

(11) Número de Publicação: **PT 1044969 E**

(51) Classificação Internacional:
C07D 239/94 (2006.01) **C07F 7/08** (2006.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2000.03.20	(73) Titular(es): PFIZER PRODUCTS INC. EASTERN POINT ROAD GROTON, CONNECTICUT 06340 US
(30) Prioridade(s): 1999.03.31 US 127072 P	OSI PHARMACEUTICALS, INC. US
(43) Data de publicação do pedido: 2000.10.18	
(45) Data e BPI da concessão: 2006.12.13 005/2007	(72) Inventor(es): RICHARD SHELTON LEHNER US TIMOTHY NORRIS US DINOS PAUL SANTAFIANOS US
	(74) Mandatário: MANUEL GOMES MONIZ PEREIRA RUA ARCO DA CONCEIÇÃO, N.º 3, 1º ANDAR 1100-028 LISBOA PT

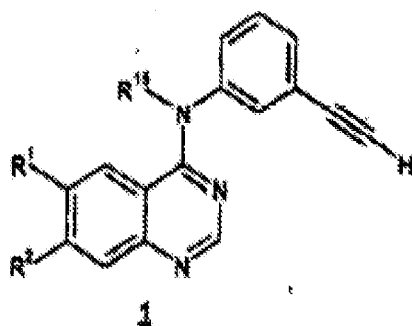
(54) Epígrafe: **PROCESSOS E INTERMEDIÁRIOS PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS ANTICANCRO**

(57) Resumo:

RESUMO

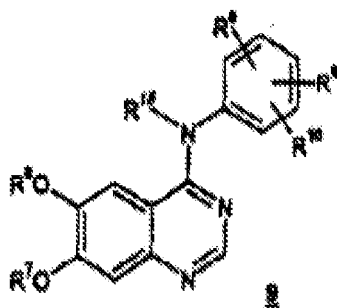
PROCESSOS E INTERMEDIÁRIOS PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS
ANTICANCRO

A presente invenção refere-se a métodos e a intermediários para a preparação de compostos de fórmula 1



e dos seus sais e formas solvatadas farmacologicamente aceitáveis, bem como de compostos estruturalmente relacionados, em que R^1 , R^2 e R^{15} são como aqui definidos. Os compostos anteriores são úteis no tratamento de doenças hiperproliferativas, como os câncros, em mamíferos.

A presente invenção refere-se também a um método de preparação de compostos de fórmula 2



e dos seus sais e formas solvatadas farmacologicamente aceitáveis, em que R^6 - R^{10} e R^{15} são como aqui definidos.

DESCRIÇÃO

**PROCESSOS E INTERMEDIÁRIOS PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS
ANTICANCRO**

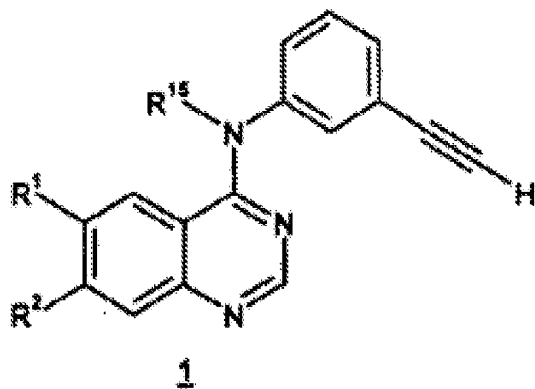
Antecedentes da invenção

A presente invenção refere-se a processos e a intermediários para a preparação de compostos que são úteis no tratamento de doenças hiperproliferativas, como os cancros, em mamíferos.

A patente U.S. 5,747,498, concedida em 5 de Maio de 1998, refere-se a uma nova série de derivados de quinazolina, incluindo o cloridrato de [6,7-bis(2-metoxietoxi)-quinazolin-4-il]-(3-etinilfenil)amina, que são inibidores da família erbB de proteínas tirosina-cinase oncogénicas e protooncogénicas, tal como o receptor do factor de crescimento epidérmico (EGFR), sendo, desta forma, úteis para o tratamento de doenças proliferativas, como os cancros, em seres humanos. O pedido de patente U.S. provisória intitulado "Mesilato de N-(3-etinilfenilamino)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina anidro e mono-hidratado", depositado em 29 de Abril de 1998, com os inventores designados T. Norris, D. Santafianos, D.J.M. Allen, R.M. Shanker e J.W. Raggon, Attorney docket PC 10074, refere-se a formas anidras e hidratadas de mesilato de N-(3-etinilfenilamino)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina, que possuem a mesma utilidade anticancro que o correspondente sal cloridrato referido acima. A presente invenção refere-se a métodos e a intermediários para preparar os compostos anticancro referidos na patente e no pedido de patente U.S. mencionados acima.

Sumário da invenção

A presente invenção refere-se a um processo para preparar os compostos de fórmula

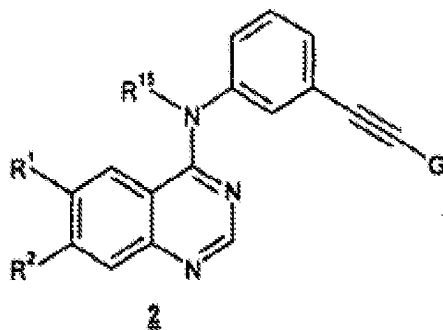


e os sais e formas solvatadas farmacologicamente aceitáveis dos referidos compostos, na qual:

R^1 e R^2 são seleccionados, de forma independente, entre alquilo em C_1-C_{10} e alcoxi em C_1-C_{10} , onde os referidos grupos alquilo e alcoxi estão opcionalmente substituídos com um máximo de 2 substituintes seleccionados, de forma independente, entre hidroxilo e alcoxi em C_1-C_6 ;

R^{15} é H, alquilo em C_1-C_{10} ou $-(CH_2)_q$ (arilo em C_6-C_{10}), em que q é um número inteiro compreendido entre 0 e 4;

que compreende tratar um composto de fórmula 2



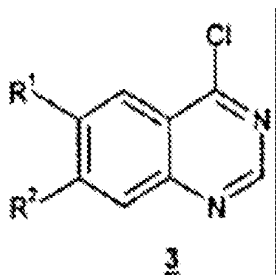
em que R^{15} , R^1 e R^2 são definidos como acima, G é um grupo bloqueador $-C(OH)R^3R^4$; e

R^3 , R^4 e R^5 são, de forma independente, alquilo em C_1-C_6 ;

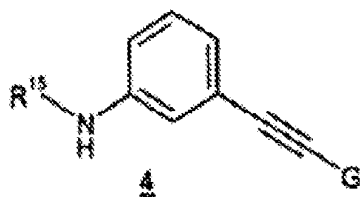
com um metal alcalino ou um hidróxido de um metal alcalino, em um solvente compreendendo um alquilo em C_1-C_{10} substituído com hidroxilo.

Em uma forma de realização preferida, em que G é $-C(OH)R^3R^4$, o referido solvente é um álcool secundário, como o butan-2-ol ou o isopropanol, e o referido metal alcalino ou hidróxido de metal alcalino é seleccionado entre o hidróxido de sódio, o hidróxido de lítio, o hidróxido de cézio, o hidróxido de cálcio, o hidróxido de magnésio e o hidróxido de potássio, mais preferencialmente o hidróxido de sódio.

A presente invenção refere-se também à preparação de um composto de fórmula 2, como descrito acima, que compreende tratar um composto de fórmula 3



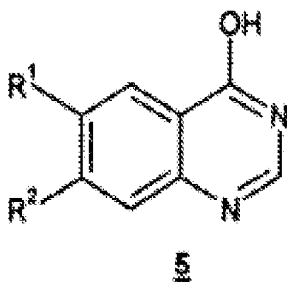
em que R^1 e R^2 são definidos como acima, com um composto de fórmula 4



em que G e R¹⁵ são definidos da mesma forma que para o referido composto de fórmula 2.

Em uma forma de realização preferida do método acima descrito, o composto de fórmula 3 é tratado com o composto de fórmula 4 em um solvente orgânico como a dimetilformamida (DMF), o dimetilsulfóxido (DMSO), o THF, o acetonitrilo (MeCN) ou uma mistura de dois ou mais dos solventes anteriores, mais preferencialmente o acetonitrilo.

