



**República Federativa do Brasil**  
Ministério da Indústria, Comércio Exterior  
e Serviços  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) PI 0316532-9 B1**

**(22) Data do Depósito: 25/11/2003**

**(45) Data de Concessão: 31/07/2018**



---

**(54) Título:** COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO UMA DROGA BÁSICA OU ÁCIDA, UM TENSOATIVO, E UM ÁCIDO OU BASE SOLÚVEL EM ÁGUA FISIOLÓGICAMENTE TOLERÁVEL

**(51) Int.Cl.:** A61K 9/00

**(30) Prioridade Unionista:** 29/11/2002 EP PCT/EP02/13558

**(73) Titular(es):** JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

**(72) Inventor(es):** ROGER PETRUS GEREBERN VANDECRUYS; JOZEF PEETERS; MARCUS ELI BREWSTER

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 24/05/2005



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO UMA DROGA BÁSICA OU ÁCIDA, UM TENSOATIVO, E UM ÁCIDO OU BASE SOLÚVEL EM ÁGUA FISIOLÓGICAMENTE TOLERÁVEL"**.

5 A presente invenção refere-se a novas composições farmacêuticas, em particular composições e formas de dosagem que proporcionam captação e liberação aperfeiçoadas da droga quando de administração a cavidades do corpo externamente ocas (por exemplo, o trato gastrointestinal) ou quando de administração tópica, especialmente para compostos de droga solubilizados em ácido.

10 Muitos composto de drogas, embora possuindo propriedades terapêuticas desejadas, são usados ineficazmente devido à sua baixa solubilidade em água. Assim, por exemplo, onde tais compostos são administrados oralmente, apenas uma pequena fração da droga é captada pelo sangue durante trânsito no trato gastrointestinal. Como um resultado, para se obter captação de droga adequada, pode ser necessário administrar altas doses do composto de droga, para prolongar o período de administração de droga ou fazer administrações freqüentes do composto de droga. Na verdade, a baixa solubilidade e, conseqüentemente, baixa biodisponibilidade de uma droga pode fazer com que uma droga alternativa, talvez uma com os efeitos colaterais indesejados ou uma a qual requer administração invasiva (por exemplo, através de injeção ou infusão), tenha de ser usada em lugar a droga baixamente solúvel.

25 Uma abordagem à baixa solubilidade é derivatizar a molécula de droga para introduzir grupos de solubilização em água, por exemplo, grupos iônicos tais como grupos carboxila ou grupos não-iônicos tais como grupos polihidróxilquila, de modo a produzir um derivado mais solúvel. Essa abordagem, contudo, nem sempre tem sucesso, uma vez que pode não ser possível manter adequadamente alta eficácia terapêutica e, adequadamente, baixa toxicidade ou outros efeitos colaterais. Assim, um exemplo de uma droga baixamente solúvel em água a qual não tenha sido supercultivada por



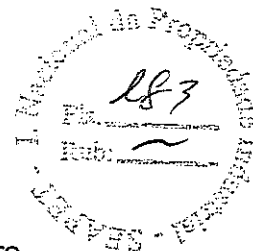
um derivado solubilizado é o agente antifúngico itraconazol.

Portanto, tentativas têm sido feitas para intensificar a captação de drogas tal como itraconazol através de aumento da área de superfície do composto de droga exposta à saliva ou fluido gástrico e, conseqüentemente, promover dissolução do composto de droga, através de revestimento fino do composto de droga sobre partículas de veículo essencialmente inerte, por exemplo, glóbulos de açúcar. Isso, contudo, tem a deficiência de que o volume de composição sólida requerido para administração uma determinada quantidade do composto de droga é muito alta, uma vez que o veículo contribui significativamente para o volume global de administração. Uma vez que a administração de cápsulas ou comprimidos de grande volume ou de grandes quantidades de cápsulas ou comprimidos com um volume menor proporciona dificuldades para o paciente, as deficiências dessa abordagem são óbvias.

