



INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(11) Número de Publicação: **PT 1427730 E**

(51) Classificação Internacional:
C07D 487/04 (2006.01) **C07D 487/00** (2006.01)

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

(22) Data de pedido: **2002.08.30**

(30) Prioridade(s): **2001.09.04 DE 1014327**

(43) Data de publicação do pedido: **2004.06.16**

(45) Data e BPI da concessão: **2006.07.12**
011/2006

(73) Titular(es):

**BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH &
CO.KG**

**BINGER STRASSE 173 55216 INGELHEIM AM
RHEIN**

DE

(72) Inventor(es):

GERALD POHL

DE

MATTHIAS HOFFMANN

DE

MATTHIAS GRAUERT

DE

STEFFEN BREITFELDER

DE

CHRISTIAN EICKMEIER

DE

(74) Mandatário:

PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA

RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1350-232 LISBOA

PT

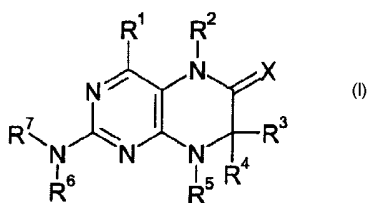
(54) Epígrafe: **NOVAS DI-HIDROPTERIDINONAS, PROCESSO PARA SUA PREPARAÇÃO E SUA UTILIZAÇÃO COMO MEDICAMENTO**

(57) Resumo:

RESUMO

"NOVAS DI-HIDROPTERIDINONAS, PROCESSO PARA SUA PREPARAÇÃO E SUA UTILIZAÇÃO COMO MEDICAMENTO"

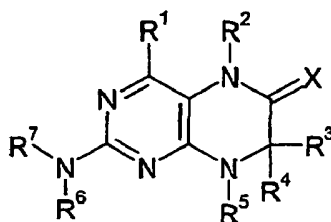
A presente invenção refere-se a novas di-hidropteridinonas da fórmula geral (I), em que os resíduos X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e R⁷ têm os significados mencionados nas reivindicações e na descrição, seus isómeros, processos para a preparação destas di-hidropteridinonas, bem como sua utilização como medicamento.



DESCRIÇÃO

"NOVAS DI-HIDROPTERIDINONAS, PROCESSO PARA SUA PREPARAÇÃO E SUA UTILIZAÇÃO COMO MEDICAMENTO"

A presente invenção refere-se a novas di-hidropteridinonas da fórmula geral (I)



em que os resíduos X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷, têm os significados mencionados nas reivindicações e na descrição, seus isómeros, processos para a preparação destas di-hidropteridinonas, bem como sua utilização como medicamento.

Antecedentes da invenção

Derivados de pteridinona são conhecidos do estado da técnica como substâncias activas com acção antiproliferativa. O documento WO 01/019825 descreve a utilização de derivados de pteridinona para o tratamento de doenças tumorais e víricas.

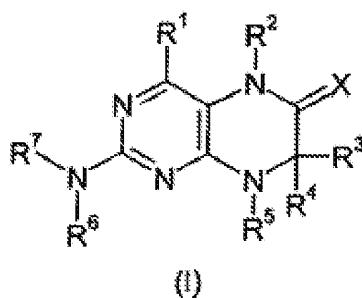
A resistência de muitos tipos de tumores exige o desenvolvimento de novos medicamentos para a luta contra tumores.

É objectivo da presente invenção, disponibilizar novos compostos com acção anti-inflamatória e antiproliferativa.

Descrição detalhada da invenção

Foi descoberto de modo surpreendente que compostos da fórmula geral (I), onde os resíduos X e R¹ até R⁷ têm os significados mencionados em seguida, actuam como inibidores de cinases específicas do ciclo celular. Deste modo, os compostos de acordo com a invenção podem ser utilizados, por exemplo, para o tratamento de doenças que estão associadas à actividade de cinases específicas do ciclo celular e são caracterizadas por proliferação celular excessiva ou anómala.

A presente invenção refere-se por conseguinte a compostos da fórmula geral (I)



onde

R¹ significa um resíduo seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, NH₂, XH, halogéneo e um grupo alquilo-C₁-C₃ eventualmente substituído por um ou vários átomos de halogéneo,

R^2 significa um resíduo seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, CHO, XH, -X-alquilo- C_1-C_2 e um grupo alquilo- C_1-C_3 ,

R^3 , R^4 , iguais ou diferentes, significam um resíduo seleccionado do grupo constituído por alquilo- C_1-C_{10} , alcenilo- C_2-C_{10} , alcinilo- C_2-C_{10} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo- C_3-C_8 , heterocicloalquilo- C_3-C_8 , -X-arilo, -X-heteroarilo, -X-cicloalquilo, -X-heterocicloalquilo, - NR^8 -arilo, - NR^8 -heteroarilo, - NR^8 -cicloalquilo, e - NR^8 -heterocicloalquilo eventualmente substituído ou

um resíduo seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, halogénio, $COXR^8$, $CON(R^8)_2$, COR^8 e XR^8 , ou

R^3 e R^4 , em conjunto, significam uma ponte alquilo com 2 até 5 membros que pode conter 1 até 2 heteroátomos,

R^5 significa hidrogénio ou um resíduo seleccionado do grupo constituído por alquilo- C_1-C_{10} , alcenilo- C_2-C_{10} , alcinilo- C_2-C_{10} , arilo, heteroarilo e cicloalquilo- C_3-C_6 eventualmente substituído, ou

R^3 e R^5 ou R^4 e R^5 , em conjunto, significam uma ponte alquilo- C_3-C_4 saturada ou insaturada que pode conter 1 até 2 heteroátomos,

R^6 significa arilo ou heteroarilo eventualmente substituído,

R^7 significa hidrogénio ou -CO-X-alquilo- C_1-C_4 , e

X significa, respectivamente, independentemente um do outro, O ou S,

R⁸ significa, respectivamente, independentemente um do outro, hidrogénio ou um resíduo seleccionado do grupo constituído por alquilo-C₁-C₄, alcenilo-C₂-C₄, alcinilo-C₂-C₄ e fenilo eventualmente substituído,

eventualmente na forma de seus tautómeros, seus racematos, seus enantiómeros, seus diastereómeros e suas misturas, bem como, eventualmente, os seus sais de adição ácida farmacologicamente aceitáveis.

São preferidos compostos da fórmula (I), onde

X e R⁶ apresentam o significado indicado, e

R¹ significa hidrogénio

R² significa um resíduo seleccionado do grupo constituído por um grupo CHO, OH e CH₃,

R³, R⁴, iguais ou diferentes, significam um resíduo seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, alquilo-C₁-C₁₀, alcenilo-C₂-C₆, alcinilo-C₂-C₆, cicloalquilo-C₃-C₇ eventualmente substituído, ou

R³ e R⁴, em conjunto, significam uma ponte alquilo-C₂-C₅,

R⁵ significa um resíduo seleccionado do grupo constituído por alquilo-C₁-C₁₀, alcenilo-C₂-C₁₀, alcinilo-C₂-C₁₀,

cicloalquilo-C₃-C₆ e cicloalcenilo-C₃-C₆ eventualmente substituído, ou

R³ e R⁵ ou R⁴ e R⁵, em conjunto, significam uma ponte alquilo-C₃-C₄ saturada ou insaturada que pode conter 1 até 2 heteroátomos, e

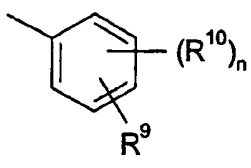
R⁷ significa hidrogénio

eventualmente na forma de seus tautómeros, seus racematos, seus enantiómeros, seus diastereómeros e suas misturas, bem como eventualmente os seus sais de adição ácida farmacologicamente aceitáveis.

São particularmente preferidos compostos da fórmula (I), onde

R¹-R⁵, R⁷, R⁸ e X apresentam o significado indicado, e

R⁶ significa um resíduo da fórmula geral



onde

n significa 1, 2, 3 ou 4,

R⁹ significa um resíduo seleccionado do grupo constituído por alquilo-C₁-C₆, alcenilo-C₂-C₆, alcinilo-C₂-C₆, -CONH-alquilenos-C₁-C₁₀, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-cicloalquilo,

-O-heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo e heterocicloalquilo eventualmente substituído ou

um resíduo seleccionado do grupo constituído por -O-alquilo-C₁-C₆-Q¹, -CONR⁸-alquilo-C₁-C₁₀-Q¹, -CONR⁸-alcenilo-C₂-C₁₀-Q¹, -CONR⁸-Q², halogéneo, OH, -SO₂R⁸, -SO₂N(R⁸)₂, -COR⁸, -COOR⁸, -N(R⁸)₂, -NHCOR⁸, CONR⁸O-alquilo-C₁-C₁₀-Q¹ e CONR⁸OQ²,

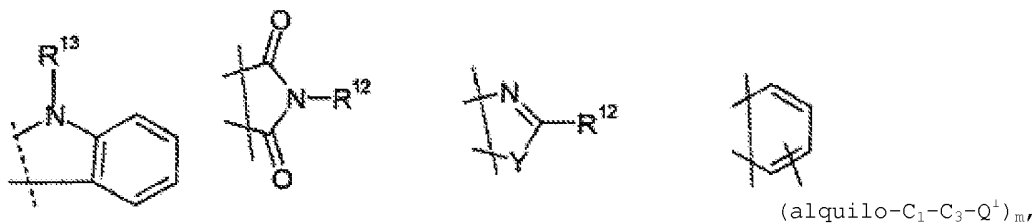
Q¹ significa hidrogénio, -NHCOR⁸, ou um resíduo seleccionado do grupo constituído por um grupo -NH-arilo, -NH-heteroarilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo-C₃-C₈ e heterocicloalquilo eventualmente substituído,

Q² significa hidrogénio ou um resíduo seleccionado do grupo constituído por um grupo arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo-C₃-C₈, cicloalquilo-C₃-C₈ e alquil-C₁-C₄-cicloalquilo-C₃-C₈ eventualmente substituído,

R¹⁰ igual ou diferente, significa um resíduo seleccionado do grupo constituído por alquilo-C₁-C₆, alcenilo-C₂-C₆ e alcinilo-C₂-C₆, -O-alquilo-C₁-C₆, -O-alcenilo-C₂-C₆, -O-alcinilo-C₂-C₆, heterocicloalquilo-C₃-C₆ e cicloalquilo-C₃-C₆ eventualmente substituído, ou

um resíduo seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, -CONH₂, -COOR⁸, -OCON(R⁸)₂, -N(R⁸)₂, -NHCOR⁸, NHCON(R⁸)₂, -NO₂ e halogéneo, ou

resíduos adjacentes R⁹ e R¹⁰, em conjunto, significam uma ponte da fórmula geral



Y significa O, S ou NR¹¹,

m significa 0, 1 ou 2

R¹¹ significa hidrogénio ou alquilo-C₁-C₂, e

R¹² significa hidrogénio ou um resíduo seleccionado do grupo constituído por fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, alquil-C₁-C₃-fenilo, alquil-C₁-C₃-piridilo, alquil-C₁-C₃-pirazinilo, alquil-C₁-C₃-pirimidinilo e alquil-C₁-C₃-piridazinilo,

R¹³ significa alquilo-C₁-C₆

eventualmente na forma de seus tautómeros, seus racematos, seus enantiómeros, seus diastereómeros e suas misturas, bem como eventualmente os seus sais de adição ácida farmacologicamente aceitáveis.

São preferidos em particular compostos da fórmula (I), onde

R³-R⁶, R⁸ e X apresentam o significado indicado, e

R¹ significa hidrogénio,

R² significa CH₃, e

R⁷ significa hidrogénio,

eventualmente na forma de seus tautómeros, seus racematos, seus enantiómeros, seus diastereómeros e suas misturas, bem como eventualmente os seus sais de adição ácida farmacologicamente aceitáveis.

Um outro objecto da invenção são compostos da fórmula (I), onde X e R¹-R⁷ apresentam o significado indicado, para a utilização como medicamento.

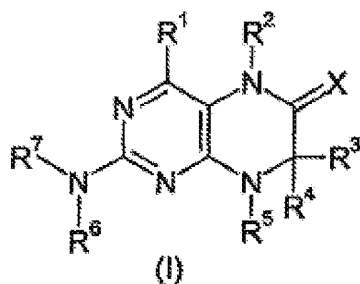
De particular importância, de acordo com a invenção, são compostos da fórmula (I), onde X e R¹-R⁷ apresentam o significado indicado, para a utilização como medicamento com acção antiproliferativa.

Um outro objecto da invenção é a utilização de um composto da fórmula (I), onde X e R¹-R⁷ apresentam o significado indicado, para a preparação de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de cancro, infecções, doenças inflamatórias e doenças de autoimunidade.

Um outro objecto da invenção é um método para o tratamento e/ou prevenção de cancro, infecções, doenças inflamatórias e de autoimunidade, caracterizado por se administrar, ao doente, uma quantidade efectiva de um composto da fórmula (I), onde X e R¹-R⁷ apresentam o significado indicado.

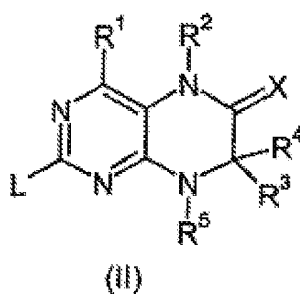
Um outro objecto da presente invenção são preparações farmacêuticas, contendo, como substância activa, um ou vários compostos da fórmula geral (I), onde X e R¹-R⁷ apresentam o significado indicado, ou seus sais fisiologicamente aceitáveis, eventualmente em combinação com substâncias auxiliares e/ou de suporte habituais.

Um outro objecto da invenção é um processo para a preparação de um composto da fórmula geral (I),



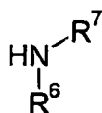
onde

R¹-R⁷ e X apresentam os significados mencionados acima, caracterizado por, um composto da fórmula geral (II)



onde

R¹-R⁵ e X apresentam os significados mencionados acima e L é um grupo abandonante, é transformado com um composto, eventualmente substituído, da fórmula geral (III)

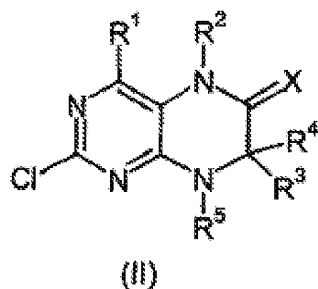


(III)

onde

R⁶ e R⁷ apresentam os significados mencionados acima.

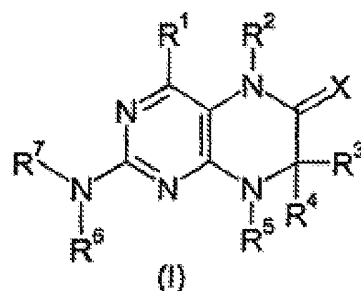
Um outro objecto da invenção é um composto da fórmula (II),



onde

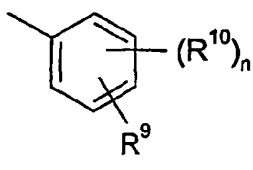
R¹-R⁵ e X apresentam os significados mencionados acima. Compostos da fórmula (II) representam produtos intermediários importantes para a preparação dos compostos da fórmula (I) de acordo com a invenção.

Um outro objecto da invenção é um processo para a preparação de um composto da fórmula geral (I),

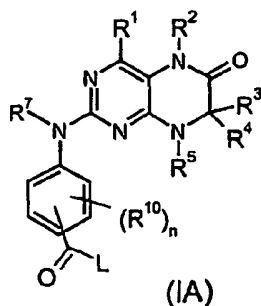


onde

R⁶ significa um resíduo da fórmula geral,



R^9 significa um resíduo $-\text{CONH}$ -alquilenos- C_1 - C_{10} eventualmente substituído ou um resíduo seleccionado do grupo constituído por $-\text{CONR}^8$ -alquilo- C_1 - C_{10} - Q^1 , $-\text{CONR}^8$ -alcenilo- C_2 - C_{10} - Q^1 , $-\text{CONR}^8$ - Q^2 e $-\text{COOR}^8$, e R^1 - R^5 , R^7 , R^{10} , n e X apresentam os significados mencionados acima, caracterizado por um composto da fórmula geral (IA)



onde

R^1 até R^5 , R^7 e R^{10} apresentam os significados mencionados acima, e

L significa um grupo abandonante,

ser transformado com uma amina primária ou secundária à amida correspondente ou com um álcool ao éster correspondente.

Por grupos alquilo, bem como grupos alquilo que são componente de outros resíduos são designados grupos alquilo ramificados ou não ramificados, com 1 até 10 átomos de carbono, de um modo preferido 1-6, de um modo particularmente preferido 1-4 átomos de carbono, são indicados por exemplo: metilo, etilo,

propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo e decilo. Não havendo indicações em contrário, estão abrangidas todas as formas isoméricas possíveis das designações mencionadas acima propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo e decilo. Por exemplo, a designação propilo abrange ambos os resíduos isoméricos *n*-propilo e *iso*-propilo, a designação butilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo e *terc*-butilo, a designação pentilo, *iso*-pentilo, neopentilo etc..