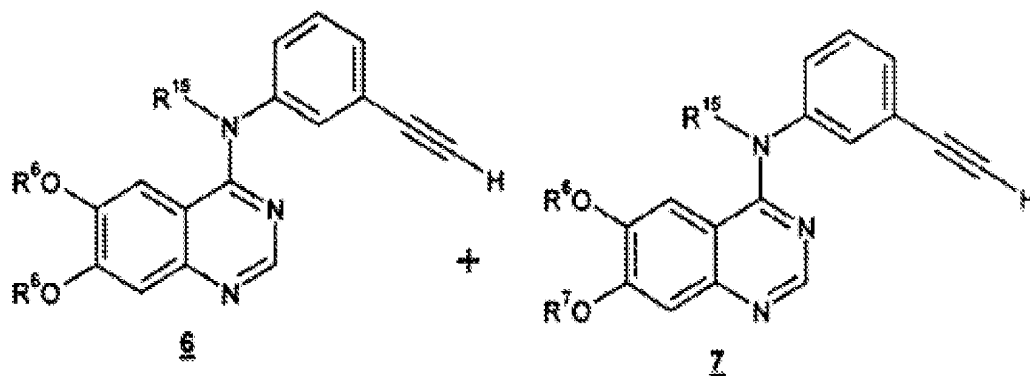
A presente invenção refere-se igualmente à preparação do composto de fórmula 3, como definido acima, que compreende tratar um composto de fórmula 5



com cloreto de tionilo, em diclorometano anidro.

Em uma forma de realização preferida de cada uma das reacções descritas acima, R¹ e R² são ambos 2-metoxietoxi e R¹⁵ é H.

A presente invenção refere-se também à preparação de compostos de fórmula 6 e 7



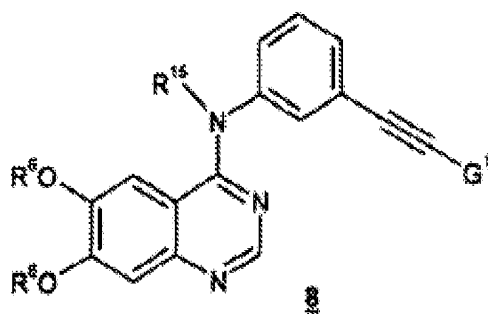
e dos seus sais e formas solvatadas farmacologicamente aceitáveis,

em que R^{15} é definido como acima, R^6 é alquilo em C_1-C_{10} ou $-(CH_2)_mO(CH_2)_nCH_3$;

R^7 é alquilo em C_1-C_{10} ou $-(\text{alquilo em } C_1-C_6)(\text{arilo em } C_6-C_{10})$, onde os grupos R^7 anteriores estão opcionalmente substituídos com 1 a 3 substituintes seleccionados, de forma independente, entre halogéneo, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, (alquilo em C_1-C_6)sulfonilo, alquilo em C_1-C_6 , alcoxi em C_1-C_6 , ariloxi em C_6-C_{10} e (arilo em C_6-C_{10})sulfonilo;

cada m é, de forma independente, um inteiro compreendido entre 1 e 6, e n é um inteiro compreendido entre 0 e 3;

que compreende tratar um composto de fórmula 8



em que G' é $-C(OH)R^3R^4$ e R^{15} , R^6 , R^3 e R^4 são definidos como acima;

com um álcool primário ou secundário de fórmula R^7-OH , em que R^7 é definido como acima, na presença de um metal alcalino ou de um hidróxido de metal alcalino, tal como o hidróxido de sódio, o hidróxido de lítio, o hidróxido de cézio, o hidróxido de cálcio, o hidróxido de magnésio ou o hidróxido de potássio, mais preferencialmente o hidróxido de sódio.

Em uma forma de realização preferida da reacção acima, R^6 é 2-metoxietoxi e o referido álcool de fórmula R^7-OH é preferencialmente um álcool secundário.

Os compostos de fórmulas 1, 6 e 7 acima descritos são úteis no tratamento de doenças hiperproliferativas, como os cancros, em mamíferos.

A presente invenção refere-se também a intermediários de fórmula 2, tal como descritos acima em relação à preparação dos compostos de fórmula 1.

Excepto indicação em contrário, o termo "halogéneo", tal como aqui utilizado, inclui o flúor, o cloro, o bromo ou o iodo. Os grupos halogéneos preferidos são o flúor, o cloro e o bromo.

Excepto indicação em contrário, o termo "alquilo", tal como aqui utilizado, inclui radicais hidrocarbonetos monovalentes saturados que possuem partes lineares, ramificadas ou cíclicas, ou uma combinação das partes anteriores. Para o grupo alquilo incluir partes cíclicas, considera-se que são necessários pelo menos três átomos de carbono no referido grupo alquilo.

Excepto indicação em contrário, o termo "arilo", tal como aqui utilizado, inclui um radical orgânico derivado de um hidrocarboneto aromático por remoção de um hidrogénio; por exemplo, fenilo ou naftilo.

Excepto indicação em contrário, o termo "heterocíclico com 4-10 membros", tal como aqui utilizado, inclui grupos heterocíclicos aromáticos e não aromáticos contendo um ou mais heteroátomos seleccionados entre O, S e N, em que cada grupo heterocíclico possui 4-10 átomos no seu sistema de anel. Os grupos heterocíclicos não aromáticos incluem grupos que possuem apenas 4 átomos no seu sistema de anel, mas os grupos heterocíclicos aromáticos têm que compreender pelo menos 5 átomos no seu sistema de anel. Os grupos heterocíclicos incluem sistemas de anéis benzo-fundidos e sistemas de anéis substituídos com uma ou mais partes oxo. Um exemplo de um grupo heterocíclico com 4 membros é o azetidínio (derivado de azetidina). Um exemplo de um grupo heterocíclico com 5 membros é o tiazolilo, e um exemplo de um grupo heterocíclico com 10 membros é o quinolinilo. Os exemplos de grupos heterocíclicos não aromáticos incluem o pirrolidínio, o tetra-hidrofuranilo, o tetra-hidrotienilo, o tetra-hidropiranilo, o tetra-hidrotiopiranilo, o piperidino, o morfolino, o tiomorfolino, o tioxanilo, o piperazinilo, o azetidínio, o oxetanilo, o tietanilo, o homopiperidínio, o oxepanilo, o tiepanilo, o oxazepínio, o diazepínio, o tiazepínio, o 1,2,3,6-tetra-hidropiridínio, o 2-pirrolinilo, o 3-pirrolinilo, o indolinilo, o 2H-piranilo, o 4H-piranilo, o dioxanilo, o 1,3-dioxolanilo, o pirazolinilo, o ditianilo, o ditiolanilo, o di-hidropiranilo, o di-hidrotienilo, o di-hidrofuranilo, o pirazolidínio, o imidazolinilo, o imidazolidínio, o 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, o 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, o

3H-indolilo e o quinolizínico. Os exemplos de grupos heterocíclicos aromáticos são o piridinilo, o imidazolilo, o pirimidinilo, o pirazolilo, o triazolilo, o pirazinilo, o tetrazolilo, o furilo, o tienilo, o isoxazolilo, o tiazolilo, o oxazolilo, o isotiazolilo, o pirrolilo, o quinolinilo, o isoquinolinilo, o indolilo, o benzimidazolilo, o benzofuranilo, o cinolinilo, o indazolilo, o indolizínico, o ftalazinilo, o piridazinilo, o triazinilo, o isoindolilo, o pteridinilo, o purinilo, o oxadiazolilo, o tiadiazolilo, o furazanilo, o benzofurazanilo, o benzotiofenilo, o benzotiazolilo, o benzoxazolilo, o quinazolinilo, o quinoxalinilo, o naftiridinilo e o furopiridinilo. Os grupos precedentes, como derivados dos compostos referidos acima, poderão estar ligados através de C ou de N, onde tal for possível. Por exemplo, um grupo derivado de pirrolo poderá ser pirrol-1-ilo (ligado através de N) ou pirrol-3-ilo (ligado através de C).

Excepto indicação em contrário, a frase "sal(is) farmacologicamente aceitável(eis)", tal como aqui utilizada, inclui sais de grupos ácidos ou básicos que poderão estar presentes nos compostos da presente invenção. Os compostos preparados de acordo com a presente invenção, que são de natureza básica, são capazes de formar uma ampla variedade de sais com vários ácidos orgânicos e inorgânicos. Os ácidos que poderão ser utilizados para preparar sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis destes compostos básicos são aqueles que formam sais de adição de ácido não tóxicos, isto é, sais que contêm aniões farmacologicamente aceitáveis, como os sais cloridrato, bromidrato, iodidrato, nitrato, sulfato, bissulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, citrato ácido, tartarato, pantotenato, bitartarato, ascorbato, succinato, maleato,

gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanossulfonato, etanossulfonato, benzenossulfonato, p-toluenossulfonato e pamoato [ou seja, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)]. Os compostos preparados de acordo com a presente invenção que incluem uma porção básica, como seja um grupo amino, poderão formar sais farmacologicamente aceitáveis com vários aminoácidos, além dos ácidos referidos acima.

