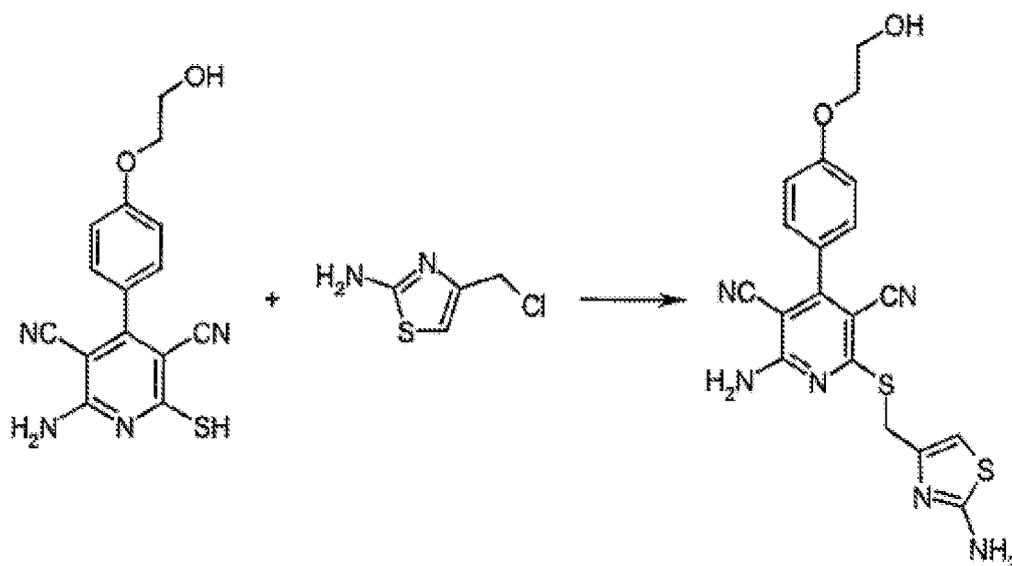


Dissolve-se 31,2 mg (0,1 mmol) de 2-amino-4-[4-(2-hidroxiétoxi)-fenil]-6-sulfanil-3,5-piridinadicarbonitrilo em 0,3 mL de DMF. Adiciona-se então 33,6 mg (0,4 mmol) de hidrogênio-carbonato de sódio e 27,6 mg (0,15 mmol) de cloridrato de 4-metil-2-cloro-1,3-tiazole. Agita-se a suspensão à temperatura ambiente de um dia para o outro, filtra-se purifica-se por HPLC preparativa [coluna: 'Macherey-Nagel VP 50/21 Nucleosil 100-5 C18 Nautilus', 20 x 50 mm; caudal: 25 mL/minuto; gradiente (A = acetonitrilo, B = água + 0,3% de ácido trifluoroacético): 0 minuto 10% de A; 2,0 minutos 10% de A; 6,0 minutos 90% de A; 7,0 minutos 90% de A; 7,1 minutos 10% de A; 8,0 minutos 10% de A; detecção: 220 nm]. Por concentração das fracções adequadas obteve-se 20,2 mg (47,7% teórico) de produto.

MS (ESIpos): $m/z = 424$ (M+H)⁺

Exemplo 12

2-Amino-6-[[4-(2-amimo-1,3-tiazol-4-il)-metil]-sulfanil]-4-[4-(2-hidroxiétoxi)-fenil]-3,5-piridinadicarbonitrilo



Dissolve-se 31,2 mg (0,1 mmol) de 2-amino-4-[4-(2-hidroxiétoxi)-fenil]-6-sulfanil-3,5-piridinadicarbonitrilo em 0,3 mL de DMF. Adiciona-se então 33,6 mg (0,4 mmol) de hidrogênio-carbonato de sódio e 22,3 mg (0,15 mmol) de 4-amino-2-cloro-1,3-tiazole. Agita-se a suspensão à temperatura ambiente de um dia para o outro, filtra-se e purifica-se por HPLC preparativa [coluna: 'Macherey-Nagel VP 50/21 Nucleosil 100-5 C18 Nautilus', 20 x 50 mm; caudal: 25 mL/minuto; gradiente (A = acetonitrilo, B = água + 0,3% de ácido trifluoroacético): 0 minuto 10% de A; 2,0 minutos 10% de A; 6,0 minutos 90% de A; 7,0 minutos 90% de A; 7,1 minutos 10% de A; 8,0 minutos 10% de A; detecção: 220 nm]. Por concentração das fracções adequadas obteve-se 35,7 mg (84,1% teórico) de produto.