Nos grupos alquilo mencionados acima um ou vários átomos de hidrogénio podem estar eventualmente substituídos por outros resíduos. Estes grupos alquilo podem estar substituídos por exemplo, pelos átomos de halogéneo flúor, cloro, bromo ou iodo. Preferidos são os substituintes flúor e cloro. Particularmente preferido é o substituinte cloro. Podem também estar eventualmente substituídos todos os átomos de hidrogénio do grupo alquilo. Do mesmo modo, nos grupos alquilo mencionados, não havendo descrições em contrário, um ou vários átomos de hidrogénio podem estar eventualmente substituídos por um resíduo eventualmente substituído seleccionado do grupo constituído por CN, OCOCH₃, arilo, de um modo preferido fenilo, heteroarilo, de um modo preferido tienilo, tiazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo ou pirazinilo, heterocicloalquilo saturado ou insaturado, de um modo preferido pirazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo ou tetra-hidro-oxazinilo, um resíduo amina, de um modo preferido metilamina, benzilamina, fenilamina ou heteroarilamina, sistemas anelares bicíclicos saturados ou insaturados, de um modo preferido benzimidazolilo e cicloalquilo, de um modo preferido ciclo-hexilo ou ciclopropilo.

Como ponte alquilo são designados, não havendo indicações em contrário, grupos alquilo ramificados e não ramificados com 2

até 5 átomos de carbono, por exemplo, pontes propileno, isopropileno, *n*-butileno, *iso*-butilo, *sec*-butilo e *terc*-butilo etc.. Particularmente preferidas são pontes propileno e pontes butileno. Nas pontes alquilo mencionadas, 1 até 2 átomos de C podem estar eventualmente substituídos por um ou vários heteroátomos seleccionados do grupo oxigénio, azoto ou enxofre.

Como grupos alcenilo (também no caso em que são componente de outros resíduos) são considerados grupos alcenilo ramificados ou não ramificados com 2 até 10 átomos de carbono, de um modo preferido 2 - 6 átomos de carbono, de um modo particularmente preferido 2 - 3 átomos de carbono desde que estes apresentem no mínimo uma ligação dupla. Sejam mencionados por exemplo: etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo etc.. Não havendo indicações em contrário, estão abrangidas todas as formas isoméricas possíveis das designações mencionadas acima propenilo, butenilo etc.. A designação butileno abrange, por exemplo, *n*-butenilo, 1-metilpropenilo, 2-metilpropenilo, 1,1-dimetiletlenilo, 1,2-dimetiletlenilo etc.

Nos grupos alcenilo mencionados acima, não havendo descrições em contrário, um ou vários átomos de hidrogénio podem estar eventualmente substituídos por outros resíduos. Estes grupos alquilo podem estar substituídos, por exemplo, pelos átomos de halogéneo flúor, cloro, bromo ou iodo. Preferidos são os substituintes flúor e cloro. Particularmente preferido é o substituinte cloro. Podem também estar eventualmente substituídos todos os átomos de hidrogénio do grupo alcenilo.

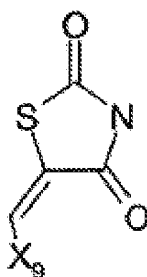
Por grupos alcinilo (também no caso em que são componente de outros resíduos) são designados grupos alcinilo ramificados ou não ramificados com 2 até 10 átomos de carbono, desde que

estes apresentem no mínimo uma ligação tripla, por exemplo etinilo, propargilo, butinilo, pentinilo, hexinilo etc., de um modo preferido etinilo ou propinilo.

Nos grupos alcinilo mencionados acima, não havendo descrições em contrário, um ou vários átomos de hidrogénio podem estar eventualmente substituídos por outros resíduos. Estes grupos alquilo podem estar substituídos, por exemplo, pelos átomos de halogéneo flúor, cloro, bromo ou iodo. Preferidos são os substituintes flúor e cloro. Particularmente preferido é o substituinte cloro. Podem também estar eventualmente substituídos todos os átomos de hidrogénio do grupo alcinilo.

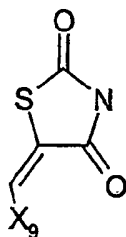
O termo arilo representa um sistema anelar aromático com 6 até 14 átomos de carbono, de um modo preferido 6 ou 10 átomos de carbono, de um modo preferido fenilo, que, não havendo descrições em contrário, pode comportar, por exemplo, um ou vários dos substituintes indicados em seguida: OH, NO₂, CN, -OCHF₂, -OCF₃, -NH₂, halogéneo, por exemplo flúor, cloro, bromo ou iodo, de um modo preferido flúor ou cloro, alquilo-C₁-C₁₀, de um modo preferido alquilo-C₁-C₅, de um modo preferido alquilo-C₁-C₃, de um modo particularmente preferido metilo ou etilo, -O-alquilo-C₁-C₃, de um modo preferido -O-metilo ou -O-etilo, -N-metil-tetra-hidro-oxazinilo, -COOH, -COO-alquilo-C₁-C₄, de um modo preferido -COOCH₂CH₃, -COO-C(CH₃)₃ ou -COOCH₃, -CONH₂, -CONH-alquilo-C₁-C₁₀, em que este alquilo pode estar, eventualmente, adicionalmente substituído, -CONH-cicloalquilo-C₃-C₆ eventualmente substituído, de um modo preferido -CONH-ciclopentilo eventualmente substituído, -CONH-heterocicloalquilo eventualmente substituído, de um modo preferido piperidinilo, pirrolidinilo ou piperazinilo, -CONH-heteroarilo eventualmente substituído, de um modo preferido -CONH-piridilo eventualmente

substituído, -CONH-arilo eventualmente substituído, de um modo preferido -CONH-fenilo eventualmente substituído, -CONMe-alquilo-C₁-C₃, em que este alquilo pode estar, eventualmente, adicionalmente substituído, de um modo preferido -CONMe-CH₂-piridilo, benzimidazole ou um resíduo da fórmula



Como anéis heteroarilo mono ou bicíclicos de 5-10 membros nos quais até três átomos de C podem estar substituídos por um ou vários heteroátomos seleccionados do grupo oxigênio, azoto ou enxofre são mencionados, por exemplo, furano, tiofeno, pirrole, pirazole, imidazole, triazole, tetrazole, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina, oxazole, isoxazole, tiazole, tiadiazole, oxadiazole, em que cada um dos heterociclos mencionados acima pode estar além disso eventualmente anelado a um anel benzeno, de um modo preferido benzimidazole, e em que estes heterociclos, não havendo descrições em contrário, podem comportar, por exemplo, um ou vários dos substituintes indicados em seguida: OH, NO₂, CN, -OCHF₂, -OCF₃, -NH₂, halogéneo, de um modo preferido flúor ou cloro, alquilo-C₁-C₁₀, de um modo preferido alquilo-C₁-C₅, de um modo preferido alquilo-C₁-C₃, de um modo particularmente preferido metilo ou etilo, -O-alquilo-C₁-C₃, de um modo preferido -O-metilo ou -O-etilo, -N-metil-tetra-hidro-oxazinilo, -COOH, -COO-alquilo-C₁-C₄, de um modo preferido -COO-C(CH₃)₃ ou -COOCH₃, -CONH₂, fenilo eventualmente substituído,

heteroarilo eventualmente substituído, de um modo preferido piridilo ou pirazinilo eventualmente substituído, -CONH-alquilo-C₁-C₁₀, em que este alquilo pode estar por sua vez eventualmente substituído, -CONH-alquilo-C₃-C₆ eventualmente substituído, de um modo preferido -CONH-ciclopentilo eventualmente substituído, -CONH-heteroarilo eventualmente substituído, de um modo preferido -CONH-piridilo eventualmente substituído, -CONH-arilo eventualmente substituído, de um modo preferido -CONH-fenilo eventualmente substituído, -CONMe-alquilo-C₁-C₃, em que este alquilo pode estar por sua vez eventualmente substituído, de um modo preferido -CONMe-CH₂-piridilo, benzimidazole ou um resíduo da fórmula



Por resíduos cicloalquilo são designados resíduos cicloalquilo saturados ou insaturados com 3 - 8 átomos de carbono, por exemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclo-hexenilo, ciclo-heptilo ou ciclooctilo, de um modo preferido ciclopropilo, ciclopentilo ou ciclo-hexilo, em que cada um dos resíduos cicloalquilo mencionados pode além disso, eventualmente, comportar um ou vários substituintes, de um modo preferido =O, ou estar anelado a um anel benzeno.

"=O" significa um átomo de oxigênio ligado através de uma ligação dupla.

Como resíduos heterocicloalquilo são mencionados, não havendo descrições contrárias nas definições, heterociclos saturados ou insaturados de 5, 6 ou 7 membros que podem conter azoto, oxigénio ou enxofre como heteroátomos, por exemplo, tetra-hidrofurano, tetra-hidrofuranona, γ -butilrolactona, α -pirano, γ -pirano, dioxolano, tetra-hidropirano, dioxano, dihidrotiofeno, tiolano, ditiolano, pirrolina, pirrolidina, pirazolina, pirazolidina, imidazolina, imidazolidina, tetrazole, piperidina, piridazina, pirimidina, pirazina, piperazina, triazina, tetrazina, morfolina, tiomorfolina, diazepam, oxazina, tetrahydro-oxazinilo, isotiazole, pirazolidina, de um modo preferido pirazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo ou tetra-hidro-oxazinilo, em que o heterociclo pode estar eventualmente substituído.

Por halogéneo é designado em geral flúor, cloro, bromo ou iodo.

Por grupo abandonante L, igual ou diferente, é designado um grupo abandonante como, por exemplo, cloro, bromo, iodo, metanossulfonilo, trifluorometanossulfonilo ou *p*-toluenossulfonilo, de um modo preferido cloro.

Os compostos de acordo com a invenção podem estar presentes na forma dos isómeros ópticos individuais, misturas dos enantiómeros individuais, diastereómeros ou racematos, na forma dos tautómeros, bem como na forma de bases livres ou dos correspondentes sais de adição ácida com ácidos farmacologicamente aceitáveis - como por exemplo, sais de adição ácida com hidrácidos halogenados, por exemplo, ácido clorídrico ou ácido bromídrico, ou ácidos orgânicos, como por exemplo, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido diglicólico ou ácido metanossulfónico.

O substituinte R^1 pode significar um resíduo seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, NH_2 , XH , de um modo preferido OH , halogéneo, de um modo preferido flúor ou cloro, e um grupo alquilo- C_1-C_3 , de um modo preferido metilo ou etilo, eventualmente substituído por um ou vários, de um modo preferido, um, dois ou três átomos de halogéneo, de um modo preferido flúor ou cloro. De um modo preferido em particular, o substituinte R^1 significa hidrogénio.

O substituinte R^2 pode significar um resíduo seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, CHO , XH , de um modo preferido OH , $-X$ -alquilo- C_1-C_2 , de um modo preferido $-O-CH_3$ ou $-O-CH_2CH_3$, e um grupo alquilo- C_1-C_3 eventualmente substituído, em que o grupo alquilo é constituído de um modo preferido por 1 até 2 átomos de carbono, de um modo preferido em particular por um átomo de carbono e pode estar eventualmente substituído, de um modo preferido por átomos de halogéneo, de um modo preferido em particular por átomos de flúor. De um modo preferido em particular, o substituinte R^2 significa metilo.

Os substituintes R^3 e R^4 podem ser iguais ou diferentes e significar um resíduo seleccionado do grupo constituído por alquilo- C_1-C_{10} eventualmente substituído, de um modo preferido alquilo- C_1-C_6 , de um modo mais preferido alquilo- C_1-C_4 , de um modo particularmente preferido metilo, etilo ou propilo, de um modo preferido em particular metilo ou etilo, alcenilo- C_2-C_{10} , de um modo preferido etenilo ou propenilo, de um modo mais preferido etenilo, alcinilo- C_2-C_{10} , de um modo preferido etinilo ou propinilo, arilo, de um modo mais preferido fenilo eventualmente substituído, heteroarilo, cicloalquilo- C_3-C_8 , de um modo preferido ciclopropilo e ciclobutilo, heterocicloalquilo- C_3-C_8 , $-X$ -arilo, $-X$ -heteroarilo, $-X$ -cicloalquilo,

-X-heterocicloalquilo, -NR⁸-arilo, -NR⁸-heteroarilo, -NR⁸-cicloalquilo e -NR⁸-heterocicloalquilo, ou

um resíduo seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, halogéneo, COXR⁸, CON(R⁸)₂, COR⁸ e XR⁸, de um modo preferido hidrogénio, ou

os resíduos R³ e R⁴ podem significar, em conjunto, uma ponte alquilo com 2 até 5 membros, de um modo preferido uma ponte etileno, propileno ou butileno, em que a ponte propileno ou butileno pode conter 1 até 2 heteroátomos, de um modo preferido oxigénio, azoto ou enxofre, de um modo particularmente preferido uma ponte etileno. De um modo preferido em particular, o substituinte R³ significa metilo ou etilo. O substituinte R⁴ significa de um modo preferido em particular hidrogénio ou metilo. Particularmente preferidos são compostos nos quais R³ e R⁴ significam metilo. Todos os resíduos mencionados no significado de R³ e R⁴ podem estar eventualmente substituídos.

O resíduo R⁵ pode significar hidrogénio ou um resíduo seleccionado do grupo constituído por alquilo-C₁-C₁₀ eventualmente substituído, por exemplo alquil-C₁-C₆-arilo ou alquil-C₁-C₆-heteroarilo, de um modo preferido alquilo-C₁-C₆, de um modo particularmente preferido alquilo-C₁-C₅, preferido em particular propilo, butilo, pentilo, hexilo, -CH₂-ciclo-hexilo, (CH₂)₁₋₂ciclopropilo ou (CH₂)₄-OCOCH₃, alcenilo-C₂-C₁₀, de um modo preferido propenilo, butenilo, pentenilo ou hexenilo, de um modo mais preferido propenilo ou hexenilo, alcinilo-C₂-C₁₀, de um modo mais preferido propinilo, butinilo ou pentinilo, de um modo preferido propinilo, arilo, de um modo preferido fenilo, heteroarilo, cicloalquilo-C₃-C₆, de um modo preferido ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo ou ciclo-hexilo e

cicloalcenilo-C₃-C₆, de um modo preferido ciclo-hexenilo ou ciclopentenilo, ou os substituintes R³ e R⁵ ou R⁴ e R⁵ formam em conjunto uma ponte alquilo-C₃-C₄ saturada ou insaturada que pode conter 1 até 2 heteroátomos, de um modo preferido oxigénio, enxofre ou azoto.

Todos os resíduos mencionados no significado de R⁵ podem estar eventualmente substituídos.

O substituinte R⁶ pode significar arilo eventualmente substituído, ou heteroarilo, de um modo preferido arilo, de um modo mais preferido fenilo.

De um modo preferido em particular, o substituinte R⁶ significa um resíduo fenilo que pode estar substituído por um dos resíduos R⁹ descritos em seguida e

R¹⁰, em que o anel fenilo pode comportar um dos resíduos R⁹, de um modo preferido em posição *para* e um, dois, três ou quatro, de um modo mais preferido um ou dois, dos resíduos R¹⁰, de um modo preferido em posição *orto* ou *meta*.

O substituinte R⁷ pode significar hidrogénio ou -CO-X-alquilo-C₁-C₄, de um modo preferido hidrogénio.

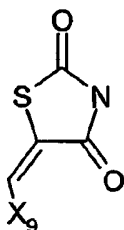
X significa respectivamente, independentemente um do outro, O ou S, de um modo preferido O.

Os resíduos R⁸ mencionados nas definições dos substituintes R³ e R⁴ significam respectivamente, independentemente um do outro, hidrogénio ou um resíduo seleccionado do grupo constituído por alquilo-C₁-C₄, alcenilo-C₂-C₄, alcinilo-C₂-C₄ e

fenilo eventualmente substituído e fenilo, de um modo preferido hidrogénio ou alquilo-C₁-C₂.