Aqueles compostos preparados de acordo com a presente invenção, que são de natureza ácida, são capazes de formar sais básicos com vários cátions farmacologicamente aceitáveis. Os exemplos destes sais incluem os sais de metais alcalinos ou de metais alcalino-terrosos e, em particular, os sais de cálcio, magnésio, sódio e potássio dos compostos da presente invenção.

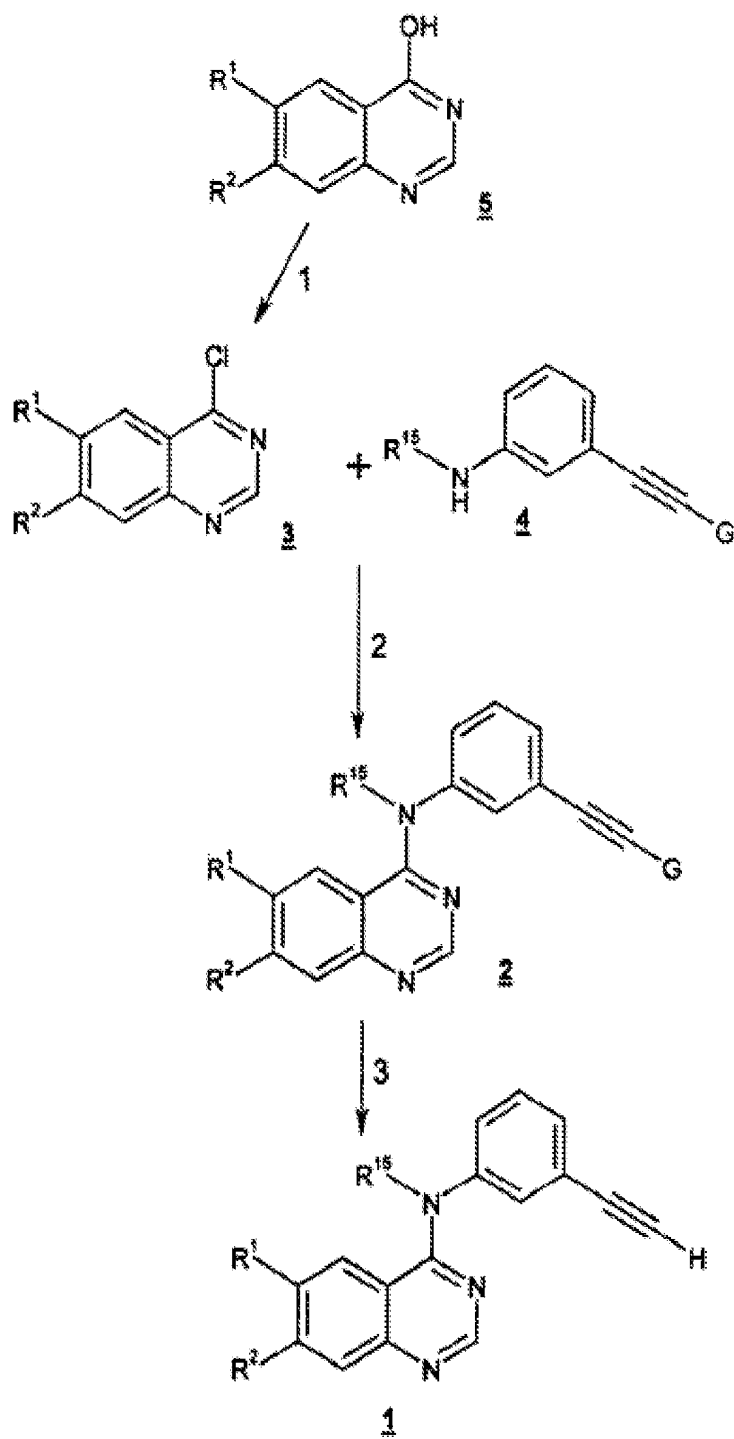
Os compostos preparados de acordo com a presente invenção possuem centros assimétricos e, desta forma, existem em diferentes formas enantioméricas e diastereoméricas. Esta invenção refere-se a todos os isómeros ópticos e estereoisómeros dos compostos preparados de acordo com a presente invenção, bem como suas misturas. Os compostos de fórmula 1 poderão também existir como tautómeros. Esta invenção refere-se a todos estes tautómeros e suas misturas.

Esta invenção também inclui compostos marcados isotopicamente preparados de acordo com a presente invenção, bem como os seus sais farmacologicamente aceitáveis, que são idênticos aqueles enumerados na Fórmula 1, tirando o facto de um ou mais átomos serem substituídos por um átomo que possui uma massa atómica ou um número de massa diferente da massa atómica ou do número de massa habitualmente encontrado na

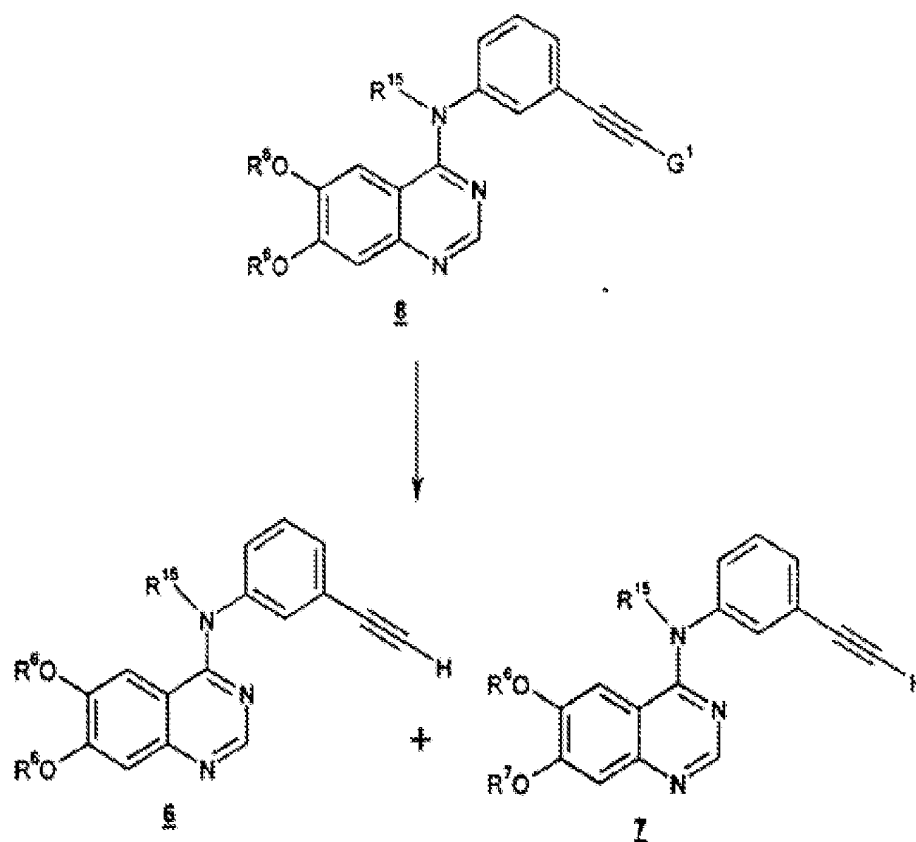
natureza. Os exemplos de isótopos que podem ser incorporados em compostos da invenção incluem isótopos de hidrogénio, carbono, azoto, oxigénio, fósforo, flúor e cloro, tais como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F e ^{36}Cl , respectivamente. Os compostos preparados de acordo com a presente invenção, as suas prodrogas e os sais farmacologicamente aceitáveis dos referidos compostos ou das referidas prodrogas, que contêm os isótopos previamente referidos e/ou outros isótopos de outros átomos, encontram-se no âmbito desta invenção. Determinados compostos da presente invenção marcados isotopicamente, por exemplo, aqueles em que estão incorporados isótopos radioactivos como ^3H e ^{14}C , são úteis em ensaios de distribuição de drogas e/ou substratos nos tecidos. Os isótopos de trítio, isto é, ^3H , e de carbono 14, isto é, ^{14}C , são particularmente preferidos devido à sua facilidade de preparação e de detecção. Adicionalmente, a substituição por isótopos mais pesados como o deutério, isto é, ^2H , pode fornecer determinadas vantagens terapêuticas que resultam de uma maior estabilidade metabólica, por exemplo, uma maior semi-vida *in vivo* ou menores requisitos de dosagem, e, conseqüentemente, poderá ser preferida em algumas circunstâncias. Os compostos de Fórmula 1 marcados isotopicamente e as suas prodrogas podem ser normalmente preparados através dos procedimentos descritos nos Esquemas e/ou nos Exemplos e Preparações abaixo, substituindo um reagente que não está marcado isotopicamente por um reagente marcado isotopicamente e prontamente disponível.