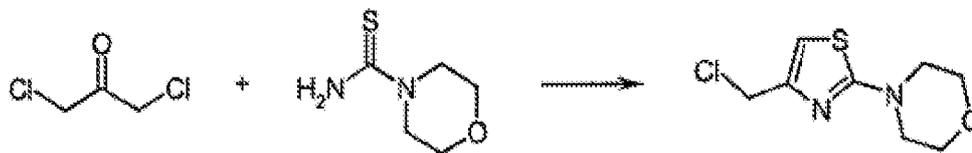
MS (ESIpos): $m/z = 425 (M+H)^+$

Exemplo 13

2-Amino-4-[4-(2-metoxiétoxi)-fenil]-6-([2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-metil)-sulfanil-3,5-piridinadicarbonitrilo

Passo 1

4-[4-(Clorometil)-1,3-tiazol-2-il]-morfolina

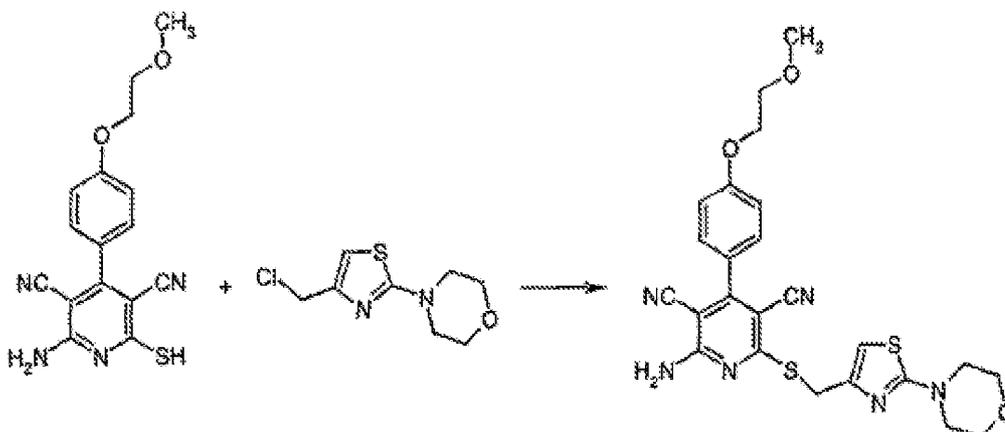


Durante uma hora, aquece-se ao refluxo 11,51 g (78,76 mmol) de 4-morfolinacarbotoamida e 10,00g (78,76 mmol) de dicloroacetona em 100 mL de etanol. Depois de se arrefecer remove-se por filtração com sucção o sólido incolor, que tinha precipitado a partir da solução cor-de-rosa, e lava-se duas vezes com etanol. Obtém-se 12,96 g (75% teórico) de produto.

MS (ESIpos): m/z = 219 (M+H)⁺

Passo 2

2-Amino-4-[4-(2-metoxietoxi)-fenil]-6-([2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-metil)-sulfanil)-3,5-piridinadicarbonitrilo



Dissolve-se 2 g (6,13 mmol) de 2-amino-4-[4-(2-metoxietoxi)-fenil]-6-sulfanil-3,5-piridinadicarbonitrilo e 2,68 g (12,26 mmol) de 4-[4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-il]-morfolina em DMF anidro (50 mL) e adiciona-se 1,83 mL (12,26 mmol) de DBU. Depois de se agitar durante 3 horas à

