

(11) *Número de Publicação:* **PT 89392 B**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)  
**C07H019/167 A** **A61K031/70 B**

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

<p>(22) <i>Data de depósito:</i> 1989.01.05</p> <p>(30) <i>Prioridade:</i> 1988.01.07 US 142055 1988.05.13 US 193968</p> <p>(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1990.02.08</p> <p>(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 03/93 1993.03.05</p>	<p>(73) <i>Titular(es):</i> CIBA-GEIGY AG. KLYBECKSTRASSE 141 4002 BALE CH</p> <p>(72) <i>Inventor(es):</i> ALAN J. HUTCHISON US JOHN E. FRANCIS US</p> <p>(74) <i>Mandatário(s):</i> JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA PT</p>
---	--

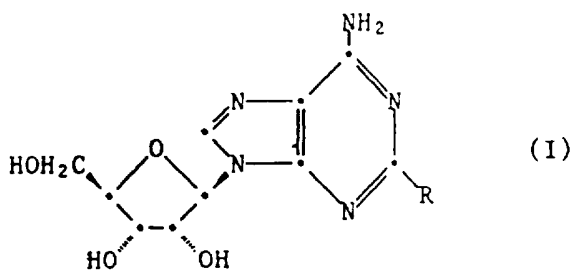
(54) *Epígrafe:* **PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE ADENOSINA**

(57) *Resumo:*

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de derivados de adenosina 2-substituída de fórmula

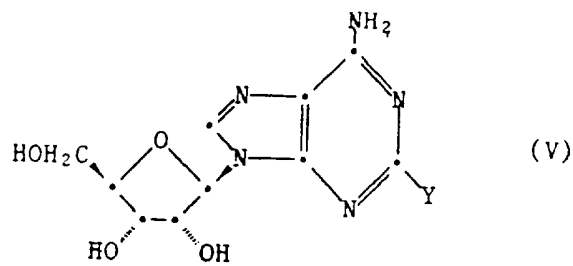


=====  
CIBA-GEIGY AG

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE ADENOSINA"

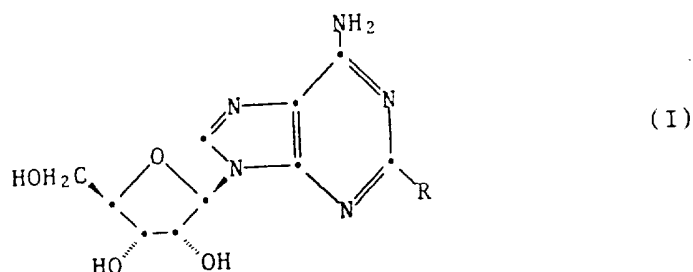
em que R representa um grupo amino substituído, os quais são agonistas terapeuticamente eficazes de adenosina-2 (A-2).

O processo de preparação dos referidos compostos consiste, por exemplo, em se condensar um composto de fórmula (V):

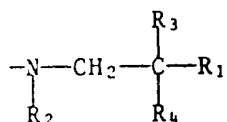


em que Y é um grupo separável com um composto de fórmula HR.

O presente invento é dirigido a derivados adenosina 2-substituidos de fórmula I



(1) em que o substituinte R representa um grupo



no qual

(a)  $R_1$  representa fenil substituido por um substituinte -W-Z no qual W representa uma ligação directa, alquilenlo inferior, alquileno inferior, tio-alquileno inferior ou oxi-alquileno inferior e Z representa ciano, carboxi ou carboxi derivativado na forma de um ester ou amida farmaceuticamente aceitável;  $R_2$  representa hidrogénio ou alquil inferior;  $R_3$  e  $R_4$  representam independentemente hidrogénio ou alquil inferior; ou

(b)  $R_1$  representa fenil ou fenil substituido por um a três de alquil inferior, alcoxi inferior, hidroxí, alcanoiloxi inferior, halogéneo, benziloxi ou trifluorometil;  $R_2$  representa hidrogénio ou alquil inferior;  $R_3$  representa hidrogénio, alquil inferior, fenil e fenil substituido como definido para  $R_1$ , ou hidroxí, e  $R_4$  representa hidrogénio ou alquil inferior, com a condição de que  $R_2$  não representa



hidrogénio se ambos  $R_3$  e  $R_4$  representam hidrogénio; ou

(b')  $R_1$  representa fenil substituído por um a três de entre alquil inferior, alcoxi inferior, hidroxí, alcanoiloxi inferior, halogénico, benziloxi ou trifluorometil;  $R_2$ ,  $R_3$  e  $R_4$  representam hidrogénio, ou

(c)  $R_1$  representa um radical aromático heterocíclico, particularmente piridil, tienil, pirrolil ou indolil, cada um opcionalmente substituído por halogénio, alquil inferior ou -W-Z como definido em (a);  $R_2$  representa hidrogénio ou alquil inferior;  $R_3$  e  $R_4$  independentemente representam hidrogénio ou alquil inferior; ou

(d)  $R_1$  representa  $C_3$ - $C_7$ -cicloalquil;  $R_2$  representa hidrogénio ou alquil inferior;  $R_3$  e  $R_4$  representam independentemente hidrogénio ou alquil inferior; ou

(e) a metade  $-CR_1R_3R_4$  como um grupo único representa 9-fluorenil;  $R_2$  representa hidrogénio ou alquil inferior; ou

(f)  $R_1$  representa ou fenil ou  $C_5$ - $C_7$ -cicloalquil substituído por um substituinte -W-Z no qual W representa alquileno inferior e Z representa hidroxí;  $R_2$  representa hidrogénio ou alquil inferior;  $R_3$  e  $R_4$  independentemente representam hidrogénio ou alquil inferior; ou

(g)  $R_1$  representa fenil substituído por -W-Z, no qual W representa alquileno inferior ou alquileno inferior e Z representa fenil ou  $C_5$ - $C_7$ -cicloalquil;  $R_2$  representa hidrogénio ou alquil inferior;  $R_3$  e  $R_4$  representam independentemente hidrogénio ou alquil inferior; ou

(h)  $R_1$  representa  $C_5$ - $C_7$ -cicloalquil substituído por um substituinte -W-Z no qual W representa uma ligação directa ou alquileno inferior e Z representa carboxi ou carboxi

derivatizado na forma de um ester ou amida farmacêutica-mente aceitável, ou substituída por um ou dois de alquil inferior, hidróxi, alcanoióxi inferior ou alcoxi inferior, ou substituído por alquilenedioxi inferior no qual os dois átomos de oxigénio são ligados ao mesmo átomo de carbono ou a átomos de carbono adjacentes;  $R_2$  representa hidrogénio ou alquil inferior;  $R_3$  e  $R_4$  representam independentemente hidrogénio ou alquil inferior; ou

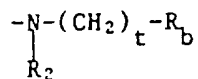
(i)  $R_1$  representa bicicloheptil opcionalmente substituído por alquil inferior, bicicloheptenil opcionalmente substituído por alquil inferior ou adamantil,  $R_2$  representa hidrogénio ou alquil inferior,  $R_3$  e  $R_4$  representa independentemente hidrogénio ou alquil inferior; ou

(j)  $R_1$  representa ciclohexenil ou ciclohexenil substituído por alquil inferior;  $R_2$  representa hidrogénio ou alquil inferior;  $R_3$  e  $R_4$  independentemente representa hidrogénio ou alquil inferior; ou

(k)  $R_1$  representa tetrahidropiranil ou tetrahidrotiopiranil;  $R_2$  representa hidrogénio ou alquil inferior;  $R_3$  e  $R_4$  representa independentemente hidrogénio ou alquil inferior; ou



(2) em que o substituinte R representa um grupo



no qual  $R_2$  representa hidrogénio ou alquil inferior;  $t$  representa o inteiro 3, 4, 5 ou 6; e  $R_b$  representa

(a)  $C_3$ - $C_7$ -cicloalquil opcionalmente substituído por alquil inferior;

(b) ciclohexenil opcionalmente substituído por alquil inferior;

(c) bicicloheptil opcionalmente substituído por alquil

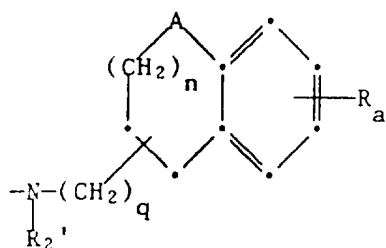
inferior;

(d) bicicloheptenil opcionalmente substituido por alquil inferior;

(e) um radical heterociclico aromático, particularmente piridil, tienil, pirrolil ou indolil, cada um opcionalmente substituido por alquil inferior ou halogéneo; ou

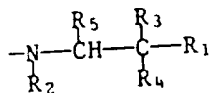
(f) fenil ou fenil substituido por halogéneo, alquil inferior, alcoxi inferior, trifluorometil, ciano, carboxi, alcocarbonil inferior, carbamoil, N-mono- ou N,N-di-alquilcarbamoil inferior; ou

(3) em que o substituinte R representa um grupo



no qual A representa metileno, oxi ou tio, n representa zero ou um, q representa zero, um ou dois, e R<sub>a</sub> representa hidrogénio, alquil inferior, alcoxi inferior, halogéneo ou -W-Z no qual W representa uma ligação directa, alquileno inferior, alquileno inferior, tio- alquileno inferior ou oxi- alquileno inferior, e Z representa ciano, carboxi, carboxi derivativizado na forma de um ester ou carboxi derivativizado farmacêuticamente aceitável na forma de uma amida farmacêuticamente aceitável; e R<sub>2</sub>' representa hidrogénio ou alquil inferior; ou

(4) em que o substituinte R representa um grupo



no qual R<sub>1</sub> representa fenil ou fenil substituído por um a três de alquil inferior, alcoxi inferior, hidroxil, alcoil inferior, halogênio, benziloxi, halo-benziloxi ou trifluorometil; R<sub>2</sub> representa hidrogênio ou alquil inferior; R<sub>3</sub> representa hidrogênio, alquil inferior ou hidroxil; R<sub>4</sub> representa hidrogênio ou alquil inferior; R<sub>5</sub> representa alquil inferior; ou R<sub>3</sub> e R<sub>5</sub> em conjunto representam um grupo -CH<sub>2</sub>- formando assim um anel ciclopropano em conjunto com os dois átomos de carbono adjacentes; seus derivados ésteres pró-droga farmacêticamente aceitáveis nos quais um ou mais grupos hidroxil livres são esterificados na forma de um éster farmacêticamente aceitável; e seus sais, processos para o fabrico de tais compostos, composições farmacêuticas compreendendo tais compostos; e o uso dos referidos compostos como agentes farmacêuticos para o fabrico de preparações farmacêuticas.

Os compostos do invento, de fórmula I, II, IIa, III e IV e seus derivados, contendo todos a metade β-D-ribofuranosil ópticamente pura e são assim ópticamente activos. Além disso, os compostos do invento podem conter um ou mais átomos de carbono assimétricos dentro do 2-substituinte (R na fórmula I).

Assim os compostos do invento podem existir na forma de enantiómeros ou diastereoisómeros

puros, ou suas misturas, os quais estão todos dentro do âmbito do invento.

As definições genéricas aqui usadas têm o significado seguinte dentro do âmbito do presente invento.

O termo "inferior" referido acima e a seguir em ligação com radicais ou compostos orgânicos respectivamente, define até 7 inclusivé, preferivelmente até 4 inclusivé e vantajosamente um ou dois átomos de carbono.

Um grupo alquil inferior é de cadeia linear ou ramificada e contém preferivelmente 1 a 4 átomos de carbono, e representa por exemplo metil, etil, propil, butil ou vantajosamente metil.

Um grupo alcoxi inferior é de cadeia linear ou ramificada e contém preferivelmente 1 a 4 átomos de carbono, e representa por metoxi, etoxi ou propoxi.

Alquilenos inferiores são alquilenos de cadeia linear ou ramificada, e contém preferivelmente 1 a 4 átomos de carbono, e representa por exemplo metileno ou etileno.

Alquenileno inferior contém preferivelmente 2 a 4 átomos de carbono e representa por exemplo etenileno ou propenileno.

$C_3$ - $C_7$ -cicloalquil e.g. ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil ou cicloheptil, e preferivelmente ciclopentil, ciclohexil ou ciclopropil.

$C_5-C_7$ -cicloalquil representa e.g. ciclopentil, ciclohexil ou cicloheptil, preferivelmente ciclohexil.

Halogéneo é preferivelmente cloro, mas pode também ser fluor, bromo ou iodo.

Ciclohexenil representa preferivelmente 1-ciclohexenil.

Cicloalquenil-alquil inferior representa preferivelmente 1-ciclohexenil-alquil inferior.

Bicicloheptil opcionalmente substituído por alquil inferior representa preferivelmente biciclo  $[2.2.1]$ heptil alquil inferior substituído ou não substituído, tal como bormil, neobornil, isobornil, norbornil, e.g. 2-norbornil, ou biciclo  $[3.1.1]$ heptil alquil inferior substituído ou não substituído, e.g. 6,6-dimetil-biciclo  $[3.1.1]$ hept-2-il. O termo bornil é sinónimo com bornanil.

Bicicloheptenil opcionalmente substituído por alquil inferior representa preferivelmente biciclo  $[2.2.1]$ heptenil alquil inferior substituído ou não substituído, tal como norborn-5-en-2-il, ou biciclo  $[3.1.1]$ heptenil, tal como 6,6-dimetilbiciclo  $[3.1.1]$ hept-2-en-2-il.

Adamantil representa preferivelmente 1-adamantil.

Um radical aromático heterocíclico representa em particular piridil, tienil, pirrolil ou indolil.

Piridil representa 2-, 3- ou 4-piridil, vantajosamente 2- ou 3-piridil.

Tienil representa 2- ou 3-tienil vantajosamente 2-tienil.

Indolil representa 2- ou 3-indolil, vantajosamente 2-indolil.

Pirrolil representa 1-, 2- ou 3-pirrolil, vantajosamente 1-pirrolil.

Tetrahidropiranil e tetrahidrotiopiranil representa preferivelmente 4-tetrahidropiranil e 4-tetrahidrotiopiranil, respectivamente.

Um grupo alcóxicarbonil contém preferivelmente 1-4 átomos de carbono na porção alcóxi e representa por exemplo metóxicarbonil, propóxicarbonil, isopropóxicarbonil ou vantajosamente etóxicarbonil.

Um ácido alcanóico inferior representa preferivelmente um ácido  $C_1-C_4$ -alcanoico de cadeia linear ou ramificada, e.g. ácido acético, isobutírico ou pivalóico. Grupos alcanóil preferidos são os deles derivados.

Um ácido alcóxi inferior-alcanoico inferior representa preferivelmente um ácido alcóxi inferior- $C_2-C_4$ -alcanóico, e.g. ácido 3-etóxi propiónico. Grupos alcóxi inferior-alcanoil o inferior preferidos são os deles derivados.

Um ácido arilcarboxílico representa preferivelmente ácido benzóico, ácido benzoico

substituído por um a três entre alquíl inferior, alcoxi inferior, halogéneo ou trifluorometil; ácido 2-, 3- ou 4-piridilcarboxílico ou ácido 2- ou 3-tienilcarboxílico. Grupos arilcarbonil preferidos são os dele derivados.

Mono- e di-alquílcarbamoil inferior representa por exemplo N-metil-, N-etil-, N,N-dimetil- e N,N-dietilcarbamoil.

Carboxi esterificado na forma de um ester farmacêuticamente aplicado representa vantajosamente um ester que pode ser convertível por solvólise ou sob condições fisiológicas no ácido carboxílico livre, e.g. alcoxicarbonil inferior; alcoxicarbonil inferior (amino, mono- ou di-alquílamino inferior)-substituído; alcoxicarbonil inferior carboxi substituído, e.g. alcoxicarbonil inferior alfacarboxi-substituído; alcoxicarbonil inferior-alcoxi carbonil inferior substituído, e.g. alfa-alcoxicarbonil inferior-alcoxicarbonil inferior substituído; aril-alcoxicarbonil inferior substituído, e.g. benziloxi-carbonil ou piridilmetoxicarbonil opcionalmente substituído especialmente (alquíl inferior ou halo)-substituído, alcoxicarbonil inferior (hidroxi, alcanoiloxi inferior ou alcoxi inferior)-substituído, e.g. pivaloiloximetoxicarbonil; alcóximetoxicarbonil inferior (hidroxi, alcanoiloxi inferior ou alcoxi inferior)-substituído; alcoxicarbonil inferior bicicloalcoxicarbonil-substituído, e.g. alcoxicarbonil inferior biciclo [2.2.1]-heptiloxi-carbonil substituído especialmente metoxicarbonil biciclo [2.2.1]-heptiloxi-carbonil-substituído tal como borniloxi-carbonilmetoxicarbonil; 3-ftalidoxi-carbonil; 3-ftahidroxi-carbonil (alquíl inferior, alcoxi inferior, halo)-substituído, alcoxicarboniloxi inferior-alcoxicarbonil inferior, e.g. 1-(metoxi- ou etoxicarboniloxi)-etoxicarbonil, ariloxi-carbonil, e.g. fenoxi-carbonil ou fenoxi-carbonil vantajosamente substituído na posição orto por carboxi ou alcoxicarbonil in-

ferior. Carboxi derivatizado na forma de um ester farmacêuticamente aceitável é preferivelmente alcóxicarbonil inferior.

Carboxi derivatizado na forma de uma amida farmacêuticamente aceitável representa preferivelmente carbamoil, N-alquil carbamoil inferior ou N,N-di-alquilcarbamoil inferior.

Os derivados ester pró-droga farmacêuticamente aceitáveis nos quais um ou mais grupos hidroxilivres são esterificados na forma de um ester farmacêuticamente aceitável são particularmente esteres pró-droga que podem ser convertíveis por solvólise sob condições fisiológicas nos compostos de fórmula I tendo grupos hidroxilivres. Preferidos são os monoésteres nos quais é esterificado o grupo 5-hidroxil do agrupamento ribosil.

Preferidos como os referidos esteres pró-droga farmacêuticamente aceitáveis são os esteres de ácido alcanóico inferior de cadeia linear ou ramificada, e.g., os esteres de ácido acético, isobutírico ou pivalóico; esteres de ácido alcoxil inferior-alcanóico inferior, e.g. esteres de ácido metoxiacético ou 3-etoxipropiónico; esteres de ácido arilcarboxílico, e.g. esteres de ácido benzóico ou micotínico; esteres de ácido carbâmico e mono- ou di-alquilcarbâmico inferior (carbamatos), e.g. ésteres de ácido N-mono- ou N,N-dietilcarbâmico ou N-mono- ou N,N-dimetilcarbâmico. Mais são os ésteres de ácido alcanóico inferior e ácido alcoxil-alcanóico inferior.

Preferidos são os referidos monoésteres nos quais é esterificado o grupo 5-hidroxil do agrupamento ribosil.

Sais farmacêuticamente aceitáveis são geralmente sais ácidos de adição, os quais são preferivelmente de ácidos orgânicos ou inorgânicos terapêuticamente aceitáveis, tal como ácidos minerais fortes, por exemplo halogéneos, e.g. ácido clorídrico ou bromídrico; ácido sulfúrico, fosfórico ou nítrico; ácidos carboxílicos alifáticos ou aromáticos ou sulfônicos, e.g. ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, glucónico, nítrico, maleico, fumárico, piruvico, fenilacético, benzóico, 4-aminobenzóico, antranílico, 4-hidroxibenzóico, salicílico, 4-aminosalicílico, pamóico, nicotínico, metanossulfônico, etanossulfônico, hidroxietanossulfônico, benzenossulfônico, p-toluenossulfônico, naftalenossulfônico, sulfanílico ou ciclohexilsulfâmico; ou ácido ascórbico.

Formam-se sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos do invento tendo um grupo carboxi livre formado com bases farmacêuticamente aceitáveis, tal como metal alcalino, metal alcalino terroso, hidróxidos de cobre ou zinco, amónia, di- ou tri-(alquil ou hidroxialquil)-inferior aminas, aminas monocíclicas ou alquilenodiaminas, e são e.g. os sais de sódio, potássio, magnésio, cálcio, amónio, mono- di- ou tri-(metil, etil ou hidroxietil)amina ou tris-(hidroximetil)-metilamina.