Ainda outra abordagem tem sido administrar o composto de droga na forma de uma solução do composto de droga e um agente de complexação de droga tal como uma ciclodextrina. Essa abordagem tem limitações também pelo fato de que a formulação está limitada àquelas drogas as quais são capazes de formar complexos com as ciclodextrinas, pelo fato de que o volume de dosagem está limitado pela energia de solubilização do agente de complexação, pelo fato de que formas sólidas prontamente transformadas em unidades não podem ser usadas e pelo fato de que não existe liberação gradual do composto de droga por captação biológica.

O composto de droga também pode ser formulado como uma dispersão sólida em ciclodextrinas junto com um ácido fisiologicamente tolerável solúvel em água e um polímero orgânico fisiologicamente tolerável solúvel em água. Referência, portanto, é feita ao WO 98/55148. Essa abordagem tem limitações pelo fato de que a formulação está limitada àquelas drogas as quais são capazes de formar complexos com as ciclodextrinas e pelo fato de que o volume de dosagem está limitado pela energia de solubilização do agente de complexação.

Outra abordagem é aumentar a liberação da droga da forma de



dosagem e, conseqüentemente, intensificar a biodisponibilidade oral da droga é administrar a droga junto com um tensoativo adequado.

5 O WO 97/35587 descreve uma formulação líquida compreendendo um inibidor de protease de HIV e um derivado de tocoferol solúvel em água, em particular Vitamina E-TPGS.

O WO 98/08490 descreve uma composição de co-precipitado seco sólido compreendendo polietilenoglicol succinato de tocoferol, um ingrediente ativo lipofílico e um adjuvante de dispersão.

10 O WO 99/26607 descreve dispersões sólidas de uma droga e Vitamina E TPGS.

O WO 99/45918 descreve composições compreendendo um taxano, um ou mais tensoativos e um ácido. O ácido é incluído na formulação para melhorar a estabilidade do taxano.

15 O WO 97/02017 descreve dispersões sólidas compreendendo um ingrediente ativo baixamente solúvel em um polímero de poloxâmero hidrofílico. A dispersão pode ainda conter um ácido. O ácido é incluído na dispersão sólida de forma a proporcionar uma disponibilidade gradual do ácido para promover a solubilização do ingrediente ativo sobre o grosso da curva da taxa de liberação.

20 As composições da presente invenção são distinguíveis das composições da técnica anterior pelo fato de que elas proporcionam um perfil de dissolução mais rápido do composto de droga e/ou pelo fato de que elas são capazes de proporcionar uma solubilidade maior do composto de droga (criando uma condição super-saturada). Isso resulta em uma biodisponibilidade intensificada do composto de droga; uma captação biológica aperfeiçoada do composto de droga (um perfil de tempo aperfeiçoado para um teor de droga no plasma do paciente, isto é, o perfil farmacocinético definido por parâmetros tais como AUC,  $t_{max}$ ,  $C_{max}$ , etc. é aperfeiçoado). A incorporação do composto de droga nas composições da presente invenção também é independente da formação de complexo, o que torna as presentes  
25  
30 composições adequadas para a formulação de uma ampla faixa de composto de drogas.



5 Descobriu-se que as características descritas acima das presentes composições poderiam ser obtidas através de combinação de um composto, de droga ácido, respectivamente, um básico, com um tensoativo e uma quantidade significativa de um ácido solúvel em água, respectivamente, uma base.

10 Assim, encarada sob um aspecto, a invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um composto de droga básico, um tensoativo e um ácido solúvel em água fisiologicamente tolerável caracterizado pelo fato de que a proporção de ácido:composto de droga é pelo menos 1:1 em peso ou compreendendo um composto de droga ácido, um tensoativo e uma base fisiologicamente tolerável solúvel em água caracterizado pelo fato de que a proporção de base:composto de droga é pelo menos 1:1 em peso.