O substituinte R⁹ pode significar um resíduo seleccionado do grupo constituído por alquilo-C₁-C₆ eventualmente substituído, de um modo preferido alquilo-C₁-C₄, de um modo mais preferido metilo, etilo ou propilo, de um modo particularmente preferido metilo, alcenilo-C₂-C₆, alcinilo-C₂-C₆, -CONH-alquilenos-C₁-C₁₀, de um modo preferido -CONH-alquilenos-C₁-C₃, de um modo mais preferido -CONH-alquilenos-C₁-C₂, -O-arilo, de um modo mais preferido -O-arilo-C₆-C₁₀, de um modo particularmente preferido O-fenilo, -O-heteroarilo, -O-cicloalquilo, de um modo mais preferido O-cicloalquilo-C₃-C₆, de um modo particularmente preferido O-ciclopropilo, -O-heterocicloalquilo, arilo, de um modo mais preferido arilo-C₆-C₁₀, de um modo particularmente preferido fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, de um modo mais preferido cicloalquilo-C₃-C₆, de um modo particularmente preferido ciclopropilo, e heterocicloalquilo, ou um resíduo seleccionado do grupo constituído por -O-alquilo-C₁-C₆-Q¹, -CONR⁸-alquilo-C₁-C₁₀-Q¹, -CONR⁸-alcenilo-C₁-C₁₀-Q¹, -CONR⁸-Q², halogéneo, por exemplo flúor, cloro, bromo ou iodo, OH, -SO₂R⁸, -SO₂N(R⁸)₂, -COR⁸, -COOR⁸, -N(R⁸)₂, -NHCOOR⁸, CONR⁸O-alquilo-C₁-C₁₀-Q¹, e CONR⁸OQ², em que Q¹ e Q² têm os significados mencionados acima. R⁹ significa, de um modo preferido, um dos seguintes resíduos -CONH-alquilo-C₁-C₁₀, de um modo mais preferido -CONH-alquilo-C₁-C₃, de um modo particularmente preferido -CONH-alquilo-C₁-C₂, em que este alquilo pode estar por sua vez eventualmente substituído por CN, arilo eventualmente substituído, de um modo preferido fenilo eventualmente substituído, heteroarilo, de um modo preferido tienilo, tiazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo ou pirazinilo, heterocicloalquilo saturado ou insaturado, de um

modo preferido pirazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo ou tetra-hidro-oxazinilo, um resíduo amina, de um modo preferido metilamina, benzilamina, fenilamina ou heteroarilamina, sistemas anelares bicíclicos saturados ou insaturados, de um modo preferido benzimidazolilo e cicloalquilo, de um modo preferido ciclo-hexilo. Além disso, R⁹ significa de um modo preferido -CONH-heteroarilo, de um modo mais preferido -CONH-piridilo, -CONH-cicloalquilo-C₃-C₁₀, de um modo mais preferido -CONH-ciclopropilo, -CONH-ciclobutilo ou -CONH-ciclopentilo, de um modo preferido em particular -CONH-ciclopropilo; -CONH-heterocicloalquilo-C₃-C₁₀, -CONH-arilo-C₆-C₁₀, de um modo mais preferido -CONH-fenilo, COO-alquilo-C₁-C₃, de um modo particularmente preferido COOCH₃, COOH, halogéneo, de um modo mais preferido F ou cloro, OH ou um resíduo da fórmula



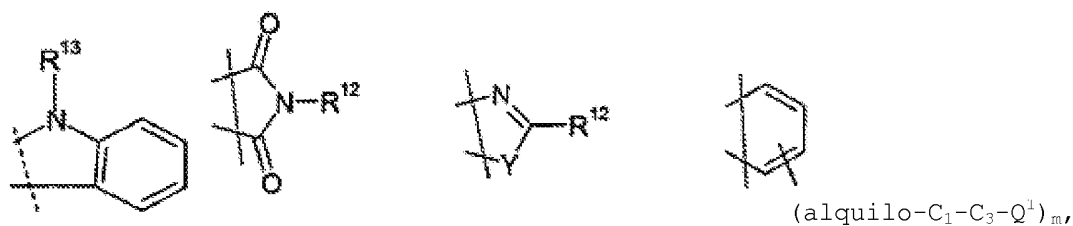
Todos os resíduos apresentados na definição de R⁹ podem estar eventualmente substituídos, de um modo preferido por um ou mais resíduos seleccionados do grupo constituído por OH, OCH₃, Cl, F, CH₃, COOH, CONHCH₂Ph e CONHCH₂-pirazinil-CH₃.

O substituinte R¹⁰ pode ser, em cada caso, igual ou diferente e significar um resíduo seleccionado do grupo constituído por alquilo-C₁-C₆ eventualmente substituído, de um modo preferido alquilo-C₁-C₃, alcenilo-C₂-C₆, de um modo preferido alcenilo-C₂-C₃, e alcinilo-C₂-C₆, de um modo preferido alcinilo-

C₂-C₃, -O-alquilo-C₁-C₆, de um modo preferido -O-alquilo-C₁-C₃, -O-alcenilo-C₂-C₆, -O-alcinilo-C₂-C₆, heterocicloalquilo-C₃-C₆ e cicloalquilo-C₃-C₆, ou um resíduo seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, -CONH₂, -COOR⁸, -OCON(R⁸)₂, -N(R⁸)₂, -NHCOR⁸, -NHCON(R⁸)₂, -NO₂ e halogéneo, por exemplo flúor, cloro, bromo ou iodo.

De um modo preferido, o substituinte R¹⁰ significa hidrogénio, metilo, metoxilo, flúor ou cloro, de um modo particularmente preferido hidrogénio ou metoxilo, de um modo preferido em particular metoxilo.

Resíduos R⁹ e R¹⁰ adjacentes podem significar, em conjunto, uma ponte da fórmula geral



em que

Y significa O, S ou NR¹¹, de um modo preferido NR¹¹,

m significa 0, 1 ou 2, de um modo preferido 1,

R¹¹ significa hidrogénio ou alquilo-C₁-C₂, de um modo preferido hidrogénio ou metilo, de um modo particularmente preferido hidrogénio,

R¹² significa hidrogénio ou um resíduo seleccionado do grupo constituído por fenilo eventualmente substituído, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, -alquil-C₁-C₃-

fenilo, -alquil-C₁-C₃-piridilo, -alquil-C₁-C₃-pirazinilo, -alquil-C₁-C₃-pirimidinilo e -alquil-C₁-C₃-piridazinilo, de um modo preferido fenilo, piridilo e pirazinilo, e R¹³ significa alquilo-C₁-C₆, de um modo preferido metilo ou etilo.

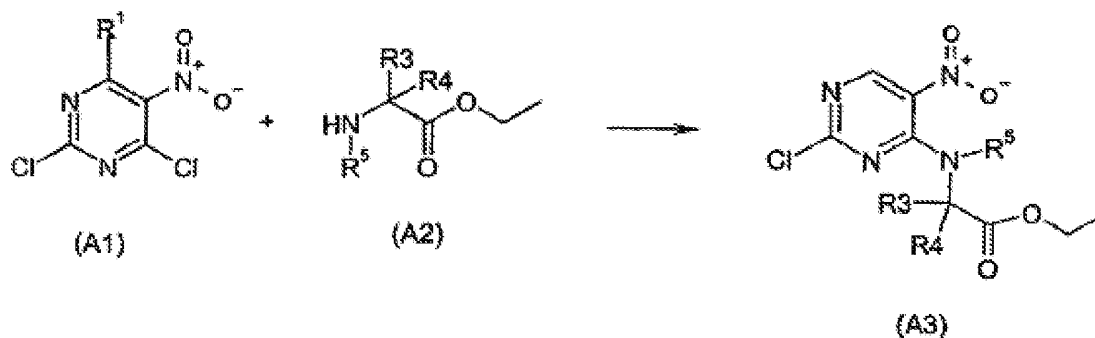
A preparação dos compostos de acordo com a invenção pode ocorrer segundo os processos de síntese A e B descritos em seguida, em que os substituintes das fórmulas gerais (A1) até (A6) têm os significados anteriormente mencionados. Estes processos devem ser entendidos como explicação da invenção sem restringir a mesma ao seu objecto.

Processo A

Etapa 1 A

Um composto da fórmula (A1) é transformado com um composto da fórmula (A2) a um composto da fórmula (A3) (esquema 1A). Esta reacção pode ser realizada de acordo com o documento WO 0043369 ou WO 0043372. O composto (A1) é obténivel comercialmente, por exemplo, na City Chemical LLC, 139 Allings Crossing Road, West Haven, CT, 06516, USA. O composto (A2) pode ser preparado segundo instruções conhecidas da literatura (a) F. Effenberger, U. Burkhart, J. Willfahrt *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 314-333; b) T. Fukuyama, C. -K. Jow, M. Cheung, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6373-6374; c) R.K. Olsen, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 1912-1915; d) F. E. Dutton, B. H. Byung *Tetrahedron Lett.* **1998**, 30, 5313-5316; e) J. M. Ranajuhi, M. M. Joullie *Synth. Commun.* **1996**, 26, 1379-1384.)

Esquema 1A



Na etapa 1 A, 1 equivalente do composto (A1) e 1 até 1,5 equivalentes, de um modo preferido, 1,1 equivalentes de uma base, de um modo preferido carbonato de potássio, hidrogenocarbonato de potássio, carbonato de sódio ou hidrogenocarbonato de sódio, carbonato de cálcio, de um modo particularmente preferido carbonato de potássio, são agitados num diluente, por exemplo acetona, acetona aquosa, tetra-hidrofurano, éter dietílico ou dioxano, de um modo preferido acetona ou éter dietílico, de um modo particularmente preferido acetona.

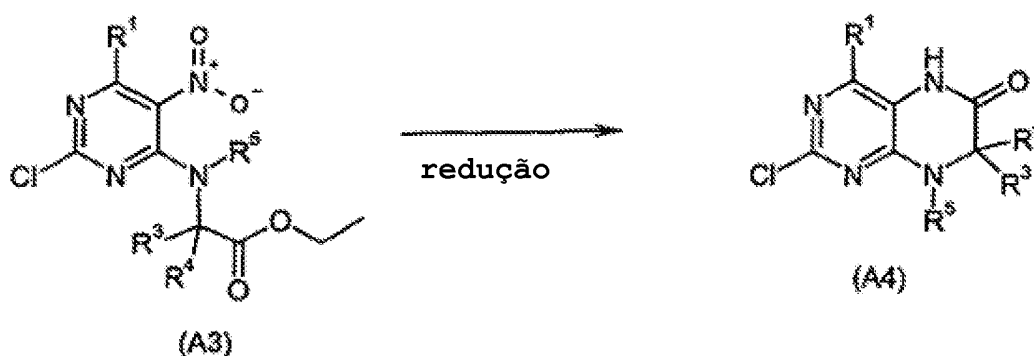
A uma temperatura de 0 até 15 °C, de um modo preferido 5 até 10 °C, é adicionado, gota a gota, 1 equivalente de um aminoácido da fórmula (A2), dissolvido num solvente orgânico, por exemplo, acetona, tetra-hidrofurano, éter dietílico ou dioxano, de um modo preferido acetona. A mistura reaccional é aquecida sob agitação até uma temperatura de 18 °C até 30 °C, de um modo preferido de cerca de 22 °C, e ainda agitada subsequentemente 10 até 24 horas adicionais, de um modo preferido cerca de 12 horas. O diluente é depois separado por destilação, o resíduo misturado com água e a mistura extraída

duas até três vezes de um solvente orgânico, por exemplo, éter dietílico ou acetato de etilo, de um modo preferido acetato de etilo. Os extractos orgânicos reunidos são secos e o solvente separado por destilação. O resíduo (composto A3) pode ser empregue na etapa 2 sem purificação prévia.

Etapa 2A

O composto (A3) obtido na etapa 1A é reduzido no grupo nitro e ciclizado ao composto da fórmula (A4) (esquema 2A).

Esquema 2A



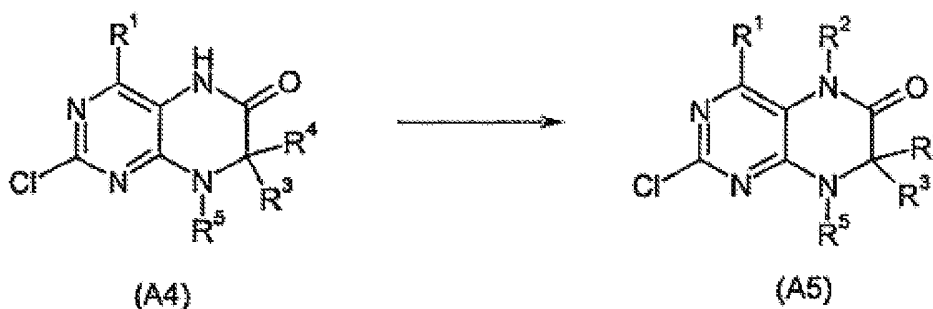
Na etapa 2a, 1 equivalente do composto nitro (A3) é dissolvido num ácido, de um modo preferido ácido acético glacial, ácido fórmico ou ácido clorídrico, de um modo mais preferido ácido acético glacial e aquecido aos 50 até 70 °C, de um modo preferido cerca de 60 °C. Subsequentemente, é adicionado um agente redutor, por exemplo zinco, estanho ou ferro, de um modo mais preferido pó de ferro, até à terminação da reacção exotérmica e agita-se 0,2 até 2 horas, de um modo preferido 0,5

horas, a 100 até 125 °C, de um modo preferido a cerca de 117 °C. Após arrefecimento à temperatura ambiente, o sal de ferro é separado por filtração e o solvente separado por destilação. O resíduo é recolhido num solvente ou mistura de solventes, por exemplo, acetato de etilo ou diclorometano/metanol 9/1 e solução semi-saturada de NaCl e filtrado, por exemplo, através de diatomito. A fase orgânica é seca e concentrada. O resíduo (composto (A4)) pode ser purificado cromatograficamente ou por meio de cristalização ou ser empregue como produto bruto na etapa 3a da síntese.

Etapa 3A

O composto (A4) obtido na etapa 2A pode ser transformado por substituição electrófila, de acordo com o esquema 3A, ao composto da fórmula (A5).

Esquema 3A



Na etapa 3A, um equivalente da amida da fórmula (A4) é dissolvido num solvente orgânico, por exemplo, dimetilformamida

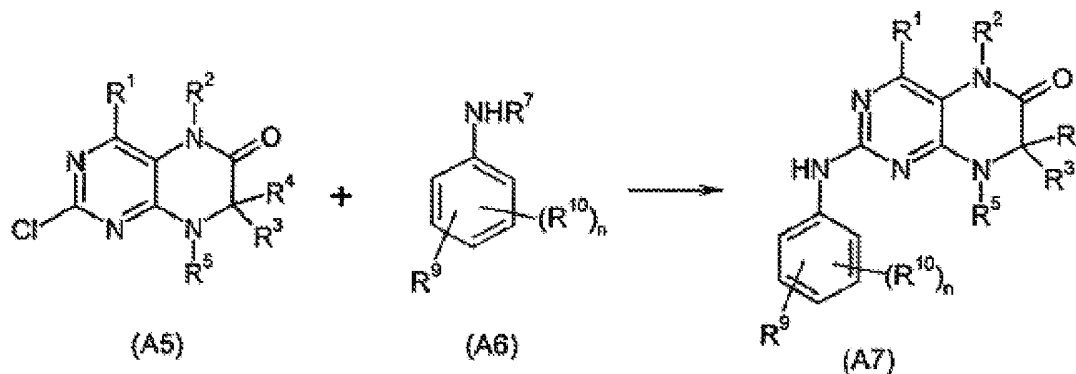
ou dimetilacetamida, de um modo preferido dimetilacetamida e arrefecido a cerca de -5 até 5 °C, de um modo preferido 0 °C.

Subsequentemente são adicionados 0,9 até 1,3 equivalentes de hidreto de sódio e 0,9 até 1,3 equivalentes de halogeneto de alquilo, por exemplo iodeto de metilo. A mistura reaccional é agitada 0,1 - 3 horas, de um modo preferido cerca de 1 hora, a cerca de 0 até 10 °C, de um modo preferido a cerca de 5 °C, e pode ser eventualmente deixada em repouso 12 horas adicionais a esta gama de temperatura. A mistura reaccional é concentrada e extraída com água e um solvente orgânico, de um modo preferido diclorometano, acetato de etilo. As fases orgânicas são concentradas. O resíduo (composto (A5)) pode ser purificado cromatograficamente, de um modo preferido sobre sílica gel.

Etapa 4A

A aaminação do composto (A5), obtido na etapa 3A, ao composto da fórmula (A7) (esquema 4A) pode ser realizada segundo os métodos conhecidos da literatura, das variantes 4.1 (a) M. P. V. Boarland, J. F. W. McOmie *J. Chem. Soc.* **1951**, 1218-1221; b) F. H. S. Curd, F. C. Rose *J. Chem. Soc.* **1946**, 343-348., 4.2 A (a) Banks *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66, 1131 b) Ghosh and Dolly *J. Indian Chem. Soc.* **1981**, 58, 512-513.

Esquema 4A

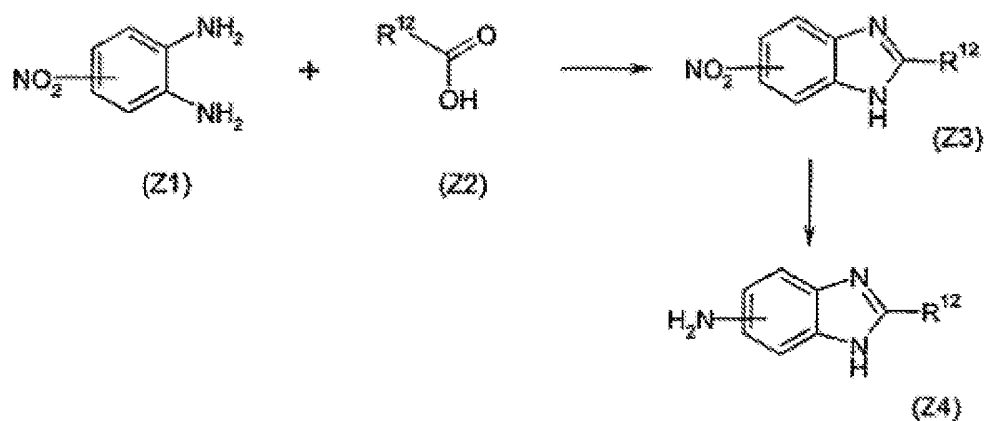


Na variante 4.1 A, por exemplo, 1 equivalente do composto (A5), e 1 até 3 equivalentes, de um modo preferido cerca de 2 equivalentes, do composto (A6) são aquecidos sem solvente ou num solvente orgânico como, por exemplo, sulfolano, dimetilformamida, dimetilacetamida, tolueno, N-metilpirrolidona, sulfóxido de dimetilo ou dioxano, de um modo preferido sulfolano, ao longo de 0,1 até 4 horas, de um modo preferido 1 hora, a 100 até 220 °C, de um modo preferido a cerca de 160 °C. Após o arrefecimento, o produto (A7) é cristalizado, por adição de solventes orgânicos ou misturas de solventes, por exemplo, éter dietílico/metanol, acetato de etilo, cloreto de metileno ou éter dietílico, de um modo preferido éter dietílico/metanol 9/1, ou purificado cromatograficamente.

Na variante 4.2 A, por exemplo, 1 equivalente do composto (A5) e 1 até 3 equivalentes do composto (A6) são agitados com ácido, por exemplo 1-10 equivalentes de ácido clorídrico a 10-38% e/ou um álcool, por exemplo etanol, propanol, butanol, de um modo preferido etanol, sob refluxo, 1 até 48 horas, de um modo preferido cerca de 5 horas.