Descrição detalhada da invenção

Esquema 1



Esquema 2



Os métodos da presente invenção poderão ser descritos através de referência aos Esquemas 1 e 2 apresentados acima. Nas reacções descritas abaixo, todas as reacções são efectuadas à pressão atmosférica e à temperatura ambiente (cerca de 20-25°C), a não ser que sejam especificadas outras condições. Além disso, excepto indicação em contrário, os substituintes R^1 - R^{10} , R^{15} , G e G' são descritos como acima.

No Esquema 1, os compostos de fórmula 1 poderão ser preparados através de tratamento inicial do composto de partida de fórmula 5, o qual poderá ser preparado de acordo com métodos conhecidos pelos peritos na técnica, com cloreto de tionilo em diclorometano anidro, à temperatura de refluxo

(cerca de 38-42°C à pressão atmosférica), para obter o composto de fórmula 3. O composto de fórmula 2 poderá ser obtido por tratamento do composto de fórmula 3 com o composto de fórmula 4 em um solvente orgânico, como a DMF, o DMSO, o THF, o MeCN ou uma mistura de dois ou mais dos solventes anteriores, preferencialmente o MeCN, a uma temperatura variável entre 50°C e a temperatura de refluxo, de preferência a temperatura de refluxo. Os acrónimos anteriores são definidos como no sumário da invenção acima descrito. O composto de fórmula 1 poderá ser preparado por tratamento do composto de fórmula 2 com um metal alcalino ou um hidróxido de metal alcalino, em um solvente que compreende um alquilo em C₁-C₁₀ substituído com pelo menos um grupo hidroxilo. O solvente é preferencialmente um álcool secundário, como o butan-2-ol ou o isopropanol, o referido metal alcalino ou hidróxido de metal alcalino poderá ser seleccionado entre o hidróxido de sódio, o hidróxido de lítio, o hidróxido de cézio, o hidróxido de cálcio, o hidróxido de magnésio e o hidróxido de potássio, de preferência o hidróxido de sódio, e a reacção é preferencialmente executada a uma temperatura variável entre cerca de 100°C e 150°C. Os compostos anticancro de fórmula 1 poderão ser convertidos em sais farmacologicamente aceitáveis como descrito abaixo.

No Esquema 2, os compostos anticancro de fórmulas 6 e 7 poderão ser preparados por tratamento do intermediário de fórmula 8 com um álcool primário ou secundário de fórmula R⁷-OH, em que R⁷ é definido como acima, na presença de um metal alcalino ou de um hidróxido de metal alcalino como o hidróxido de sódio, o hidróxido de lítio, o hidróxido de cézio, o hidróxido de cálcio, o hidróxido de magnésio ou o hidróxido de potássio, de preferência o hidróxido de sódio, a uma temperatura variável entre cerca de 100°C e 150°C. A

utilização de um álcool secundário de fórmula R^7-OH minimizará a conversão no análogo assimétrico de fórmula 7, enquanto a utilização de um álcool primário de fórmula R^7-OH aumentará a concentração relativa do análogo assimétrico de fórmula 7. Assim, dependendo do análogo pretendido, assim poderá ser preferido um álcool secundário ou primário. Os compostos de fórmula 6 e 7 poderão ser separados por vários métodos, tal como a cromatografia, que são familiares dos peritos na técnica. Os compostos de fórmula 6 e 7 poderão ser convertidos em sais farmacologicamente aceitáveis como descrito abaixo.

Determinados compostos preparados de acordo com a presente invenção e referidos acima poderão ter átomos de carbono assimétricos. Os compostos que possuem uma mistura de isómeros em um ou mais centros existirão sob a forma de misturas diastereoméricas, que podem ser separadas nos diastereoisómeros individuais com base nas suas diferenças físico-químicas, através de métodos conhecidos pelos peritos na técnica, por exemplo, a cromatografia ou a cristalização fracionada. Todos estes isómeros, incluindo as misturas diastereoméricas, são considerados parte da invenção.

Os compostos mencionados acima, que são de natureza básica, são capazes de formar uma grande variedade de sais diferentes com vários ácidos orgânicos e inorgânicos. Embora estes sais tenham que ser farmacologicamente aceitáveis para ser administrados a mamíferos, na prática, é muitas vezes desejável isolar primeiro o composto da presente invenção, a partir da mistura reaccional, como um sal farmacologicamente inaceitável e depois simplesmente converter este último na base livre por tratamento com um reagente alcalino e, subsequentemente, converter esta base livre em um sal de

adição farmacologicamente aceitável. Os sais de adição de ácido dos compostos básicos preparados pelo método desta invenção são facilmente preparados por tratamento do composto básico com uma quantidade substancialmente equivalente do ácido mineral ou orgânico escolhido, em um meio solvente aquoso ou em um solvente orgânico adequado, como o metanol ou o etanol. Mediante evaporação cuidadosa do solvente, o sal sólido desejado é facilmente obtido. O sal ácido desejado também pode ser precipitado a partir de uma solução da base livre em um solvente orgânico, por meio de adição à solução de um ácido mineral ou orgânico apropriado.

Aqueles compostos referidos acima que são de natureza ácida são capazes de formar sais básicos com vários catiões farmacologicamente aceitáveis. Os exemplos destes sais incluem os sais de metais alcalinos ou de metais alcalino-terrosos e, em particular, os sais de sódio e de potássio. Estes sais são todos preparados através de técnicas convencionais. As bases químicas que são utilizadas como reagentes para preparar os sais básicos farmacologicamente aceitáveis, de acordo com o método desta invenção, são aquelas que formam sais básicos não tóxicos com os compostos acídicos preparados pelo método da presente invenção. Estes sais básicos não tóxicos incluem aqueles derivados de catiões farmacologicamente aceitáveis como o sódio, o potássio, o cálcio, o magnésio, etc. Estes sais podem ser facilmente preparados por tratamento dos compostos acídicos correspondentes com uma solução aquosa contendo o alcóxido de metal alcalino ou o hidróxido metálico desejado, seguido de evaporação da solução resultante à secura, preferencialmente sob pressão reduzida. Em alternativa, eles também poderão ser preparados por mistura de soluções dos compostos acídicos em alcanóis inferiores com uma solução do alcóxido de metal

alcalino ou do hidróxido metálico desejado em alcanóis inferiores, seguida de evaporação da solução resultante à secura da mesma forma que anteriormente. Em qualquer dos casos, utilizam-se preferencialmente quantidades estequiométricas dos reagentes, de forma a garantir uma reacção completa e rendimentos máximos do produto final desejado.

Os exemplos fornecidos abaixo exemplificam adicionalmente os métodos e os intermediários da presente invenção, embora se entenda que o âmbito da presente invenção não está limitado pelos exemplos que se seguem.

Exemplo 1

Preparação de monoclóridato de 4-[3-[[6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinil]amino]fenil]-2-metil-3-butin-2-ol

Os compostos 4-cloro-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolina (15 g; 48 mmol), 4-(3-aminofenil)-2-metil-3-butin-2-ol (9,2 g; 52,8 mmol) e acetonitrilo (225 ml) foram aquecidos ao refluxo durante 5 horas. A mistura foi arrefecida para 5-10°C e agitada durante 1 hora. O sólido foi recolhido por filtração, lavado com acetonitrilo (15 ml) e seco sob vácuo durante a noite, para fornecer o produto do título (23,4 g; 100%) sob a forma de um sólido branco.

δ_H (400 MHz; d_6 -DMSO) 1,44 (6H, s); 3,31-3,32 (6H, m); 3,69-3,75 (4H, m); 4,24-4,30 (2H, m); 4,35-4,37 (2H, m); 7,25 (1H, m); 7,39 (2H, m); 7,72-7,74 (2H, m); 8,47 (1H, s); 8,79 (1H, s); 11,64 (1H, s). m/e 452 (M+H)⁺

Exemplo 2

Preparação de 4-[3-[[6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinil]-amino]fenil]-2-metil-3-butin-2-ol

O composto monoclорidrato de 4-[3-[[6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinil]amino]fenil]-2-metil-3-butin-2-ol preparado acima (19,0 g; 39,7 mmol), água (95 ml) e acetato de etilo (380 ml) foram agitados à temperatura ambiente para formar uma mistura. O pH da mistura foi ajustado a 10-12 com solução aquosa de hidróxido de sódio a 50%, para fornecer duas camadas límpidas. A camada orgânica foi separada da camada aquosa e concentrada sob vácuo para um volume de ~190 ml. Após um período de granulação em um banho de gelo, formaram-se cristais do produto do título, que foram filtrados e secos para fornecer o produto (15,13 g; 86%).