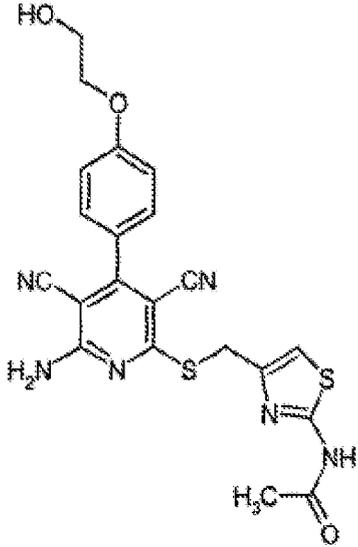
temperatura ambiente, remove-se o solvente utilizando um evaporador rotativo e purifica-se o resíduo por HPLC preparativa (coluna: 'Kromasil 100 C18' 250 x 20 mm, 10 µm; gradiente de acetonitrilo-água: 3 minutos de 10% de acetonitrilo, o qual é aumentado até 80% de acetonitrilo, ao longo de um período de 30 minutos; caudal: 25 mL/minuto). Obtém-se 1,70 g (55% teórico) de produto.

MS (ESIpos): $m/z = 509 (M+H)^+$

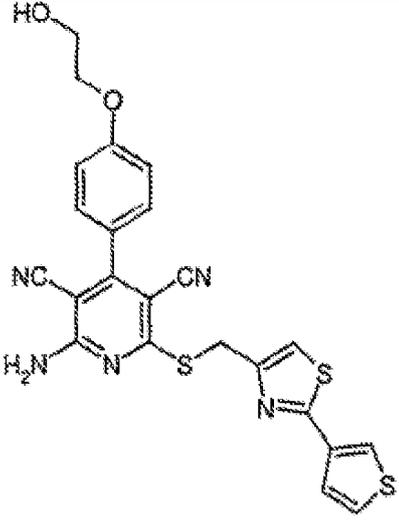
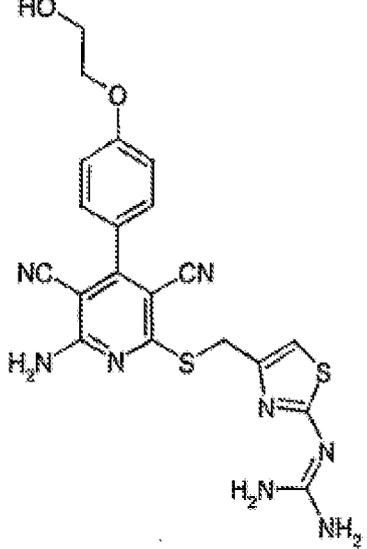
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3,3$ (m, 7H); 3,7 (m, 6H); 4,2 (tr, 2H); 4,4 (s, 2H); 6,95 (s, 1H); 7,15 (d, 2H); 7,45 (d, 2H); 8,0 (s, largo, 2H).

Os exemplos agrupados no quadro 3 foram preparados de um modo análogo ao descrito no exemplo 13. Os compostos de clorometiltiazole, utilizados como materiais de partida, encontram-se comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de um modo idêntico ao descrito no exemplo 13.

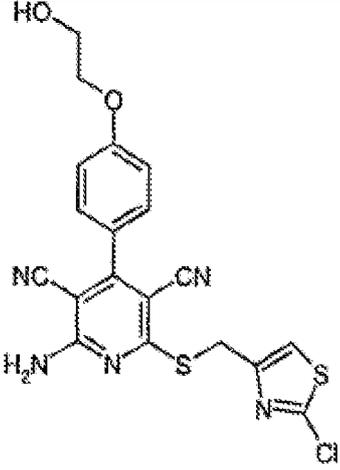
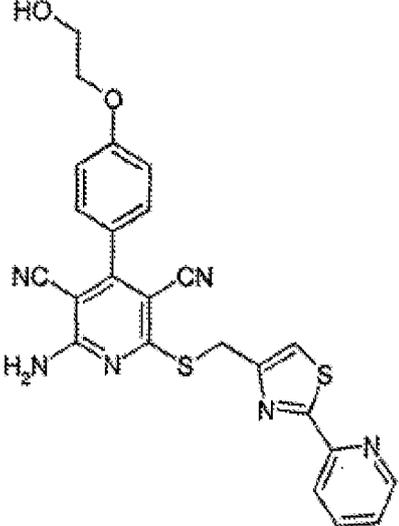
Quadro 3