Com o fim de isolar ou purificar é também possível usar sais farmacêuticamente aceitáveis. Sómente usamos, no entanto, terapêuticamente os iões não tóxicos farmacêuticamente aceitáveis, e estes são portanto os preferidos.

Os compostos do invento exibem propriedades farmacológicas valiosas. Particularmente, eles são ligantes receptor adenosina-2(A-2) efectivas os quais são úteis nos mamíferos incluindo o homem como ago-



nistas selectivos adenosina-2 (A-2).

As referidas propriedades vantajosas tornam os compostos do invento úteis no tratamento de condições em mamíferos sensíveis à actividade do agonista adenosina-2, e.g. desordens cardiovasculares tal como hipertensão, trombose e arterosclerose.

Os compostos do invento são activos no estado actual da arte dos sistemas de testes in vitro e in vivo, indicativo da actividade agonista adenosina selectiva em mamíferos.

As propriedades acima citadas são demonstráveis nos testes in vitro e in vivo, usando vantajosamente mamíferos, e.g. ratos, cães, macacos, ou seus órgãos, isolados, tecidos e preparações. Os referidos compostos podem ser aplicados na forma de soluções in vitro, e.g. preferivelmente soluções aquosas, e in vivo ou enteralmente ou parenteralmente vantajosamente oralmente ou intravenosamente, e.g. dentro de cápsulas de gelatina, como suspensões de amido ou em soluções aquosas. A dosagem in vitro pode variar entre as concentrações cerca de  $10^{-5}$  molar e  $10^{-9}$  molar. A dosagem in vivo pode variar entre cerca de 0,001 e 25 mg/kg/dia, preferivelmente entre cerca de 0,0025 e 10 mg/kg/dia dependendo do composto e da via de administração.

As propriedades ligantes do receptor adenosina-2 (A-2), indicativas da actividade agonista do receptor adenosina-2 dos compostos do invento são determinados in vitro, e.g. por determinação da sua capacidade para inibir a ligação específica da  $^3\text{H}$ -5'-N-etilcarboxamidoadenosina ( $^3\text{H}$ -NECA), e.g. essencialmente como descrito por R.F. Bruns et al., Mol. Pharmacol. 29 331 (1986), em preparações de membranas estriadas do cor-

po estriado de ratos macho Sprague-Dawley. A concentração de um composto particular necessário para deslocar a ligação específica de  $^3\text{H-NECA}$  4 mM é determinada na presença de ciclopentiladenosina.

As propriedades de ligação do receptor adenosina-1 (A-1) dos compostos do invento indicativos da actividade agonista do receptor adenosina-1 são determinadas, e.g. essencialmente de acordo com R.F Bruns et al., in Proc. Acad. Sci. U.S.A. 77, 5547 (1980), para determinar a sua capacidade para inibir a ligação específica de  $^3\text{H-ciclohexiladenosina}$  ( $^3\text{H-CHA}$ ) em preparações de membrana do cérebro de ratos macho Sprague-Dawley. Determina-se a concentração de um composto particular necessária para deslocar a ligação específica de  $^3\text{H-CHA}$  1 mM.

A selectividade para o receptor adenosina-2 (A-2) pode ser obtida por comparação da potência relativa nos dois ensaios receptor adenosina.

Indicativo da actividade agonista adenosina-2 in vivo, a actividade hipotensiva dos compostos do invento bem como o seu efeito no ritmo cardíaco pode ser medido em ratos normotensivos ou hipertensivos espontâneas por administração intravenosa ou oral.

O efeito do abaixamento da tensão arterial por administração intravenosa é preferivelmente determinada no rato normotensivo.

A actividade hipotensiva no rato hipertensivo espontâneo é determinada como sabido na arte, preferivelmente por administração oral.

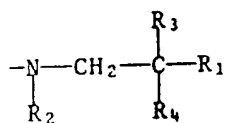
A actividade antitrombótica

pode ser demonstrada e.g. por medição da inibição da agregação de lamelas induzidas por colagénio.

Os compostos do invento são agonistas adenosina-2 selectivos e baixam efectivamente a tensão arterial sem qualquer efeito significativo sobre o ritmo cardíaco.

Compostos ilustrativos do invento demonstram um  $IC_{50}$  tão baixo como  $5 \times 10^{-8} M$  no ensaio de ligação in vitro do receptor adenosina-2 e baixa a tensão arterial no rato hipertensivo espontâneo numa dose tão baixa como cerca de 1 mg/kg p.o. Todos eles demonstram actividade indicativa in vitro até cerca de 100 vezes maior potência no receptor A-2 do que no receptor A-1.

Preferidos são os compostos de fórmula I, (1) em que o substituinte R representa um grupo



no qual

(a)  $R_1$  representa fenil substituído por um substituinte -W-Z no qual W representa uma ligação directa, alquilenilo inferior, alquilenilo inferior ou oxi-alquilenilo inferior e Z representa ciano, carboxi, alcóxicarbonil inferior, carbamoil, N-alquilcarbamoil inferior ou N,N-di-alquil carbamoil inferior;  $R_2$  representa hidrogénio ou alquil inferior,

$R_3$  e  $R_4$  representa independentemente hidrogénio ou alquil inferior; ou

(b)  $R_1$  representa fenil ou fenil substituído por um ou dois entre alquil inferior, alcoxi inferior, hidroxí, alcanoiloxi inferior, halogéneo, benziloxi ou trifluorometil,  $R_2$  representa hidrogénio ou alquil inferior;  $R_3$  representa hidrogénio, alquil inferior, fenil ou hidroxí, e  $R_4$  representa hidrogénio ou alquil inferior e com a condição de que  $R_2$  não representa hidrogénio se ambos  $R_3$  e  $R_4$  representam hidrogénio; ou

(b')  $R_1$  representa fenil substituído por um ou dois alquil inferior, alcoxi inferior, hidroxí, alcanoiloxi inferior, halogénio, benziloxi ou trifluorometil;  $R_2$ ,  $R_3$  e  $R_4$  representa hidrogénio; ou

(c)  $R_1$  representa piridil, tienil ou indolil, cada um não substituído ou substituído por halogéneo, alquil inferior -W-Z como definido sob (a);  $R_2$  representa hidrogénio ou alquil inferior;  $R_3$  e  $R_4$  representam independentemente hidrogénio ou alquil inferior; ou

(d)  $R_1$  representa  $C_3$ - $C_7$ -cicloalquil;  $R_2$ ,  $R_3$  e  $R_4$  representa hidrogénio; ou

(e) a metade  $-CR_1R_3R_4$  como um só grupo representa 9-fluorenil;  $R_2$  representa hidrogénio ou alquil inferior; ou

(f)  $R_1$  representa fenil substituído por -W-Z no qual W representa alquileno inferior e Z representa hidroxí;  $R_2$ ,  $R_3$  e  $R_4$  representam hidrogénio; ou

(g)  $R_1$  representa fenil substituído por -W-Z no qual W representa alquileno inferior ou alquelineno inferior e Z

representa fenil ou C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquil; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> representa hidrogénio; ou

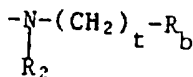
(h) R<sub>1</sub> representa C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquil substituído por um substituinte -W-Z no qual W representa alquilenos inferior e Z representa carboxi ou alcóxicarbonil inferior ou substituído por C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alquilenodioxí no qual os dois átomos de oxigénio estão ligados ao mesmo átomo de carbono; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> representam hidrogénio; ou

(i) R<sub>1</sub> representa bicicloheptil o qual é não substituído ou substituído por alquil inferior, bicicloheptenil o qual é não substituído ou substituído por alquil inferior, ou adamantil; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> representa hidrogénio; ou

(j) R<sub>1</sub> representa ciclohexenil; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> representa hidrogénio; ou

(k) R<sub>1</sub> representa tetrahidropiraniil ou tetrahidrotiopiraniil; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> representa hidrogénio; ou

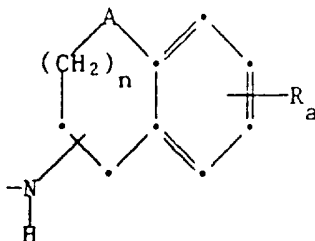
(2) em que o substituinte R representa um grupo



no qual R<sub>2</sub> representa hidrogénio; t representa o inteiro 3, 4, 5 ou 6; e R<sub>b</sub> representa C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquil ou fenil; ou

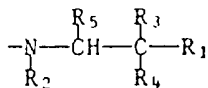
~~\_\_\_\_\_~~

(3) em que o substituinte R representa um grupo



no qual A representa metileno, oxi ou tio, n representa zero ou um, e  $R_a$  representa hidrogénio, alquil inferior, alcoxi inferior ou halogénio; ou

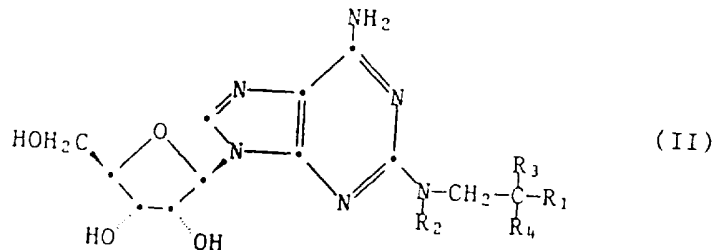
(4) em que o substituinte R representa um grupo



no qual  $R_1$  representa fenil ou fenil substituído por um ou dois entre alquil inferior, alcoxi inferior, hidroxil, alcanciloxil inferior, halogéneo, benziloxil, halo-benziloxil ou trifluorometil;  $R_2$  e  $R_4$  representa hidrogénio,  $R_3$  representa hidrogénio, alquil inferior ou hidroxil,  $R_5$  representa alquil inferior, ou  $R_3$  e  $R_5$  em conjunto representam um grupo  $-CH_2-$  formando assim um anel ciclopropano em conjunto com os dois átomos de carbono adjacentes, e seus sais.

Uma execução particular do

presente invento é dada pelos compostos de fórmula II



(a) em que  $R_1$  representa fenil substituído por um substituinte -W-Z no qual W representa uma ligação directa, alquilenilo inferior, alquilenilo inferior, tio-alquilenilo inferior ou oxi-alquilenilo inferior e Z representa ciano, ou carboxi ou carboxi derivatizado na forma de um ester ou amida farmacêuticamente aceitável;  $R_2$  representa hidrogénio ou alquil inferior;  $R_3$  e  $R_4$  representa independentemente hidrogénio ou alquil inferior; seus esteres pró-droga derivativos farmacêuticamente aceitáveis nos quais um ou mais grupos hidroxilivres são esterificados na forma de um ester farmacêuticamente aceitável; e seus sais farmacêuticamente aceitáveis; ou

(b) em que  $R_1$  representa fenil ou fenil substituído por um a três entre alquil inferior, alcoxi inferior, hidroxil, alcanoiloxi inferior, halogénio, benziloxi ou trifluorometil;  $R_2$  representa hidrogénio ou alquil inferior;  $R_3$  representa hidrogénio, alquil inferior, fenil ou fenil substituído como definido para  $R_1$ , ou hidroxil, e  $R_4$  representa hidrogénio ou alquil inferior, com a condição de que  $R_2$  não representa hidrogénio se ambos  $R_3$  e  $R_4$  representarem hidrogénio; seus derivados ester pró-droga farmacêuticamente aceitáveis nos quais um ou mais grupos hidroxilivres



vres são esterificados na forma de um ester farmacêuticamente aceitável; e seus sais farmacêuticamente aceitáveis; ou

(b')  $R_1$  representa fenil substituído por um a três entre alquil inferior, alcoxi inferior, hidroxil, alcanoiloxil inferior, halogênio, benziloxil ou trifluorometil;  $R_2$ ,  $R_3$  e  $R_4$  representa hidrogênio, seus derivados ester pró-droga farmacêuticamente aceitáveis nos quais um ou mais grupos hidroxil livres são esterificados na forma de um ester farmacêuticamente aceitável; e seus sais farmacêuticamente aceitáveis; ou

(c) em que  $R_1$  representa um radical aromático heterocíclico, particularmente piridil, tienil, pirrolil ou indolil cada um opcionalmente substituído por halogênio, alquil inferior ou -W-Z como definido em (a);  $R_2$  representa hidrogênio ou alquil inferior;  $R_3$  e  $R_4$  representam independentemente hidrogênio ou alquil inferior, seus derivados ester pró-droga farmacêuticamente aceitáveis nas quais um ou mais grupos hidroxil livres são esterificados na forma de um ester farmacêuticamente aceitável, e seus sais farmacêuticamente aceitáveis, ou

(d) em que  $R_1$  representa  $C_3$ - $C_7$ -cicloalquil,  $R_2$  representa hidrogênio ou alquil inferior;  $R_3$  e  $R_4$  representam independentemente hidrogênio ou alquil inferior; seus derivados ester pró-droga farmacêuticamente aceitáveis nos quais um ou mais grupos hidroxil livres são esterificados na forma de um ester farmacêuticamente aceitável, e seus sais farmacêuticamente aceitáveis; e seus sais farmacêuticamente aceitáveis; ou



(e) em que a metade  $-CR_1R_3R_4$  como um grupo simples representa 9-fluorenil;  $R_2$  representa hidrogénio ou alquil inferior; seus derivados ester pró-droga farmacêuticamente aceitáveis nos quais um ou mais grupos hidroxilivres são esterificados na forma de um ester farmacêuticamente aceitável; e seus sais farmacêuticamente aceitáveis; ou

(f) em que  $R_1$  representa ou fenil ou  $C_5-C_7$ -cicloalquil substituído por um substituinte  $-W-Z$  no qual  $W$  representa alquilenol inferior e  $Z$  representa hidroxil;  $R_2$  representa hidrogénio ou alquil inferior;  $R_3$  e  $R_4$  representam independentemente hidrogénio ou alquil inferior; seus derivados ester pró-droga farmacêuticamente aceitáveis nos quais um ou mais grupos hidroxilivres são esterificados na forma de um ester farmacêuticamente aceitável; e seus sais farmacêuticamente aceitáveis; ou

(g) em que  $R_1$  representa fenil substituído por  $-W-Z$ , no qual  $W$  representa alquilenol inferior ou alquilenol inferior e  $Z$  representa fenil ou  $C_5-C_7$ -cicloalquil;  $R_2$  representa hidrogénio ou alquil inferior;  $R_3$  e  $R_4$  representam independentemente hidrogénio ou alquil inferior, seus derivados ester pró-droga farmacêuticamente aceitáveis nos quais um ou mais grupos hidroxilivres são esterificados na forma de um ester farmacêuticamente aceitável; e seus sais farmacêuticamente aceitáveis; ou

(h) em que  $R_1$  representa  $C_5-C_7$ -cicloalquil substituído por um substituinte  $-W-Z$  no qual  $W$  representa uma ligação directa ou alquilenol inferior e  $Z$  representa carboxil ou carboxil derivatizado na forma de um ester ou amida farmacêuticamente aceitável, ou substituído por um ou dois entre alquil inferior, hidroxil, alcanoiloxil inferior ou alcóxil inferior, ou substituído por alquilenodioxil inferior nos



quais os dois átomos de oxigénio estão ligados ao mesmo átomo de carbono ou a átomos de carbono adjacentes;  $R_2$  representa hidrogénio ou alquil inferior;  $R_3$  e  $R_4$  representam independentemente hidrogénio ou alquil inferior; seus derivados ester pró-droga farmacêuticamente aceitáveis, nos quais um ou mais grupos hidroxilivres são esterificados na forma de um ester farmacêuticamente aceitável e seus sais farmacêuticamente aceitáveis; ou

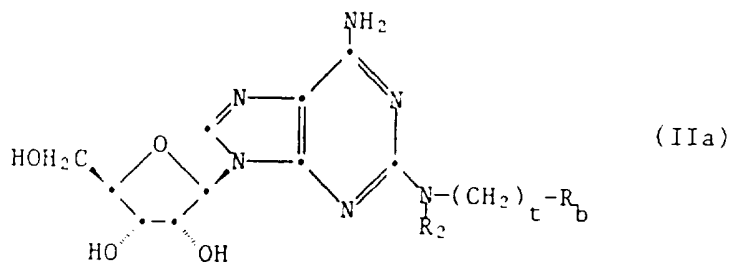
(i) em que  $R_1$  representa bicicloheptil opcionalmente substituído por alquil inferior, bicicloheptenil opcionalmente substituído por alquil inferior, ou adamantilo;  $R_2$  representa hidrogénio ou alquil inferior;  $R_3$  e  $R_4$  representam independentemente hidrogénio ou alquil inferior; seus derivados ester pró-droga farmacêuticamente aceitáveis nos quais um ou mais grupos hidroxilivres são esterificados na forma de um ester farmacêuticamente aceitável; e seus sais farmacêuticamente aceitáveis; ou

(j) em que  $R_1$  representa ciclohexenil ou ciclohexenil substituído por alquil inferior;  $R_2$  representa hidrogénio ou alquil inferior,  $R_3$  e  $R_4$  independentemente representam hidrogénio ou alquil inferior, seus derivados ester pró-droga farmacêuticamente aceitáveis nos quais um ou mais grupos hidroxilivres são esterificados na forma de um ester farmacêuticamente aceitável; e seus sais farmacêuticamente aceitáveis; ou

(k) em que  $R_1$  representa tetrahidropiranyl ou tetrahidrotiopiranyl;  $R_2$  representa hidrogénio ou alquil inferior;  $R_3$  e  $R_4$  representam independentemente hidrogénio ou alquil inferior; seus derivados ester pró-droga farmacêuticamente aceitáveis nos quais um ou mais grupos hidroxilivres são esterificados na forma de um ester farmacêuticamente acei-

tável; e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Outra execução particular do presente invento é dada pelos compostos de fórmula IIa



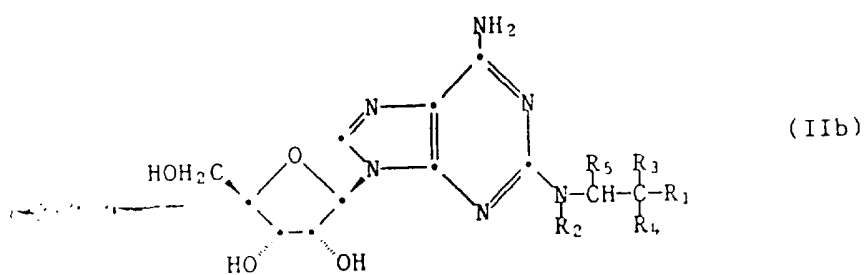
em que  $R_2$  representa hidrogénio ou alquil inferior;  $t$  representa o inteiro 3, 4, 5 ou 6; e  $R_b$  representa

- (a)  $C_3$ - $C_7$ -cicloalquil opcionalmente substituído por alquil inferior;
- (b) ciclohexenil opcionalmente substituído por alquil inferior;
- (c) bicicloheptil opcionalmente substituído por alquil inferior;
- (d) bicicloheptenil opcionalmente substituído por alquil inferior;
- (e) um radical heterocíclico aromático particularmente piridil, tienil, pirrolil ou indolil, cada um opcionalmente substituído por alquil inferior ou halogéneo; ou
- (f) fenil ou fenil substituído por halogénio, alquil infe-

~~\_\_\_\_\_~~

rior, alcoxi inferior, trifluorometil, ciano, carboxi, alcoxycarbonil inferior, carbamoil, N-mono- ou N,N-di-alquil-carbamoil inferior; seus derivados ester pró-droga farmacêuticamente aceitáveis nos quais um ou mais grupos hidroxilivres são esterificados na forma de um ester farmacêuticamente aceitável; e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

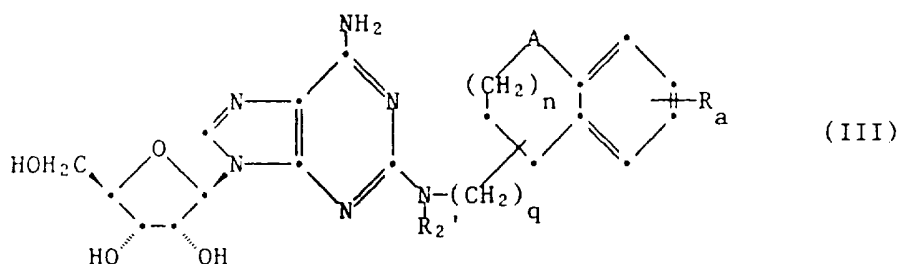
Outra execução particular do presente invento é dada pelos compostos de fórmula IIb



em que  $R_1$  representa fenil ou fenil substituído por um a três entre alquil inferior, alcoxi inferior, hidroxil, alcanciloxil inferior, halogênio, benziloxil, halo-benziloxil ou trifluorometil;  $R_2$  representa hidrogênio ou alquil inferior;  $R_3$  representa hidrogênio, alquil inferior ou hidroxil;  $R_4$  representa hidrogênio ou alquil inferior;  $R_5$  representa alquil inferior; ou  $R_3$  e  $R_5$  em conjunto representam um grupo  $-CH_2-$  formando assim um anel ciclopropano em conjunto com os dois átomos de carbono adjacentes, seus derivados ester pró-droga farmacêuticamente aceitáveis nos quais um ou mais grupos hidroxilivres são esterificados na forma de um ester farmacêuticamente aceitável; e seus

sais farmacêuticamente aceitáveis.