δ_H (400 MHz; $CDCl_3$) 1,56 (6H, s); 3,35 (3H, s); 3,37 (3H, s); 3,7-3,71 (4H, m); 4,13-4,19 (4H, m); 7,0 (1H, m); 7,13-7,17 (2H, m); 7,3 (1H, m); 7,6 (2H, m); 8,55 (1H, s); m/e 452 (M+H)⁺

Exemplo 3

Preparação de monoclорidrato de N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina

O composto monoclорidrato de 4-[3-[[6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinil]amino]fenil]-2-metil-3-butin-2-ol preparado da forma descrita acima (32,34 g; 66,3 mmol), água (300 ml) e butan-1-ol (600 ml) foram agitados à temperatura ambiente para formar uma mistura. O pH da mistura foi ajustado a 10-12 com solução aquosa de hidróxido de sódio a 50%, para fornecer duas camadas límpidas. A camada orgânica foi separada da camada aquosa e concentrada à pressão atmosférica, pelo que a

água foi removida azeotropicamente da solução de butan-1-ol. O volume final de solução de butan-1-ol foi ~300 ml. Adicionou-se hidróxido de sódio sólido anidro (0,13 g; 3,3 mmol) à solução de butan-1-ol seca azeotropicamente, e a mistura resultante foi aquecida sob refluxo a 115-120°C durante 24 horas. O butan-1-ol (150 ml) foi removido por destilação, e a mistura reaccional concentrada foi arrefecida a 15-25°C. Adicionou-se ácido clorídrico concentrado (6,1 ml) e butan-1-ol (60 ml) ao concentrado arrefecido, e a mistura foi granulada durante a noite a 20-25°C para estabelecer a cristalização. Os cristais de produto do título foram isolados por filtração e secos sob vácuo a 45-50°C, para remover o butan-1-ol. Rendimento (21,0 g; 73,7%). Pureza por HPLC 96,5%.

Exemplo 4

Preparação do sal do ácido metanossulfónico de N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina

O composto monoclóridrato de 4-[3-[[6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinil]amino]fenil]-2-metil-3-butin-2-ol preparado acima (32,34 g; 66,3 mmol), água (300 ml) e butan-1-ol (600 ml) foram agitados à temperatura ambiente para formar uma mistura. O pH da mistura foi ajustado a 10-12 com solução aquosa de hidróxido de sódio a 50%, para fornecer duas camadas límpidas. A camada orgânica foi separada da camada aquosa e concentrada à pressão atmosférica, pelo que a água foi removida azeotropicamente da solução de butan-1-ol. O volume final de solução de butan-1-ol foi ~300 ml. Adicionou-se hidróxido de sódio sólido anidro (0,13 g; 3,3 mmol) à solução de butan-1-ol seca azeotropicamente, e a mistura resultante foi aquecida sob refluxo a 115-120°C durante 24

horas. A mistura reaccional foi arrefecida a 15-25°C, adicionou-se ácido metanossulfónico (4,6 ml), e a mistura foi granulada durante a noite a 20-25°C para estabelecer a cristalização. Os cristais de produto do título foram isolados por filtração, lavados com butan-1-ol (25 ml) e secos sob vácuo, a 45-50°C, para remover o butan-1-ol. Rendimento (29,16 g; 90%). Pureza por HPLC 96,7%.

Exemplo 5

Preparação de monoclóridato de N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina

O composto 4-[3-[[6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinil]-amino]fenil]-2-metil-3-butin-2-ol preparado acima (20,0 g; 44,3 mmol), hidróxido de sódio sólido anidro (0,09 g; 2,2 mmol) e butan-2-ol (400 ml) foram agitados e aquecidos sob refluxo a 100-102°C durante 36 horas. A mistura reaccional foi arrefecida a 15-25°C e adicionou-se ácido clorídrico concentrado (4,1 ml). A mistura resultante foi granulada durante a noite a 20-25°C para estabelecer a cristalização. Os cristais de produto do título foram isolados por filtração, lavados com butan-2-ol (25 ml) e secos sob vácuo, a 45-50°C, para remover o butan-2-ol. Rendimento (17,7 g; 93%). Pureza por HPLC 99,1%.

Exemplo 6

Preparação de monoclóridato de N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina

O composto 4-(3-[[6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinil]-amino]fenil)-2-metil-3-butin-2-ol preparado acima (20,0 g;

44,3 mmol), hidróxido de sódio sólido anidro (260 mg; 6,5 mmol) e propan-2-ol (200 ml) foram agitados e aquecidos em um recipiente sob pressão a 135-140°C, durante 23 horas. A mistura reaccional foi arrefecida a 60-65°C e adicionou-se ácido clorídrico concentrado (4,8 ml). A mistura resultante foi granulada durante a noite a 20-25°C para estabelecer a cristalização. A mistura foi tratada com água (10 ml), agitada a 58-60°C durante 21 horas, arrefecida a 15-20°C e granulada durante 2 horas. Os cristais de produto do título foram isolados por filtração, lavados com propan-2-ol (2 x 30 ml) e secos sob vácuo, a 45-50°C, para remover o propan-2-ol. Rendimento (17,6 g; 92%).

Exemplo 7

Preparação de monoclóridato de N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina

O composto 4-[3-[[6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinil]-amino]fenil]-2-metil-3-butin-2-ol preparado acima (5,0 g; 11 mmol), hidróxido de sódio sólido anidro (44 mg; 11 mmol) e 2-metoxietanol (50 ml) foram agitados e aquecidos ao refluxo durante 47 horas. A mistura reaccional foi arrefecida a 20-25°C e adicionou-se ácido clorídrico concentrado (1,1 ml). A mistura resultante foi granulada a 20-25°C durante 1 hora para estabelecer a cristalização. Os cristais de produto do título foram isolados por filtração, lavados com 2-metoxietanol (10 ml) e secos sob vácuo, a 45-50°C, para remover o 2-metoxietanol. Rendimento (3,73 g; 78%).

Exemplo 8

Preparação do sal do ácido metanossulfônico de N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina

O composto 4-[3-[[6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinil]-amino]fenil]-2-metil-3-butanol preparado acima (20,0 g; 44,3 mmol), hidróxido de sódio sólido anidro (0,09 g; 2,2 mmol) e butan-2-ol (400 ml) foram agitados e aquecidos ao refluxo a 100-102°C durante 36 horas. A mistura reaccional foi arrefecida a 15-25°C e adicionou-se ácido metanossulfônico (5,1 g; 53,2 mmol). A mistura resultante foi granulada durante a noite a 20-25°C para estabelecer a cristalização. Os cristais de produto do título foram isolados por filtração, lavados com butan-2-ol (25 ml) e secos sob vácuo, a 45-50°C, para remover o butan-2-ol. Rendimento (19,45 g; 90%). Pureza por HPLC 98,5%.

Exemplo 9

Preparação de N-(3-etilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina

Os compostos 4-cloro-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolina (50 g; 160 mmol), 3-etilanilina (21,34 g; 176 mmol) e propan-2-ol (500 ml) foram aquecidos a 78-82°C durante 16 horas. A mistura foi arrefecida a 5-10°C e agitada durante 1 hora. O sólido foi recolhido por filtração e misturado com água (200 ml) e acetato de etilo (500 ml). A mistura foi ajustada a pH 10-12 com solução aquosa de hidróxido de sódio a 50%, para originar 2 camadas límpidas. A camada orgânica foi separada, lavada com água (200 ml) e salmoura (200 ml), seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada para um óleo. Permitiu-se que o óleo solidificasse e secou-se sob

vácuo, a 20-25°C, para fornecer o produto do título (57,2 g; 90%) sob a forma de um sólido branco.

p.f. 72-74°C;

δ_H (300 MHz; $CDCl_3$) 1,16 (3H, t, J = 7,6); 2,58 (2H, q, J = 7,6); 3,32 (3H, s); 3,34 (3H, s); 2,01-2,47 (2H, m); 2,08-2,54 (2H, m); 4,07-4,12 (4H, m); 6,91 (1H, d, J = 7,6); 7,11 (1H, s); 7,21 (1H, t, J = 7,8); 7,35 (1H, s); 7,42 (1H, s); 7,48 (1H, d, J = 8,0); 8,13 (1H, bs); 8,58 (1H, s). δ_C (75,5 MHz; $CDCl_3$) 15,4; 28,8; 59,1; 68,2; 68,9, 70,4; 70,8; 103,0; 108,3; 109,3; 119,7; 121,7; 123,9; 128,8; 138,6; 145,1; 147,0; 148,6; 153,6; 154,4; 156,9. ν_{max} (KBr) cm^{-1} 3136 (s), 1624 (s), 1575 (s), 1535 (s), 1487 (s). m/z 398 (M+H)⁺ (Obtida: C 65,64; H 6,96; N 10,32. $C_{22}H_{27}N_3O_4 \cdot 0,25H_2O$ requer C 65,73; H 6,90; N 10,45%).