Exemplo n°	Estrutura	Massa molar prevista	$[M+H]^+$ encontrado
14		467	468

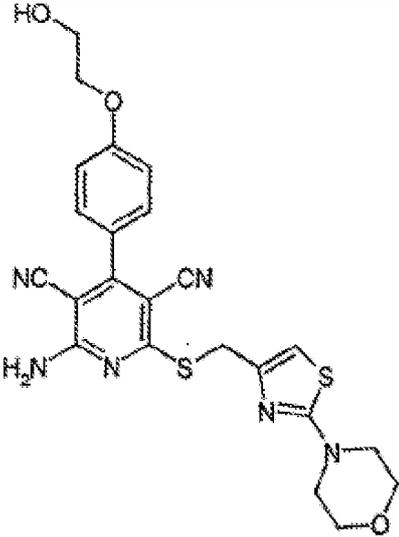
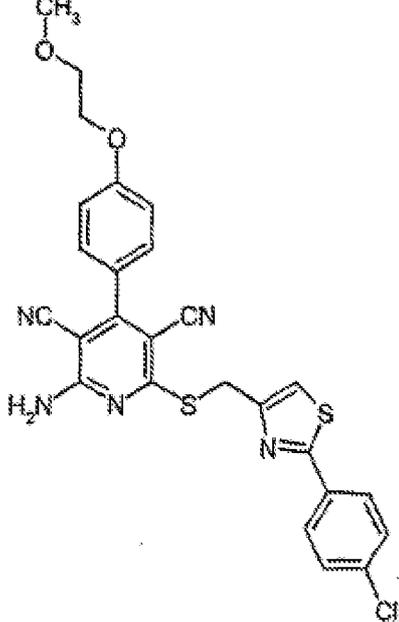
(continuação)

Exemplo n°	Estrutura	Massa molar prevista	[M+H] ⁺ encontrado
15		492	493
16		467	468

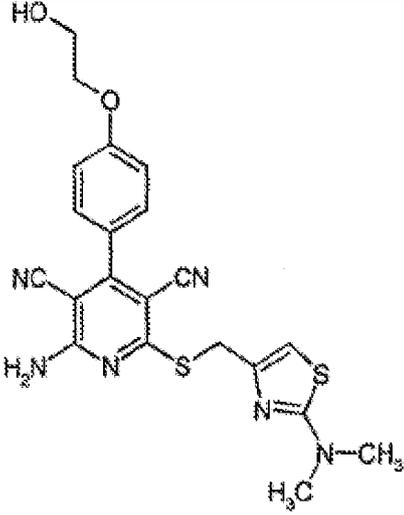
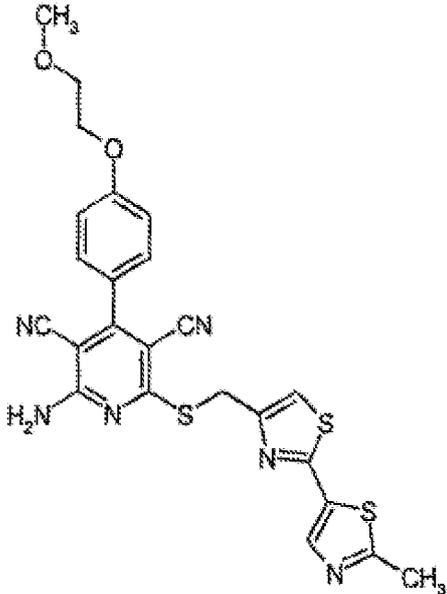
(continuação)