Outra execução particular do presente invento é dada pelos compostos de fórmula III



em que A representa metileno, oxo ou tio, n representa zero ou um, q representa zero, um ou dois, e  $R_a$  representa hidrogénio, alquil inferior, alcoxi inferior, halogéneo ou -W-Z no qual W representa uma ligação directa, alquilenileno inferior, alquileno inferior, tio-alquileno inferior ou oxo-alquileno inferior, e Z representa ciano, carboxi, carboxi derivatizado na forma de um ester ou carboxi derivatizado farmacêuticamente aceitável na forma de uma amida farmacêuticamente aceitável; e  $R_2'$  representa hidrogénio ou alquil inferior; seus derivados ester pró-droga farmacêuticamente aceitáveis nos quais um ou mais grupos hidroxil livres são esterificados na forma de um ester farmacêuticamente aceitável; e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

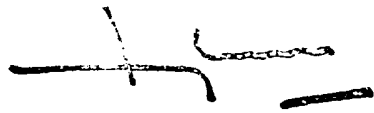
Como para os compostos representados pela fórmula II, as execuções preferidas relacionadas com os compostos de fórmula II em que  $R_2$  e  $R_4$  representam hidrogénio;  $R_3$  representa hidrogénio ou alquil inferior; e  $R_1$  representa:



fenil substituído por um substituinte -W-Z no qual W representa uma ligação directa, alquilenilo inferior, alquilenilo inferior, tio-alquilenilo inferior ou oxi-alquilenilo inferior e Z representa ciano, carboxi ou carboxi derivatizado na forma de um ester ou amida farmacêuticamente aceitável.

C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquil, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquil substituído por um substituinte -W-Z no qual W representa uma ligação directa ou alquilenilo inferior e Z representa carboxi ou carboxi derivatizado na forma de um ester ou amida farmacêuticamente aceitável, ou C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquil substituído por um ou dois entre alquil inferior, hidroxil, alcanciloxil inferior ou alciloxil inferior, ou substituído por alquilenodioxil no qual os dois átomos de oxigénio estão ligados ao mesmo átomo de carbono ou sobre átomos de carbono adjacentes, bicicloheptil opcionalmente substituído por alquil inferior, bicicloheptenil opcionalmente substituído por alquil inferior, adamantil, ciclohexenil opcionalmente substituído por alquil inferior, tetrahidropiranil ou tetrahidrotiopiranil; seus derivados ester pró-droga farmacêuticamente aceitáveis nos quais um ou mais grupos hidroxil livres são esterificados na forma de um ester farmacêuticamente aceitável; e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Uma execução preferida do invento que diz respeito aos compostos de fórmula II citados em (a) envolve os compostos de fórmula II em que R<sub>1</sub> representa fenil monosubstituído por um substituinte -W-Z no qual W representa uma ligação directa, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilenilo, tio-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilenilo ou oxi-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilenilo, e Z representa ciano, carboxil, alciloxil inferior, carbamoil, N-mono- ou N,N-di-alquilcarbamoil inferior; R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub> independentemente representam hidrogénio ou C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil; R<sub>4</sub> representa hidrogénio; seus derivados ester pró-droga farmacêutica-

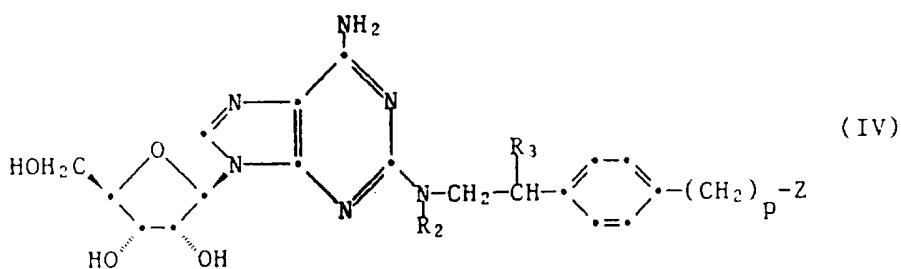



mente aceitáveis nos quais um ou mais grupos hidroxilares são esterificados na forma de um ester pró-droga farmacologicamente aceitável; e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Ainda mais preferidos são os referidos compostos de fórmula II em que W representa C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alquileno ou oxi-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquileno no qual cada um do anel fenil e Z são separados por uma cadeia de dois ou três átomos; esteres pró-droga farmacologicamente aceitáveis como acima citados; e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Particularmente preferidos são os referidos compostos de fórmula II em que W representa etileno, propileno, oximetileno ou oxietileno; esteres pró-droga farmacologicamente aceitáveis como acima citados; e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Particularmente preferidos são os compostos de fórmula IV





em que  $R_2$  e  $R_3$  representam independentemente hidrogénio ou  $C_1$ - $C_4$ -alquil; p representa o inteiro 1 ou 2; Z representa carboxi, alcóxicarbonil inferior, carbamoil, N-mono- ou N,N-di-alquilcarbamoil inferior, e além disso fenil; seus derivados ester pró-droga farmacêuticamente aceitáveis nos quais um ou mais grupos hidroxil livres são esterificados na forma de um seu ester pró-droga farmacêuticamente aceitável; e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Ainda preferidos são os referidos compostos de fórmula IV em que  $R_2$  e  $R_3$  representam independentemente hidrogénio, metil ou etil; p representa o inteiro 2, e Z representa carboxi ou alcóxicarbonil inferior; esteres pró-droga farmacêuticamente aceitáveis como acima citado; e seus sais farmacêuticamente aceitáveis. Mais preferidos são os referidos compostos em que  $R_2$  e  $R_3$  representam hidrogénio e Z representa carboxi ou alcóxicarbonil inferior.

Ainda preferidos são os referidos compostos de fórmula IV em que  $R_2$  e  $R_3$  representam independentemente hidrogénio, metil, ou etil, p representa o inteiro 1, e Z representa carboxi ou alcóxicarbonil inferior; esteres pró-droga farmacêuticamente aceitáveis como acima citado; e seus sais farmacêuticamente aceitáveis. Mais preferidos são os referidos compostos em que  $R_3$  e  $R_2$  representam hidrogénio e Z representa carboxi ou alcóxicarbonil inferior.

Uma execução preferida relacionada com os compostos de fórmula II acima citada em (b) envolve os compostos de fórmula II em que  $R_1$  representa fenil ou fenil mono- ou disubstituído- ou fenil ou fenil mono substituído- por alquil inferior, alcoxil infe-



rior, benziloxi ou halogéneo;  $R_2$  e  $R_4$  independentemente representa hidrogénio ou  $C_1$ - $C_4$ -alquil; e  $R_3$  representa  $C_1$ - $C_4$ -alquil ou hidroxil; seus derivados ester pró-droga farmacêuticamente aceitáveis nos quais um ou mais grupos hidroxil livres são esterificados na forma de um ester farmacêuticamente aceitável; e seus sais farmacêuticamente aceitáveis. Preferidos são os referidos compostos em que  $R_2$  representa hidrogénio ou metil;  $R_3$  representa metil ou hidroxil; e  $R_4$  representa hidrogénio.

Também preferidos são os compostos de fórmula II em que  $R_1$  representa fenil ou fenil mono- ou dissubstituído por alquil inferior, alcoxi inferior, benziloxi ou halogéneo;  $R_2$  representa hidrogénio;  $R_3$  representa hidroxil;  $R_4$  representa hidrogénio ou metil; seus derivados ester pró-droga farmacêuticamente aceitáveis nos quais um ou mais grupos hidroxil livres são esterificados na forma de um ester farmacêuticamente aceitável; e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Outra execução preferida relacionada com os compostos de fórmula II acima citada em (b) envolve os compostos de fórmula II em que  $R_1$  representa fenil ou fenil mono- ou dissubstituído- ou fenil ou fenil monosubstituído- por alquil inferior, alcoxi inferior ou halogéneo;  $R_2$  representa metil;  $R_3$  e  $R_4$  independentemente representam hidrogénio ou  $C_1$ - $C_4$ -alquil; seus derivados ester pró-droga farmacêuticamente aceitáveis nos quais um ou mais grupos hidroxil livres são esterificados na forma de um ester farmacêuticamente aceitável; e seus sais farmacêuticamente aceitáveis. Preferidos são os referidos compostos em que  $R_2$  representa metil; e  $R_3$  e  $R_4$  representam hidrogénio.

Uma execução preferida relacionada com os compostos de fórmula II citados em (b') acima



envolve os compostos de fórmula II em que  $R_1$  representa fenil mono - ou disubstituído por alquil inferior, alcoxi inferior, benziloxi ou halogéneo;  $R_2$ ,  $R_3$  e  $R_4$  representam hidrogénio; seus derivados esteres pró-droga farmacêuticamente aceitável nos quais um ou mais grupos hidroxilivres são esterificados na forma de um ester farmacêuticamente aceitável; e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Uma execução preferida diz respeito aos compostos de fórmula II acima citados em (c) envolve os compostos de fórmula II em que  $R_1$  representa 2-piridil ou 2-tienil;  $R_2$  representa hidrogénio ou alquil inferior;  $R_3$  e  $R_4$  representa hidrogénio; seus derivados ester pró-droga farmacêuticamente aceitáveis nos quais um ou mais grupos hidroxilivres são esterificados na forma de um ester farmacêuticamente aceitável, e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Uma execução preferida diz respeito aos compostos de fórmula II acima citados em (d) envolve os compostos de fórmula II em que  $R_1$  representa ciclohexil ou ciclopentil;  $R_2$  e  $R_4$  representam hidrogénio;  $R_3$  representa hidrogénio ou  $C_1$ - $C_4$ -alquil; seus derivados ester pró-droga farmacêuticamente aceitáveis nos quais um ou mais grupos hidroxilivres são esterificados na forma de um ester farmacêuticamente aceitável; e seus sais farmacêuticamente aceitáveis. Preferidos são os referidos compostos em que  $R_1$  representa ciclohexil.

As execuções preferidas dizem respeito aos compostos de fórmula II citados em (a) e (c) até (k), envolvem compostos em que  $R_2$ ,  $R_3$  e  $R_4$  representam hidrogénio.

Também preferidos são os compostos de fórmula IIa em que  $R_2$  representa hidrogénio, e

os compostos de fórmula IV em que  $R_2$  e  $R_3$  representam hidrogénio.

Uma execução preferida dos compostos de fórmula III, diz respeito aos compostos de fórmula III em que  $n$  representa o inteiro 1;  $q$  é zero;  $A$  representa uma ligação directa, metileno, oxi ou tio;  $R_a$  representa hidrogénio, alquil inferior, alcoxi inferior, hidroxil, halogéneo, ou  $-W-Z$  em que  $W$  representa uma ligação directa,  $C_1-C_4$ -alquilenos, tio- $C_1-C_3$ -alquilenos ou oxi- $C_1-C_3$ -alquilenos, e  $Z$  representa ciano, carboxil, alcóxicarbonil inferior, carbamóil,  $N$ -mono- ou  $N,N$ -di-alquilcarbamóil inferior;  $R_2'$  representa hidrogénio; seus derivados ester pro-droga farmacêuticamente aceitáveis nos quais um ou mais grupos hidroxil livres são esterificados na forma de um ester farmacêuticamente aceitável; e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Preferidos são os referidos compostos de fórmula III em que  $R_a$  e  $R_2'$  representam hidrogénio;  $n$ ,  $q$  e  $A$  têm significado como acima definido; seus derivados ester pro-droga farmacêuticamente aceitáveis nos quais um ou mais grupos hidroxil livres são esterificados na forma de um ester farmacêuticamente aceitável; e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

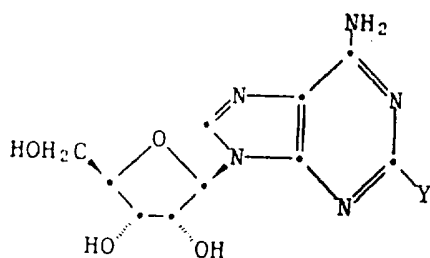
Nos referidos compostos de fórmula III, o 2-substituinte de estrutura parcial (3) correspondente a  $R$  na fórmula I, representa preferivelmente 1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil amino, 2-indanilamino, 3,4-dihidro-2H- $[1,7]$ -benzopirano-3-ilamino ou 3,4-dihidro-2H- $[1,7]$ -benzotiopirano-3-ilamino, ou qualquer dos referidos grupos substituídos na porção benzo por alquil inferior, alcoxi inferior, halogéneo ou  $-W-Z$  como acima definido.

Uma execução preferida dos compostos de fórmula IIb diz respeito aos compostos de fórmula IIb em que R<sub>1</sub> representa fenil ou fenil substituído por um a três entre alquil inferior, alcoxi inferior, hidroxil, alcanoihoxi inferior, halogéneo, benziloxi-halobenziloxi ou trifluorometil, R<sub>2</sub> e R<sub>4</sub> representa hidrogénio; R<sub>3</sub> representa hidrogénio ou hidroxil; ou R<sub>3</sub> e R<sub>5</sub> em conjunto representam um grupo -CH<sub>2</sub>- formando assim um anel ciclopropano em conjunto com os dois átomos de carbono adjacentes; e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Em geral, os compostos do invento, e.g. de fórmula I, II, IIa, IIb, III e IV, tendo um substituinte livre ribofurasonil, i.e., em que nenhum dos grupos hidroxil ribofurasonil é esterificado como uma pró-droga, forma uma execução particular do invento.

Acima de todos preferem-se os compostos de fórmula I descritos nos exemplos e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Os compostos do invento, i.e. de fórmula I e os seus derivados aqui citados, são e.g., preparados por um processo o qual compreende a condensação de um composto de fórmula V

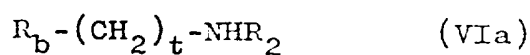


(V)

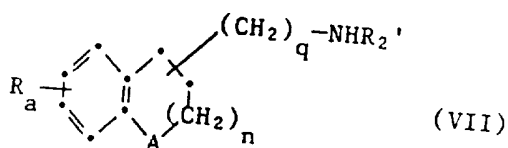
em que Y representa um grupo de libertação, com uma amina de fórmula VI



em que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> têm o significado como acima definido, ou com uma amina de fórmula VIa



em que R<sub>b</sub>, t e R<sub>2</sub> têm o significado como acima definido, ou com uma amina de fórmula VII



em que A, n, q, R<sub>a</sub> e R'<sub>2</sub> têm o significado como acima definido, ou com uma amina de fórmula VIb



em que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  e  $R_5$  têm o significado como acima definido, e conforme necessário, protegendo temporariamente qualquer grupo(s) reactivo interferente nos materiais de partida e a seguir removendo subseqüentemente os grupos de protecção para obtermos um composto resultante de fórmula I; e, se o desejarmos conversão de um composto resultante de fórmula I noutro composto do invento, e se o desejarmos conversão de um composto livre resultante num sal ou um sal resultante num composto livre ou noutro sal, e se necessário, separação de qualquer mistura de diastereoisómeros obtidos nos isómeros simples.

Um grupo de libertação no processo anterior é nucleofílico e representa especialmente halo, por exemplo cloro, bromo ou iodo, sulfoniloxi alifaticamente ou aromaticamente substituído, por exemplo metilsulfoniloxi ou 4-metilfenilsulfoniloxi (tosiloxi) ou tio alifaticamente substituído, por exemplo alquiltio inferior tal como metiltio.

Na preparação dos esterés farmacêuticamente aceitáveis dos ácidos carboxílicos aqui citados, usamos os derivados funcionais reactivos dos ácidos carboxílicos e tal representa, por exemplo, anidridos, ácidos halogéneos, ácidos azidas, esterés alquil inferior e seus esterés activados. Anidridos mistos são preferivelmente tais como os de ácido piválico, ou um semi-éster alquil (etil, isobutil) inferior de ácido carbónico; ácidos halogéneos são por exemplo cloretos ou brometos; esterés activados são por exemplo esterés succinimida, ftalimido ou 4-nitrofenil; esterés alquil inferior são por exemplo os esterés metil ou etil.

Nos compostos de partida e intermediários que são convertidos nos compostos do invento numa maneira aqui descrita, os grupos funcionais presentes,



tal como amino e hidroxí, são opcionalmente protegidos por grupos de protecção convencionais que são vulgares na química orgânica preparativa. Os grupos amino e hidroxí protegidos são os que podem ser convertidos sob condições suaves nos grupos amino livre e hidroxí sem que a estrutura molecular seja destruída ou reacções secundárias tomem lugar.

Grupos de protecção bem conhecidos que satisfazem estas condições e sua introdução e remoção são descritos, por exemplo em J. F.W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, New York 1973, e T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley New York 1984.

Por exemplo, um grupo hidroxí pode ser protegido na forma de esterés, e.g. como derivados acil tal como o alcanoil inferior, benzoil, benziloxi-carbonil ou derivado alcoxicarbonil inferior, ou tal grupo hidroxí ~~pode~~ ser protegido na forma de éteres, e.g. como o alquil inferior, 2-tienil, 2-tetrahidropiranil, tritil ou derivado benzil.

Grupos hidroxí em átomos de carbono adjacentes podem também ser protegidos e.g. na forma de cetais ou acetais, tal como alquilideno inferior e.g. isopropilideno, benzilideno ou cicloalquilideno de 5- ou 6-membros e.g. derivados ciclopentilideno ou ciclohexilideno.

Num composto resultante protegido de fórmula I ou intermediário, no qual um ou mais dos grupos funcionais são protegidos, os grupos funcionais protegidos, e.g. grupos hidroxí, podem ser libertados numa maneira conhecida por si, e.g. por meio de solvólise, especialmente hidrólise com ácido, ou por hidrogenólise.



A preparação dos compostos do invento a qual envolve o deslocamento de um grupo de libertação Y (e.g. cloro) num composto de fórmula I ou um seu derivado protegido por uma amina de fórmula VI, VIa ou VII é preferivelmente efectuada a temperatura elevada, e.g. a uma temperatura variando entre cerca de 75 a 150°C, com um excesso da amina, na ausência ou presença de um solvente particularmente num solvente polar tal como dimetilformamida ou álcool isoamilico, ou sob pressão elevada, opcionalmente na presença de uma base tal como amina terciária, e.g. trietialamina, ou e.g. carbonato de potássio.

Os materiais de partida de fórmula V, e.g. 2-cloro-adenosina, são conhecidos na arte.

Os materiais de partida de fórmula VI, VIa, VIb e VII ou são conhecidos na arte, ou são preparados usando métodos conhecidos na arte, e/ou como descrito e exemplificado a seguir.