15 Em outras palavras, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um composto de droga ácido, respectivamente, um básico, um tensoativo e um ácido solúvel em água fisiologicamente tolerável, respectivamente, uma base, caracterizado pelo fato de que a proporção de ácido, respectivamente, base:composto de droga é pelo menos 1:1 em peso.

20 Vista sob um outro aspecto, a invenção proporciona o uso de um composto de droga ácido, respectivamente, um básico, um tensoativo e um ácido solúvel em água fisiologicamente tolerável, respectivamente, uma base, em uma proporção de ácido, respectivamente, uma base:droga de pelo menos 1:1 em peso para a fabricação de uma composição farmacêutica de acordo com a invenção para uso em um método de profilaxia, terapia ou diagnóstico no corpo de um ser humano ou um animal não-humano (por exemplo, mamífero, réptil ou ave).

30 Vista sob um outro aspecto, a invenção proporciona um método de profilaxia, terapia ou diagnóstico no corpo de um ser humano ou um animal não-humano (por exemplo, mamífero, réptil ou ave) o qual compreende administração ao referido corpo de uma dose profilática, terapêutica ou diagnosticamente eficaz de uma composição farmacêutica, o aperfeiçoamento



compreendendo uso, como a referida composição, da composição de acordo com a presente invenção.

Embora não se deseje estar preso à teoria, acredita-se que o perfil de dissolução vantajoso do composto de droga para as composições da invenção é obtido como um resultado de uma combinação dos efeitos dos componentes da composição quando de exposição à água ou fluidos corporais aquosos.

No caso da composição compreender um composto de droga básico e um ácido solúvel em água fisiologicamente tolerável, a água e o ácido proporcionam, quando de exposição à água ou fluidos corporais aquosos, um microambiente ácido no qual a solubilidade do composto de droga básico é aumentada. A presença do tensoativo causa um aumento adicional na solubilidade do composto de droga, desse modo, produzindo uma solução super-saturada do composto de droga.

No caso da composição compreender um composto de droga ácido e uma base fisiologicamente tolerável solúvel em água, a água e a base proporcionam, quando de administração, um microambiente alcalino no qual a solubilidade do composto de droga ácido é aumentada. O tensoativo, conforme descrito acima, causa a produção de uma solução super-saturada do composto de droga.

A solução super-saturada a qual é criada quando de administração das presentes composições proporciona uma biodisponibilidade aumentada do composto de droga.

Uma vez que as presentes composições proporcionam, em si, um microambiente no qual a solubilidade do composto de droga é aumentada, elas podem ser oralmente administradas a qualquer momento do dia, independentemente do alimento ingerido pelo indivíduo ao qual elas são administradas.

Composições preferidas são aquelas composições compreendendo um composto de droga básico, um tensoativo e um ácido solúvel em água fisiologicamente tolerável caracterizado pelo fato de que a proporção de ácido:composto de droga é pelo menos 1:1 em peso.



Como o tensoativo nas composições da invenção, pode ser usado qualquer um dos tensoativos fisiologicamente toleráveis adequados para uso em uma composição farmacêutica.

5 É bem conhecido na técnica que um tensoativo é um composto anfifílico; ele contém porções polares, hidrofílicas, bem como porções não-polares, hidrofóbicas. Os termos "hidrofílica" ou "hidrofóbica" são termos relativos.

10 A hidrofiliidade ou hidrofobicidade relativa de um tensoativo pode ser expressa por seu valor de equilíbrio hidrofílico-lipofílico ("Valor de HLB"). Tensoativos com um valor de HLB menor são categorizados como sendo tensoativos "hidrofóbicos", tensoativos enquanto que tensoativos com um valor de HLB maior são categorizados como sendo tensoativos "hidrofílicos". Como uma regra, tensoativos tendo um valor de HLB maior do que  
15 cerca de 10 são, geralmente, considerados como sendo tensoativos hidrofílicos; tensoativos tendo um valor de HLB menor do que cerca de 10 são, geralmente, considerados como sendo tensoativos hidrofóbicos.