Exemplo n°	Estrutura	Massa molar prevista	[M+H] ⁺ encontrado
17	 <chem>CCOC(O)C1=CC=C(C=C1)C2=C(C#N)C(N)N(C2)SC3=CN=C(S3)C</chem>	444	445
18	 <chem>CCOC(O)C1=CC=C(C=C1)C2=C(C#N)C(N)N(C2)SC3=CN=C(S3)C4=CC=NC=C4</chem>	487	488

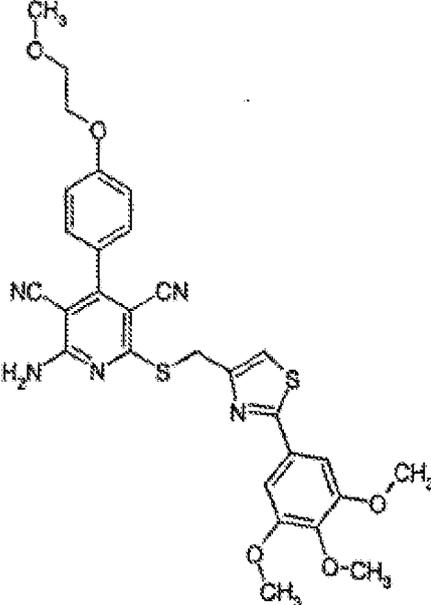
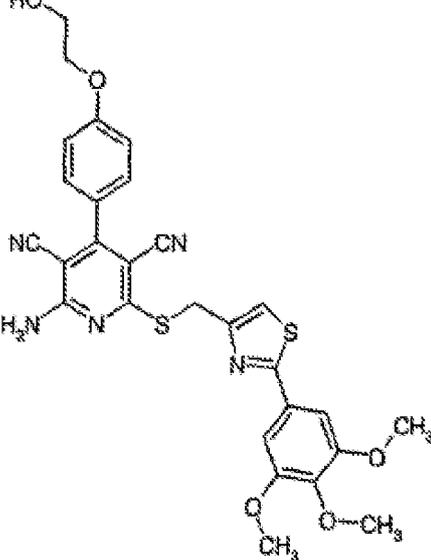
(continuação)

Exemplo n°	Estrutura	Massa molar prevista	[M+H] ⁺ encontrado
19	 <chem>CC1=CN(C(=O)N)C(C#N)=C(C#N)N1CSCC2=CN=C(S2)N3CCOCC3</chem>	495	496
20	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)OCC2=CN(C(=O)N)C(C#N)=C(C#N)N2CSCC3=CN=C(S3)C4=CC=C(C=C4)Cl</chem>	534	535

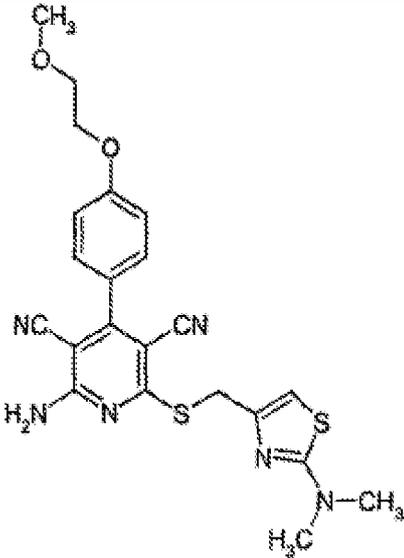
(continuação)

Exemplo n°	Estrutura	Massa molar prevista	[M+H] ⁺ encontrado
23	 <chem>CC1=CN=C(S1)CC2=C(N)N(C#N)C(C#N)=C2OC3=CC=CC=C3O</chem>	453	454
24	 <chem>CC1=CN=C(S1)CC2=C(N)N(C#N)C(C#N)=C2OC3=CC=CC=C3OC4C</chem>	521	522

(continuação)

Exemplo n°	Estrutura	Massa molar prevista	[M+H] ⁺ encontrado
25	 <chem>COCCOC1=CC=C(C=C1)c2c(C#N)c(C#N)n(CN)c2SCC3=CN=C(C3)c4c(OC)c(OC)c(OC)c4</chem>	590	591
26	 <chem>OCCOC1=CC=C(C=C1)c2c(C#N)c(C#N)n(CN)c2SCC3=CN=C(C3)c4c(OC)c(OC)c(OC)c4</chem>	576	577

(continuação)

Exemplo n°	Estrutura	Massa molar prevista	[M+H] ⁺ encontrado
27		467	468

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

A presente listagem de referências citadas pela requerente é apresentada meramente por razões de conveniência para o leitor. Não faz parte da patente de invenção europeia. Embora se tenha tomado todo o cuidado durante a compilação das referências, não é possível excluir a existência de erros ou omissões, pelos quais o EPO não assume nenhuma responsabilidade.