Por exemplo, as aminas de partida de fórmula VIb para a preparação de compostos de fórmula IIB em que R<sub>3</sub> e R<sub>5</sub> em conjunto representam -CH<sub>2</sub>- nomeadamente as correspondentes ciclopropilaminas substituídas ou são conhecidas ou podem ser preparadas e.g. por degradação de Cartius dos ácidos ciclopropanocarboxílico substituídos correspondentes ou por rearranjo de Beckmann das ciclopropil cetoximas substituídas correspondentes.

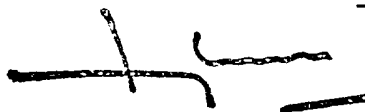
Os compostos do invento ou intermediários que as originam, podem ser convertidos noutros compostos do invento ou intermediários correspondentes usando metodologia química conhecida na arte, e como ilustrado aqui.

A conversão dos compostos de fórmula I contendo grupos hidroxil livres nos seus derivados ester pode ser efectuada por condensação com um ácido carboxílico correspondente, vantajosamente como um seu derivado funcional reactivo, de acordo com processos de acilação (esterificação) bem conhecidos na arte. Por exemplo, um anidrido de ácido carboxílico apropriado tal como anidrido acético é condensado com um composto de fórmula I na presença de uma base apropriada, e.g., piridina, trietilamina ou 4-(dimetilamino)-piridina, num solvente inerte tal como acetonitrilo.

Os compostos de fórmula II, em que  $R_1$  representa fenil ou cicloalquil cada um substituído por alcóxicarbonil inferior ou alcóxicarbonil inferior-alkil inferior, podem ser convertidos noutros compostos de fórmula II, em que  $R_1$  representa fenil ou cicloalquil cada um substituído por hidroxil-alkil inferior, por redução, e.g. com hidreto de alumínio e lítio.

As reacções acima mencionadas são efectuadas de acordo com os métodos padrão, na presença ou ausência de diluentes, preferivelmente tal que sejam inertes aos reagentes e são solventes portanto, de catalizadores, agentes de condensação ou referidos outros agentes respectivamente e/ou atmosferas inertes, a baixas temperaturas, temperatura ambiente ou temperaturas elevadas preferivelmente próximo do ponto de ebulição dos solventes usados, e à pressão atmosférica ou superatmosférica.

O invento inclui ainda qualquer variante dos presentes processos, nos quais um produto intermediário obtível em qualquer etapa é usado como material de partida e as etapas restantes são efectuadas, ou nos quais os materiais de partida são formados sob as condições da reacção, ou nas quais os componentes da reacção



são usados na forma dos seus sais ou antipodas ópticamente puros. Sempre que desejável, os processos anteriores são efectuados após proteger primeiro apropriadamente quaisquer grupos funcionais reactivos potencialmente interferentes, como aqui ilustrado.

Vantajosamente, os materiais de partida devem ser usados nas referidas reacções que levam à formação dos compostos acima indicados, como os sendo os preferidos.

O invento também diz respeito a novos materiais de partida e processos para o seu fabrico.

Dependendo da escolha dos materiais de partida e métodos, os novos compostos podem estar na forma de isómeros, por exemplo como diastereómeros como isómeros ópticos (antipodas), ou como suas misturas.

No caso de obtermos misturas diastereoméricas dos compostos anteriores ou intermediários estas podem ser separadas nos isómeros racémicos simples ou ópticamente activos por métodos conhecidos por eles próprios, e.g, por destilação fraccionada, cristalização ou cromatografia.

Quaisquer intermediários racémicos podem ser decompostos nos antipodas ópticos, por exemplo, por separação dos sais diastereoméricos formados a partir de ácidos ou bases ópticamente activos.

Quaisquer intermediários básicos podem ser decompostos nos antipodas ópticos, por exemplo, por separação dos seus sais diastereoméricos, e.g. por



cristalização fraccionada dos sais d- ou l-(tartarato, di-benzoiltartarato, mandelato ou canforsulfonato).

Vantajosamente, os antipodas mais activos dos compostos deste invento são isolados.

Finalmente, os compostos do invento ou são obtidos na forma livre, ou como um seu sal. Por exemplo, qualquer base livre resultante pode ser convertida num sal ácido de adição correspondente, preferivelmente com o uso de uma preparação de permutação ácida ou aniónica farmacêuticamente aceitável, ou sais resultantes podem ser convertidos nas bases livres correspondentes, por exemplo, com o uso de uma base mais forte, tal como hidróxido metálico ou de amónio, ou qualquer sal básico, e.g. um hidróxido ou carbonato de metal alcalino, ou numa preparação de permutação catiónica. Estes ou outros sais, por exemplo, os picratos, podem também ser usados para purificação das bases obtidas; as bases são a seguir primeiro convertidas em sais. Tendo em vista a relação apertada entre os compostos livres e os compostos na forma dos seus sais, sempre que um composto é referido neste contexto, subentende-se também um sal correspondente, desde que tal seja possível ou apropriado sob as circunstâncias.

Os compostos, incluindo os seus sais, podem também ser obtidos na forma dos seus hidratos, ou inclui outros solventes usados para a cristalização.

O presente invento também diz respeito ao uso dos compostos do invento para a preparação de composições farmacêuticas, especialmente composições farmacêuticas tendo actividade selectiva agonista adenosina-2 os quais podem ser usados para o tratamento de e.g.

condições cardiovasculares, tal como hipertensão, trombose e arterosclerose.

As composições farmacêuticas de acordo com o invento são as apropriadas para administração enteral, tal como oral ou rectal, transdermal e parenteral, a mamíferos, incluindo o homem, para o tratamento de doenças responsáveis pela actividade agonista adenosina-2, tal como hipertensão, compreendendo uma quantidade estimulante efectiva adenosina-2 de um composto do invento, sózinho ou em combinação com um ou mais suportes farmacêuticos apropriados.

Os compostos farmacologicamente activos do invento são incorporados nas composições farmacêuticas compreendendo uma sua quantidade efectiva em conjugação ou mistura com excipientes ou suportes apropriados para aplicação enteral ou parenteral. Preferidas são as pastilhas e cápsulas de gelatina compreendendo o ingrediente activo em conjunto com:

a) diluentes, e.g. lactose, dextrose, sacarose, manitol, sorbitol, celulose e/ou glicina;

b) lubrificantes, e.g. sílica, talco, ácido esteárico, seus sais de magnésio ou cálcio e/ou polietileno glicol, para pastilhas também

c) ligantes, e.g. silicato de alumínio, magnésio, pasta de amido, gelatina, tragacanto, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio e/ou polivinilpirrolidona; se o desejarmos,

d) desintegrantes, e.g. amidos, agar, ácido alginico ou seu sal de sódio, ou misturas efervescentes; e/ou



e) absorventes, corantes, fragrantes e adoçadores. As composições injectáveis são preferivelmente soluções ou suspensões isotónicas aquosas, e os supositórios são vantajosamente preparados a partir de emulsões ou suspensões gordas.

As referidas composições podem ser esterilizadas e/ou conter adjuvantes, tal como agentes preservantes, estabilizadores da humificação ou emulsionantes, soluções promotoras, sais para regulação da pressão osmótica e/ou tampões. Além disso, as composições podem também conter outras substâncias terapêuticamente valiosas. As referidas composições são preparadas de acordo com a agitação convencional, métodos de granulação ou revestimento, respectivamente e contêm cerca de 0,1 a 75%, preferivelmente cerca de 1 a 50%, do ingrediente activo.

Formulações apropriadas para aplicação transdermal incluem uma quantidade efectiva de um composto do invento com suporte. Suportes vantajosos incluem solventes absorvíveis farmacologicamente aceitáveis para ajudar à passagem através da pele do hospedeiro. Caracteristicamente, os meios transdermais estão na forma de uma ligação compreendendo um membro de apoio, um reservatório contendo o composto, opcionalmente com suportes, opcionalmente uma barreira controladora da velocidade para aplicar o composto à pele do hospedeiro a um ritmo controlado e pré-determinado durante um periodo de tempo prolongado, e meios para segurar o instrumento à pele.

O presente invento também diz respeito ao uso de compostos do invento tendo propriedades agonistas adenosina-2 e composições farmacêuticas compreendendo tais compostos para o tratamento em mamíferos de distúrbios responsáveis por condições cardiovasculares parti-



cularmente a actividade agonista adenosina-2 selectiva (e.g. hipertensão e trombose).

O presente invento diz ainda respeito ao uso de 2-(2-feniletilamino)-adenosina, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável (para o fabrico de uma preparação farmacêutica) para o tratamento de desordens responsáveis pela actividade agonista adenosina-2 selectiva, e.g. hipertensão ou aterosclerose, bem como a um método para aumentar selectivamente a actividade agonista adenosina-2 em mamíferos e ao método de tratamento de desordens cardiovasculares em mamíferos usando uma quantidade efectiva do referido composto.

Um aspecto diz respeito vantajosamente a um método para aumentar selectivamente a actividade agonista adenosina-2 em mamíferos, e.g. sensível à actividade agonista adenosina-2, por exemplo hipertensão ou trombose, usando uma quantidade efectiva de um composto do invento, preferivelmente na forma das composições farmacêuticas acima citadas.

A dosagem do composto activo administrado é dependente da espécie de animal de sangue quente (mamífero), do peso do corpo, idade e condição individual, e da forma de administração.

Uma dosagem unitária para um mamífero de cerca de 50 a 70 kg pode conter entre cerca de 5 a 100 mg do ingrediente activo.

Os exemplos seguintes pretendem ilustrar o invento e não devem ser entendidos como sendo suas limitações. As temperaturas são dadas em graus Centígrados. Se não for observado de outro modo, todas as evaporações são efectuadas sob pressão reduzida, preferivelmente

entre cerca de 15 e 100 mm Hg (20 a 133 mbar). A estrutura dos produtos finais, intermediários e materiais de partida é confirmada por métodos analíticos, e.g. microanálise e espectroscópico característicos (e.g. MS, IR, NMR). A numeração das posições do sistema em anel adenina ou purina é como convencionalmente usado na arte (e.g. Merck Index 10ª Edição). Usamos as abreviaturas seguintes:

DMSO = dimetilsulfóxido; éter  $\hat{=}$  éter dietílico; THF  $\hat{=}$  tetrahydrofurano; hexano  $\hat{=}$  n-hexano; DMF  $\hat{=}$  dimetilformamida.

EXEMPLO 1: a)

Uma mistura de 1,65 g de 2-cloroadenosina e 3,7 g de p-(2-terc-butoxicarboniletil)-2-fenetilamina é aquecida a 130° durante 3 h. A mistura reagente é diluída com acetato de etil e lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO<sub>3</sub>). Após secagem sobre sulfato de magnésio o solvente é removido em vácuo e o resíduo é cromatografado sobre sílica gel com 10:1 cloreto de metileno/metanol saturado com amônia como eluente. O produto resultante é digerido com éter para obtermos 2-p-(2-terc-butoxicarboniletil)-2-fenetilamino7-adenosina fundindo a 133-137°.

O material de partida é preparado como se segue:

Uma mistura de 5 g de p-bromo-fenilacetoneitrilo, 4,6 ml de terc-acrilato de butil, 57 mg de diacetato de paládio, 310 mg de tri-*o*-tolilfosfina e 12 ml de trietilamina é refluxada durante 5 h. A mistura reagente é diluída com acetato de etil e lavada com HCl a 10% e solução saturada de bicarbonato de sódio. Após secagem sobre sulfato de magnésio o solvente é removido em vácuo. Este material é dissolvido em etanol e hidrogenado sobre 1,1 g de catalizador 10% de paládio sobre carbono durante 3 dias a 3 atmosferas (3,04 bar) de pressão de hidrogênio. Após filtração o solvente é removido em vácuo e o resíduo é cromatografado sobre sílica gel com éter/hexano (1:1) como eluente para obtermos p-(2-terc-butoxicarboniletil)-fenilacetoneitrilo; 2,8 g deste produto são dissolvidas em 90 ml de THF e 50 ml de metanol e a esta juntamos 6,2 g de cloreto de cobalto em 90 ml de água seguidas por 2,1 g de borohidreto de sódio em pequenas porções. Após filtração e

remoção do solvente, o residuo é cromatografado sobre sílica gel com 7,5% de metanol saturado com amônia em cloreto de metileno como eluente para obtermos p-(2-terc-butoxicarboniletíl)-2-fenetilamina como um óleo.

b) 2- $\bar{p}$ -(terc-butoxicarbonilmetoxi)-2-fenetilamino $\bar{7}$ -adenosina é analogamente preparado a partir de p-(terc-butoxicarbonilmetoxi)-2-fenetilamina.

O material de partida é preparado como se segue:

uma mistura de 3 g de p-hidroxifenilacetoneitrilo, 3,6 ml de terc-bromoacetato de butil, 6,5 g de carbonato de potássio em 45 ml de DMF é agitada à temperatura ambiente durante 16 h. Após diluição com água o produto é extraído com éter. A camada etérea é lavada com hidróxido de sódio 1N, seca sobre sulfato de magnésio e o solvente removido em vácuo para obtermos p-(terc-butoxicarbonilmetoxi)-fenilacetoneitrilo o qual é reduzido a p-(terc-butoxicarbonilmetoxi)-2-fenetilamina com borohidreto/cloreto de cobalto como descrito para o material de partida em a).

c) 2- $\bar{p}$ -terc-butoxicarbonilmetil)-2-fenetilamino $\bar{7}$ -adenosina fundindo a 143-146° é analogamente preparado a partir de p-(terc-butoxicarbonilmetil)-2-fenetilamina.

O material de partida é preparado como se segue:

Uma mistura de 20 g de ácido

p-bromofenilacético, 30 ml de éter, 1 ml de ácido sulfúrico e 35 ml de isobutileno é agitada numa garrafa selada durante 24 h. A mistura reagente é diluída com éter e lavada com solução de hidróxido de sódio.

Após secagem sobre sulfato de magnésio o éter é removido em vácuo para obtermos o éster terc-butil como um óleo. Uma mistura de 9,6 g deste material é refluxada com uma mistura de 6,1 g de N-vinilftalimida, 160 mg de acetato de paládio, 800 mg de tri-*o*-tolilfosfina, 10 ml de acetonitrilo e 8 ml de diisopropiletilamina durante 24 h. A mistura reagente é diluída com água, o precipitado resultante é recolhido e recristalizado a partir de metanol/cloreto de metileno. O sólido resultante é hidrogenado a 4 atmosferas (4,05 bar) de pressão sobre 2 g de catalizador 10% de paládio sobre carbono em 100 ml de etanol e 100 ml de THF durante 16 h à temperatura ambiente. Após remoção do solvente em vácuo o resíduo é aquecido a refluxo com 10 ml de hidrato de hidrazina e 20 ml de etanol durante 2 h. A mistura reagente é diluída com éter e lavada solução de hidróxido de potássio a 5%. A solução de éter é seca sobre sulfato de magnésio e o solvente é removido em vácuo. O resíduo é cromatografado sobre sílica gel, com 5% de amônia saturada com metanol em cloreto de metileno como eluente, para obtermos p-(terc-butoxicarbonilmetil)-2-fenetilamina como um óleo.

d) 2- $\bar{p}$ -(dimetilaminocarbonilmetil)-2-fenetilamino $\bar{7}$ -adenosina, fundindo a 118-121°, é análogamente preparado a partir de p-(dimetilaminocarbonilmetil)-2-fenetilamina.

O material de partida é preparado como se segue:

Uma mistura de 6 g de ácido p-bromofenilacético em 100 ml de cloreto de metileno e 5 ml de cloreto de oxalil é agitada à temperatura ambiente durante 16 h. Após remoção do solvente em vácuo o resíduo é dissolvido em cloreto de metileno e tratado com excesso de dimetilamina à temperatura ambiente. Após 1 h a mistura reagente é lavada com água, a camada orgânica é seca sobre sulfato de magnésio e o solvente é removido em vácuo para obtermos p-bromo-N,N-dimetil-fenilacetamida como um óleo, o qual é convertido no p-(dimetilaminocarbonilmetil)-2-fenetilamina como descrito para o material de partida em c).

EXEMPLO 2: a)

Uma mistura de 1,3 g de 2- $\bar{p}$ -(2-terc-butoxicarboniletíl)-2-fenetilamino $\bar{7}$ -adenosina 12 ml de hidróxido de sódio a 10%, 10 ml de metanol e 5 ml de THF é aquecida a 50° durante 2 h. A acidificação com ácido clorídrico 6N origina um sólido o qual é recolhido e lavado com um pequeno volume de água para obtermos cloreto de 2- $\bar{p}$ -(2-carboxietíl)-2-fenetilamino $\bar{7}$ adenosina fundindo a 170-174°.

b) Cloreto de 2- $\bar{p}$ -(carboximetoxi)-2-fenetilamino $\bar{7}$ -adenosina, fundindo a 163-167°, é análogamente preparado a partir de 2- $\bar{p}$ -(terc-butoxicarbonilmetoxi)-2-fenetilamino $\bar{7}$ -adenosina.

EXEMPLO 3: a)

Uma mistura de 1,0 g de 2-cloroadenosina, 1,2 g de 2-indanilamina, e 1,6 ml de diisopropiletilamina e 1,0 ml de álcool isoamilico é refluxada durante 16 horas. A mistura reagente é diluída com acetato de etil e lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio. Após secagem sobre sulfato de magnésio o solvente é removido em vácuo e o resíduo é cromatografado sobre sílica gel com 10:1 cloreto de metileno/metanol saturado com amônia como eleute. O produto resultante é recristalizado a partir de metanol para obtermos 2-(2-indanilamino)-adenosina fundindo a 129-132°.

Análogamente preparados são:

- b) 2-(2,3-dihidro-6-fluoro-2H- $\beta$ -1,7-benzotiopiran-3-ilamino)-adenosina fundindo a 125-130°;
- c) 2-(3,4-dihidro-6-bromo-2H- $\beta$ -1,7-benzotiopiran-3-ilamino)-adenosina fundindo a 150-154°;
- d) 2-(3,4-dihidro-8-metoxi-2H- $\beta$ -1,7-benzotiopiran-3-ilamino)-adenosina fundindo a 146-150°;
- e) 2-(3,4-dihidro-6-metoxi-2H- $\beta$ -1,7-benzotiopiran-3-ilamino)-adenosina fundindo a 132-135°;
- f) 2-(3,4-dihidro-5-metoxi-2H- $\beta$ -1,7-benzotiopiran-3-ilamino)-adenosina fundindo a 150-153°;



Os materiais de partida 3,4-dihidro-2H-[1,7]-benzotiopiran-3-amina são preparados como ilustrado para o material de partida para o composto do Exemplo 32 acima:

A uma mistura arrefecida de 30,6 g de m-metoxibenzenetiol e 54,4 g de hidróxido de potássio a 45% em 100 ml de DMSO, juntamos 36,0 g de ácido alfa-(bromometil)-acrílico em 25 ml de DMSO a um ritmo de modo a mantermos a temperatura da reacção a 50-55°. Após 1 h a mistura reagente é diluída com água e lavada com éter. Após acidificação, o produto é extraído com éter, a camada orgânica é seca sobre sulfato de magnésio e o solvente é removido em vácuo para obtermos ácido alfa-(3-metoxibenzenetiometil)-acrílico. Este material é dissolvido em 570 ml de o-diclorobenzeno e 7,2 g de trietilamina e aquecido a 200° durante 5 h. Após arrefecimento, os produtos são extraídos com solução de bicarbonato de sódio, a camada aquosa é acidificada e os produtos extraídos com éter. Após secagem sobre sulfato de magnésio, o solvente é removido em vácuo para obtermos uma mistura de ácido 3,4-dihidro-5-metoxi-2H-[1,7]-benzotiopiran-3-carboxílico e ácido 3,4-dihidro-7-metoxi-2H-[1,7]-benzotiopiran-3-carboxílico.