O produto precipitado (A7) é separado por filtração e eventualmente lavado com água, seco e cristalizado a partir de um solvente orgânico adequado.

No caso de R⁶ ter o significado de um benzimidazole eventualmente substituído, a preparação dos compostos (A6) pode ocorrer segundo métodos conhecidos da literatura, por exemplo, de modo correspondente ao seguinte esquema:



De acordo com isto, 33 mmole do composto (Z1), 49 mmole do composto (Z2) e 49 mmole de 1-etoxicarbonil-2-etoxidi-hidroquinolina (EEDQ), por exemplo, são agitados em 50 mL de um solvente orgânico, de um modo preferido dimetilformamida, a cerca de 100 até 130 °C, de um modo preferido a cerca de 115 °C, 1 até 4 horas, de um modo preferido cerca de 3 horas. Subsequentemente, a solução reaccional arrefecida é juntada a 50 até 400 mL, de um modo preferido cerca de 200 mL de uma mistura de água/acetato de etilo (proporção de mistura cerca de 1:1). Os cristais originados (Z3) são filtrados por sucção e lavados. Subsequentemente, 4,2 mmole do composto (Z3) são agitados com 12,5 mmole de cloreto de estanho(II) e 30 mmole de carbonato de

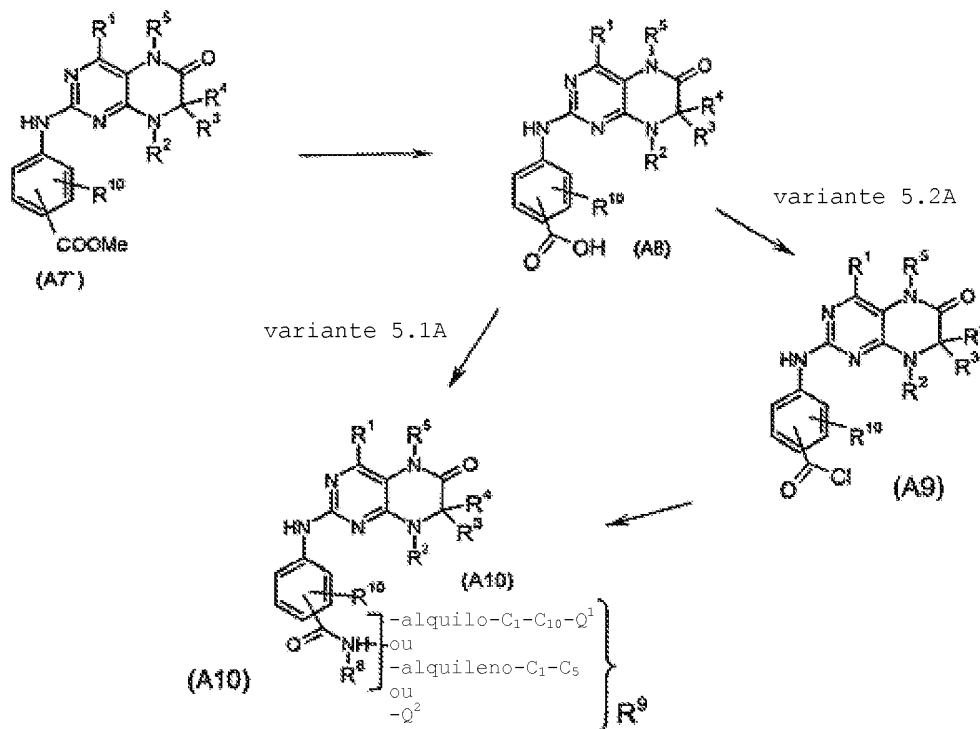
potássio em cerca de 50 mL de um diluente orgânico, de um modo preferido acetato de etilo a cerca de 22 °C, 4 até 48 horas, de um modo preferido cerca de 24 horas. Após adição de 22 g de diatomito, extrai-se com um diluente orgânico, ou mistura de diluentes orgânicos, de um modo preferido com uma mistura de diclorometano/metanol (9:1), os extractos reunidos são concentrados e o precipitado originado (Z4) ou os cristais originados (Z4), isolados.

Etapa 5A

No caso de R⁹ possuir o significado de -CONR⁸-alquilo-C₁-C₁₀-Q¹, -CONH-alquilenos-C₁-C₅ ou -CONR⁸-Q², em que os substituintes têm os significados anteriormente mencionados, a preparação dos compostos de acordo com a invenção pode ocorrer segundo métodos conhecidos da literatura, por exemplo, de forma correspondente ao esquema 5A.

O composto (A7') obtido na etapa 4A pode ser transformado por saponificação e subsequente aminação à amida da fórmula geral (A10) (esquema (5A) variante 5.1A), ou por saponificação com subsequente conversão no cloreto de ácido (A9) e subsequente aminação (esquema (5A) variante 5.2A).

Esquema 5A



Variante 5.1 A:

Na variante 5.1 A são aquecidos, por exemplo, 20 mmole do éster (A7') em cerca de 100 mL de uma base, de um modo preferido solução de hidróxido de sódio 1 N ou solução de hidróxido de lítio e cerca de 500 mL de um álcool, por exemplo com etanol, dioxano ou metanol, de um modo preferido metanol, até à transformação completa do éster. O álcool é subsequentemente separado por destilação. O resíduo é recolhido em cerca de 200 mL de água e acidificado, sob arrefecimento, com ácido, por exemplo ácido clorídrico, de um modo preferido com ácido clorídrico 2 N. O produto (A8) é separado por filtração e seco. Cerca de 0,5 mmole do composto (A8) são, por exemplo, dissolvidos com cerca de 0,5 mmole de tetrafluoroborato de O-

benzotriazolil-N,N,N',N'-tetrametilurônio (TBTU) e cerca de 1,4 mmole de diisopropiletilamina (DIPEA) em cerca de 5 mL de um diluente orgânico, por exemplo, tetra-hidrofurano, dimetilformamida, N-metilpirrolidona, dimetilacetamida, de um modo preferido dimetilformamida. Após adição de cerca de 0,75 mmole de uma amina que forma o substituinte R⁹, a mistura reaccional é agitada 0,1 até 24 horas, de um modo preferido cerca de 12 horas, a 20 °C até 100 °C. Através de, por exemplo, cristalização ou puificação cromatográfica é obtido o produto da fórmula (A10).

Variante 5.2 A:

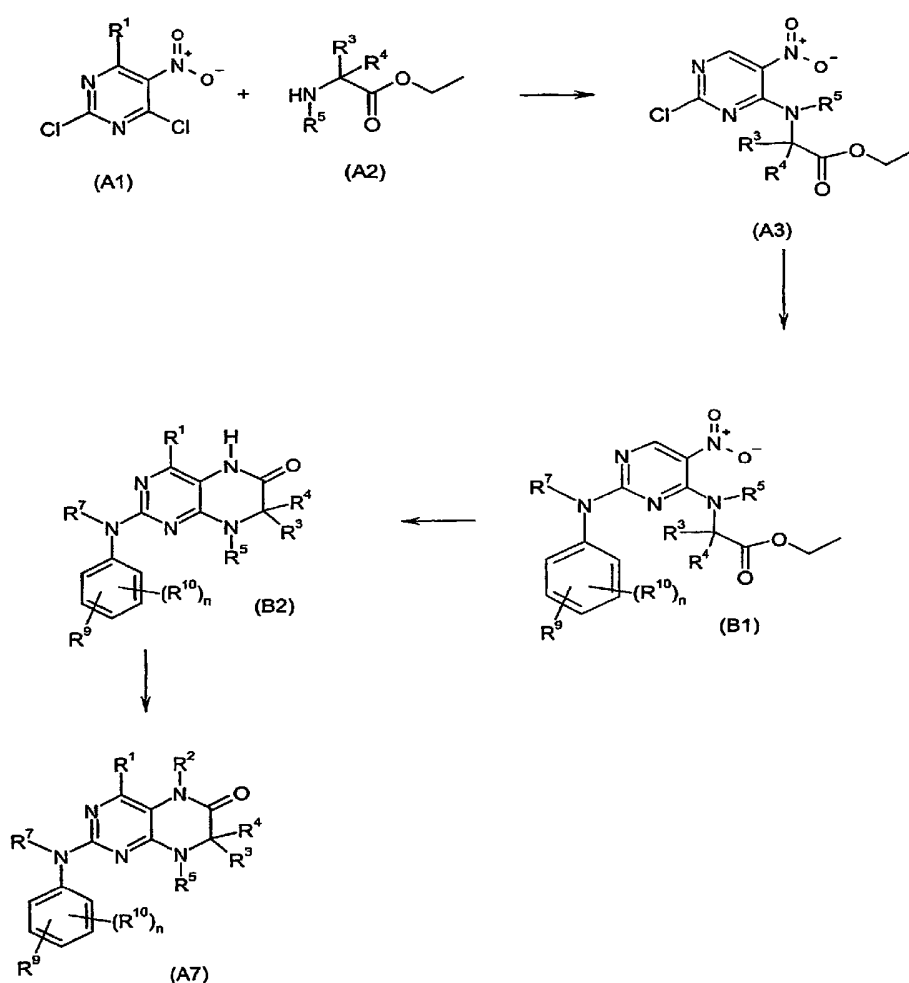
Na variante 5.2 A, cerca de 1 mmole do ácido (A8) é, por exemplo, suspenso em cerca de 2,7 mL de cloreto de tionilo. A mistura é aquecida aos 40 °C até 80 °C, de um modo preferido, a cerca de 50 °C e são adicionados sob agitação, à mistura reaccional a temperatura constante, 2 até 10 gotas, de um modo preferido cerca de 3 gotas, de dimetilformamida. Subsequentemente, agita-se, a 90 °C, até ao final da reacção. O cloreto de tionilo em excesso é separado por destilação.

Cerca de 1 mmole do cloreto de ácido (A9) originado é dissolvido em cerca de 30 mL de um diluente orgânico, por exemplo diclorometano. Após adição de uma amina que forma o substituinte R⁹ agita-se a cerca de 22 °C. O precipitado originado é separado por filtração e lavado com água. O resíduo remanescente é lavado com um diluente orgânico, por exemplo metanol. A água-mãe é purificada, por exemplo, cromatograficamente e concentrada. Remanesce o produto (A10).

Processo B

Alternativamente ao processo descrito acima pode ocorrer, como representado no esquema B, de acordo com métodos conhecidos da literatura, no seguimento da etapa 1A, em primeiro lugar uma aminação do composto (A3) e uma ciclização subsequente do produto (B1) ao composto (B2). A substituição ulterior do composto (B2) ao composto (A7) pode ocorrer por exemplo analogamente à etapa 3A.

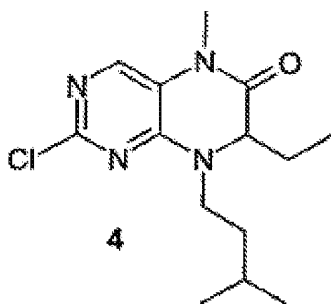
Esquema B



Os novos compostos da fórmula geral (I) podem ser sintetizados em analogia com os exemplos de síntese seguintes. Estes exemplos, todavia, devem ser entendidos apenas como modo processual exemplificativo para explicação mais ampla da invenção, sem restringir a mesma ao seu objecto.

Exemplo 63 e exemplo 109:

Para a síntese dos compostos 63 e 109 é preparado em primeiro lugar um composto intermédio 4



como descrito em seguida.

38,9 mL (0,263 mole) de éster etílico do ácido 2-bromo-butírico e 36,4 g (0,263 mole) de carbonato de potássio foram colocados previamente em 350 mL de acetato de etilo e subsequentemente adicionados, gota a gota, rapidamente 46,7 mL (0,402 mole) de isoamilamina dissolvidos em 70 mL de acetato de etilo. Ferveu-se durante 20 h sob refluxo. O sal originado foi separado por filtração, o filtrado concentrado por evaporação, misturado com 50 mL de tolueno e concentrado novamente por evaporação à secura. Rendimento: 54,3 g de um composto 1 (óleo vermelho)

54,3 g do composto 1, dissolvido em 400 mL de acetona e 30,7 g (0,222 mole) de carbonato de potássio foram arrefecidos, sob agitação, aos 8 °C, misturados com uma solução de 43,1 g (0,222 mole) de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina em 250 mL de acetona e agitados subsequentemente 24 h à TA.

A suspensão originada foi concentrada por evaporação, o resíduo extraído com água e acetato de etilo, a fase orgânica lavada com água e solução de NaCl, seca sobre MgSO₄ e concentrada por evaporação à secura. Rendimento: 87,3 g de um composto 2 (óleo castanho)

44,1 g do composto 2 foram dissolvidos em 800 mL de ácido acético glacial, aquecidos aos 65 °C e misturados, em porções, com 36 g de pó de ferro. Agitou-se depois 3 h a 70 °C, o precipitado foi separado por filtração e o filtrado concentrado por evaporação.

O resíduo em diclorometano/metanol 90:10 foi estendido sobre sílica gel, concentrado por evaporação e purificado por meio de cromatografia em coluna (eluente: acetato de etilo/ciclo-hexano 1:1).

O resíduo foi precipitado a partir de acetato de etilo/éter de petróleo.

Rendimento: 16,1 g de um composto 3 (pó bege)

16,1 g do composto 3 foram dissolvidos em 75 mL de dimetilacetamida e arrefecidos sob atmosfera de azoto, sob agitação, aos 5 °C. Depois foram adicionados 2,51 g (0,063 mole) de NaH, dispersão a 60% em óleo mineral, em que a temperatura se

elevou temporariamente aos 16 °C. Após 30 min. foram adicionados 3,94 mL (0,063 mole) de iodeto de metilo, dissolvido em 75 mL de dimetilacetamida e agitou-se 24 h a 22 °C.

O solvente foi concentrado por evaporação, misturado com 200 mL de água e o precipitado originado filtrado por sucção, subsequentemente extraído por agitação com éter de petróleo.

Rendimento: 15,1 g de um composto 4 (pó amarelo)

RMN de ^1H (250 MHz): = 7,80 (1 H, s), 4,35 (m, 1 H), 3,92 (m, 1 H), 3,22 (s, 3H), 3,14 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,60-1,40 (m, 3H), 0,90 (m, 6H), 0,70 (t, 3H).

Síntese do exemplo 63

2,5 g do composto 4, 1,43 g de ácido 4-amino-3-metoxibenzóico, 1,25 mL de ácido clorídrico concentrado, 150 mL de água destilada e 37,5 mL de etanol foram fervidos 10 h sob refluxo. O precipitado foi separado por filtração, lavado com água e extraído por agitação em metanol. Subsequentemente, o precipitado foi recristalizado com auxílio de éter de petróleo e éter.

Rendimento: 1,6 g de um composto 5 (pó branco)

0,2 g do composto 5, 5 mL de benzilamina, 0,16 g de TBTU, 0,17 g de DIPEA foram dissolvidos em 2 mL de dimetilformamida (DMF) e agitados 48 h à temperatura ambiente.

A mistura reaccional foi subseqüentemente recolhida em cloreto de metileno, lavada com água e a fase orgânica concentrada. Aquando da adição de éter de petróleo/acetato de etilo 9:1, o produto precipita como cristais bege claro.

Rendimento: 0,18 g. P. f.: 178 °C

Síntese do exemplo 109:

5 g de 2 amino-5-nitroanilina, 6,03 g de ácido 4-piridilcarboxílico, 12,1 g de EEDQ são dissolvidos em 50 mL de DMF e agitados 1,75 h a 115 °C, o DMF é depois separado por destilação em vácuo e a mistura reaccional aquecida subseqüentemente 1 h, a 180 °C. O resíduo é recolhido em 30 mL de DMF, misturado com 200 mL de água e 100 mL de acetato de etilo. A pasta cristalina originada é separada por filtração e lavada com água, acetato de etilo e éter.

Rendimento: 5,8 g de um composto 6

2 g do composto 6 são misturados com 0,2 g de Pd/C a 5% em 30 mL etanol e hidrogenados na presença de hidrogénio. Subseqüentemente, concentra-se e cristaliza-se a partir de etanol e tolueno.

Rendimento: 1,75 g de pó branco de um composto 7.

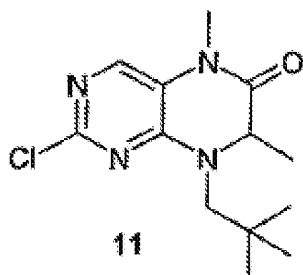
0,2 g do composto 5, 0,28 g do composto 7, 0,001 g de *terc*-butilato de sódio, 2,5 mL de éter dimetílico de etilenoglicol, 0,006 g de acetato de paládio(II) e 0,22 g de 2-(di-*terc*-butilfosfino)bifenilo são dissolvidos em 1,5 mL de N-

metilpirrolidona (NMP). Aquece-se depois durante 0,5 h aos 160 °C. A mistura reaccional é subsequentemente purificada sobre 20 g de sílica gel e o produto cristalizado a partir de éter, acetato de etilo e éter de petróleo.

Rendimento: 0,04 g de cristais amarelos. P. f.: 180 °C

Exemplo 218, 58 e 4:

Para a síntese dos compostos 218, 58 e 4 é preparado em primeiro lugar um composto intermédio **11**



como descrito em seguida.

55,8 g de éster metílico de DL-alanina x HCl foram dissolvidos em 500 mL de metanol, adicionou-se depois 76,1 mL de solução a 30% de metilato de sódio e o sal foi separado por filtração. Ao filtrado foram adicionados 37,8 g de acetaldeído trimetílico, deixados depois 22 h em repouso.