Patentes de invenção citadas na descrição

- WO 0125210 A [0077]

Literatura citada na descrição, para além das patentes de invenção

- **DYACHENKO et al.** *Russian Journal of Chemistry*, 1997, vol. 33 (7), 1014-1017 [0037]
- *RUSSIAN JOURNAL OF CHEMISTRY*, 1998, vol. 34 (4), 557-563 [0037]
- **DYACHENKO et al.** *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 1998, vol. 34 (2), 188-194 [0037]
- **QINTELA et al.** *European Journal of Medicinal Chemistry*, 1998, vol. 33, 887-897 [0037]
- **KANDEEL et al.** *Zeitschrift für Naturforschung*, 1987, vol. 42b, 107-111 [0037]
- **KAMBE et al.** *Synthesis*, 1981, 531-533 [0044]
- **ELNAGDI et al.** *Z. Naturforsch.*, 1991, vol. 47b, 572-578 [0044]
- **KLOTZ, K.N.; HESSLING, J.; HEGLER, J.; OW-MAN, C.; KULL, B.; FREDHOLM, B.B.; LOHSE, M.J.** Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of

stably transfected receptors in CHO cells. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 1998, vol. 357, 1-9 [0070]

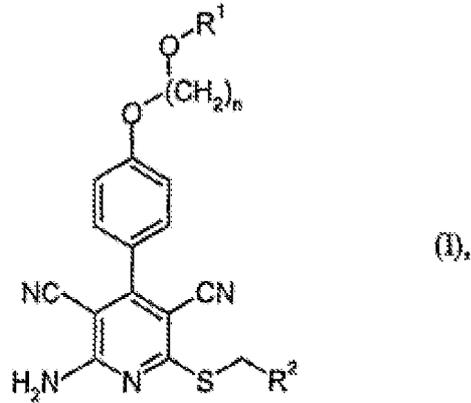
• **KLOTZ, K.N.; HESSLING, J.; HEGLER, J.; OW-MAN, C.; KULL, B.; FREDHOLM, B.B; LOHSE, M.J.** Comparative pharmacology of human adenosme receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 1998, vol. 357, 1-9 [0074]

• **MÜLLER, C.E.; STEIN, B.** Adenosine receptor antagonists: Structures and potential therapeutic applications. *Current Pharmaceutical Design*, 1996, vol. 2, 501-530 [0076]

Lisboa, 17/04/2009

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos de fórmula estrutural (I)



em que

o símbolo n representa um número 2, 3 ou 4,

o símbolo R¹ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo (C₁-C₄)

e

o símbolo R² representa um grupo piridilo ou tiazolilo, o qual pode ser substituído, por sua vez, com alquilo (C₁-C₄), halogéneo, amino, dimetilamino, acetilamino, guanidino, piridilamino, tienilo, furilo, imidazolilo, piridilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, N-alquil (C₁-C₄)-piperazinilo, pirrolidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo facultativamente substituído com alquilo (C₁-C₄) ou fenilo que pode ser facultativamente substituído, até três vezes, com halogéneo, alquilo (C₁-C₄) ou alcoxi (C₁-C₄),

e seus sais, hidratos, hidratos dos sais e solvatos.