Esta mistura de ácidos é dissolvida em 500 ml de álcool terc-butilico e tratada com 17 g de trietilamina e 36 ml de difenilfosforil azida. Após 5 h de refluxo, o solvente é removido em vácuo e o residuo é dissolvido em éter e lavado com hidróxido de sódio 1N e ácido clorídrico 1N. Após secagem sobre sulfato de magnésio, o solvente é removido em vácuo e o residuo é cromatografado sobre sílica gel (1 kg) com éter/hexano (1:4) como eluente para obtermos em sucessão N-terc-butoxicarbonil-3,4-dihidro-5-metoxi-2H-[1,7]-benzotiopiran-3-amina e N-terc-butoxicarbonil-3,4-dihidro-7-metoxi-2H-

-[1\_7]-benzotiopiran-3-amina.

Uma solução de 10 g de N-terc-butoxicarbonil-3,4-dihidro-5-metoxi-2H-[1\_7]-benzotiopiran-3-amina em 30 ml de ácido trifluoroacético é mantida à temperatura ambiente durante 1 h. O solvente é removido em vácuo, o residuo é tratado com NaOH 1N e o produto é extraído com éter. Após secagem sobre sulfato de magnésio, o solvente é removido em vácuo para obtermos 3,4-dihidro-5-metoxi-2H-[1\_7]-benzotiopiran-3-amina como um óleo.

g) 2-[3,4-dihidro-2H-[1\_7]-benzopiran-3-il-amino]-adenosina;

h) 2-[1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamino]-adenosina

#### EXEMPLO 4

Preparamos os compostos seguintes de acordo com os processos descritos nos exemplos anteriores:

a) 2-(p-carboximetil-2-fenetilamino)-adenosina, fundindo a 150-160°; sal cloreto, mp 132-140°;

b) 2-[(p-dietilaminocarbonil)-2-fenetilamino]-adenosina, fundindo a 105-108°;

c) 2-[p-(dietilaminocarbonilmetil)-2-fenetilamino]-adenosina, fundindo a 89-94°;

d) 2-[p-(2-dimetilaminocarboniletal)-2-fenetilamino]-adeno-



sina, fundindo a 139-143°C;

e) 2-(p-carboximetil-2-fenilpropilamino)-adenosina;

f) 2- $\bar{p}$ -(dietilaminocarbonilmetoxi)-2-fenetilamino $\bar{7}$ -adenosina, IR (KBr): 1640 cm<sup>-1</sup> (c = O);

g) 2-(2-fenilpropilamino)-adenosina, fundindo a 116-119°C;  
 $\bar{\alpha}$ <sub>D</sub><sup>25</sup> = -21,1° (metanol);

h) 2-fenilpropilamina levorotatória, ver J. Med. Chem. 17  
717 (1974);

i) 2-(N-metil-2-fenetilamino)-adenosina, fundindo a 82-  
-94°C; preparado a partir de N-metilfenetilamina;

j) 2- $\bar{N}$ -metil-2-(2-piridil)-etilamino $\bar{7}$ -adenosina;

k) 2- $\bar{N}$ -metil-2-(2-tienil)-etilamino $\bar{7}$ -adenosina;

l) 2- $\bar{N}$ -metil-9-9H-fluorenil-metilamino $\bar{7}$ -adenosina;

m) 2- $\bar{2}$ -(2-piridil)-propilamino $\bar{7}$ -adenosina;

n) 2- $\bar{2}$ -(2-piridil)-etilamino $\bar{7}$ -adenosina, fundindo a 177-  
-180°C;  $\bar{\alpha}$ <sub>D</sub><sup>25</sup> = -29,7° (dimetilsulfóxido);

o) 2- $\bar{2}$ -(3-indolil)-etilamino $\bar{7}$ -adenosina; fundindo a 125-  
-141°C,  $\bar{\alpha}$ <sub>D</sub><sup>25</sup> = + 24,8° (metanol);

p) 2- $\bar{9}$ -(9-9H-fluorenil)-etilamino $\bar{7}$ -adenosina;

q) 2-(2-ciclohexiletilamina)-adenosina, fundindo a 142-  
-145°C;



- r) cloreto de 2- $\alpha$ -(S)-N-metil-2-fenilpropilamino-7-adenosina  
 $[\alpha]_D^{25} = -56,6^\circ$  (metanol);
- s) cloreto de 2- $\alpha$ -(S)-N-etil-2-fenilpropilamino-7-adenosina,  
 $[\alpha]_D^{25} = -70,0^\circ$  (metanol);
- t) 2- $\beta$ -(p-terc-butoxicarbonilfenil)-etilamino-7-adenosina  
fundindo a 155-160 $^\circ$ ;
- u) 2-(2-ciclopentiletilamino)adenosina, fundindo a 124-  
-131 $^\circ$ ;
- v) 2- $\beta$ -{N-metil-2- $\beta$ -(2-terc-butoxicarboniletíl)-fenil-7-  
-etilamino}adenosina, fundindo a 76-78 $^\circ$ ;
- w) 2- $\beta$ -(p-carboxifenil)-etilamino-7-adenosina, dicloreto  
fundindo a 165-170 $^\circ$ ;
- x) 2- $\beta$ -(1-carboximetil-3-indolil)-etilamino-7-adenosina;
- y) 2- $\beta$ -(1-terc-butoxicarbonilmetil-3-indolil)-etilamino-7-  
adenosina, fundindo a 105-120 $^\circ$ .

EXEMPLO 5

A condensação de 2-(4-bromo-2-tienil)etilamina com 2-cloro adenosina essencialmente de acordo com o processo dos exemplos anteriores originou 2-[2-(4-bromo-2-tienil)-etilamino]7-adenosina, fundindo a 136-144°.

O material de partida 2-(4-bromo-2-tienil)-etilamina é preparado da seguinte maneira:

Uma mistura de 4-bromotiofeno-2-carboxaldeido (95,5 g), nitrometano (32 g) e metanol (600 ml) arrefecida num banho de gelo a 0-5° é gradualmente tratada com hidróxido de sódio 10N (55 ml), É a seguir agitada 5 min., a 0-5°, aquecida à temperatura ambiente durante 30 min., e adicionada gradualmente a ácido clorídrico 6N arrefecido por gelo (120 ml). O produto precipitado, 4-bromo-2-(β-nitroviril)-tiofeno é lavado vigorosamente com água e seco em vácuo num forno a 50° durante 18 h para obtermos 4-bromo-2-(β-nitroviril)-tiofeno puro, fundindo a 107-110°. O composto nitro (35,1 g) em éter seco (1500 ml) é lentamente adicionado a uma suspensão arrefecida de hidreto de alumínio e lítio (12,5 g) em éter (150 ml) e a agitação continuou à temperatura ambiente. A mistura é tratada com água (12,5 ml), seguida por solução de hidróxido de sódio a 15% (12,5 ml) e de novo água (37,5 ml) sob arrefecimento por gelo, agitamos 30 min., e filtramos; a camada etérea é a seguir tratada com ácido clorídrico 3N. A solução aquosa é a seguir tornada básica com hidróxido de sódio 10N e gelo, e a amina é extraída com éter. A solução etérea seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) é concentrada à secura a pressão reduzida para obtermos a 2-(4-bromo-2-tienil)etilamina.

EXEMPLO 6

Uma mistura de 2-cloroadenosina (300 mg) e  $\beta$ -hidroxifenetilamina (700 mg) é aquecida sob azoto num banho de óleo a  $130^{\circ}$  durante 2,5 h. É arrefecido e separado entre acetato de etil e 5% de solução de bicarbonato de sódio. A camada orgânica é lavada com água salgada, seca sobre sulfato de sódio e concentramos à secura. O sólido resultante é digerido com cloreto de metileno durante 15 min., e recolhido para obtermos 2-(2-hidroxi-2-fenetilamino)-adenosina, fundindo, a  $114-125^{\circ}$ , como uma mistura de diastereoisómeros.

EXEMPLO 7:

a) Uma mistura de 2-cloro-adenosina (0,3 g), cloreto de p-benziloxi- $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metil-2-fenetilamina (0,88 g), diisopropiletilamina (1,3 g) e álcool isoamilico (5 ml) é aquecido sob azoto a refluxo durante 7<sup>4</sup> h. É concentrado à secura a pressão reduzida e cromatografado por expansão através de sílica gel com 9:1 cloreto de metileno:metanol saturado com amónia como eluente. Recolhemos o produto principal, digerimos com éter e secamos a pressão reduzida para obtermos 2-(p-benziloxi-2-hidroxi-2-metil-2-fenetilamino)-adenosina, fundindo a  $113-122^{\circ}$ .

b) Preparado análogamente é 2-(2-hidroxi-2-metil-2-fenetil-amino)-adenosina,  $[\alpha]_D = -20,1^\circ$  (metanol), como uma mistura de diastereómeros, m.p. 120-138°C.

#### EXEMPLO 8

a) Uma mistura de 2-cloroadenosina (3 g) e 2-(4- $\beta$ -terc-butoxicarbonilvinil-2-tienil)-etilamina (11,4 g) é aquecida sob azoto a 140°C durante 6 h. Arrefeceu-se, o residuo é dissolvido em acetato de etil, a solução é lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio, secamos sobre sulfato de sódio e concentramos à secura a pressão reduzida. O residuo é cromatografado sobre sílica gel com 19:1 cloreto de metileno: metanol saturado com amônia como eluente seguido por uma mistura 5:1 dos mesmos solventes. As frações contendo o produto desejado juntam-se e concentram-se à secura. O residuo é digerido com éter para obtermos 2- $[\alpha]$ -2-(4-B-terc-butoxicarbonilvinil-2-tienil)-etilamino-adenosina,  $[\alpha]_D = -18,7^\circ$  (metanol).

O material de partida é preparado a partir de 2-(4-bromo-2-tienil)-etilamina (ver Exemplo 5) na maneira seguinte:

Uma mistura de 2-(4-bromo-2-tienil)-etilamina (37 g) e anidrido ftálico (26,7 g) em ácido acético glacial (500 ml) é aquecida a refluxo durante 15 h. Concentrou-se a pressão reduzida, o residuo é digerido com etanol e recolhido. O sólido é recristalizado a partir de etanol para obtermos N- $[\alpha]$ -2-(4-bromo-2-tienil)-etil-ftalimida, m.p. 115°C-117°C.

Uma mistura de ftalimida anterior (28,2 g), terc-acrilato de butil (14,2 g), acetato de paládio (0,19 g), tri-*o*-tolilfosfina (1,02 g) e trietilamina (56 g) é agitada sob azoto em banho de óleo à temperatura de 140° durante 18 h. A mistura é deitada em ácido clorídrico diluído frio e extraída com acetato de etil. O extracto é lavado com cloreto de sódio saturado, secamos sobre sulfato de sódio, descoramos com carvão e concentramos para obtermos N-2-(4-B-terc-butoxicarbonilvinil-2-tienil)-etil7-ftalimida.

Uma mistura de ftalimida anterior (29,8 g), hidrato de hidrazina (7,6 ml) e etanol (500 ml) é aquecida a refluxo durante 6 h. A mistura é concentrada à secura a pressão reduzida, tratada com hidróxido de potássio aquoso a 10% e extraída com éter. A camada etérea é lavada com água salgada, seca sobre sulfato de sódio, descorada com carvão e concentrada à secura. O óleo resultante é cromatografado através de sílica gel com 19:1 cloreto de metileno: metanol saturado com amónia como eluente. A combinação das fracções desejadas origina 2-(4-B-terc-butoxicarbonilvinil-2-tienil)-etilamina como um óleo amarelo pálido.

b) 2-2-(4-B-terc-butoxicarboniletíl-2-tienil)-etilamino7-adenosina fundindo a 120-124° e preparado análogamente a partir de 2-(4-B-terc-butoxicarboniletíl-2-tienil)-etilamina.

O material de partida é preparado como se segue:

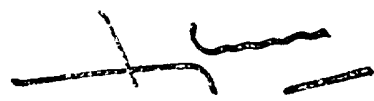
Uma mistura de N-2-(4-B-terc-butoxicarbonilvinil-2-tienil)-etil7-ftalimida (10 g) e etanol (200 ml) com 10% de paládio sobre carbono (5 g) é

hidrogenada a 3 atmosferas (3,04 bar) de pressão e a 25° durante 12 h. A mistura é filtrada e concentrada à secura, a pressão reduzida para obtermos um óleo amarelo pálido. O óleo combina-se com etanol (100 ml) e hidrato de hidrazina (2,0 ml) e a mistura é aquecida sob refluxo durante 6 h. É concentrado à secura a pressão reduzida, tratamos com hidróxido de potássio aquoso a 10% e extraímos com éter. O extracto etéreo é seco sobre sulfato de sódio e concentrado à secura para obtermos 2-(4- $\beta$ -terc-butoxicarboniletíl-2-tienil)-etilamina como um óleo.

EXEMPLO 9

a) O produto do Exemplo 8 a) (0,41 g) é agitado a 65° em ácido clorídrico 1N (5 ml) durante 1 h. A mistura é arrefecida e o sólido recolhido, lavado com água, a seguir com éter, digerido com isopropanol e seco para obtermos cloreto de 2-[2-(4-B-carboxivinil-2-tienil)-etilamino]-7-adenosina fundindo a 197-204°.

b) Análogamente preparado a partir do produto do Exemplo 8b é 2-{2-[4-(2-carboxietil)-2-tienil]-etilamino}-7-adenosina, fundindo a 199-204°.



EXEMPLO 10

Uma de 2-cloroadenosina (15,05 g) e 2-ciclohexiletilamina (31,75 g) é agitada sob azoto a 140° durante 6 h. A mistura reagente é arrefecida à temperatura ambiente, diluída com etanol (500 ml), junta-se óxido de propileno (50 ml) e a mistura é agitada à temperatura ambiente durante 3 h. O sólido é recolhido por filtração em vácuo, lavado com etanol, a seguir com éter, e seco a 80°/ 0,1 mm Hg ( $\hat{=}$  0,13 mbar) durante 16 h. O sólido branco obtido é recristalizado a partir de etanol para obtermos 2-(2-ciclohexiletilamino)-adenosina, o composto do exemplo 4 q, m.p. 142-145°,  $[\alpha]_D^{25} = -30,5^\circ$  (c = 1, DMSO).

EXEMPLO 11

Uma mistura de 2-cloroadenosina (0,3 g) e 2-(2-aminoetil)-5-bromotiofeno (2,1 g) é agitada sob azoto a 140° durante 18 h. É concentrada num pequeno volume sob vácuo elevado (0,1 mm Hg  $\hat{=}$  0,13 mbar) a 50°, e o residuo é purificado por cromatografia de expansão através de uma coluna de sílica gel (25 x 200 mm) eluindo com cloreto de metileno/metanol saturado com amónia (9:1). As fracções contendo o produto principal combinam-se e concentram-se à secura à pressão reduzida. O residuo é recristalizado a partir de metanol-éter e a seguir a partir de acetonitrilo com carvão para obtermos 2- $\bar{2}$ -(5-bromo-2-tienil)-etilamino $\bar{7}$ -adenosina, p.f. 145-152° (decomposição).

O material de partida é preparado como se segue:

Suspendemos borohidreto de sódio (18,1 g) em THF seca (500 ml), arrefecemos num banho gelado e tratamos lentamente com eterato trifluoreto de boro. Após a adição, a mistura é agitada à temperatura ambiente durante 45 minutos e a seguir a solução de 5-bromo-2-(B-hítrovínil)-tiofeno (23,4 g) em THF (250 ml) é gradualmente adicionada. A mistura é a seguir agitada sob refluxo sob azoto durante 2 h, arrefecida à temperatura ambiente e cuidadosamente tratada com água (250 ml) seguida por ácido clorídrico 6N (250 ml). A mistura é aquecida sob refluxo durante 2 h, arrefecida e extraída com éter (3 x 250 ml). A camada aquosa é a seguir tornada básica com solução aquosa fria de hidróxido de sódio e extraída com éter (2 x 250 ml). O extracto básico etéreo é lavado com água salgada, seco sobre sulfato de sódio, corado com carvão e evaporado à secura a pressão reduzida para obtermos 2-(2-aminoetil)-5-bromotiofeno como um óleo; sal cloreto, cristalizado a partir de 2-propanol/éter, m.p. 215-220° (decomposição).

#### EXEMPLO 12

Uma mistura de 2-cloroadenosina (0,2 g), diisopropiletilamina (0,18 ml), 2-(1-adamantil)-etilamina (0,18 ml) e alcool isoacrílico (5 ml) é agitada sob azoto 18 h a 140°. Arrefece-se, dilui-se com éter (25 ml), e agita-se 1 h. O sólido é recolhido, digerido com água, filtrado e seco com ar. O material é recristalizado a partir de DMF/éter para obtermos 2- $\bar{2}$ -(1-adamantil)-etilamino $\bar{7}$ adenosina, m.p. 145-147°.

EXEMPLO 13

a) Uma mistura de 2-cloroadenosina (0,30 g) e 2-(1-ciclohexenil)-etilamina (0,63 g) é agitada sob azoto durante 6 h a 140°. A solução é concentrada à secura a pressão reduzida o residuo é dissolvido em etanol, tratado com óxido de propileno (2 ml) e agitado à temperatura ambiente durante 16 h.

A mistura é concentrada à secura a pressão reduzida e cromatografada por expansão através de uma coluna de silica gel com 25 x 150 mm, usando cloreto de metileno e metanol saturado com amónia (9:1) como eluente. As fracções contendo o produto desejado combinam-se e concentram-se à secura a pressão reduzida, o residuo é redissolvido em etanol quente, a solução é descorada com carvão e a seguir concentrada à secura. O sólido residual é digerido com etanol (2 ml) e recolhido para obtermos 2-2-(1-ciclohexenil)-etilamino7-adenosina, m.p. 135-138°.

b) Preparamos análogamente 2-2-(S-6,6-dimetilbicyclo3.1.1hept-2-en-2-il)-etilamino7-adenosina, m.p. 140-142°; por condensação de 2-cloroadenosina com 2-2-(S)-6,6-dimetilbicyclo3.1.1hept-2-en-2-il)-etilamina. A amina pode ser preparada convertendo primeiro o alcool no derivado tosil o qual é a seguir tratado com hexametenetetramina e a seguir hidrolisado no cloreto de amina com ácido cloridrico concentrado.

EXEMPLO 14

Uma mistura de 2-cloroade-  
nosina (0,30 g) e 4-(2-aminoetil)-stilbene (1,11 g) é agi-  
tada a 140° sob azoto durante 6 h. É arrefecida, diluida  
com etanol (25 ml), tratada com óxido de propileno (5 ml)  
e agitada 1 h à temperatura ambiente. Filtra-se para a li-  
bertar do material de partida e o filtrado é concentrado  
a pressão reduzida e purificado por cromatografia de ex-  
pansão através de uma coluna de silica gel com 25x200 mm  
com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e metanol saturado com amónia (9:1) como eluente.  
Juntamos as fracções contendo o material desejado e evapo-  
ramos a pressão reduzida e o sólido residual é recristali-  
zado a partir de acetonitrilo com tratamento por carvão.  
O produto 2- $\beta$ -(4-stilbenil)-etilamino)-adenosina,  $\alpha$ -D<sup>25</sup>  
= -28,6° em DMSO, tem m.p. 165-169°.

A amina de partida é pre-  
parada da maneira seguinte:

Uma mistura de 4-bromofe-  
netilamina (30 g), anidrido ftálico (22,2 g) e ácido acé-  
tico glacial (300 ml) é aquecida sob refluxo durante 18 h.  
A mistura é concentrada à secura a pressão reduzida, o re-  
siduo é digerido e agitado durante 0,5 h com etanol (150  
ml); O sólido é recolhido, lavado com etanol e seco sob vá-  
cuo para obtermos 4-bromofenetilftalimida.