Depois, ocorreu a adição de 9,5 g Pd/C a 10%, hidrogenou-se 3,1 h a 0,5 bar e 20 °C. A mistura reaccional foi filtrada por sucção através de diatomito e concentrada por evaporação. O resíduo foi recolhido em éter dietílico, os sais filtrados

através de diatomito e o filtrado concentrado por evaporação.

Rendimento: 55,8 g de um composto 8 (líquido límpido)

48,5 g de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina foram colocados previamente em 400 mL de éter dietílico, adicionados 41,0 g de hidrogenocarbonato de potássio em 400 mL de água, arrefecidos aos -5 °C. 43,3 g do composto 8 foram dissolvidos em 400 mL de éter dietílico e adicionados, gota a gota, a -5 °C.

Agitou-se 1 h a -5 °C e 2 h a 0 °C, aqueceu-se subsequentemente até à temperatura ambiente e deixou-se a mistura reaccional 24 h em repouso.

A fase orgânica foi separada, seca sobre MgSO₄ e concentrada por evaporação à secura.

Rendimento: 79,2 g de um composto 9 (resina amarela)

79,0 g do composto 9 foram dissolvidos em 1000 mL de ácido acético glacial e aquecidos aos 70 °C. Após afastamento da fonte de calor foram adicionados, em porções, 52 g de ferro. A temperatura subiu a cerca de 110 °C, agitou-se 1 h a esta temperatura. A suspensão foi filtrada a quente e o filtrado concentrado por evaporação.

O resíduo foi recolhido em acetato de etilo e misturado com 150 mL de HCl concentrado, a fase orgânica separada e a fase aquosa extraída várias vezes com diclorometano. As fases orgânicas reunidas foram concentradas por evaporação, estendidas sobre sílica gel e purificadas por meio de cromatografia em coluna (eluente: éter de petróleo/acetato de etilo 1:1).

Dado que a substância isolada estava ainda fortemente impura, purificou-se novamente sobre sílica gel. O composto desejado cristalizou, os cristais foram filtrados por sucção. A água-mãe foi concentrada por evaporação e recristalizada a partir de acetato de etilo/éter dietílico.

Rendimento: 17,63 g de um composto 10

7,6 g do composto 10 e 6,4 mL de iodeto de metilo foram colocados previamente em 75 mL de dimetilacetamida (DMA) e arrefecidos aos -15 °C. 1,25 g de NaH, dispersão a 60% em óleo mineral, foram adicionados em porções, agitou-se 30 min. a -10 até -5 °C. Subsequentemente foram adicionados 150 mL de água gelada, os cristais filtrados por sucção, lavados com água e éter de petróleo. Os cristais foram recolhidos em diclorometano, filtrados através de diatomito e o filtrado concentrado por evaporação à secura. Recristalizou-se a partir de éter de petróleo.

Rendimento: 6,3 g do composto 11 (cristais beges)

RMN de ¹H (250 MHz): = 7,73 (1H, s), 4,35 (d, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,55 (d, 1H), 1,31 (d, 3H), 0,95 (s, 9H).

Síntese do exemplo 218

0,2 g do composto 11, 3,5-difluoro-4-hidroxianilina e 0,75 mL de sulfolano foram aquecidos 15 min. aos 130 °C, 15 min. aos 140 °C e 10 min. aos 170 °C. Subsequentemente misturou-se com éter, a solução sobrenadante foi separada por decantação e o

resíduo cristalizado a partir de metanol/éter e novamente recristalizado a partir de metanol.

Rendimento: 0,15 g de cristais brancos. P. f.: > 250 °C

Síntese do exemplo 4

6,3 g do composto 11 são dissolvidos em 25 mL de sulfolano a 100 °C, misturados depois com 4,0 g de éster etílico de ácido 4-aminobenzóico e aquecidos 1 h aos 170 °C. A mistura foi subsequentemente misturada com 50 mL de éter. Depois de iniciada a cristalização foram adicionados outros 50 mL de éter e 50 mL de metanol. Os cristais foram recristalizados a partir de metanol.

Rendimento: 6,6 g de um composto 12 (cristais amarelados), P. f.: a partir de 65 °C inicia-se a decomposição

3,55 g do composto 12 foram suspensos em 250 mL de metanol e misturados a 60 °C com 25 mL de solução de hidróxido de sódio 4 N. Após 6 h foram adicionados 15 mL de ácido acético glacial, os cristais originados separados por filtração e lavados com metanol/éter.

Rendimento: 1,2 g de um composto 13 (cristais brancos)

1,5 g do composto 13 foram dissolvidos em 7,5 mL de cloreto de tionilo e aquecidos durante 1 h aos 80 °C. Separou-se depois por destilação do cloreto de tionilo, o resíduo foi agitado com éter, os cristais separados por filtração e lavados com éter.

Rendimento: 1,7 g de um composto 14 (cristais amarelos)

0,18 g de 3-aminopiridina foram dissolvidos em 10 mL de tetra-hidrofurano (THF) e misturados com 0,4 mL de trietilamina. Subsequentemente foram adicionados 0,22 g do composto 14 e agitou-se durante 16 h à temperatura ambiente. A mistura foi concentrada por evaporação à secura, recolhida em acetato de etilo, extraída com água, novamente concentrada por evaporação e o produto cristalizado a partir de acetato de etilo.

Rendimento: 0,07 g (cristais beges), P. f.: 215-216 °C

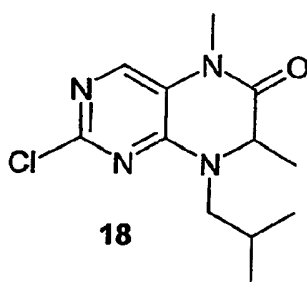
Síntese do exemplo 58

0,05 g do composto **13** foi suspenso em 10 mL de diclorometano, misturado depois com 0,15 mL de DIPEA e 0,05 g de TBTU. A solução foi subsequentemente agitada durante 30 min. e misturada com 0,01 mL de 4-picolilamina. Após 18 h, a mistura foi misturada com 20 mL de água, a fase orgânica separada e o produto purificado por meio de cromatografia de sílica gel, recristalizado subsequentemente a partir de acetato de etilo/éter de petróleo.

Rendimento: 0,044 g (cristais brancos), P. f.: 238-240 °C

Exemplo 65 e 125

Para a síntese dos compostos 65 e 125 é preparado em primeiro lugar um composto intermédio **18**



como descrito em seguida.

28,3 g de isobutilamina, 36 g de éster etílico do ácido R,S-2-bromopropiônico e 28 g de carbonato de potássio foram fervidos 6 h em 150 mL de acetato de etilo sob refluxo. Após arrefecimento o sal foi filtrado por sucção, a água-mãe concentrada por evaporação.

O resíduo foi misturado com 100 mL de tolueno e concentrado por evaporação à secura.

Rendimento: 37,2 g de um composto 15 (óleo amarelo)

38,4 g de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina foram colocados previamente em 300 mL de éter dietílico, adicionados 30 g hidrogenocarbonato de potássio em 300 mL de água e arrefecidos aos 0 °C. 37,0 g do composto 15 foram dissolvidos em 300 mL de éter dietílico e adicionados, gota a gota, a 0-3 °C. As fases foram separadas após 3 h, a fase orgânica seca e concentrada por evaporação à secura.

Rendimento: 71,6 g de um composto **16**

40,0 g do composto **16** foram dissolvidos em 300 mL de ácido acético glacial e aquecidos aos 70 °C. Após afastamento da fonte de calor foram adicionados 30 g de ferro em porções. A temperatura subiu aos 110 °C. A mistura reaccional foi arrefecida aos 90 °C e agitada 20 min. a esta temperatura. Subsequentemente filtrou-se a quente e o filtrado foi concentrado por evaporação. O resíduo foi agitado com 300 mL de água e 300 mL de diclorometano e filtrado através de diatomito. As fases foram separadas. A fase orgânica foi lavada com água, seca sobre MgSO₄ e concentrada por evaporação à secura. Extrauiu-se por agitação a partir de éter e petróleo.

Rendimento: 26,7 g de um composto **17**

15,0 g do composto **17** foram colocados previamente em 100 mL de DMA, adicionados 4,13 mL de iodeto de metilo e arrefecidos aos 5 °C. 2,60 g de NaH como dispersão a 60% em óleo mineral foram adicionados em porções. A temperatura subiu aos 13 °C.

Após 30 min. foram adicionados 300 mL de água gelada, os cristais precipitados filtrados por sucção e lavados com éter de petróleo.

Rendimento: 13,9 g de um composto **18**

RMN de ¹H (250 MHz): = 7,95 (1H, s), 4,30 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,95 (m, 1 H), 2,05 (m, 1 H), 1,30 (d, 3H), 0,96 (d, 3H), 0,92 (d, 3H).

Síntese do exemplo 65

2,1 g do composto 18 foram misturados em 10 mL de sulfolano com éster etílico do ácido 4-aminobenzóico e agitados durante 2 h a 160 °C. Subsequentemente misturou-se com éter e os cristais precipitados foram lavados com água:

Rendimento: 3,0 g de um composto 19

3 g do composto 19 foram misturados com 200 mL de metanol e 25 mL de NaOH 4 N e agitados 4 h a 60 °C. Misturou-se subsequentemente com ácido acético glacial, os cristais precipitados foram separados por filtração e lavados ulteriormente com éter.

Rendimento: 2,3 g de um um composto 20 (cristais brancos)

0,1 g do composto 20 foi suspenso em 3 mL de diclorometano e 3 mL de DMF, e misturado subsequentemente com 0,13 g de DIPEA, 0,095 g de TBTU e 0,045 g de hidroxibenzotriazole (HOBt). A solução foi subsequentemente agitada durante 30 min. e misturada com 0,035 g de N-metil-3-picolilamina. Após 0,5 h a mistura foi misturada com água e 1 g de carbonato de potássio, a fase aquosa extraída duas vezes com respectivamente 50 mL de acetato de etilo e o produto purificado por meio de cromatografia em sílica gel e recristalizado subsequentemente a partir de etanol/acetona.

Rendimento: 0,08 g

Síntese do exemplo 125

3,7 g do composto 20, 3,8 g de TBTU, 1,6 g de HOBT, 5 mL de DIPEA foram dissolvidos em 40 mL de DMF e agitados 4 h à temperatura ambiente. A mistura foi concentrada, recolhida em 200 mL de acetato de etilo e extraída duas vezes com respectivamente 5 mL de solução a 5% de carbonato de potássio. A fase orgânica foi concentrada, os cristais precipitados separados por filtração e lavados com acetato de etilo e éter.

Rendimento: 1,65 g de um composto **21** (cristais amarelados)

0,486 g do composto **21** foram fervidos 0,5 h sob refluxo com 0,33 g 1,2-fenilendiamina em 10 mL de tolueno, a mistura foi subsequentemente concentrada. O resíduo foi misturado com 100 mL de acetato de etilo, a fase orgânica extraída duas vezes com água. A fase orgânica foi concentrada, os cristais precipitados filtrados por sucção e lavados com pouco acetato de etilo.

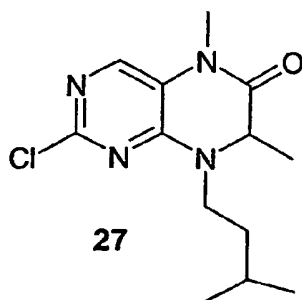
Rendimento: 0,25 g de um composto 22 (cristais brancos)

0,22 g do composto 22 foram agitados 0,5 h a 150 °C, em 20 g de ácido polifosfórico, vertidos depois sobre gelo e misturados com amoníaco. Extraiu-se subsequentemente com respectivamente 100 mL de acetato de etilo, a fase orgânica foi lavada com água e concentrada. O produto precipitado (cristais) foi filtrado por sucção e lavado com acetato de etilo e éter.

Rendimento: 0,115 g de cristais amarelados, P. f.: 287 °C (decomposição)

Exemplo 171

Para a síntese do composto 171 é preparado em primeiro lugar um composto intermédio **27**



34,4 g de N-isopentil-benzilamina, 36,2 g de éster etílico de ácido 2-bromo-propiónico e 42,0 g de carbonato de potássio foram colocados previamente em 250 mL de DMF e agitados 3 h a 110 °C. Após arrefecimento os sais inorgânicos foram separados por filtração, o filtrado concentrado por vaporização. O resíduo foi extraído com água e éter dietílico, a fase orgânica lavada com água, seca e concentrada por evaporação à secura.

Rendimento: 55,5 g de um composto **23**

55,5 g do composto 23 foram colocados previamente em 600 mL de etanol, hidrogenados, a 20 °C e 5 bar, 20 min., com 20 mL de HCl a 32% e 6 g de Pd/C a 10%. Filtrou-se subsequentemente através de diatomito e concentrou-se por evaporação. O resíduo foi misturado com 400 mL de éter dietílico, o precipitado filtrado por sucção e lavado com éter dietílico.

Rendimento: 23,5 g de um composto 24, P. f.: 105 °C

23,5 g do composto 24 foram dissolvidos em 200 mL de água e misturados com 20,0 g (0,103 mole) de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina em 400 mL de éter dietílico. Após arrefecimento da mistura reaccional aos -10 °C foram adicionados, em porções, 50,0 g (0,499 mole) de carbonato de potássio.

Agitou-se 1 h a -5 °C e 1 h a 0 °C, aquecendo-se depois até à temperatura ambiente. A fase aquosa foi separada, a fase orgânica lavada com água, seca e concentrada por evaporação à secura.

Rendimento: 36,9 g de um composto 25

20,0 g do composto 25 foram dissolvidos em 280 mL de ácido acético glacial e aquecidos aos 70 °C. Após afastamento da fonte de calor, foram adicionados 17 g de ferro. A temperatura subiu aos 100 °C, agitou-se depois 30 min. a esta temperatura. Filtrou-se subsequentemente a quente e o filtrado foi concentrado por evaporação. O resíduo foi misturado com 300 mL de diclorometano e 30 mL de HCl a 32%, as fases separadas, a fase aquosa extraída com diclorometano, as fases orgânicas reunidas lavadas com água e solução aquosa de amoníaco, secas e concentradas por evaporação à secura. O resíduo foi extraído por agitação com éter dietílico.

Rendimento: 10,5 g de um composto **26**, P. f.: 182 - 185 °C

2,7 g do composto **26** e 2,5 mL de iodeto de metilo foram colocados previamente em 27 mL de DMA e arrefecidos aos -10 °C. Foram adicionados 0,45 g de NaH, dispersão a 60% em óleo mineral, agitados 30 min. a -5 °C. Subsequentemente adicionaram-se 10 g de gelo e 5 mL de HCl a 2 N e concentrou-se por

evaporação à secura. O resíduo foi extraído com acetato de etilo e água, a fase orgânica seca, concentrada por evaporação e filtrada através de sílica gel.

Rendimento: 3,0 g do composto 27 (óleo)

RMN de ^1H (250 MHz): = 7,67 (1H, s), 4,32-4,07 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,08 (m, 1H), 1,70-1,50 (m, 3H), 1,42 (d, 3H), 0,95 (m, 6H).

Síntese do exemplo 171

0,28 g do composto 27, 0,9 mL de sulfolano e 0,22 g de *p*-benzilamida do ácido aminobenzóico foram agitados 0,5 h a 170 °C, a mistura subseqüentemente misturada com éter e os cristais separados por filtração. O produto foi recristalizado a partir de etanol. Rendimento: 0,15 g. P. f.: 228-240 °C, (cristais amarelados)

Analogamente ao modo processual descrito anteriormente são obtidos, entre outros, os compostos da fórmula (I) apresentados na tabela 1.

As abreviaturas X_2 , X_3 , X_4 , X_5 e X_6 utilizadas na tabela 1, representam respectivamente uma união com uma posição na fórmula geral apresentada na tabela 1, em vez dos resíduos correspondentes R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 .

Tabela 1

Ex.	R ²	R ³	R ⁴	Conf. R ³ ou R ⁴	R ⁵	R ⁶	P. f. [°C]
1		H	H	rac.			
2			H	rac.			208
3			H	rac.			241
4			H	rac.			
5			H	rac.			175
6			H	rac.			190
7			H	rac.			

Tabela 1 (continuação)

Ex.	R ²	R ³	R ⁴	Conf. R ³ ou R ⁴	R ⁵	R ⁶	P. f. [°C]
8			H	rac.			200
9			H	rac.			168
10			H	rac.			190
11			H	rac.			
12			H	rac.			
13			H	rac.			145
14			H	rac.			