Exemplo 10

Preparação de N-(3-etilfenil)-6-(2-metoxietoxi)-7-benziloxi-4-quinazolinamina

O composto N-(3-etilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina preparado da forma descrita acima (4,0 g; 10 mmol), hidróxido de sódio sólido anidro (104 mg; 2,6 mmol) e álcool benzílico (20 ml) foram aquecidos a 150-152°C durante 23 horas. Permitiu-se que a mistura reaccional arrefecesse até à temperatura ambiente e purificou-se por cromatografia em coluna de gel de sílica, utilizando um sistema de gradiente com acetato de etilo/hexano como eluente, para fornecer um sólido branco que foi seco sob vácuo, a 45-50°C, para fornecer o produto do título (2,52 g; 58%). p.f. 156-157°C.

δ_H (300 MHz; $CDCl_3$) 1,17 (3H, t, $J = 7,6$); 2,58 (2H, q, $J = 7,6$); 3,33 (3H, s); 3,65-3,68 (2H, m); 4,07-4,11 (2H, m); 5,11 (2H, s); 6,93 (1H, d, $J = 7,7$); 7,18-7,29 (5H, m); 7,35-7,42 (4H, m); 7,50 (1H, d, $J = 8,0$); 8,20 (1H, bs); 8,61 (1H, s). δ_C (75,5 MHz; $CDCl_3$) 14,2; 15,4; 28,8; 59,2; 69,2; 70,7; 70,8; 103,2; 109,1; 109,4; 119,7; 121,7; 124,0; 127,3; 128,1; 128,5; 128,8; 135,8; 138,6; 145,1; 147,0; 148,9; 153,7; 154,2; 156,9; ν_{max} (KBr) cm^{-1} 1625, 1611, 1576. m/z 430 (M+H)⁺ (Obtida: C 71,42; H 6,50; N 9,48. $C_{26}H_{27}N_3O_3$ requer C 72,70; H 6,34; N 9,78%).

Exemplo 11

Preparação de N-(3-etilfenil)-6-(2-metoxietoxi)-7-butiloxi-4-quinazolinamina

O composto N-(3-etilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina preparado acima (4,0 g; 10 mmol), hidróxido de sódio sólido anidro (94 mg; 2,36 mmol) e butan-1-ol (20 ml) foram aquecidos ao refluxo durante 12 dias. Permitiu-se que a mistura reaccional arrefecesse até à temperatura ambiente e purificou-se por cromatografia em coluna de gel de sílica, utilizando um sistema de gradiente com acetato de etilo/hexano como eluente, para fornecer um sólido branco que foi seco sob vácuo, a 45-50°C, para fornecer o produto do título (2,57 g; 65%). p.f. 90-92°C.

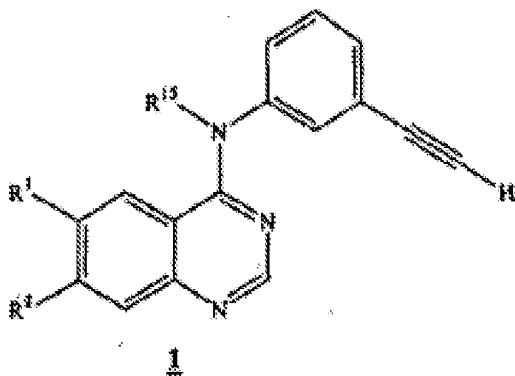
δ_H (300 MHz; $CDCl_3$) 0,93 (3H, t, $J = 7,4$); 1,19 (3H, t, $J = 7,6$); 1,45 (2H, sexteto, $J = 7,5$); 1,79 (2H, penteto, $J = 6,9$); 2,61 (2H, q, $J = 7,6$); 3,39 (3H, s); 3,70-3,74 (2H, m); 4,00 (2H, t, $J = 6,6$); 4,12-4,15 (2H, m); 6,94 (1H, d, $J = 7,7$); 7,15 (1H, s); 7,24 (1H, t, $J = 7,8$); 7,34 (1H, s); 7,44 (1H, s); 7,51 (1H, d, $J = 8,0$); 7,95 (1H, bs); 8,60 (1H, s).

δ_c (75,5 MHz; $CDCl_3$) 13,8; 15,4; 19,2; 28,8; 30,8; 59,3; 68,7; 69,3; 70,9; 103,2; 108,2; 108,9; 119,6; 121,6; 124,0; 128,9; 138,6; 145,2; 147,2; 148,8; 153,6; 154,9; 156,8. ν_{max} (KBr) cm^{-1} 1618, 1576, 1519. m/z 396 (M+H)⁺ (Obtida: C 70,90; H 7,56; N 10,66. $C_{23}H_{29}N_3O_3$ requer C 69,85; H 7,39; N 10,63%).

11-05-2007

REIVINDICAÇÕES

1. Método de preparação de um composto de Fórmula I

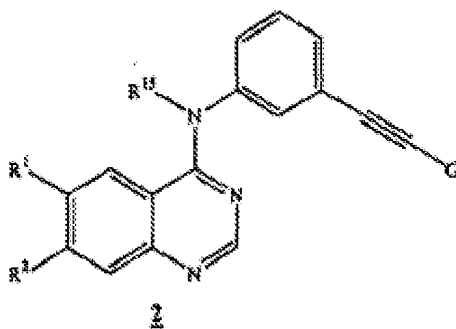


ou de um sal ou forma solvatada farmacologicamente aceitável do referido composto, na qual:

R^1 e R^2 são seleccionados, de forma independente, entre alquilo em C_1-C_{10} e alcoxi em C_1-C_{10} , onde os referidos grupos alquilo e alcoxi estão opcionalmente substituídos com um máximo de 2 substituintes seleccionados, de forma independente, entre hidroxilo e alcoxi em C_1-C_6 ;

R^{15} é H, alquilo em C_1-C_{10} ou $-(CH_2)_q$ (arilo em C_6-C_{10}), em que q é um número inteiro compreendido entre 0 e 4;

que compreende tratar um composto de Fórmula 2



em que R^{15} , R^1 e R^2 são definidos como acima, G é um grupo bloqueador $-C(OH)R^3R^4$; e

R^3 e R^4 são, de forma independente, alquilo em C_1-C_6 ;

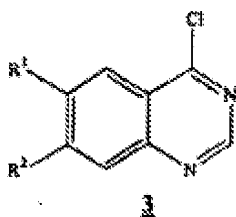
com um metal alcalino ou um hidróxido de um metal alcalino, em um solvente que compreende um alquilo em C_1-C_{10} substituído com um hidroxilo.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, em que o referido solvente é um álcool secundário e o referido metal alcalino ou hidróxido de metal alcalino é seleccionado entre o hidróxido de sódio, o hidróxido de lítio, o hidróxido de cézio, o hidróxido de cálcio, o hidróxido de magnésio e o hidróxido de potássio.

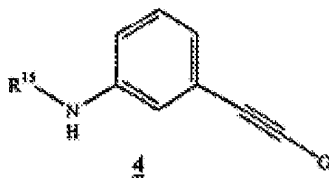
3. Método de acordo com a reivindicação 2, em que o referido solvente é o butan-2-ol ou o isopropanol, ou uma mistura dos dois solventes, e o referido metal alcalino ou hidróxido de metal alcalino é o hidróxido de sódio.

4. Método de acordo com a reivindicação 1, em que R^1 e R^2 são ambos 2-metoxietoxi e R^{15} é H.

5. Método de acordo com a reivindicação 1, em que o referido composto de fórmula 2 é preparado por tratamento de um composto de fórmula 3



em que R^1 e R^2 são definidos de acordo com a reivindicação 1, com um composto de fórmula 4

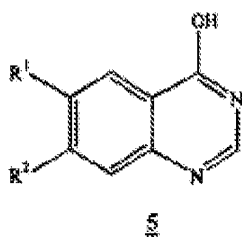


em que R^{15} e G são definidos de acordo com a reivindicação 1.