Uma mistura de 4-bromofe-  
netilftalimida (23,1 g), estireno (9,5 g), acetato de palá-  
dio (0,16 g), tri-*o*-tolil-fosfina (0,85 g) e trietilamina  
(46,5 g) é agitada a refluxo sob azoto durante 18 h. É arre-  
fecida, tratada com ácido clorídrico diluido arrefecido por  
gelo e extraida com acetato de etil (3x500 ml). O extracto  
de acetato de etil é lavado com água, a seguir água salgada



seco sobre sulfato de sódio e concentrado à secura a pressão reduzida. A recristalização a partir de 2-metoxietanol originou N-2-(4-stilbenil)etil7-ftalimida, m.p. 212-215°.

A ftalimida (5,65 g) combina-se com etanol (100 ml) e hidrato de hidrazina (1,6 g) e a mistura é aquecida 18 h sob refluxo. A mistura é concentrada à secura a pressão reduzida, tratada com hidróxido de potássio aquoso arrefecido por gelo e extraída com acetato de etil. O extracto de acetato de etil é lavado com água, a seguir água salgada, seco sobre sulfato de sódio e concentrado à secura a pressão reduzida para obtermos 4-(2-aminoetil)-stilbeno, m.p. 141-156°.

#### EXEMPLO 15

Por reacção de 2-cloroadenosina com 2-4-(2-feniletil)-fenil7-etilamina na maneira descrita e.g. no Exemplo 14, obtemos 2-4-(2-feniletil)-fenil7-etilamino } -adenosina,  $\alpha_D^{25} = -25,6^\circ$  em DMSO, m.p. 148-150°.

A amina de partida é preparada da maneira seguinte:

Uma mistura de 4-(2-aminoetil)-stilbene (2,23 g) 10% de paládio sobre carvão (0,25 g), etanol (200 ml) e ácido clorídrico 1N (20 ml) é hidrogenada a 3 atmosferas (3,04 bar) de pressão, durante 3 h. A mistura é filtrada, o material sólido é agitado com excesso aquoso/hidróxido de sódio etanólico e a suspensão refiltrada. O sólido filtrado é extraído várias vezes com acetato de etil e os extractos orgânicos são lavados com água, a

seguir água salgada e secos sobre sulfato de sódio. A evaporação do solvente origina 2-4-(2-feniletíl)-fenil7-etilamina.

#### EXEMPLO 16

A reacção de 2-cloroadenosina com p-(2-ciclohexilvinil)-2-feniletilamina na maneira descrita e.g. no Exemplo 14 origina 2-h2-p-(2-ciclohexilvinil)-fenil7-etilamino }-adenosina [alfa 7<sub>D</sub><sup>25</sup>] = -26,4° em DMSO, m.p. 161-164°.

A amina de partida é preparada a partir de p-bromofenetil-ftalimida e vinilciclohexano (em vez de estireno) pela sequências de reacções descrita para a amina de partida no Exemplo 14, através de N-p-(2-ciclohexilvinil)-2-fenetil7-ftalimida, m.p. 135-138°.

EXEMPLO 17

A reacção de 2-cloroadenosina com p-(2-ciclohexiletil)-2-fenetilamina como descrito no Exemplo 14, origina 2-(2-(p-2-ciclohexiletilfenil)-etilamino)-7-adenosina,  $\alpha_D^{25} = -25,6^\circ$  em DMSO, m.p. 154-160°.

A amina de partida é preparada da maneira seguinte:

Uma mistura do intermediário do Exemplo 16, N-(p-(2-ciclohexilvinil)-2-fenetil)-ftalimida (9,0 g) e 10% de paládio sobre carvão (0,9 g) em acetato de etil (700 ml) é agitada com hidrogénio a uma pressão de 3 atmosferas (3,04 bar) durante 7 h. A mistura é filtrada e o filtrado concentrado à secua a pressão reduzida para obtermos N-(p-(2-ciclohexiletil)-2-fenetil)-ftalimida, m.p. 135-138° após recristalização a partir de etanol. A ftalimida (5,75 g) é adicionada à mistura de hidrato de hidrazina (1,6 g) em metanol (100 ml) e aquecemos sob refluxo durante 18 h. A mistura é concentrada à secua a pressão reduzida, tornada básica com hidróxido de potássio aquoso concentrado frio e extraído com acetato de etil. O extracto orgânico é lavado com água, a seguir água salgada, seco sobre sulfato de sódio e concentrado à secua a pressão reduzida para obtermos a amina desejada como um óleo o qual solidifica gradualmente por repouso.

EXEMPLO 18

A reacção de 2-cloroadenosina com terc-butil-3-4-(2-aminoetil)-ciclohexil7-propionato de acordo com o processo descrito no Exemplo 14, origina 2- { 2-4-(2-terc-butoxicarboniletil)-ciclohexil7etil-amino } -adenosina, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> -22,3° em metanol, m.p. 118-122°.

A amina de partida é preparada da maneira seguinte:

O sal cloreto de p-(2-terc-butoxicarboniletil)-2-fenetilamina, o intermediário do Exemplo 1a, (4,7 g) é hidrogenado em ácido acético glacial (200 ml) com óxido de platina (0,5 g) a 3 atmosferas (3,04 bar) de pressão durante 14 h. O catalisador é filtrado e o filtrado concentrado à secura a pressão reduzida. O resíduo é tornado básico com solução de hidróxido de sódio arrefecida por gelo e extraído várias vezes com éter. O extracto etereo é lavado com água salgada, seco sobre sulfato de sódio e concentrado à secura a pressão reduzida. O sólido residual prova-se por <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C N.M.R. ser uma mistura de cis e trans-terc-butyl 3-4-(2-aminoetil)-ciclohexil7-propionato.

EXEMPLO 19

O ester do Exemplo 18 (0,31 g) é agitado em ácido trifluoroacético à temperatura ambiente durante 1 hora, a mistura é concentrada à secura a pressão reduzida, o residuo é digerido com éter seco (20 ml) e a suspensão é agitada durante a noite. O sólido é recolhido e seco sob vácuo para obtermos trifluoroacetato de 2- $\left\{ 2-\left[ 4-(2\text{-carboxietil})\text{-ciclohexil} \right] 7\text{-etilamino} \right\}$ -adenosina,  $\left[ \alpha \right]_D^{25} = -11,5^\circ$  em DMSO, m.p. 105-125°.

EXEMPLO 20

Uma mistura de 2-cloroadenosina (0,3 g) e 2-(1,4-dioxaspiro  $\left[ 4,5 \right]$  dec-8-il-etilamina (1,0 g) é aquecida sob azoto a 140° durante 6 h. É evaporada à secura a pressão reduzida, o residuo é dissolvido em etanol, a solução é tratada com óxido de propileno (2 ml) e agitada 4 h. O precipitado é recolhido, lavado com etanol, e seco em vácuo para obtermos 2- $\left[ 2-(1,4\text{-dioxaspiro} \left[ 4,5 \right] \text{-dec-8-il})\text{-etilamino} \right]$ -adenosina,  $\left[ \alpha \right]_D^{25} = -27,3^\circ$  (metanol) m.p. 133-137°.

A amina de partida é preparada da maneira seguinte:

A uma suspensão de hidreto de sódio (50% em óleo mineral, 1,15 g; lavada numa hexano) em tolueno (50 ml) juntamos uma solução de dietil ciano-metilfosfonato (4,25 g) em tolueno (50 ml), gota a gota sob azoto e a mistura é agitada mais 30 min. Juntamos gota a go-

ta uma solução de 1,4-ciclohexanodiona monoetileno cetal (3,12 g) em tolueno (50 ml) sob azoto à temperatura ambiente. Após 10 min., juntamos água gelada com agitação vigorosa. A camada aquosa é recolhida e extraída várias vezes com éter. O conjunto dos extractos tolueno-éter e lavado com água, a seguir água salgada, seco sobre sulfato de sódio e concentrado à secura a pressão reduzida. O óleo residual é cromatografado através de uma coluna de sílica gel com 25 x 140 mm, usando cloreto de metileno como solvente para obtermos um óleo o qual cristaliza gradualmente, para obtermos 8-cianometileno-1,4-dioxaspiro [4,5]decano.

O nitrilo anterior (2,15 g) é tratado com óxido de platina (0,1 g) em etanol (200 ml) e hidrogenado a 3 atmosferas (3,04 bar) de pressão durante 4 h. A remoção do catalizador e concentração do solvente origina 8-cianometil-1,4-dioxaspiro [4,5]decano na forma de óleo.

Juntamos lentamente o nitrilo (2,0 g) em éter (100 ml) a uma mistura arrefecida por gelo de hidreto de alumínio e lítio (0,6 g) em éter (25 ml) e a mistura é agitada durante 2 h à temperatura do banho de gelo. A mistura resultante é tratada com água (0,6 ml), solução de hidróxido de sódio a 15% (0,6 ml) e água de novo (1,8 ml). A suspensão é filtrada e o filtrado é concentrado à secura a pressão reduzida para obtermos 2-(1,4-dioxaspiro [4,5]dec-8-il)-etilamino como um óleo.

EXEMPLO 21

Uma mistura de 2-cloroadenosina (0,3 g) e 2-(tetrahidropiran-4-il)-etilamina (1,15 g) é agitada sob azoto a 140° durante 6 h. A mistura é concentrada à secura a pressão reduzida, o residuo é dissolvido em etanol, a solução é tratada com óxido de propileno (2 ml) e agitamos durante a noite. Concentramos à secura e cromatografamos através de uma coluna de silica gel com 25 x 180 mm, com cloreto de metileno e metanol saturado com amônia (9:1) como eluente. As fracções contendo o produto desejado juntam-se e concentram-se a pressão reduzida. O residuo é dissolvido em etanol absoluto e tratado com ácido clorídrico etanólico para formar o sal cloreto de 2-[2-(tetrahidropiran-4-il)-etilamino]-7-adenosina;  $[\alpha]_D^{25} = -13,6^\circ$  (DMSO); m.p. 120-130° (decomposição).

A amina de partida é preparada da maneira seguinte:

Uma mistura de tetrahidropiran-4-ona (12 g), cianoacetato de etil (13,6 g), acetato de amônio (1,2 g), ácido acético glacial (2,4 ml) e tolueno (15 ml) é agitada a refluxo durante 16 h. A mistura é diluída com tolueno e a camada orgânica é separada, lavada com água, a seguir água salgada, e a seguir seca sobre sulfato de magnésio. Concentra-se a pressão reduzida até um óleo o qual solidifica. Purifica-se ainda por cromatografia de expressão através de silica gel com cloreto de metileno como eluente. Juntamos as fracções desejadas e concentram-se à secura a pressão reduzida para obtermos 4-(alfa-cetoxicarbonil-cianometileno)-tetrahidropirano.

O ester ciano não saturado acima obtido (13 g) é dissolvido em etanol (700 ml), tratado com óxido de platina (0,65 g) e hidrogenado a 3 atmos-



feras (3,04 bar) de pressão durante 70 min. O catalizador é filtrado e a solução concentrada em vácuo para obtermos etil alfa(tetrahidropiran-4-il)-cianoacetato.

Uma mistura de cianoacetato anterior (12,5 g), cloreto de sódio (1,5 g), água (1,5 ml) e DMSO (75 ml) é aquecida num banho de óleo a 150° durante 8 h. A mistura é concentrada sob vácuo e o residuo diluido com água e extraida com éter. O extracto etéreo é lavado com água, descorada com carvão, secamos sobre sulfato de sódio e concentramos num óleo, 4-cianometil-tetrahidropirano.

Este nitrilo (4,2 g) em éter (200 ml) é adicionado lentamente a uma suspensão de hidreto de alumínio e litio (2,0 g) em éter (100 ml) a 0°. É agitado 18 h à temperatura ambiente, quando tratado com água (2 ml), hidróxido de sódio aquoso a 15% (2 ml) e água de novo (5 ml).

É filtrado e o filtrado extraido com ácido clorídrico 3N. O extracto acidico é lavado com éter, a seguir tornado básico com hidróxido de sódio aquoso frio. A solução alcalina é extraida com éter e os extractos etéreos secos são concentrados à secura a pressão reduzida para obtermos 2-(tetrahidropiran-4-il)-etilamina oleoso, apropriado para a etapa final.

EXEMPLO 22

a) A uma solução de 100 mg de 2- $\bar{p}$ -(2-carboxietil)-2-fenetilamino $\bar{7}$ -adenosina em 10 ml de THF anidro e 3 ml de metanol a 0° juntamos diazometano etereal em excesso e a mistura é agitada durante 10 min. A solução é concentrada à secura a pressão reduzida e o residuo é dissolvido numa mistura de acetato de etil e THF. A solução é lavada duas vezes com solução de bicarbonato de sódio, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada à secura a pressão reduzida. O residuo é digerido com metanol éter para obtermos 2- $\bar{p}$ -(2-metoxicarboniletal)-2-fenetilamino $\bar{7}$ -adenosina, m.p. 106-111°.

b) A uma solução arrefecida por gelo de 150 mg de 2-(p-carboximetil-2-fenetilamino)-adenosina em 20 ml de THF e 10 ml de metanol juntamos excesso de diazometano etereal. Após 15 min., a mistura é filtrada e o filtrado é concentrado à secura a pressão reduzida. O residuo é cromatografado sobre sílica gel com 7,5% de metanol em cloreto de metileno como eluente para obtermos 2-(p-metoxicarbonilmetil-2-fenetilamino)-adenosina, m.p. 114-117°.

EXEMPLO 23

a) A uma solução de 100 mg de cloreto de 2- $\bar{p}$ -(2-carboxi-  
etil)-2-fenetilamino $\bar{7}$ -adenosina em 1 ml de DMF juntamos  
20 mg de hidreto de sódio a 50% em óleo mineral à tempe-  
ratura ambiente. Após 20 min., juntamos 31,5 g de iodeto  
de etil e a mistura é agitada sob azoto durante 20 min.

A mistura reagente é con-  
centrada sob pressão reduzida a vácuo elevado e o residuo  
é dividido entre acetato de etil e solução saturada de bi-  
carbonato de sódio. A camada orgânica é lavada com água  
salgada, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada à  
secura. O residuo é digerido com éter para obtermos 2-  
- $\bar{p}$ -(2-etoxicarboniletal)-2-fenetilamino $\bar{7}$ -adenosina, m.p.  
110-118°.

b) ~~A uma~~ solução de 150 mg de cloreto de 2-(p-carboximetil-  
-2-fenetilamino)-adenosina em 1,5 ml de DMF juntamos 30 mg  
de hidreto de sódio em óleo mineral. A mistura reagente é  
agitada a 50° durante 15 min., arrefecida e tratada com  
0,025 ml de iodeto de etil. Após 15 min., juntamos mais  
0,02 ml de iodeto de etil. A mistura reagente é agitada  
durante 15 min., e concentrada sob pressão reduzida a vá-  
cuo elevado. O residuo é dividido entre acetato de etil e  
solução de bicarbonato de sódio; o extracto de acetato de  
etil é a seguir lavado com água salgada, seco sobre sulfa-  
to de magnésio e evaporado à secura. A cromatografia do  
residuo sobre silica gel com 9:1 cloreto de metileno-meta-  
nol como eluente e digestão do residuo com éter para obter-  
mos 2-(p-etoxicarbonilmetil-2-fenetilamino)-adenosina, m.p.  
88-93°.

EXEMPLO 24

a) Uma mistura de 0,6 g de 2-cloroadenosina e 1,37 g de R-(-)-β-hidroxi-2-fenetilamina, é agitada sob azoto a 140° durante 6 h. O produto é dissolvido em etanol, a solução é tratada com carvão, filtrada e evaporada à secura. O residuo é dividido entre acetato de etil e solução de bicarbonato de sódio, o extracto de acetato de etil é lavado com água salgada, seco sobre sulfato de sódio, tratado com carvão e evaporado à secura. O residuo é digerido com cloreto de metileno e o sólido resultante é recristalizado a partir de acetonitrilo para obtermos 2-(R-2-hidroxi-2-fenetilamino)-adenosina, m.p. 135-139°;  $[\alpha]_D^{25} = -16,7^\circ$  (c = 1,02, DMSO).

O material de partida é preparado como se segue:

R-(-)-mandelato de metil reagiu com hidróxido de amónio concentrado à temperatura ambiente durante dois dias para obtermos R-(-)-mandelamida a qual é reduzida por tratamento com hidreto de alumínio e litio em THF sob refluxo durante 4 h.

Após o processamento usual, o produto é digerido com éter para obtermos R-(-)-β-hidroxi-2-fenetilamina, m.p. 59-61°,  $[\alpha]_D^{25} = -41,8^\circ$  (c = 1,06, etanol).

b) Preparado análogamente é 2-(3-2-hidroxi-2-fenetilamino)7 adenosina, m.p. 143-146°,  $[\alpha]_D^{25} = -47,3^\circ$  (c = 1,29, DMSO); material de partida: S-(+)-3-hidroxi-2-fenetilamina, m.p. 60-62°,  $[\alpha]_D^{25} = +40,1^\circ$  (c = 1,3, etanol).

EXEMPLO 25

Preparados essencialmente de acordo com os processos descritos nos exemplos anteriores são:

- (a) 2-(2-fenilciclopropilamino)-adenosina, m.p. 134 - 145°;
- (b) 2-(3-ciclohexilpropilamino)-adenosina, m.p. 124-127°;
- (c) 2-(6-ciclohexilhexilamino)-adenosina;
- (d) 2- $\beta$ -(2-norbornanil)-etilamino7-adenosina, m.p. 128-130°;
- (e) 2- $\beta$ -(tetrahidrotiopiran-4-il)-etilamino7-adenosina;
- (f) 2-(4-ciclohexilbutilamino)-adenosina, m.p. 188-192°;
- (g) 2-(3-fenilpropilamino)-adenosina, m.p. 106-109°;
- (h) 2-(4-fenilbutilamino)-adenosina, m.p. 112-116°;
- (i) 2- $\beta$ -(4-metoxifenil)-etilamino7-adenosina, m.p. 133-136°;
- (j) 2- $\beta$ -(3,5-dimetoxifenil)-etilamino7-adenosina;



- (k) 2- $\sqrt{2}$ -(3-metoxifenil)-etilamino $\sqrt{7}$ -adenosina;
- (l) 2- $\sqrt{2}$ -(3-metilfenil)-etilamino $\sqrt{7}$ -adenosina;
- (m) 2-(R-2-hidroxi-2-metil-2-fenetilamino)-adenosina;
- (n) 2-(S-2-hidroxi-2-metil-2-fenetilamino)-adenosina;
- (o) 2- $\sqrt{2}$ -(4-benziloxifenil)-2-hidroxietilamino $\sqrt{7}$ -adenosina;
- (p) 2- $\sqrt{2}$ -(4-clorofenil)-2-hidroxietilamino $\sqrt{7}$ -adenosina;
- (q) 2- $\sqrt{2}$ -(4-hidroxifenil)-etilamino $\sqrt{7}$ -adenosina, m.p. 126-131 $^{\circ}$ ;
- (r) 2- $\sqrt{2}$ -(3,5-dimetoxifenil)-2-hidroxietilamino $\sqrt{7}$ -adenosina; m.p. 112-120 $^{\circ}$ ;
- (s) 2- $\sqrt{2}$ -(2-metoxifenil)-2-hidroxietilamino $\sqrt{7}$ -adenosina, m.p. 125-135 $^{\circ}$ ;
- (t) 2- $\sqrt{2}$ -(3-metoxifenil)-2-hidroxietilamino $\sqrt{7}$ -adenosina, m.p. 150-170 $^{\circ}$ ;
- (u) 2- $\sqrt{2}$ -(2-metilfenil)-2-hidroxietilamino $\sqrt{7}$ -adenosina;
- (v) 2- $\sqrt{2}$ -(4-metoxifenil)-2-hidroxietilamino $\sqrt{7}$ -adenosina;
- (w) 2- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxifenil)-2-hidroxietilamino $\sqrt{7}$ -adenosina;
- (x) 2- $\sqrt{2}$ -(4-fluorofenil)-2-hidroxietilamino $\sqrt{7}$ -adenosina;
- (y) 2- $\sqrt{\text{eritro}}$ -2-(4-benziloxifenil)-2-hidroxi-1-metiletetilamino $\sqrt{7}$ -adenosina, m.p. 108-121 $^{\circ}$ ;
- (z) 2- $\sqrt{\text{eritro}}$ -2-(4-hidroxifenil)-2-hidroxi-1-metiletetilamino $\sqrt{7}$ -adenosina, m.p. 165-205 $^{\circ}$ ;

- (aa) 2- $\beta$ -(2-hidroxi-etil)-2-fenetilamino-7-adenosina;
- (ab) 2-(2,2-difeniletilamino)-adenosina, m.p. 124-125°;
- (ac) 2- $\left\{ \begin{array}{l} \text{eritro-2-4-(clorobenziloxi)-fenil} \\ \text{-metiletilamino} \end{array} \right\}$ -adenosina, m.p. 119-128°;
- (ad) 2-(eritro-2-fenil-2-hidroxi-1-metiletilamino)-adenosina, m.p. 130-145°;
- (ae) 2-(2-feniletilamino)-adenosina, m.p. 144-146°.