Tabela 1 (continuação)



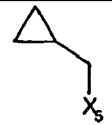
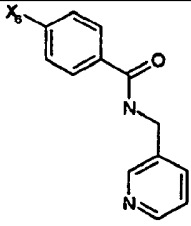

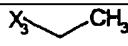
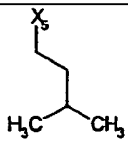
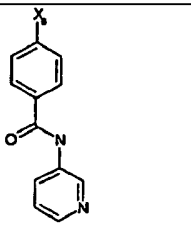

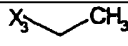
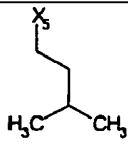
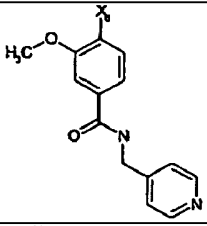



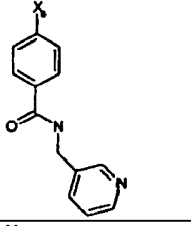


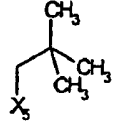
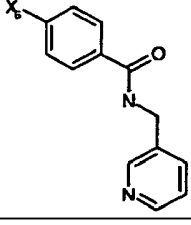


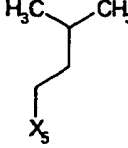
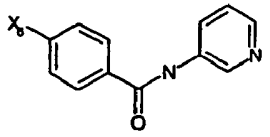

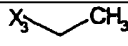
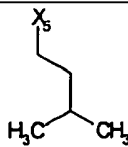
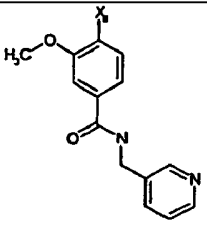
Ex.	R ²	R ³	R ⁴	Conf. R ³ ou R ⁴	R ⁵	R ⁶	P. f. [°C]
15			H	rac.			55
16			H	rac.			250
17			H	rac.			204
18			H	rac.			
19			H	rac.			
20			H	R			221
21			H	rac.			172

Tabela 1 (continuação)

Ex.	R ²	R ³	R ⁴	Conf. R ³ ou R ⁴	R ⁵	R ⁶	P. f. [°C]
22			H	rac.			221
23			H	rac.			
24			H	rac.			210
25			H	R			213
26			H	rac.			188
27			H	rac.			
28			H	S			
29			H	rac.			178

Tabela 1 (continuação)



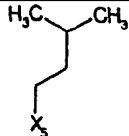
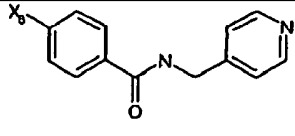


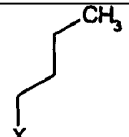
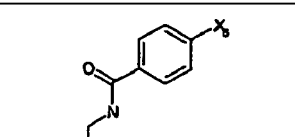


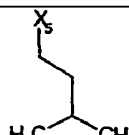
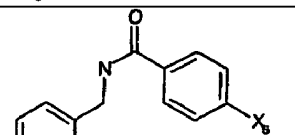


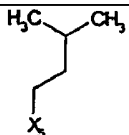
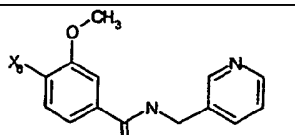


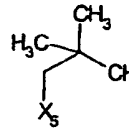
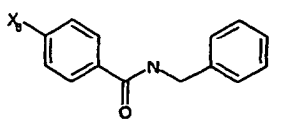

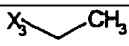
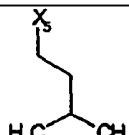
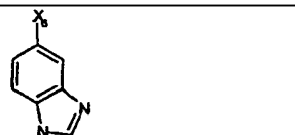


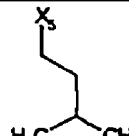
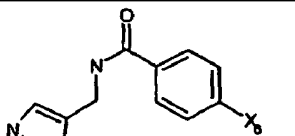


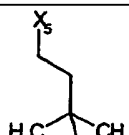

Ex.	R ²	R ³	R ⁴	Conf. R ³ ou R ⁴	R ⁵	R ⁶	P. f. [°C]
30			H	R			175
31			H	rac.			
32			H	rac.			221
33			H	R			124
34			H	rac.			136
35			H	rac.			162
36			H	rac.			169
37			H	Rac.			219

Tabela 1 (continuação)

Ex.	R ²	R ³	R ⁴	Conf. R ³ ou R ⁴	R ⁵	R ⁶	P. f. [°C]
38			H	rac.			179
39			H	rac.			211
40			H	rac.			
41			H	rac.			
42			H	rac.			100
43			H	rac.			175
44			H	rac.			203

Tabela 1 (continuação)

Ex.	R ²	R ³	R ⁴	Conf. R ³ ou R ⁴	R ⁵	R ⁶	P. f. [°C]
45			H	rac.			165
46			H	rac.			
47			H	rac.			
48			H	rac.			
49			H	rac.			
50			H	rac.			212
51			H	rac.			
52			H	rac.			

Tabela 1 (continuação)

Ex.	R ²	R ³	R ⁴	Conf. R ³ ou R ⁴	R ⁵	R ⁶	P. f. [°C]
53			H	rac.			
54			H	rac.			
55			H	rac.			191
56			H	rac.			158
57			H	rac.			230
58			H	rac.			
59			H	rac.			125

Tabela 1 (continuação)

Ex.	R ²	R ³	R ⁴	Conf. R ³ ou R ⁴	R ⁵	R ⁶	P. f. [°C]
60		H	H	rac.			250
61			H	rac.			
62			H	rac.			169
63			H	rac.			178
64			H	rac.			
65			H	rac.			
66			H	rac.			225

Tabela 1 (continuação)

Ex.	R ²	R ³	R ⁴	Conf. R ³ ou R ⁴	R ⁵	R ⁶	P. f. [°C]
67			H	rac.			215
68			H	rac.			199
69			H	rac.			
70			H	rac.			169
71			H	rac.			250
72			H	rac.			233
73			H	rac.			160

Tabela 1 (continuação)



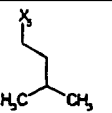
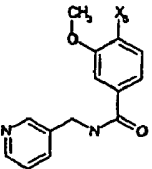


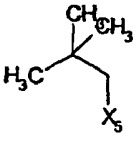
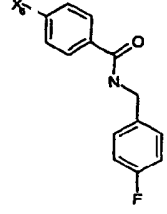


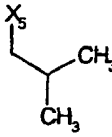
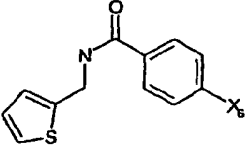


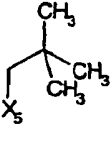
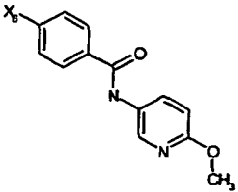


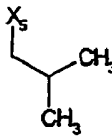
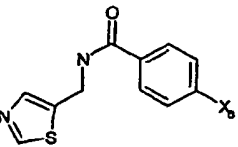

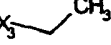
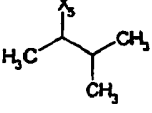
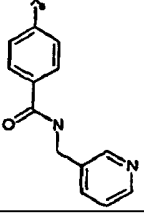


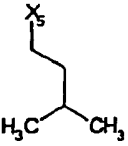
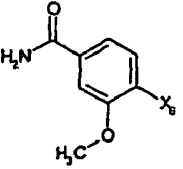


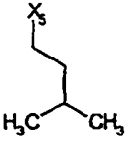
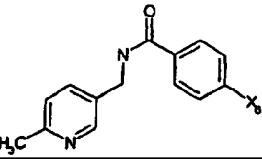
Ex.	R ²	R ³	R ⁴	Conf. R ³ ou R ⁴	R ⁵	R ⁶	P. f. [°C]
74				rac.			167
75			H	rac.			
76			H	rac.			246
77			H	rac.			
78			H	rac.			172
79			H	rac.			170
80			H	rac.			222
81			H	rac.			187

Tabela 1 (continuação)

Ex.	R ²	R ³	R ⁴	Conf. R ³ ou R ⁴	R ⁵	R ⁶	P. f. [°C]
82			H	rac.			
83				rac.			
84			H	rac.			
85			H	rac.			
86			H	rac.			
87			H	rac.			
88			H	rac.			
89			H	rac.			

Tabela 1 (continuação)

Ex.	R ²	R ³	R ⁴	Conf. R ³ ou R ⁴	R ⁵	R ⁶	P. f. [°C]
90			H	rac.			154
91			H	rac.			
92			H	rac.			
93			H	rac.			
94			R	rac.			
95			H	rac.			150
96				rac.			300
97			H	rac.			243

Tabela 1 (continuação)

Ex.	R ²	R ³	R ⁴	Conf. R ³ ou R ⁴	R ⁵	R ⁶	P. f. [°C]
98			H	rac.			209
99			H	rac.			182
100			H	rac.			
101			H	R			232
102			H	rac.			
103			H	rac.			
104			H	rac.			146

Tabela 1 (continuação)

Ex.	R ²	R ³	R ⁴	Conf. R ³ ou R ⁴	R ⁵	R ⁶	P. f. [°C]
105			H	rac.			209
106			H	rac.			286
107			H	rac.			
108			H	R			202
109			H	rac.			180
110			H	rac.			
111			H	rac.			250

Tabela 1 (continuação)

Ex.	R ²	R ³	R ⁴	Conf. R ³ ou R ⁴	R ⁵	R ⁶	P. f. [°C]
112			H	rac.			
113			H	rac.			
114							237
115			H	rac.			135
116			H	rac.			
117			H	rac.			
118			H	rac.			

Tabela 1 (continuação)

Ex.	R ²	R ³	R ⁴	Conf. R ³ ou R ⁴	R ⁵	R ⁶	P. f. [°C]
119			H	rac.			213
120			H	rac.			198
121			H	rac.			
122			H	rac.			
123			H	rac.			
124			H	rac.			
125			H	rac.			287

Tabela 1 (continuação)

Ex.	R ²	R ³	R ⁴	Conf. R ³ ou R ⁴	R ⁵	R ⁶	P. f. [°C]
126			H	rac.			195
127			H	rac.			
128			H	rac.			
129			H	rac.			247
130			H	rac.			
131			H	rac.			281
132			H	rac.			

Tabela 1 (continuação)

Ex.	R ²	R ³	R ⁴	Conf. R ³ ou R ⁴	R ⁵	R ⁶	P. f. [°C]
133			H	rac.			
134			H	rac.			208
135			H	rac.			
136			H	R			192
137			H	rac.			212
138			H	rac.			
139			H	rac.			

Tabela 1 (continuação)

Ex.	R ²	R ³	R ⁴	Conf. R ³ ou R ⁴	R ⁵	R ⁶	P. f. [°C]
140			H	rac.			148
141			H	rac.			
142			H	rac.			
143			H	rac.			186
144							199
145			H	rac.			214
146			H	rac.			155

Tabela 1 (continuação)

Ex.	R ²	R ³	R ⁴	Conf. R ³ ou R ⁴	R ⁵	R ⁶	P. f. [°C]
147			H	rac.			
148			H	rac.			
149			H	rac.			245
150			H	rac.			
151			H	rac.			
152			H	rac.			
153			H	rac.			
154			H	rac.			

Tabela 1 (continuação)

Ex.	R ²	R ³	R ⁴	Conf. R ³ ou R ⁴	R ⁵	R ⁶	P. f. [°C]
155			H	rac.			
156			H	rac.			265
157			H	rac.			192
158			H	rac.			222
159			H	rac.			221
160							298
161			H	rac.			181
162			H	rac.			

Tabela 1 (continuação)

Ex.	R ²	R ³	R ⁴	Conf. R ³ ou R ⁴	R ⁵	R ⁶	P. f. [°C]
163							172
164			H	rac.			227
165			H	rac.			158
166							266
167			H	rac.			
168				rac.			159
169							250

Tabela 1 (continuação)

Ex.	R ²	R ³	R ⁴	Conf. R ³ ou R ⁴	R ⁵	R ⁶	P. f. [°C]
170			H	rac.			213
171			H	rac.			228
172			H	rac.			181
173			H	rac.			182
174			H	rac.			
175			H	rac.			197
176			H	rac.			

Tabela 1 (continuação)

Ex.	R ²	R ³	R ⁴	Conf. R ³ ou R ⁴	R ⁵	R ⁶	P. f. [°C]
177			H	rac.			216
178			H	rac.			200
179			H	rac.			197
180				rac.			143
181							234
182			H	rac.			
183			H	rac.			169

Tabela 1 (continuação)

Ex.	R ²	R ³	R ⁴	Conf. R ³ ou R ⁴	R ⁵	R ⁶	P. f. [°C]
184			H	rac.			
185			H	rac.			198
186							202
187			H	rac.			200
188			H	rac.			
189			H	rac.			198
190							196

Tabela 1 (continuação)

Ex.	R ²	R ³	R ⁴	Conf. R ³ ou R ⁴	R ⁵	R ⁶	P. f. [°C]
191							253
192			H	rac.			
193			H	rac.			201
194			H	rac.			250
195			H	rac.			198
196			H	rac.			245
197			H	rac.			

Tabela 1 (continuação)

Ex.	R ²	R ³	R ⁴	Conf. R ³ ou R ⁴	R ⁵	R ⁶	P. f. [°C]
198			H	rac.			
199			H	rac.			
200							198
201		H	H	rac.			
202			H	rac.			
203			H	rac.			198
204			H	rac.			

Tabela 1 (continuação)

Ex.	R ²	R ³	R ⁴	Conf. R ³ ou R ⁴	R ⁵	R ⁶	P. f. [°C]
205			H	rac.			
206			H	rac.			
207			H	rac.			184
208			H	rac.			253
209			H	rac.			240
210			H	rac.			
211							266

Tabela 1 (continuação)

Ex.	R ²	R ³	R ⁴	Conf. R ³ ou R ⁴	R ⁵	R ⁶	P. f. [°C]
212			H	rac.			
213			H	rac.			
214			H	rac.			
215			H	rac.			232
216			H	rac.			
217			H	rac.			
218			H	rac.			>250

Tabela 1 (continuação)

Ex.	R ²	R ³	R ⁴	Conf. R ³ ou R ⁴	R ⁵	R ⁶	P. f. [°C]
219			H	rac.			260 (decomp.)
220			H	R			190
221			H	R			228
222			H	R			
223			H	R			243
224			H	R			258
225			H	R			
226			H	R			

Tabela 1 (continuação)

Ex.	R ²	R ³	R ⁴	Conf. R ³ ou R ⁴	R ⁵	R ⁶	P. f. [°C]
227			H	R			241
228			H	R			
229			H	R			300
230			H	R			200
231			H	R			232
232			H	R			149
234			H	R			197
235			H	R			226

Tabela 1 (continuação)




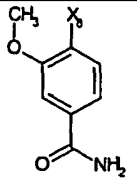



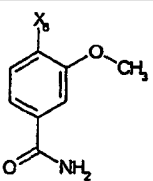



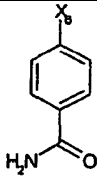

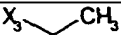

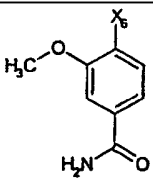



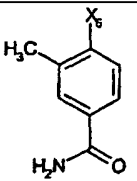



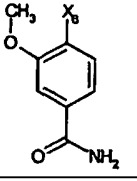



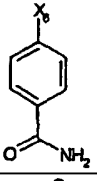


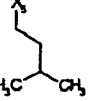
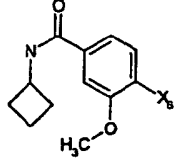
Ex.	R ²	R ³	R ⁴	Conf. R ³ ou R ⁴	R ⁵	R ⁶	P. f. [°C]
236			H	R			182
237			H	R			
238			H	R			
239			H	R			
240			H	R			
241			H	R			194
242			H	R			200
243			H	R			156

Tabela 1 (continuação)

Ex.	R ²	R ³	R ⁴	Conf. R ³ ou R ⁴	R ⁵	R ⁶	P. f. [°C]
244			H	R			195
245			H	R			147
246			H	R			
247			H	R			85
248			H	R			
249			H	R			
250			H	R			158
251			H	R			188

Tabela 1 (continuação)

Ex.	R ²	R ³	R ⁴	Conf. R ³ ou R ⁴	R ⁵	R ⁶	P. f. [°C]
252			H	R			245
253			H	R			
254			H	R			128
255			H	R			
256			H	R			181
257			H	R			217
258			H	R			
259			H	R			

Tabela 1 (continuação)

Ex.	R ²	R ³	R ⁴	Conf. R ³ ou R ⁴	R ⁵	R ⁶	P. f. [°C]
260			H	R			
261			H	R			230
262			H	R			193
263			H	R			
264			H	R			152
265			H	R			207
266			H	R			229
267			H	R			

Tabela 1 (continuação)

Ex.	R ²	R ³	R ⁴	Conf. R ³ ou R ⁴	R ⁵	R ⁶	P. f. [°C]
268			H	R			183
269			H	R			
270			H	R			161
271			H	R			282
272			H	R			157
273			H	R			129
274			H	R			164
275			H	R			219

Tabela 1 (continuação)

Ex.	R ²	R ³	R ⁴	Conf. R ³ ou R ⁴	R ⁵	R ⁶	P. f. [°C]
276			H	R			
277			H	R			200
278			H	R			200
279			H	R			
280			H	R			
281			H	R			
282			H	R			
283			H	R			277

Tabela 1 (continuação)

Ex.	R ²	R ³	R ⁴	Conf. R ³ ou R ⁴	R ⁵	R ⁶	P. f. [°C]
284			H	R			197
285			H	R			
286			H	R			182
287			H	R			
288			H	R			163
289			H	R			212
290			H	R			
291			H	R			

Tabela 1 (continuação)



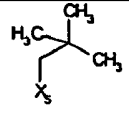
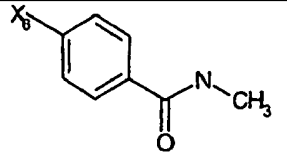


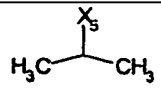
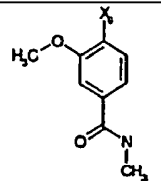

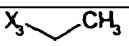
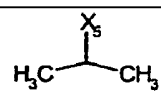
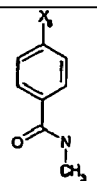



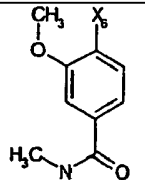


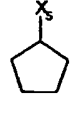
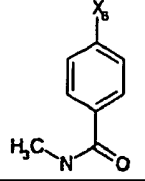