6. Método de acordo com a reivindicação 5, em que o composto de fórmula 3 é tratado com o composto de fórmula 4 em um solvente orgânico seleccionado entre a dimetilformamida, o dimetilsulfóxido, o tetra-hidrofurano, o acetonitrilo e uma mistura de dois ou mais dos solventes anteriores.

7. Método de acordo com a reivindicação 6, em que o referido solvente é o acetonitrilo, R^1 e R^2 são ambos 2-metoxietoxi e R^{15} é H.

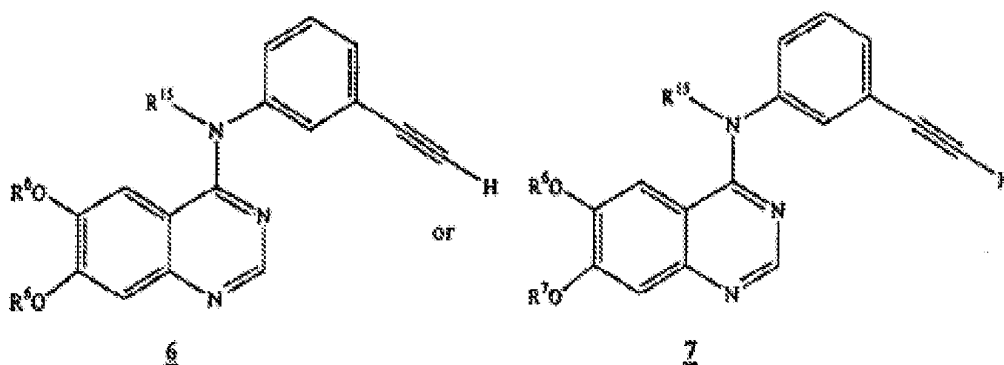
8. Método de acordo com a reivindicação 5, em que o composto de fórmula 3 é preparado por tratamento de um composto de fórmula 5



com cloreto de tionilo em diclorometano anidro.

9. Método de acordo com a reivindicação 8, em que R^1 e R^2 são ambos 2-metoxietoxi.

10. Método de preparação de um composto de fórmula 6 ou 7



ou de um seu sal ou forma solvatada farmacologicamente aceitável,

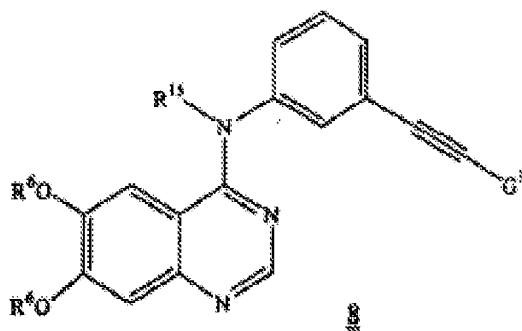
em que R^6 é alquilo em C_1-C_{10} ou $-(CH_2)_mO(CH_2)_nCH_3$;

R^7 é alquilo em C_1-C_{10} ou $-(\text{alquilo em } C_1-C_6)(\text{arilo em } C_6-C_{10})$, onde os grupos R^7 anteriores estão opcionalmente substituídos com 1 a 3 substituintes seleccionados, de forma independente, entre halogéneo, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, (alquilo em C_1-C_6)sulfonilo, alquilo em C_1-C_6 , alcoxi em C_1-C_6 , ariloxi em C_6-C_{10} e (arilo em C_6-C_{10})sulfonilo;

cada m é, de forma independente, um inteiro compreendido entre 1 e 6, e n é um inteiro compreendido entre 0 e 3;

R^{15} é H , alquilo em C_1-C_{10} ou $-(CH_2)_q(\text{arilo em } C_6-C_{10})$, em que q é um número inteiro compreendido entre 0 e 4;

que compreende tratar um composto de fórmula 8



em que R^6 e R^{15} são definidos como acima,

G' é $-C(OH)R^3R^4$ e R^3 e R^4 são, de forma independente, alquilo em C_1-C_6 ;

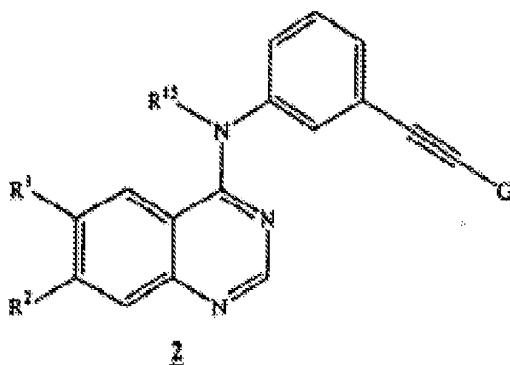
com um álcool primário de fórmula R^7-OH , em que R^7 é alquilo em C_1-C_{10} ou $-(alquilo\ em\ C_1-C_6)(arilo\ em\ C_6-C_{10})$ e os grupos R^7 anteriores estão opcionalmente substituídos com 1 a 3 substituintes seleccionados, de forma independente, entre halogéneo, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, (alquilo em C_1-C_6)sulfonilo, alquilo em C_1-C_6 , alcoxi em C_1-C_6 , ariloxi em C_6-C_{10} e (arilo em C_6-C_{10})sulfonilo;

na presença de um metal alcalino ou de um hidróxido de metal alcalino.

11. Método de acordo com a reivindicação 10, em que o referido metal alcalino ou hidróxido de metal alcalino é seleccionado entre o hidróxido de sódio, o hidróxido de lítio, o hidróxido de céσιο, o hidróxido de cálcio, o hidróxido de magnésio e o hidróxido de potássio.

12. Método de acordo com a reivindicação 11, em que o referido metal alcalino ou hidróxido de metal alcalino é o hidróxido de sódio, R^6 é 2-metoxietoxi, R^{15} é H e o referido álcool de fórmula R^7-OH é um álcool secundário.

13. Composto de fórmula 2



em que R^1 e R^2 são seleccionados, de forma independente, entre alquilo em C_1-C_{10} e alcoxi em C_1-C_{10} , onde os referidos grupos alquilo e alcoxi estão opcionalmente substituídos com um máximo de 2 substituintes seleccionados, de forma independente, entre hidroxilo e alcoxi em C_1-C_6 ;

G é um grupo bloqueador $-C(OH)R^3R^4$;

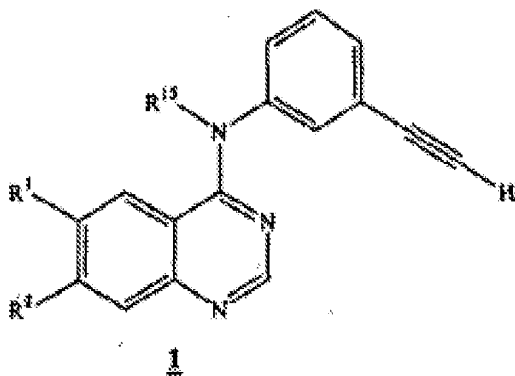
R^3 e R^4 são, de forma independente, alquilo em C_1-C_6 ; e

R^{15} é H, alquilo em C_1-C_{10} ou $-(CH_2)_q$ (arilo em C_6-C_{10}), em que q é um número inteiro compreendido entre 0 e 4.

11-05-2007

REIVINDICAÇÕES

1. Método de preparação de um composto de Fórmula I

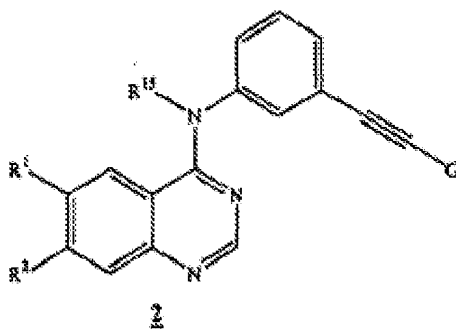


ou de um sal ou forma solvatada farmacologicamente aceitável do referido composto, na qual:

R^1 e R^2 são seleccionados, de forma independente, entre alquilo em C_1-C_{10} e alcoxi em C_1-C_{10} , onde os referidos grupos alquilo e alcoxi estão opcionalmente substituídos com um máximo de 2 substituintes seleccionados, de forma independente, entre hidroxilo e alcoxi em C_1-C_6 ;

R^{15} é H, alquilo em C_1-C_{10} ou $-(CH_2)_q$ (arilo em C_6-C_{10}), em que q é um número inteiro compreendido entre 0 e 4;

que compreende tratar um composto de Fórmula 2



em que R^{15} , R^1 e R^2 são definidos como acima, G é um grupo bloqueador $-C(OH)R^3R^4$; e

R^3 e R^4 são, de forma independente, alquilo em C_1-C_6 ;

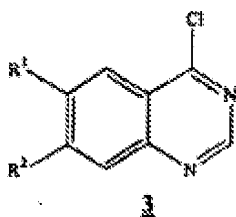
com um metal alcalino ou um hidróxido de um metal alcalino, em um solvente que compreende um alquilo em C_1-C_{10} substituído com um hidroxilo.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, em que o referido solvente é um álcool secundário e o referido metal alcalino ou hidróxido de metal alcalino é seleccionado entre o hidróxido de sódio, o hidróxido de lítio, o hidróxido de cézio, o hidróxido de cálcio, o hidróxido de magnésio e o hidróxido de potássio.