EXEMPLO 26

a) Preparação de 10 000 pastilhas contendo cada uma 10 mg do ingrediente activo.

Fórmula:

2-(2-ciclohexilaetilamino)-adenosina	100,00 g
Lactose	2400,00 g
Amido de cereal	125,00 g
Poli-etileno glicol 6000	150,00 g
Estearato de magnésio	40,00 g
Água purificada	q.s.

Processo:

Todos os pós são passados através de um peneiro com aberturas de 0,6 mm. A seguir a substância droga, lactose, estearato de magnésio e metade do amido são misturados num agitador apropriado. A outra metade do amido é suspensa em 65 ml de água, e a suspensão adicionada à solução em ebulição do polietilenoglicol em 260 ml de água. A pasta formada é adicionada aos pós, os quais são granulados, se necessário, com uma quantidade adicional de água. O granulado é seco durante a noite a 35°, partido num peneiro com aberturas de 1,2 mm e comprimido em pastilhas, usando punções côncavas bisectados superiormente.

b) Preparação de 1000 cápsulas contendo cada uma 10 mg do ingrediente activo:

Fórmula:

2- $\bar{p}$ -(2-carboxietil)-2-fenetilamino $\bar{a}$ adenosina	10,0 g
Lactose	207,0 g
Amido Modificado	80,0 g
Estearato de magnésio	3,0 g

Processo:

Todos os pós são passados através de um peneiro com aberturas de 0,6 mm. A seguir a substância da droga é colocada num agitador apropriado e agitada primeiro com o estearato de magnésio, a seguir com a lactose e amido até homogeneizar. As cápsulas de gelatina dura No. 2 são cheias, cada uma com 300 mg da referida mis-

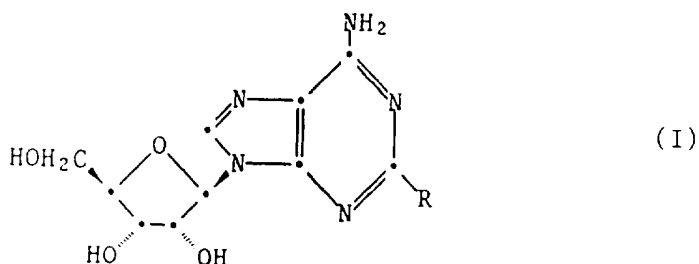


tura, usando uma máquina de enchimento de cápsulas.

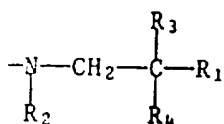
c) Preparamos análogamente pastilhas e cápsulas de qualquer dos outros compostos descritos nos exemplos 1-25 a d.

REIVINDICAÇÕES:

1ª. - Processo para a preparação de um composto de fórmula I



(1) em que o substituinte R representa um grupo



no qual

(a)  $R_1$  representa fenilo substituído por um substituinte -W-Z no qual W representa uma ligação directa, alquilenos inferior, tio-alquilenos inferior ou oxi-alquilenos inferior e Z representa ciano, carboxi ou carboxi derivatizado na forma de um éster ou amida farmacologicamente aceitável;  $R_2$  representa hidrogénio ou alquilo inferior;  $R_3$  e  $R_4$  representam independentemente hidrogénio ou alquilo inferior; ou

(b)  $R_1$  representa fenilo ou fenilo substituído por um a três de entre alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi,



alcanoiloxi inferior, halogéneo, benziloxi ou trifluorometilo;  $R_2$  representa hidrogénio ou alquilo inferior;  $R_3$  representa hidrogénio, alquilo inferior, fenilo ou fenilo substituído como definido para  $R_1$ , ou hidroxí, e  $R_4$  representa hidrogénio ou alquilo inferior, com a condição de que  $R_2$  não representa hidrogénio se ambos  $R_3$  e  $R_4$  representarem hidrogénio, ou

(b')  $R_1$  representa fenilo substituído por um a três de entre alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxí, alcanoiloxi inferior, halogéneo, benziloxi ou trifluorometilo;  $R_2$ ,  $R_3$  e  $R_4$  representam hidrogénio; ou

(c)  $R_1$  representa um radical heterocíclico aromático, particularmente piridilo, tienilo, pirrolilo ou indolilo, cada um opcionalmente substituído por halogéneo, alquilo inferior ou -W-Z como definido em (a);  $R_2$  representa hidrogénio ou alquilo inferior;  $R_3$  e  $R_4$  representam independentemente hidrogénio ou alquilo inferior; ou

(d)  $R_1$  representa  $C_3$ - $C_7$ -cicloalquilo;  $R_2$  representa hidrogénio ou alquilo inferior;  $R_3$  e  $R_4$  representam independentemente hidrogénio ou alquilo inferior; ou

(e) a porção  $-CR_1R_3R_4$ , como um só grupo, representa 9-fluorenilo;  $R_2$  representa hidrogénio ou alquilo inferior; ou

(f)  $R_1$  representa ou fenilo ou  $C_5$ - $C_7$ -cicloalquilo substituído por um substituinte -W-Z no qual W representa alquileno inferior e Z representa hidroxí;  $R_2$  representa hidrogénio ou alquilo inferior;  $R_3$  e  $R_4$  representam independentemente hidrogénio ou alquilo inferior; ou



(g)  $R_1$  representa fenilo substituído por -W-Z, no qual W representa alquilenos inferior ou alquilenos inferior e Z representa fenilo ou C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquilo;  $R_2$  representa hidrogénio ou alquilo inferior;  $R_3$  e  $R_4$  representam independentemente hidrogénio ou alquilo inferior;

ou

(h)  $R_1$  representa C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquilo substituído por um substituinte -W-Z no qual W representa uma ligação directa ou alquilenos inferior e Z representa carboxi ou carboxi derivatizado na forma de um éster ou amida farmacêuticamente aceitável, ou substituído por um ou dois de entre alquilo inferior, hidroxil, alcanciloxil inferior ou alcóxil inferior, ou substituído por alquilenodioxil inferior no qual os dois átomos de oxigénio estão ligados ao mesmo átomo de carbono ou sobre átomos de carbono adjacentes;  $R_2$  representa hidrogénio ou alquilo inferior;  $R_3$  e  $R_4$  representam independentemente hidrogénio ou alquilo inferior;

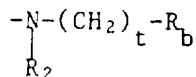
ou

(i)  $R_1$  representa biciclo-heptil ou opcionalmente substituído por alquilo inferior, biciclo-heptenil ou opcionalmente substituído por alquilo inferior, ou adamantil;  $R_2$  representa hidrogénio ou alquilo inferior;  $R_3$  e  $R_4$  representam independentemente hidrogénio ou alquilo inferior; ou

(j)  $R_1$  representa ciclo-hexenil ou ciclo-hexenil substituído por alquilo inferior;  $R_2$  representa hidrogénio ou alquilo inferior;  $R_3$  e  $R_4$  representam independentemente hidrogénio ou alquilo inferior; ou

(k)  $R_1$  representa tetra-hidropiranil ou tetra-hidrotiopiranil;  $R_2$  representa hidrogénio ou alquilo inferior;  $R_3$  e  $R_4$  representam independentemente hidrogénio ou alquilo inferior; ou

(2) em que o substituinte R representa um grupo



no qual  $R_2$  representa hidrogénio ou alquilo inferior; t representa o inteiro 3,4,5 ou 6; e  $R_b$  representa

(a) C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquilo opcionalmente substituído por alquilo inferior;

(b) ciclo-hexenilo opcionalmente substituído por alquilo inferior;

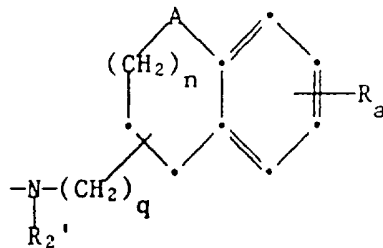
(c) biciclo-heptilo opcionalmente substituído por alquilo inferior;

(d) biciclo-heptenilo opcionalmente substituído por alquilo inferior;

(e) um radical heterocíclico aromático, particularmente piridilo, tienilo, pirrolilo ou indolilo, cada um opcionalmente substituído por alquilo inferior ou halogéneo; ou

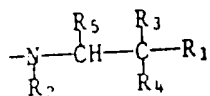
(f) fenilo ou fenilo substituído por halogéneo, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, ciano, carboxi, alcóxicarbonilo inferior, carbamoilo, N-mono- ou N,N-di-alquil inferior-carbamoilo; ou

(3) em que o substituinte R representa um grupo



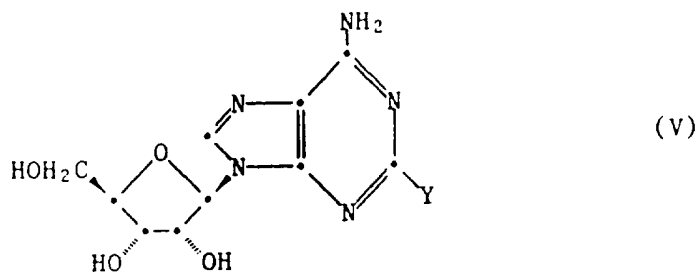
no qual A representa metileno, oxi ou tio, n representa zero ou um, q representa zero, um ou dois, e  $R_a$  representa hidrogénio, alquilo inferior, alcoxi inferior, halogéneo ou -W-Z no qual W representa uma ligação directa, alquilenileno inferior, alquileno inferior, tio-alquileno inferior ou oxi-alquileno inferior, e Z representa ciano, carboxi, carboxi derivatizado na forma de um ester farmacêuticamente aceitável ou carboxi derivatizado na forma de uma amida farmacêuticamente aceitável; e  $R_2'$  representa hidrogénio ou alquilo inferior; ou

(4) em que o substituinte R representa um grupo



no qual  $R_1$  representa fenilo ou fenilo substituído por um a três de entre alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxil, alcanoiloxi inferior, halogéneo, benziloxi, halo-benziloxi ou trifluorometilo;  $R_2$  representa hidrogénio ou alquilo inferior;  $R_3$  representa hidrogénio, alquilo inferior ou hidroxil;  $R_4$  representa hidrogénio ou alquilo inferior;  $R_5$  representa alquilo inferior; ou  $R_3$  e  $R_5$  em conjunto representam um grupo  $-CH_2-$  formando assim um anel ciclopropano

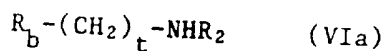
em conjunto com os dois átomos de carbono adjacentes; um seu derivado ester pró-droga farmacêuticamente aceitável no qual um ou mais grupos hidroxil livres são esterificados na forma de um ester farmacêuticamente aceitável; ou de um seu sal, caracterizado por compreender a condensação de um composto de fórmula V



em que Y representa um grupo separável, com uma amina de fórmula VI



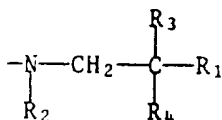
em que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  e  $R_4$  têm o significado referido anteriormente, ou com uma amina de fórmula VIa





to de fórmula I

(1) no qual o substituinte R representa



(a) em que  $R_1$  representa fenilo substituído por um substituinte -W-Z no qual W representa uma ligação directa, alquilenilo inferior, alquilenilo inferior, tio-alquilenilo inferior ou oxi-alquilenilo inferior e Z representa ciano, carboxi ou carboxi derivatizado na forma de um ester ou amida farmacêuticamente aceitável;  $R_2$  representa hidrogénio ou alquilo inferior; e  $R_3$  e  $R_4$  representam independentemente hidrogénio ou alquilo inferior; ou

(b) em que  $R_1$  representa fenilo ou fenilo substituído por alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, alcanoiloxi inferior, halogéneo, benziloxi ou trifluorometilo;  $R_2$  representa hidrogénio ou alquilo inferior;  $R_3$  representa hidrogénio, alquilo inferior ou hidroxi, e  $R_4$  representa hidrogénio ou alquilo inferior, com a condição de que  $R_2$  não representa hidrogénio se ambos  $R_3$  e  $R_4$  representarem hidrogénio; ou

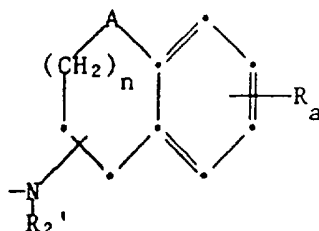
(c) em que  $R_1$  representa piridilo, tienilo, pirrolilo ou indolilo, cada um opcionalmente substituído por halogéneo, alquilo inferior ou -W-Z como definido em (a);  $R_2$  representa hidrogénio ou alquilo inferior;  $R_3$  e  $R_4$  representam independentemente hidrogénio ou alquilo inferior; ou

(d) em que  $R_1$  representa  $C_3$ - $C_7$ -cicloalquilo ou 2-norborna-

nilo;  $R_2$  representa hidrogénio ou alquilo inferior; e  $R_3$  e  $R_4$  representam independentemente hidrogénio ou alquilo inferior; ou

(e) em que a porção  $CR_1R_3R_4$ , como um grupo único, representa 9-fluorenilo; e  $R_2$  representa hidrogénio ou alquilo inferior; ou

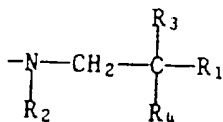
(2) no qual o substituinte R representa



em que A representa metileno, oxi ou tio, n representa zero ou um, e  $R_a$  representa hidrogénio, alquilo inferior, alcoxi inferior, halogéneo ou -W-Z em que W representa uma ligação directa, alquenileno inferior, alquileno inferior, tio-alkileno inferior ou oxi-alkileno inferior, e Z representa ciano, carboxi, carboxi derivatizado na forma de um éster farmacologicamente aceitável ou carboxi derivatizado na forma de uma amida farmacologicamente aceitável; e  $R_2'$  representa hidrogénio ou alquilo inferior; um derivado éster pró-droga farmacologicamente aceitável de qualquer referido composto de fórmula I no qual um ou mais grupos hidroxil livres são esterificados na forma de um éster farmacologicamente aceitável; ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

3ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto de fórmula I

(1) em que o substituinte R representa um grupo



no qual

(a)  $R_1$  representa fenilo substituído por um substituinte -W-Z no qual W representa uma ligação directa, alqueno inferior, alqueno inferior ou oxi-alqueno inferior e Z representa ciano, carboxi, alcóxicarbonilo inferior, carbamoilo, N-alquil-inferior-carbamoilo ou N,N-di-alquil-inferior-carbamoilo;  $R_2$  representa hidrogénio ou alquilo inferior;  $R_3$  e  $R_4$  representa independentemente hidrogénio ou alquilo inferior; ou

(b)  $R_1$  representa fenilo ou fenilo substituído por um ou dois de entre alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxí, alcancóiloxi inferior, halogénico, benziloxi ou trifluorometilo;  $R_2$  representa hidrogénio ou alquilo inferior;  $R_3$  representa hidrogénio, alquilo inferior, fenilo ou hidroxí e  $R_4$  representa hidrogénio ou alquilo inferior, com a condição de que  $R_2$  não representa hidrogénio se ambos  $R_3$  e  $R_4$  representarem hidrogénio; ou

(b')  $R_1$  representa fenilo substituído por um ou dois de entre alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxí, alcancóiloxi inferior, halogénico, benziloxi ou trifluorometilo;  $R_2$ ,  $R_3$  e  $R_4$  representam hidrogénio; ou

(c)  $R_1$  representa piridilo, tienilo ou indolilo, cada um não substituído ou substituído por halogénico, alquilo inferior ou -W-Z como definido em (a);  $R_2$  representa hidrogénio ou alquilo inferior;  $R_3$  e  $R_4$  independentemente re-



presentam hidrogénio ou alquilo inferior; ou

(d)  $R_1$  representa  $C_3$ - $C_7$ -cicloalquilo;  $R_2$ ,  $R_3$  e  $R_4$  representa hidrogénio, ou

(e) a porção  $-CR_1R_3R_4$ , como um só grupo, representa 9-fluorenilo;  $R_2$  representa hidrogénio ou alquilo inferior; ou

(f)  $R_1$  representa fenilo substituído por  $-W-Z$  no qual  $W$  representa alquilenos inferior e  $Z$  representa hidróxi;  $R_2$ ,  $R_3$  e  $R_4$  representa hidrogénio; ou

(g)  $R_1$  representa fenilo substituído por  $-W-Z$ , no qual  $W$  representa alquilenos inferior ou alquilenos inferior e  $Z$  representa fenilo ou  $C_5$ - $C_7$ -cicloalquilo;  $R_2$ ,  $R_3$  e  $R_4$  representam hidrogénio; ou

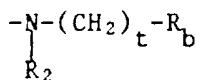
(h)  $R_1$  representa  $C_5$ - $C_7$ -cicloalquilo substituído por um substituinte  $-W-Z$  no qual  $W$  representa alquilenos inferior e  $Z$  representa carboxi ou alcóxicarbonilo inferior, ou substituído por  $C_1$ - $C_2$ -alquilenodióxi no qual os dois átomos oxigénio estão ligados ao mesmo átomo de carbono;  $R_2$ ,  $R_3$  e  $R_4$  representam hidrogénio; ou

(i)  $R_1$  representa biciclo-heptilo o qual é não substituído ou substituído por alquilo inferior, biciclo-heptenilo o qual é não substituído ou substituído por alquilo inferior, ou adamantilo;  $R_2$ ,  $R_3$  e  $R_4$  representam hidrogénio; ou

(j)  $R_1$  representa ciclo-hexenilo;  $R_2$ ,  $R_3$  e  $R_4$  representam hidrogénio; ou

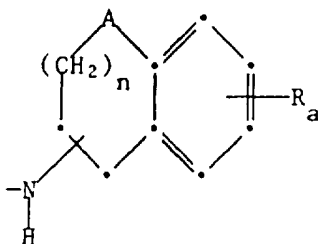
(k)  $R_1$  representa tetra-hidropiraniilo ou tetra-hidrotiopiraniilo;  $R_2$ ,  $R_3$  e  $R_4$  representam hidrogénio; ou

(2) em que o substituinte R representa um grupo



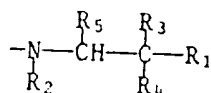
no qual  $R_2$  representa hidrogénio; t representa o inteiro 3,4,5 ou 6; e  $R_b$  representa  $C_3-C_7$ -cicloalquilo ou fenilo; ou

(3) em que o substituinte R representa um grupo



no qual A representa metileno, oxi ou tio, n representa zero ou um, e  $R_a$  representa hidrogénio, alquilo inferior, alcoxi inferior ou halogéneo; ou

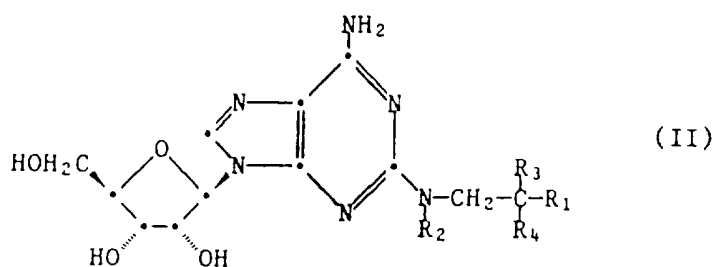
(4) em que o substituinte R representa um grupo



no qual  $R_1$  representa fenilo ou fenilo substituído por um ou dois de entre alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, alcanoiloxi inferior, halogéneo, benziloxi, halo-

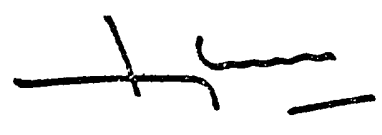
-benziloxi ou trifluorometilo;  $R_2$  e  $R_4$  representam hidrogénio,  $R_3$  representa hidrogénio, alquilo inferior ou hidroxí,  $R_5$  representa alquilo inferior, ou  $R_3$  e  $R_5$  em conjunto representa um grupo  $-CH_2-$  formando assim um anel ciclopropano em conjunto com os dois átomos de carbono adjacentes; ou um seu sal.

4ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto de fórmula



(a) em que  $R_1$  representa fenilo substituído por um substituinte  $-W-Z$  no qual  $W$  representa uma ligação directa, alquilenilo inferior, alquilenilo inferior, tio- alquilenilo inferior ou oxi- alquilenilo inferior e  $Z$  representa ciano, carboxi ou carboxi derivatizado na forma de um ester ou amida farmacologicamente aceitável;  $R_2$  representa hidrogénio ou alquilo inferior;  $R_3$  e  $R_4$  independentemente representam hidrogénio ou alquilo inferior; ou

(b) em que  $R_1$  representa fenilo ou fenilo substituído por um a três de entre alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxí, alcanoiloxi inferior, halogénico, benziloxi ou trifluorometilo;  $R_2$  representa hidrogénio ou alquilo inferior;  $R_3$  representa hidrogénio, alquilo inferior, fenilo ou fenilo substituído como definido para  $R_1$ , ou hidroxí, e  $R_4$  representa hidrogénio ou alquilo inferior, com a condição



de que  $R_2$  não representa hidrogénio se ambos  $R_3$  e  $R_4$  representarem hidrogénio; ou

(b')  $R_1$  representa fenilo substituído por um a três de entre alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxí, alcanoil oxi inferior, halogénico, benziloxi ou trifluorometilo;  $R_2$ ,  $R_3$  e  $R_4$  representam hidrogénio; ou

(c) em que  $R_1$  representa um radical heterocíclico aromático, particularmente piridilo, tienilo, pirrolilo ou indolilo, cada um opcionalmente substituído por halogénio alquilo inferior ou -W-Z como definido em (a);  $R_2$  representa hidrogénio ou alquilo inferior;  $R_3$  e  $R_4$  representam independentemente hidrogénio ou alquilo inferior; ou

(d) em que  $R_1$  representa  $C_3$ - $C_7$ -cicloalquilo;  $R_2$  representa hidrogénio ou alquilo inferior;  $R_3$  e  $R_4$  representam independentemente hidrogénio ou alquilo inferior; ou

(e) em que a porção  $-CR_1R_3R_4$ , como um só grupo, representa 9-fluorenilo;  $R_2$  representa hidrogénio ou alquilo inferior; ou

(f) em que  $R_1$  representa ou fenilo ou  $C_5$ - $C_7$ -cicloalquilo substituído por um substituinte -W-Z no qual W representa alquilenos inferior e Z representa hidroxí;  $R_2$  representa hidrogénio ou alquilo inferior;  $R_3$  e  $R_4$  representam independentemente hidrogénio ou alquilo inferior; ou

(g) em que  $R_1$  representa fenilo substituído por -W-Z, no qual W representa alquilenos inferior ou alquilenos e Z representa fenilo ou  $C_5$ - $C_7$ -cicloalquilo;  $R_2$  representa hidrogénio ou alquilo inferior;  $R_3$  e  $R_4$  independentemente representam hidrogénio ou alquilo inferior; ou



(h) em que  $R_1$  representa  $C_5-C_7$ -cicloalquilo substituído por um substituinte -W-Z no qual W representa uma ligação directa ou alquileno inferior e Z representa carboxi ou carboxi derivatizado na forma de um éster ou amida farmacologicamente aceitável, ou substituído por um ou dois de entre alquilo inferior, hidroxil, alcanciloxil inferior ou alcóxil inferior, ou substituído por alquilenodioxil inferior no qual os dois átomos de oxigénio estão ligados ao mesmo tempo ao átomo de carbono ou a átomos de carbono adjacentes;  $R_2$  representa hidrogénio ou alquilo inferior;  $R_3$  e  $R_4$  representam independentemente hidrogénio ou alquilo inferior; ou

(i) em que  $R_1$  representa biciclo-heptilo opcionalmente substituído por alquilo inferior, ou adamantilo;  $R_2$  representa hidrogénio ou alquilo inferior;  $R_3$  e  $R_4$  representam independentemente hidrogénio ou alquilo inferior; ou

(j) em que  $R_1$  representa ciclo-hexenilo ou ciclo-hexenilo substituído por alquilo inferior;  $R_2$  representa hidrogénio ou alquilo inferior;  $R_3$  e  $R_4$  representam independentemente hidrogénio ou alquilo inferior; ou

(k) em que  $R_1$  representa tetra-hidropiraniilo ou tetra-hidrotiopiraniilo;  $R_2$  representa hidrogénio ou alquilo inferior;  $R_3$  e  $R_4$  representam independentemente hidrogénio ou alquilo inferior; um seu derivado éster pró-droga farmacologicamente aceitável no qual um ou mais grupos hidroxil livre são esterificados na forma de um éster farmacologicamente aceitável; ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

5ª. - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se preparar um composto de fórmula II em que  $R_2$  e  $R_4$  representam hidrogénio ou alquilo inferior; e  $R_1$  representa: fenilo substituído por um substituinte -W-Z no qual W representa uma ligação directa

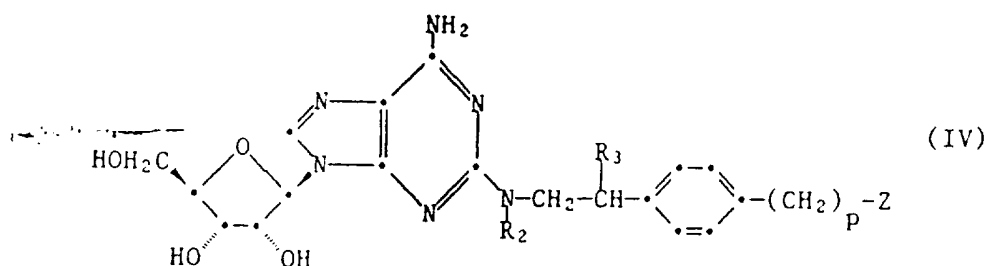


alquenileno inferior, alquileno inferior, tio-alquileno inferior ou oxi-alquileno inferior e Z representa ciano, carboxi ou carboxi derivatizado na forma de um éster ou amida farmacêuticamente aceitável, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquilo, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquilo substituído por um substituinte -W-Z no qual W representa uma ligação directa ou alquileno inferior e Z representa carboxi ou carboxi derivatizado na forma de um éster ou amida farmacêuticamente aceitável, ou C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquilo substituído por um ou dois de entre alquilo inferior, hidroxil, alcancioiloxil inferior ou alcóxil inferior, ou substituído por alquilenodioxil inferior no qual os dois átomos de oxigénio estão ligados ao mesmo átomo de carbono ou em átomos de carbono adjacentes, biciclo-heptilil opcionalmente substituído por alquilo inferior, biciclo-heptenilil opcionalmente substituído por alquilo inferior, adamantilil, ciclo-hexenilil opcionalmente substituído por alquilo inferior, tetra-hidropiranylil ou tetra-hidrotiopiranylil; um seu derivado éster pró-droga farmacêuticamente aceitável no qual um ou mais grupos hidroxil livres são esterificados na forma de um éster farmacêuticamente aceitável; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

6ª. - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se preparar um composto de fórmula II, em que R<sub>1</sub> representa fenilil monossustituído por um substituinte -W-Z no qual W representa uma ligação directa, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquileno, tio-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquileno ou oxi-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquileno, e Z representa ciano, carboxil, alcóxil-carbonilil inferior, carbamóilil, N-mono- ou N,N-di-alquil inferior-carbamóilil; R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub> representam independentemente hidrogénio ou C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo; R<sub>4</sub> representa hidrogénio; um seu éster derivado pró-droga, farmacêuticamente aceitável no qual um ou mais dos grupos hidroxil livres são esterificados na forma de um éster pró-droga farmacêuticamente aceitável; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

7ª. - Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por se preparar um composto de fórmula II, em que W representa C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alquileno ou oxi-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquileno, em cada um dos quais o anel fenilo e Z estão separados por uma cadeia de dois ou três átomos; um seu derivado ester pró-droga farmacologicamente aceitável no qual um ou mais dos grupos hidroxil livres são esterificados na forma de um éster pró-droga farmacologicamente aceitável; ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

8ª. - Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por se preparar um composto de fórmula IV



em que R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub> representam independentemente hidrogênio ou C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo; p representa o inteiro 1 ou 2; Z representa carboxi, alcoxycarbonilo inferior, carbamoilo, N-mono ou N,N-di-alquil inferior-carbamoilo; um seu derivado ester pró-droga farmacologicamente aceitável no qual um ou mais grupos hidroxil livres são esterificados na forma de um seu ester pró-droga farmacologicamente aceitável; ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

9ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um com-

posto de fórmula II, em que  $R_1$  representa fenilo ou fenilo mono- ou dissustituído por alquilo inferior, alcoxi inferior, benziloxi ou halogéneo;  $R_2$  e  $R_4$  representam independentemente hidrogénio ou  $C_1-C_4$ -alquilo; e  $R_3$  representa  $C_1-C_4$ -alquilo ou hidroxí; um seu ester pró-droga derivado farmacêuticamente aceitável no qual um ou mais grupos hidroxí livres são esterificados na forma de um éster farmacêuticamente aceitável; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

10ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto de fórmula II, em que  $R_1$  representa fenilo ou fenilo mono- ou dissustituído por alquilo inferior, alcoxi inferior, benziloxi ou halogéneo;  $R_2$  representa hidrogénio;  $R_3$  representa hidroxí;  $R_4$  representa hidrogénio ou metilo; um seu derivado éster pró-droga farmacêuticamente aceitável no qual um ou mais grupos hidroxí livres são esterificados na forma de um éster farmacêuticamente aceitável; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

11ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto de fórmula II, em que  $R_1$  representa fenilo ou fenilo mono- ou dissustituído por alquilo inferior, alcoxi inferior ou halogéneo;  $R_2$  representa metilo;  $R_3$  e  $R_4$  representam hidrogénio ou  $C_1-C_4$ -alquilo; um seu derivado éster pró-droga farmacêuticamente aceitável no qual um ou mais grupos hidroxí livres são esterificados na forma de um ester farmacêuticamente aceitável; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

12ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto de fórmula II, em que  $R_1$  representa fenilo mono- ou

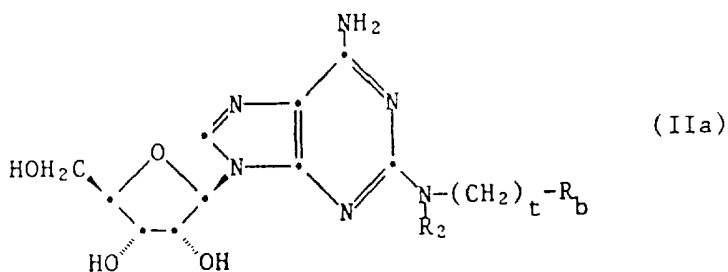


dissubstituído por alquilo inferior, alcoxi inferior, benziloxi ou halogéneo;  $R_2$ ,  $R_3$  e  $R_4$  representam hidrogénio, um seu derivado éster pró-droga farmacêuticamente aceitável no qual um ou mais grupos hidroxí livres são esterificados na forma de um éster farmacêuticamente aceitável; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

13ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto de fórmula II, em que  $R_1$  representa 2-piridilo ou 2-tienilo;  $R_2$  representa hidrogénio ou alquilo inferior;  $R_3$  e  $R_4$  representam hidrogénio; um seu derivado éster pró-droga farmacêuticamente aceitável no qual um ou mais grupos hidroxí livre são esterificados na forma de um éster farmacêuticamente aceitável; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

14ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto de fórmula II, em que  $R_1$  representa ciclo-hexilo ou ciclopentilo;  $R_2$  e  $R_4$  representam hidrogénio;  $R_3$  representa hidrogénio ou  $C_1$ - $C_4$ -alquilo; um seu derivado pró-droga farmacêuticamente aceitável no qual um ou mais grupos hidroxí livres são esterificados na forma de um éster farmacêuticamente aceitável; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

15ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto de fórmula IIa



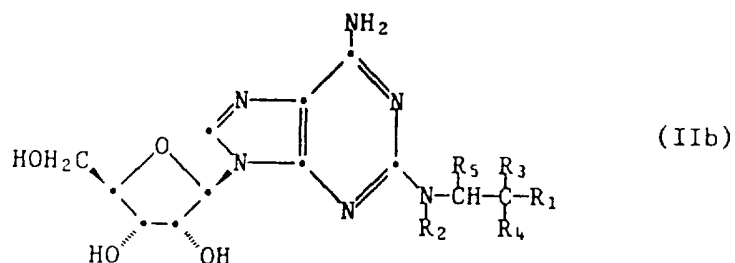
em que  $R_2$  representa hidrogénio ou alquilo inferior;  $t$  representa o inteiro 3,4,5 ou 6; e  $R_b$  representa

- (a)  $C_3$ - $C_7$ -cicloalquilo opcionalmente substituído por alquilo inferior;
  - (b) ciclo-hexenilo opcionalmente substituído por alquilo inferior;
  - (c) biciclo-heptilo opcionalmente substituído por alquilo inferior;
  - (d) biciclo-heptenilo opcionalmente substituído por alquilo inferior;
  - (e) um radical heterocíclico aromático, particularmente piridilo, tienilo, pirrolilo ou indolilo, cada um opcionalmente substituído por alquilo inferior ou halogéneo; ou
  - (f) fenilo ou fenilo substituído por halogéneo, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, ciano, carboxi, alcóxicarbonilo inferior, carbamoilo, N-mono- ou N,N-di-alquil inferior carbamoilo;
- um seu derivado ester pró-droga farmacêuticamente aceitável no qual um ou mais grupos hidroxí livres são esterificados na forma de um ester farmacêuticamente aceitável; ou

um seu sal farmaceuticamente aceitável.

16ª. - Processo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por se preparar um composto de fórmula IIa, em que R<sub>2</sub> representa hidrogénio.

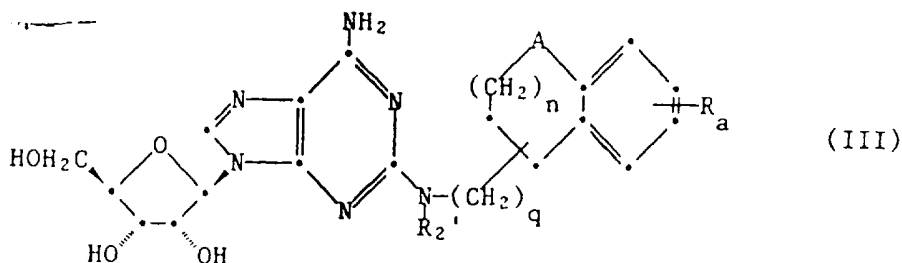
17ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto de fórmula IIb



em que R<sub>1</sub> representa fenilo ou fenilo substituído por um a três de entre alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxí, alcanciloxi inferior, halogéneo, benziloxi, halo-benziloxi ou trifluorometilo; R<sub>2</sub> representa hidrogénio ou alquilo inferior; R<sub>3</sub> representa hidrogénio, alquilo inferior ou hidroxí; R<sub>4</sub> representa hidrogénio ou alquilo inferior; R<sub>5</sub> representa alquilo inferior; ou R<sub>3</sub> e R<sub>5</sub> em conjunto representam um grupo -CH<sub>2</sub>- formando assim um anel ciclopropano em conjunto com os dois átomos de carbono adjacentes; um seu derivado ester pró-droga farmaceuticamente aceitável no qual um ou mais grupos hidroxí livres são esterificados na forma de um ester farmaceuticamente aceitável; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

18ª. - Processo de acordo com a reivindicação 17, caracterizado por se preparar um composto de fórmula IIb, em que  $R_1$  representa fenilo ou fenilo substituído por um a três de entre alquilo inferior, alcoxi inferior, hidróxi, alcanoilóxi inferior, halogéneo, benzilóxi, halo- benzilóxi ou trifluorometilo;  $R_2$  e  $R_4$  representam hidrogénio;  $R_3$  representa hidrogénio ou hidróxi; ou  $R_3$  e  $R_5$  em conjunto representam um grupo  $-CH_2-$  formando assim um anel ciclopropano em conjunto com os dois átomos de carbono adjacentes; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

19ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto de fórmula III



em que A representa metileno, oxi ou tio, n representa zero ou um, q representa zero, um ou dois, e  $R_a$  representa hidrogénio, alquilo inferior, alcoxi inferior, halogéneo ou  $-W-Z$  em que W representa uma ligação directa, alquilenileno inferior, alquileno inferior, tio-alquileno inferior ou oxi-alquileno inferior, e Z representa ciano, carboxi, carboxi derivatizado na forma de um éster farmacêuticamente aceitável ou carboxi derivatizado na forma de uma amida farmacêuticamente aceitável; e  $R_2'$  representa hidrogénio ou alquilo inferior; um seu derivado ester pró-droga farma-



ceuticamente aceitável no qual um ou mais grupos hidroxilivres são esterificados na forma de um ester farmacêuticamente aceitável; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

20ª.- Processo de acordo com a reivindicação 19, caracterizado por se preparar um composto de fórmula III em que n representa o inteiro 1; q é zero; A representa uma ligação directa, metileno, oxi ou tio; R<sub>a</sub> representa hidrogénio, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxil, halogénio, ou -W-Z no qual W representa uma ligação directa, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquileno, tio-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquileno ou oxi-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquileno, e Z representa ciano, carboxil, alcóxicarbonil inferior, carbamóil, N-mono- ou N,N-di-alquil inferior-carbamóil; R<sub>2</sub>' representa hidrogénio; um seu derivado ester pró-droga farmacêuticamente aceitável no qual um ou mais grupos hidroxilivres são esterificados na forma de um ester farmacêuticamente aceitável; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

21ª. - Processo de acordo com a reivindicação 14, caracterizado por se preparar um composto de fórmula II, em que R<sub>1</sub> representa ciclo-hexil; R<sub>2</sub> e R<sub>4</sub> representam hidrogénio; e R<sub>3</sub> representa hidrogénio ou C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

22ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar 2-(2-ciclo-hexiletilamino)-adenosina, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

23ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar 2-(2-hidroxil-2-fenetilamino)-adenosina, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

24ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar 2-(2-hidroxi-2-metil-2-fenetilamino)-adenosina, ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

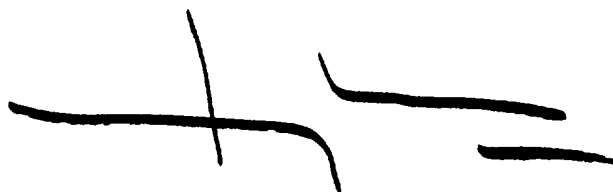
25ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar 2-(p-etoxicarbonilmetil-2-fenetilamino)-adenosina, ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

26ª. - Processo para o fabrico de uma preparação farmacologica, caracterizado por se incorporar na referida composição um composto obtido de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-25, numa percentagem de 1-50%.

27ª. - Método para o tratamento do corpo humano, caracterizado por compreender a administração dum composto activo, preparado de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-25, em dosagens unitárias contendo entre 5 e 100 mg de cada composto activo.

28ª. - Método de acordo com a reivindicação 27, caracterizado por se utilizar o referido composto como agonista de receptores de adenosina-2.

Lisboa, 5 de Janeiro de 1989



M. PEREIRA DA CRUZ  
Agente Oficial de Propriedade Industrial  
RUA VICTOR CORDON, 10-A, 1.º  
1200 LISBOA