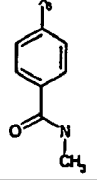

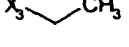
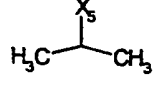
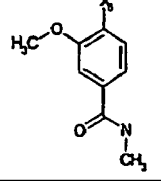



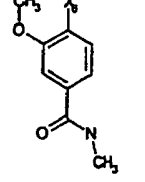
Ex.	R ²	R ³	R ⁴	Conf. R ³ ou R ⁴	R ⁵	R ⁶	P. f. [°C]
292			H	R			
293			H	R			200
294			H	R			144
295			H	R			221
296			H	R			150
297			H	R			
298			H	R			163
299			H	R			

Tabela 1 (continuação)

Ex.	R ²	R ³	R ⁴	Conf. R ³ ou R ⁴	R ⁵	R ⁶	P. f. [°C]
300			H	R			98
301			H	R			
302			H	R			
303			H	R			
304			H	R			
305			H	R			
306			H	R			
307			H	R			179

Tabela 1 (continuação)

Ex.	R ²	R ³	R ⁴	Conf. R ³ ou R ⁴	R ⁵	R ⁶	P. f. [°C]
308			H	R			174
309			H	R			231
310			H	R			
311			H	R			
312			H	R			
313			H	R			
314			H	R			69
315			H	R			200

Tabela 1 (continuação)

Ex.	R ²	R ³	R ⁴	Conf. R ³ ou R ⁴	R ⁵	R ⁶	P. f. [°C]
316			H	R			210
317			H	R			131
318			H	R			
319			H	R			145
320			H	R			
321			H	R			
322			H	R			149
323			H	R			

Tabela 1 (continuação)

Ex.	R ²	R ³	R ⁴	Conf. R ³ ou R ⁴	R ⁵	R ⁶	P. f. [°C]
324			H	R			
325			H	R			
326			H	R			
327			H	R			
328			H	R			176
329			H	R			
330			H	R			
331			H	R			

Tabela 1 (continuação)

Ex.	R ²	R ³	R ⁴	Conf. R ³ ou R ⁴	R ⁵	R ⁶	P. f. [°C]
332			H	R			
333			H	R			
334							250
335							236
<p>Na tabela anterior, as abreviaturas X¹ até X⁶, nos resíduos indicados, representam a ligação que une o respectivo Resíduo com o grupo R¹ a R⁶ correspondente.</p>							

Como se verificou, os compostos da fórmula geral (I) distinguem-se por múltiplas possibilidades de aplicação na área terapêutica. De salientar são tais possibilidades de aplicação para as quais desempenham um papel, a inibição de cinases específicas do ciclo celular, em particular a acção inibitória sobre a proliferação de células tumorais humanas cultivadas, mas também sobre a proliferação de outras células, como p. ex., células endoteliais.

Como pôde ser demonstrado por análise por FACS a inibição da proliferação originada pelos compostos de acordo com a invenção é mediada por uma detenção das células sobretudo na fase G2/M do ciclo celular. As células detêm-se, em dependência

das células utilizadas, durante um determinado intervalo de tempo nesta fase do ciclo celular antes de se iniciar à morte celular programada. Uma detenção na fase G2/M do ciclo celular é desencadeada, p. ex., através da inibição de cinases específicas do ciclo celular. Estudos em organismos modelo como *Schizosaccharomyces pombe* ou *Xenopus* ou ensaios em células humanas demonstraram que a passagem da fase G2 para a mitose é regulada pela cinase CDK 1/ciclina B (Nurse, 1990). Esta cinase, que também é designada por "mitosis promoting factor" (MPF) fosforila, e regula por este meio, uma multiplicidade de proteínas, como, p. ex., laminas nucleares, proteínas motoras semelhantes a cinesina, condensinas e proteínas da matriz de Golgi que desempenham um papel importante na degradação do invólucro do núcleo, na separação dos centrossomas, na constituição do aparelho do fuso mitótico, na condensação dos cromossomas e degradação do aparelho de Golgi (Nigg. E., 2001). Uma linha celular murina com um mutante na cinase CDK 1 sensível à temperatura revela, após aumento da temperatura, uma rápida degradação da cinase CDK 1 e uma detenção subsequente na fase G2/M (Th'ng et al., 1990). O tratamento de células tumorais humanas com inibidores contra CDK 1/ciclina B, como, p. ex., butirolactona conduz igualmente a uma detenção na fase G2/M e subsequente apoptose (Nishio, et al. 1996). Uma outra cinase, que desempenha um papel nas fases G2 e de mitose, é a cinase semelhante à polo 1 (Plk 1) que é responsável pela maturação dos centrossomas, pela activação da fosfatase Cdc25C, bem como pela activação do complexo promotor da anafase (Glover et al., 1998, Qian, et al., 2001). A injeção de anticorpos de Plk 1 conduz a uma detenção G2 em células não transformadas enquanto que as células tumorais se detêm na fase de mitose (Lane e Nigg, 1996).

Para além disso foi também descrita, para a cinase proteica aurora B, uma função essencial na entrada na mitose. A aurora B fosforila a histona H3 em Ser 11 e dá assim início à condensação cromossómica (Hsu, J. Y. *et al.*, 2000). Uma detenção específica do ciclo celular na fase G2/M pode, no entanto, ser também desencadeada, p. ex., por inibição de fosfatases específicas como, p. ex., Cdc25C (Russell e Nurse, 1986). Leveduras com o gene *cdc25* defeituoso detêm-se na fase G2, enquanto que uma sobreexpressão de *cdc25* conduz a uma entrada precoce na fase de mitose (Russell e Nurse, 1987). Uma detenção na fase G2/M pode ser, no entanto, também desencadeada por inibição de determinadas proteínas motoras, as denominadas cinesinas como, p. ex., Eg5 (Mayer *et al.*, 1999), ou por agentes estabilizadores ou destabilizadores dos microtúbulos (p. ex. colquicina, taxol, etoposida, vinblastina, vincristina) (Schiff e Horwitz, 1980).

Devido às suas propriedades biológicas, os compostos de acordo com a invenção da fórmula geral I, seus isómeros e seus sais fisiologicamente aceitáveis são adequados para o tratamento de doenças que são caracterizadas por proliferação celular excessiva ou anómala.

Entre este tipo de doenças encontram-se, por exemplo: infecções virais (p. ex. VIH e sarcoma de Kaposi); doenças inflamatórias de autoimunidade (p. ex. colite, artrite, doença de Alzheimer, glomerulonefrite e cicatrização de feridas); infecções bacterianas, micóticas e/ou parasitárias; leucemias, linfomas e tumores sólidos; doenças de pele (p. ex. psoríase); doenças ósseas; doenças cardiovasculares (p. ex. restenose e hipertrofia). Além disso, são úteis como protecção de células proliferativas (p. ex. células capilares, intestinais, sanguíneas e progenitoras) contra danos do ADN por radiação,

tratamento de UV e/ou tratamento citostático (Davis et al., 2001).

Os novos compostos podem ser utilizados para a prevenção, tratamento a curto ou longo prazo das doenças mencionadas acima também em combinação com outras substâncias activas que têm utilização para as mesmas indicações, p. ex., agentes citoestáticos.

A acção dos compostos de acordo com a invenção foi determinada no teste de citotoxicidade em células tumorais humanas cultivadas e/ou numa análise de FACS, por exemplo, em células de HeLa S3. Os compostos mostraram em ambos os métodos de teste uma actividade boa até muito boa, i. e., por exemplo, um valor EC_{50} , no teste de citotoxicidade HeLa S3, menor a 5 μmol , em regra menor a **1** μmol .

Medição da citotoxicidade em células tumorais humanas cultivadas

Para a medição da citotoxicidade em células tumorais humanas cultivadas foram cultivadas células do carcinoma cervical, linha de células tumorais HeLa S3 (obtida da "American Type Culture Collection" (ATCC)) em meio Ham's F12 (Life Technologies) e soro fetal bovino a 10% (Life Technologies) e colhidas na fase logarítmica de crescimento. As células HeLa S3 foram subsequentemente colocadas em placas de 96 poços (Costar) com uma densidade de 1000 células por poço e incubadas durante a noite num incubador (a 37 °C e 5% de CO_2), em que 6 poços em cada placa foram enchidos apenas com meio (3 poços para o controlo com meio, 3 poços para a incubação com AlamarBlue reduzido). As

substâncias activas foram adicionadas às células em diferentes concentrações (dissolvidas em DMSO; concentração final: 1%) (como determinação tripla, respectivamente). Após 72 horas de incubação foram adicionados 20 µL de AlamarBlue (AccuMed International) a cada poço, e as células incubadas durante 7 horas adicionais. Para o controlo foram adicionados a 3 poços respectivamente 20 µL de AlamarBlue reduzido (reagente AlamarBlue, que foi autoclavado durante 30 min.). Após 7 h de incubação foi determinada a transformação cromática do reagente AlamarBlue nos poços individuais, num espectrofotómetro de fluorescência Perkin Elmer (excitação a 530 nm, emissão a 590 nm, fendas 15, tempo integrado 0,1). A quantidade de reagente AlamarBlue transformado representa a actividade metabólica das células. A actividade celular relativa foi calculada em percentagem do controlo (células HeLa S3 sem inibidor) e deduzida a concentração de substância activa que inibe a actividade celular a 50% (IC₅₀). Os valores foram calculados, neste caso, a partir do valor médio de três determinações individuais - sob correcção do valor nulo (controlo com meio).

Análise de FACS

O iodeto de propídeo (PI) liga-se estequiometricamente a ADN de cadeia dupla e é, deste modo, adequado para determinar a percentagem em células nas fases G₁, S, e G₂/M de ciclo celular, com base no teor de ADN celular. Células nas fases G₀ e G₁ têm um teor de ADN diplóide (2N), enquanto as células nas fases G₂ ou de mitose têm um teor de ADN 4N.

Para uma coloração com PI foram inoculadas, por exemplo, 0,4 milhões de células HeLa S3 sobre um frasco de cultura de

células com 75 cm², após 24 h foi adicionado 1% de DMSO como controlo, ou a substância em diferentes concentrações (em 1% de DMSO). As células foram incubadas durante 24 h com a substância ou com DMSO, antes de serem lavadas 2 x com PBS e soltadas com tripsina/EDTA. As células foram centrifugadas, (1000 rpm, 5 min., 4 °C), e o sedimento celular lavado 2 x com PBS, antes das células serem ressuspendidas em 0,1 mL de PBS. As células foram subsequentemente fixadas durante 16 horas a 4 °C ou alternativamente, durante 2 horas a -20 °C, com etanol a 80%. As células fixadas (10⁶ células) foram centrifugadas (1000 rpm, 5 min., 4 °C), lavadas com PBS e subsequentemente novamente centrifugadas. O sedimento celular foi ressuspendido em 2 mL de Triton X-100 em PBS a 0,25%, e incubado 5 min. sobre gelo, antes de terem sido adicionados 5 mL de PBS e ter sido novamente centrifugado. O sedimento celular foi ressuspendido em 350 µL de solução de coloração PI (0,1 mg/mL ARNase A, 10 µg/mL de iodeto de propídeo em PBS, 1 x). As células foram incubadas durante 20 min. no escuro com o tampão de coloração, antes de serem transferidas para recipientes de medição de amostra para o rastreio de FACS. A medição de ADN ocorreu num analisador de FACS Becton Dickinson, com um laser de árgon (500 mW, emissão 488 nm), e o programa DNA Cell Quest (BD). A fluorescência logarítmica PI foi determinada com um filtro band-pass (BP 585/42). A quantificação da população celular nas fases individuais de ciclo celular ocorreu com o programa ModFit LT da Becton Dickinson.

Os compostos da fórmula geral (I) podem ser aplicados isoladamente ou em combinação com outras substâncias activas de acordo com a invenção, eventualmente também em combinação com outras substâncias farmacologicamente activas. Formas de aplicação adequadas são, por exemplo, comprimidos, cápsulas,

supositórios, soluções, - em particular soluções para injeção (s. c., i. v., i. m.) e infusão -, xaropes, emulsões ou pós dispersáveis. Neste caso, a proporção do(s) composto(s) farmacologicamente activo(s) deve situar-se respectivamente na gama de 0,1 - 90% em peso, de um modo preferido, 0,5 - 50% em peso da composição total, i. e., em quantidades que são suficientes para alcançar a gama de doseamento indicada abaixo. Caso seja necessário, as doses mencionadas podem ser dadas várias vezes ao dia.

Os comprimidos correspondentes podem ser obtidos, por exemplo, por mistura da ou das substâncias activas com substâncias auxiliares conhecidas, por exemplo diluentes inertes, tal como carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou lactose, agentes desintegrantes, tal como amido de milho ou ácido algínico, aglutinantes, tal como amido ou gelatina, lubrificantes, tal como estearato de magnésio ou talco e/ou agentes para o alcance do efeito de depósito, tal como carboximetilcelulose, acetato ftalato de celulose ou acetato de polivinilo. Os comprimidos também podem ser constituídos por várias camadas.

De modo correspondente, as drageias podem ser preparadas por revestimento de núcleos, preparados analogamente aos comprimidos, com agentes utilizados habitualmente em revestimentos de drageias, por exemplo, Kollidon ou goma-laca, goma-arábica, talco, dióxido e titânio ou açúcar. Para o alcance de um efeito de depósito ou para evitar incompatibilidades, o núcleo também pode ser constituído por várias camadas.

Do mesmo modo, o invólucro da drageia também pode ser constituído por várias camadas para o alcance de um efeito de

depósito, em que podem ser utilizadas as substâncias auxiliares mencionadas acima para os comprimidos.

Xaropes das substâncias activas, ou combinações de substâncias activas, de acordo com a invenção podem conter adicionalmente ainda um adoçante, tal como sacarina, ciclamato, glicerina ou açúcar, bem como agentes melhoradores de sabor, p. ex., aromatizantes, tal como vanilina ou extracto de laranja. Estes podem conter, além disso, substâncias auxiliares de suspensão ou espessantes, tal como carboximetilcelulose de sódio, agentes humectantes, por exemplo, produtos de condensação de álcoois gordos com óxido de etileno, ou substâncias protectoras, tal como *p*-hidroxibenzoatos.

Soluções de injeção e de infusão preparadas de modo habitual, p. ex., sob adição de agentes isotónicos, conservantes, tal como *p*-hidroxibenzoatos, ou estabilizadores, tal como sais alcalinos do ácido etilenodiaminotetracético, eventualmente sob utilização de emulsionantes e/ou dispersantes, em que, por exemplo, na utilização de água como diluente, podem ser empregues eventualmente solventes orgânicos como solubilizantes ou solventes auxiliares, e enchidas em frascos para injeção ou ampolas ou frascos para infusão.

As cápsulas contendo uma ou várias substâncias activas, ou combinações de substâncias activas, podem ser preparadas, por exemplo, misturando as substâncias activas com suportes inertes, tal como lactose ou sorbitol, e encapsulando em cápsulas de gelatina.

Supositórios adequados podem ser preparados, por exemplo, por mistura com agentes de suporte previstos para o efeito, tal como gorduras neutras ou polietilenoglicol, ou seus derivados.

Como substâncias auxiliares sejam mencionadas, por exemplo, água, solventes orgânicos farmacologicamente aceitáveis, tal como parafinas (p. ex. frações de petróleo), óleos de origem vegetal (p. ex. óleo de amendoim ou de sésamo), álcoois mono ou polifuncionais (p. ex. etanol ou glicerina), substâncias de suporte, tal como, p. ex. pós de pedras naturais (p. ex. caulinos, argilas, talco, greda), pós de pedra sintéticas (p. ex. ácido silícico altamente disperso e silicatos), açúcares (p. ex. açúcar de cana, lactose e dextrose), emulsionantes (p. ex. lignina, lixívia sulfúrica residual, metilcelulose, amido e polivinilpirrolidona) e agentes antiaderentes (p. ex. estearato de magnésio, talco, ácido esteárico e laurilsulfato de sódio).

A aplicação ocorre de modo habitual, de um modo preferido por via oral ou transdérmica, de um modo preferido em particular, por via oral. No caso da aplicação oral, os comprimidos podem, evidentemente, conter também, para além das substâncias de suporte mencionadas, aditivos, tal como, p. ex., citrato de sódio, carbonato de cálcio e fosfato dicálcico em conjunto com diferentes substâncias suplementares, tal como amido, de um modo preferido amido de batata, gelatina e semelhantes. Além disso podem ser utilizados conjuntamente, para a prensagem a comprimidos, agentes antiaderentes, tal como estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio e talco. No caso de suspensões aquosas, as substâncias activas podem ser misturadas, para além das substâncias auxiliares mencionadas acima, com diferentes melhoradores de sabor ou corantes.

Para o caso da aplicação parentérica podem ser empregues soluções das substâncias activas sob utilização de materiais de suporte líquidos adequados.

O doseamento para a aplicação intravenosa situa-se em 1 - 1000 mg por hora, de um modo preferido entre 5 - 500 mg por hora.

Contudo, pode ser eventualmente necessário desviar-se das quantidades mencionadas, e nomeadamente em função do peso corporal ou do tipo da via de aplicação, do comportamento individual face ao medicamento, do tipo de formulação deste e do momento ou intervalo no qual ocorre a administração. Assim, em alguns casos pode ser suficiente utilizar menos que a quantidade mínima mencionada acima, enquanto que noutros casos o limite superior mencionado tem de ser ultrapassado. No caso da aplicação de quantidades maiores poderá ser recomendável distribuir estas em várias administrações individuais ao longo do dia.