2. Compostos de fórmula estrutural (I) de acordo com a reivindicação 1,

em que

o símbolo n representa o número 2,

o símbolo R^1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo ou etilo e

o símbolo R^2 representa um grupo piridilo ou tiazolilo, o qual pode ser substituído, por sua vez, com metilo, etilo, flúor, cloro, amino, dimetilamino, acetilamino, guanidino, 2-piridilamino, 4-piridilamino, tienilo, piridilo, morfolinilo, piperidinilo, tiazolilo facultativamente substituído com metilo ou fenilo que pode ser facultativamente substituído, até três vezes, com cloro ou metoxi,

e seus sais, hidratos, hidratos dos sais e solvatos.

3. Compostos de fórmula estrutural (I) de acordo com a reivindicação 1,

em que

o símbolo n representa o número 2,

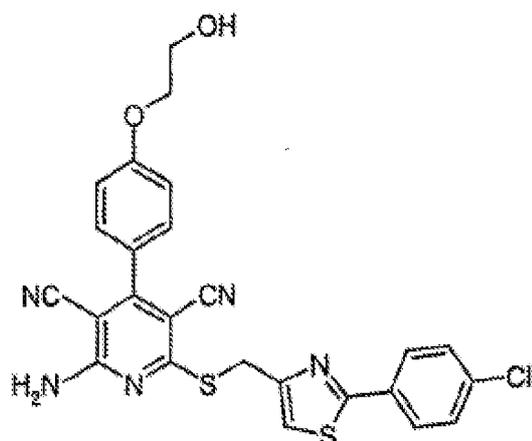
o símbolo R^1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo

e

o símbolo R^2 representa um grupo piridilo ou tiazolilo, o qual pode ser substituído, por sua vez, com metilo, cloro, amino, dimetilamino, acetilamino, guanidino, 2-piridilamino, 4-piridilamino, tienilo, piridilo, morfolinilo, 2-metiltiazol-5-il, fenilo, 4-clorofenilo ou 3,4,5-trimetoxifenilo,

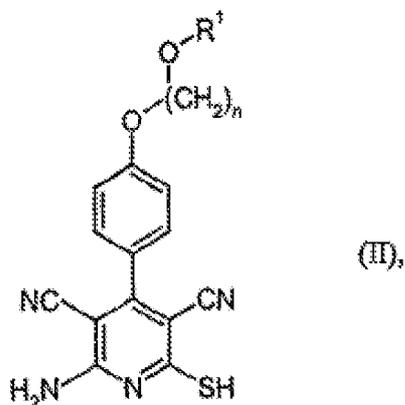
e seus sais, hidratos, hidratos dos sais e solvatos.

4. Composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 3 que satisfaz a estrutura seguinte



e seus sais, hidratos, hidratos dos sais e solvatos.

5. Processo para a preparação de compostos de fórmula estrutural (I) de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo facto de** se fazer reagir compostos de fórmula estrutural (II)



em que

os símbolos n e R^1 possuem as significações definidas na reivindicação 1,

com compostos de fórmula estrutural (III)



em que o símbolo R^2 possui as significações definidas na reivindicação 1 e o símbolo X representa um grupo removível.

6. Compostos de fórmula estrutural (I) de acordo com a reivindicação 1 para a profilaxia e/ou para o tratamento de doenças.
7. Medicamentos que compreendem pelo menos um composto de fórmula estrutural (I) de acordo com a reivindicação 1 e pelo menos um adjuvante.
8. Medicamentos que compreendem pelo menos um composto de fórmula estrutural (I) de acordo com a reivindicação 1 e pelo menos mais um composto activo.
9. Utilização dos compostos de fórmula estrutural (I) de acordo com a reivindicação 1 para a preparação de medicamentos para a profilaxia e/ou para o tratamento de distúrbios do sistema cardiovascular.
10. Utilização dos compostos de fórmula estrutural (I) de acordo com a reivindicação 1 para a preparação de medicamentos para a profilaxia e/ou para o tratamento de distúrbios da região urogenital ou cancro.
11. Utilização dos compostos de fórmula estrutural (I) de acordo com a reivindicação 1 para a preparação de medicamentos para a profilaxia e/ou para o tratamento de doenças inflamatórias ou neuroinflamatórias, estados neurodegenerativos e estados dolorosos.

Lisboa, 17/04/2009