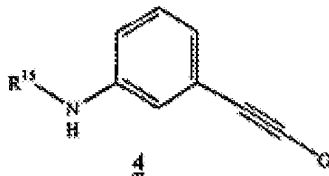
3. Método de acordo com a reivindicação 2, em que o referido solvente é o butan-2-ol ou o isopropanol, ou uma mistura dos dois solventes, e o referido metal alcalino ou hidróxido de metal alcalino é o hidróxido de sódio.

4. Método de acordo com a reivindicação 1, em que R^1 e R^2 são ambos 2-metoxietoxi e R^{15} é H.

5. Método de acordo com a reivindicação 1, em que o referido composto de fórmula 2 é preparado por tratamento de um composto de fórmula 3



em que R^1 e R^2 são definidos de acordo com a reivindicação 1, com um composto de fórmula 4

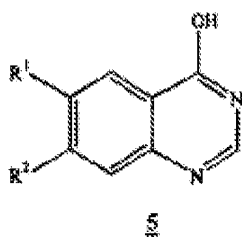


em que R^{15} e G são definidos de acordo com a reivindicação 1.

6. Método de acordo com a reivindicação 5, em que o composto de fórmula 3 é tratado com o composto de fórmula 4 em um solvente orgânico seleccionado entre a dimetilformamida, o dimetilsulfóxido, o tetra-hidrofurano, o acetonitrilo e uma mistura de dois ou mais dos solventes anteriores.

7. Método de acordo com a reivindicação 6, em que o referido solvente é o acetonitrilo, R^1 e R^2 são ambos 2-metoxietoxi e R^{15} é H.

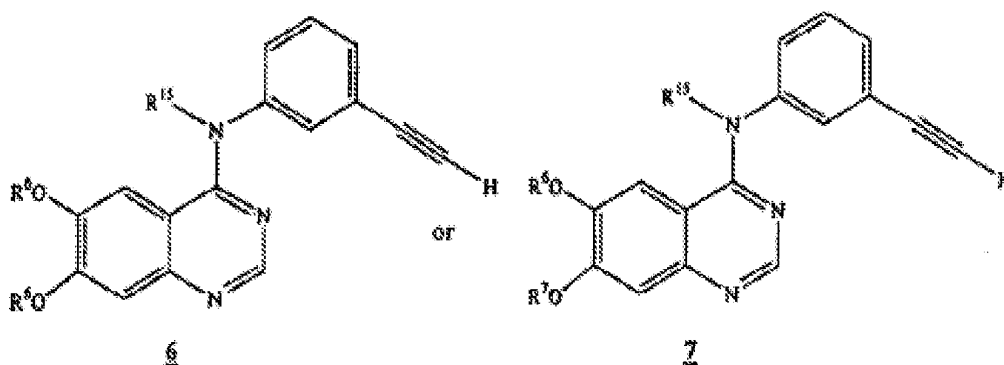
8. Método de acordo com a reivindicação 5, em que o composto de fórmula 3 é preparado por tratamento de um composto de fórmula 5



com cloreto de tionilo em diclorometano anidro.

9. Método de acordo com a reivindicação 8, em que R^1 e R^2 são ambos 2-metoxietoxi.

10. Método de preparação de um composto de fórmula 6 ou 7



ou de um seu sal ou forma solvatada farmacologicamente aceitável,

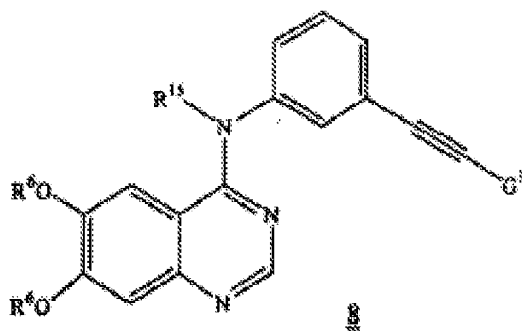
em que R^6 é alquilo em C_1-C_{10} ou $-(CH_2)_mO(CH_2)_nCH_3$;

R^7 é alquilo em C_1-C_{10} ou $-(alquilo\ em\ C_1-C_6)(arilo\ em\ C_6-C_{10})$, onde os grupos R^7 anteriores estão opcionalmente substituídos com 1 a 3 substituintes seleccionados, de forma independente, entre halogéneo, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, (alquilo em C_1-C_6)sulfonilo, alquilo em C_1-C_6 , alcoxi em C_1-C_6 , ariloxi em C_6-C_{10} e (arilo em C_6-C_{10})sulfonilo;

cada m é, de forma independente, um inteiro compreendido entre 1 e 6, e n é um inteiro compreendido entre 0 e 3;

R^{15} é H, alquilo em C_1-C_{10} ou $-(CH_2)_q(arilo\ em\ C_6-C_{10})$, em que q é um número inteiro compreendido entre 0 e 4;

que compreende tratar um composto de fórmula 8



em que R^6 e R^{15} são definidos como acima,

G' é $-C(OH)R^3R^4$ e R^3 e R^4 são, de forma independente, alquilo em C_1-C_6 ;

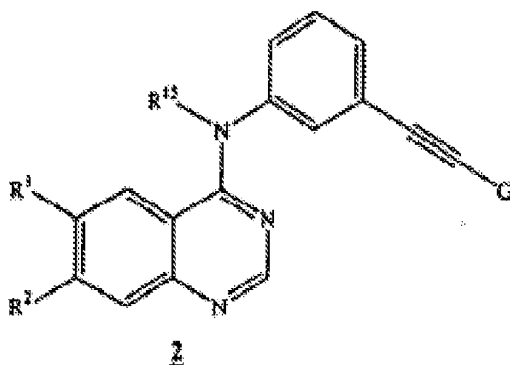
com um álcool primário de fórmula R^7-OH , em que R^7 é alquilo em C_1-C_{10} ou $-(alquilo\ em\ C_1-C_6)(arilo\ em\ C_6-C_{10})$ e os grupos R^7 anteriores estão opcionalmente substituídos com 1 a 3 substituintes seleccionados, de forma independente, entre halogéneo, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, (alquilo em C_1-C_6)sulfonilo, alquilo em C_1-C_6 , alcoxi em C_1-C_6 , ariloxi em C_6-C_{10} e (arilo em C_6-C_{10})sulfonilo;

na presença de um metal alcalino ou de um hidróxido de metal alcalino.

11. Método de acordo com a reivindicação 10, em que o referido metal alcalino ou hidróxido de metal alcalino é seleccionado entre o hidróxido de sódio, o hidróxido de lítio, o hidróxido de céσιο, o hidróxido de cálcio, o hidróxido de magnésio e o hidróxido de potássio.

12. Método de acordo com a reivindicação 11, em que o referido metal alcalino ou hidróxido de metal alcalino é o hidróxido de sódio, R^6 é 2-metoxietoxi, R^{15} é H e o referido álcool de fórmula R^7-OH é um álcool secundário.

13. Composto de fórmula 2



em que R^1 e R^2 são seleccionados, de forma independente, entre alquilo em C_1-C_{10} e alcoxi em C_1-C_{10} , onde os referidos grupos alquilo e alcoxi estão opcionalmente substituídos com um máximo de 2 substituintes seleccionados, de forma independente, entre hidroxilo e alcoxi em C_1-C_6 ;

G é um grupo bloqueador $-C(OH)R^3R^4$;

R^3 e R^4 são, de forma independente, alquilo em C_1-C_6 ; e

R^{15} é H, alquilo em C_1-C_{10} ou $-(CH_2)_q$ (arilo em C_6-C_{10}), em que q é um número inteiro compreendido entre 0 e 4.

11-05-2007