Os exemplos de formulação seguintes ilustram a presente invenção sem a restringir contudo na sua abrangência:

Exemplos de formulação farmacêutica

A)

Comprimidos	por comprimido
Substância activa	100 mg
Lactose	140 mg
Amido de milho	240 mg

Polivinilpirrolidona	15 mg
Estearato de magnésio	5 mg
	500 mg

A substância activa moída finamente, a lactose e uma parte do amido de milho são misturadas entre si. A mistura é peneirada, após o qual se humedece com uma solução de polivinilpirrolidona em água, se amassa, granula a húmido e se seca. O granulado, o resto do amido de milho e o estearato de magnésio são peneirados e misturados entre si. A mistura é prensada a comprimidos de forma e tamanho adequados.

B)

Comprimidos	por comprimido
Substância activa	80 mg
Lactose	55 mg
Amido de milho	190 mg
Celulose microcristalina	35 mg
Polivinilpirrolidona	15 mg
Carboximetilamido de sódio	23 mg
Estearato de magnésio	2 mg
	400 mg

A substância activa moída finamente, uma parte do amido de milho, a celulose microcristalina e a polivinilpirrolidona são misturadas entre si, a mistura é peneirada e trabalhada com o resto do amido de milho e água a um granulado, o qual é seco e peneirado. A isto adiciona-se o carboximetilamido de sódio e o estearato de magnésio, mistura-se e prensa-se a mistura a comprimidos de tamanho adequado.

C)

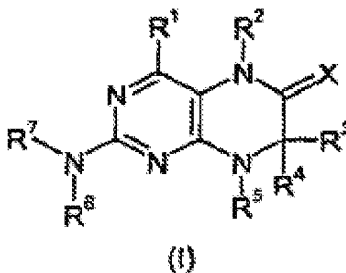
Solução de ampolas	
Substância activa	50 mg
Cloreto de sódio	50 mg
Aqua pro inj.	5 mL

A substância activa é dissolvida em água a pH próprio ou eventualmente a pH 5,5 - 6,5 e misturada com cloreto de sódio como agente isotónico. A solução obtida é filtrada para ficar livre de pirogénios e o filtrado enchido sob condições assépticas em ampolas que são subseqüentemente esterilizadas e seladas. As ampolas contêm 5 mg, 25 mg e 50 mg de substância activa.

Lisboa, 12 de Setembro de 2006

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos da fórmula geral (I),



onde

R^1 significa um resíduo seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, NH_2 , XH , halogéneo e um grupo alquilo- C_1-C_3 eventualmente substituído por um ou vários átomos de halogéneo,

R^2 significa um resíduo seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, CHO , XH , $-X$ -alquilo- C_1-C_2 e um grupo alquilo- C_1-C_3 eventualmente substituído,

R^3 , R^4 , iguais ou diferentes, significam um resíduo seleccionado do grupo constituído por alquilo- C_1-C_{10} , alcenilo- C_2-C_{10} , alcinilo- C_2-C_{10} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo- C_3-C_8 , $-X$ -arilo, $-X$ -heteroarilo, $-X$ -cicloalquilo, $-NR^8$ -arilo, $-NR^8$ -heteroarilo, $-NR^8$ -cicloalquilo, ou $-NR^8$ -heterocicloalquilo, X -heterocicloalquilo, heterocicloalquilo- C_3-C_8 eventualmente substituído ou um resíduo seleccionado

do grupo constituído por hidrogénio, halogéneo, COXR^8 , $\text{CON}(\text{R}^8)_2$, COR^8 e XR^8 , ou

R^3 e R^4 , em conjunto, significam uma ponte alquilo com 2 até 5 membros que pode conter 1 até 2 heteroátomos,

R^5 significa hidrogénio ou um resíduo seleccionado do grupo constituído por alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, alcenilo- $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, alcinilo- $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, arilo, heteroarilo e cicloalquilo- $\text{C}_3\text{-C}_6$ eventualmente substituído, ou

R^3 e R^5 ou R^4 e R^5 , em conjunto, significam uma ponte alquilo- $\text{C}_3\text{-C}_4$ saturada ou insaturada que pode conter 1 até 2 heteroátomos,

R^6 significa arilo ou heteroarilo eventualmente substituído,

R^7 significa hidrogénio ou $-\text{CO-X-alquilo-C}_1\text{-C}_4$, e X significa, respectivamente, independentemente um do outro, O ou S,

R^8 significa, respectivamente, independentemente um do outro, hidrogénio ou um resíduo seleccionado do grupo constituído por alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcenilo- $\text{C}_2\text{-C}_4$, alcinilo- $\text{C}_2\text{-C}_4$ e fenilo eventualmente substituído,

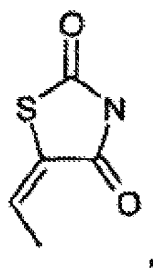
em que, não tendo havido menções em contrário, os substituintes dos grupos alquilo eventualmente substituídos são seleccionados do grupo constituído pelos átomos de halogéneo flúor, cloro, bromo ou iodo, um resíduo seleccionado do grupo constituído por $-\text{CN}$,

-OCOCH₃, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo saturado ou insaturado, um resíduo amina, um sistema anelar bicíclico saturado ou insaturado,

os substituintes dos grupos alcenilo eventualmente substituídos são seleccionados do grupo constituído pelos átomos de halogéneo flúor, cloro, bromo ou iodo,

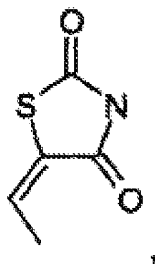
os substituintes dos grupos alcinilo eventualmente substituídos são seleccionados do grupo constituído pelos átomos de halogéneo flúor, cloro, bromo ou iodo,

os substituintes dos grupos arilo eventualmente substituídos são seleccionados do grupo constituído por -OH, -NO₂, -CN, -OCHF₂, -OCF₃, -NH₂, halogéneo, alquilo-C₁-C₁₀, -O-alquilo-C₁-C₃, -N-metil-tetra-hidro-oxazinilo, -COOH, -COO-alquilo-C₁-C₄, -CONH₂, CONH-alquilo-C₁-C₁₀, -CONH-cicloalquilo-C₃-C₆, -CONH-heterocicloalquilo, -CONH-heteroarilo, -CONH-arilo, -CONMe-alquilo-C₁-C₃, benzimidazole ou um resíduo da fórmula



os substituintes do grupo heteroarilo eventualmente substituído são seleccionados do grupo constituído por -OH, -NO₂, -CN, -OCHF₂, -OCF₃, -NH₂, halogéneo, alquilo-C₁-C₁₀, -O-alquilo-C₁-C₃, -N-metil-tetra-hidro-

oxazinilo, -COOH, -COO-alquilo-C₁-C₄, -CONH₂, fenilo, heteroarilo, CONH-alquilo-C₁-C₁₀, -CONH-cicloalquilo-C₃-C₈, -CONH-heteroarilo, -CONH-arilo, -CONMe-alquilo-C₁-C₃, benzimidazole ou um resíduo da fórmula



os substituintes do grupo cicloalquilo eventualmente substituído são seleccionados do grupo constituído por um ou vários átomos de oxigénio ligados através de um ligação dupla, em o grupo cicloalquilo também pode estar anelado a um anel benzeno,

e em que, não tendo havido menções em contrário, pelo termo "arilo" mencionado nas definições precedentes deve ser entendido um sistema anelar aromático com 6 até 14 átomos de carbono,

pelo termo "heteroarilo" mencionado nas definições precedentes deve ser entendido um anel heteroarilo de 5-10 membros, mono ou bicíclico, no qual até três átomos de C podem estar substituídos por um ou vários heteroátomos seleccionados do grupo oxigénio, azoto ou enxofre,

pelo termo "cicloalquilo" mencionado nas definições precedentes deve ser entendido um resíduo cicloalquilo saturado ou insaturado com 3 - 8 átomos de carbono,

pelo termo "heterocicloalquilo" mencionado nas definições precedentes deve ser entendido um heterociclo saturado ou insaturado de 5, 6 ou 7 membros, que pode conter azoto, oxigénio ou enxofre como heteroátomo, em que qualquer um dos heterociclos mencionados acima pode estar, eventualmente, ainda anelado a um anel benzeno,

eventualmente na forma de seus tautómeros, seus racematos, seus enantiómeros, seus diastereómeros e suas misturas, bem como eventualmente os seus sais de adição ácida farmacologicamente aceitáveis.

2. Compostos de acordo com a reivindicação 1, onde

X e R⁶ apresentam o significado indicado, e

R¹ significa hidrogénio,

R² significa um resíduo seleccionado do grupo constituído por um grupo CHO, OH e CH₃,

R³, R⁴, iguais ou diferentes, significam um resíduo seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, alquilo-C₁-C₆, alcenilo-C₂-C₆, alcinilo-C₂-C₆, cicloalquilo-C₃-C₇ eventualmente substituído, ou

R³ e R⁴, em conjunto, significam uma ponte alquilo-C₂-C₅,

R⁵ significa um resíduo seleccionado do grupo constituído por alquilo-C₁-C₁₀, alcenilo-C₂-C₁₀, alcinilo-C₂-C₁₀ e cicloalquilo-C₃-C₈ eventualmente substituído, ou

R^3 e R^5 ou R^4 e R^5 , em conjunto, significam uma ponte alquilo- C_3 - C_4 saturada ou insaturada que pode conter 1 até 2 heteroátomos, e

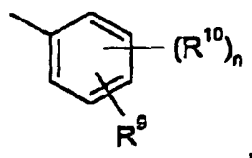
R^7 significa hidrogénio

eventualmente na forma de seus tautómeros, seus racematos, seus enantiómeros, seus diastereómeros e suas misturas, bem como eventualmente os seus sais de adição ácida farmacologicamente aceitáveis.

3. Compostos de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que

R^1 - R^5 , R^7 , R^8 e X apresentam o significado indicado, e

R^6 significa um resíduo da fórmula geral



onde

n significa 1, 2, 3 ou 4,

R^9 significa um resíduo seleccionado do grupo constituído por alquilo- C_1 - C_6 , alcenilo- C_2 - C_6 , alcinilo- C_2 - C_6 , -CONH-alquilenos- C_1 - C_{10} , -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-cicloalquilo, -O-heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo e heterocicloalquilo

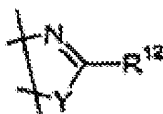
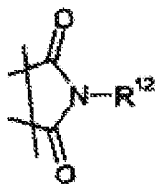
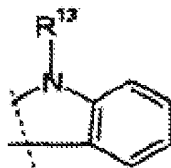
eventualmente substituído ou um resíduo seleccionado do grupo constituído por $-O$ -alquilo- $C_1-C_6-Q^1$, $-CONR^8$ -alquilo- $C_1-C_{10}-Q^1$, $-CONR^8$ -alcenilo- $C_2-C_{10}-Q^1$, $-CONR^8-Q^2$, halogéneo, OH , $-SO_2R^8$, $-SO_2N(R^8)_2$, $-COR^8$, $-COOR^8$, $-N(R^8)_2$, $-NHCOR^8$, $CONR^8O$ -alquilo- $C_1-C_{10}-Q^1$ e $CONR^8OQ^2$,

Q^1 significa hidrogénio, $-NHCOR^8$, ou um resíduo seleccionado do grupo constituído por um grupo $-NH$ -arilo, $-NH$ -heteroarilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo- C_3-C_8 e heterocicloalquilo eventualmente substituído,

Q^2 significa hidrogénio ou um resíduo seleccionado do grupo constituído por um grupo arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo- C_3-C_8 , cicloalquilo- C_3-C_8 e alquil- C_1-C_4 -cicloalquilo- C_3-C_8 eventualmente substituído,

R^{10} igual ou diferente, significa um resíduo seleccionado do grupo constituído por alquilo- C_1-C_6 , alcenilo- C_2-C_6 e alcinilo- C_2-C_6 , $-O$ -alquilo- C_1-C_6 , $-O$ -alcenilo- C_2-C_6 , $-O$ -alcinilo- C_2-C_6 , heterocicloalquilo- C_3-C_6 e cicloalquilo- C_3-C_6 eventualmente substituído, ou um resíduo seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, $-CONH_2$, $-COOR^8$, $-OCON(R^8)_2$, $-N(R^8)_2$, $-NHCOR^8$, $NHCON(R^8)_2$, $-NO_2$ e halogéneo, ou

resíduos R^9 e R^{10} adjacentes, em conjunto, significam uma ponte da fórmula geral



(alquilo-C₁-C₃-Q¹)_m,

Y significa O, S ou NR¹¹,

m significa 0, 1 ou 2

R¹¹ significa hidrogénio ou alquilo-C₁-C₂, e

R¹² significa hidrogénio ou um resíduo seleccionado do grupo constituído por fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, alquil-C₁-C₃-fenilo, alquil-C₁-C₃-piridilo, alquil-C₁-C₃-pirazinilo, alquil-C₁-C₃-pirimidinilo e alquil-C₁-C₃-piridazinilo,

R¹³ significa alquilo-C₁-C₆,

eventualmente na forma de seus tautómeros, seus racematos, seus enantiómeros, seus diastereómeros e suas misturas, bem como eventualmente os seus sais de adição ácida farmacologicamente aceitáveis.

4. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 3, onde

R^3 - R^6 , R^8 e X apresentam o significado indicado, e

R^1 significa hidrogénio,

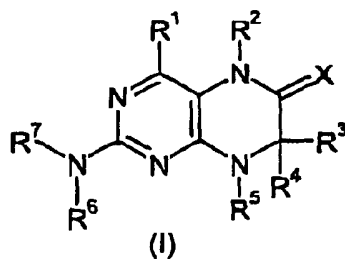
R^2 significa CH_3 , e

R^7 significa hidrogénio,

eventualmente na forma de seus tautómeros, seus racematos, seus enantiómeros, seus diastereómeros e suas misturas, bem como eventualmente os seus sais de adição ácida farmacologicamente aceitáveis.

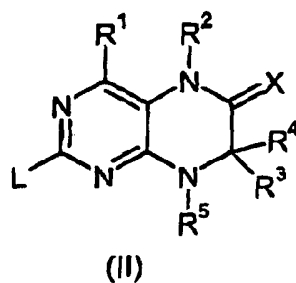
5. Composto da fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 4 para a utilização como medicamento.
6. Composto da fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 4 para a utilização como medicamento com acção antiproliferativa.
7. Utilização de um composto da fórmula I para a preparação de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de cancro, infecções, doenças inflamatórias e de autoimunidade.
8. Preparações farmacêuticas contendo, como substância activa, um ou vários compostos da fórmula geral (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 4 ou seus sais fisiologicamente aceitáveis, eventualmente em combinação com substâncias auxiliares e/ou de suporte habituais.

9. Processo para a preparação de um composto da fórmula geral (I),



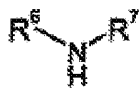
onde

R¹-R⁷ e X apresentam o significado indicado nas reivindicações 1 até 4, caracterizado por um composto da fórmula geral (II)



onde

R¹-R⁵ e X apresentam o significado indicado nas reivindicações 1 até 4, e L é um grupo abandonante, ser transformado com um composto, eventualmente substituído, da fórmula geral (III)

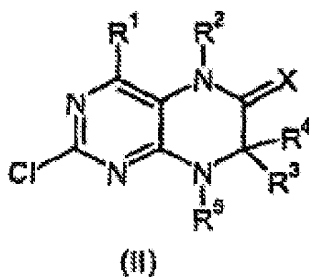


(II)

onde

R⁶ e R⁷ apresentam o significado indicado nas reivindicações 1 até 4.

10. Composto da fórmula (II),

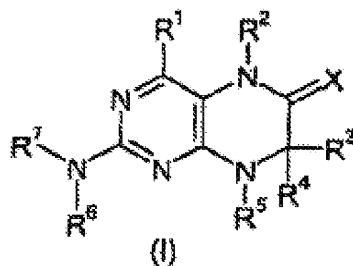


(III)

onde

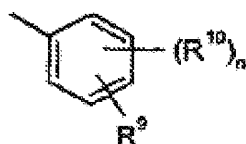
R¹-R⁵ e X apresentam o significado indicado nas reivindicações 1 até 4.

11. Processo para a preparação de um composto da fórmula geral (I),

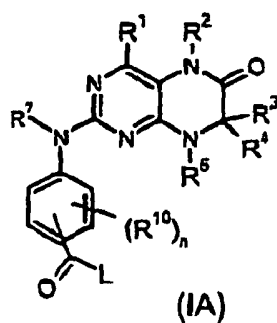


onde

R^6 significa um resíduo da fórmula geral,



R^9 significa um resíduo $-\text{CONH-}$ alquilenos- $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, eventualmente substituído ou um resíduo seleccionado do grupo constituído por $-\text{CONR}^8\text{-alquilo-}\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-Q}^1$, $-\text{CONR}^8\text{-alcenilo-}\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-Q}^1$, $-\text{CONR}^8\text{-Q}^2$ e $-\text{COOR}^8$, $R^1\text{-R}^5$, R^7 , R^{10} , n e X apresentam o significado indicado nas reivindicações 1 até 4, e R^8 apresenta o significado indicado na reivindicação 1, caracterizado por um composto da fórmula geral (IA)



onde

R¹ até R⁵, R⁷, R¹⁰ e n apresentam o significado indicado nas reivindicações 1 até 4, e L significa um grupo abandonante, ser transformado com uma amina primária ou secundária à amida correspondente ou com um álcool ao éster correspondente.

Lisboa, 12 de Setembro de 2006