As presentes composições compreendem, de preferência, um tensoativo hidrofílico.

20 Será apreciado que o valor de HLB de um tensoativo é apenas uma diretriz geral para indicar a hidrofiliidade/hidrofobicidade de um tensoativo. O valor de HLB de um tensoativo em particular pode variar, dependendo do método usado para determinar o valor de HLB; dependendo de sua fonte comercial; e está sujeito à variabilidade de lote para lote. Aqueles habilitados na técnica podem identificar prontamente tensoativos hidrofílicos adequados para uso nas composições farmacêuticas da presente invenção.  
25

O tensoativo da presente invenção pode ser um tensoativo aniônico, um catiônico, um zwitteriônico ou um não-iônico, o último sendo preferido. O tensoativo da presente invenção também pode ser uma mistura de dois ou mais tensoativos.

30 A escolha do tensoativo pode ser dirigida pelo composto de droga a ser usado em particular na composição da invenção. Assim, o tensoativo com maior capacidade de solubilização para o composto de droga em



particular, com uma capacidade intensificada de proporcionar uma condição super-saturada, pode ser preferido.

Tensoativos adequados para uso nas composições da presente invenção são listados abaixo. Deverá ser enfatizado que a referida lista de tensoativos é apenas ilustrativa, representativa e não exaustiva. Assim, a invenção não está limitada aos tensoativos listados abaixo. Nas presentes composições, também misturas de tensoativos podem ser usadas.

Tensoativos adequados os quais podem ser usados na presente invenção compreendem:

10 a) monoésteres de ácido graxo de polietileno glicol compreendendo ésteres de ácido láurico, ácido oléico, ácido esteárico, ácido ricinóico e semelhantes com PEG 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 32, 40, 45, 50, 55, 100, 200, 300, 400, 600 e semelhantes, por exemplo, laurato ou estearato de PEG-6, oleato ou laurato de PEG-7, laurato ou oleato ou estearato de PEG-8, oleato ou estearato de PEG-9, laurato ou oleato ou estearato de PEG-10, laurato ou oleato ou estearato ou ricinoleato de PEG-12, estearato ou oleato de PEG-15, laurato ou oleato ou estearato de PEG-20, estearato de PEG-25, laurato ou oleato ou estearato de PEG-32, estearato de PEG-30, laurato ou oleato ou estearato de PEG-40, estearato de PEG-45, estearato de PEG-50, 20 estearato de PEG-55, oleato ou estearato de PEG-100, oleato de PEG-200, oleato de PEG-400, oleato de PEG-600; (os tensoativos pertencendo a esse grupo são, por exemplo, conhecidos como Cithrol, Algon, Kessco, Lauridac, Mapeg, Cremophor, Emulgante, Nikkol, Myrj, Crodet, Albulol, Lactomul);

25 b) diésteres de ácido graxo de polietileno glicol compreendendo diésteres de ácido láurico, ácido esteárico, ácido palmítico, ácido oléico e semelhantes com PEG-8, 10, 12, 20, 32, 400 e semelhantes, por exemplo, dilaurato ou diestearato de PEG-8, dipalmitato de PEG-10, dilaurato ou diestearato ou dioleato de PEG-12, dilaurato ou diestearato ou dioleato de PEG-20, dilaurato ou diestearato ou dioleato de PEG-32, dioleato ou diestearato de PEG-400; (os tensoativos pertencendo a esse grupo são, por exemplo, conhecidos como Mapeg, Polialso, Kessco, Cithrol);

30 c) misturas de mono- e diéster de ácido graxo de polietileno gli-



col tais como, por exemplo, mono- e dilaurato de PEG 4-150, mono- e dioleato de PEG 4-150, mono- e diestearato de PEG 4-150 e semelhantes; (os tensoativos pertencendo a esse grupo são, por exemplo, conhecidos como Kessco);

5 d) glicerol ésteres de ácido graxo de polietileno glicol tais como, por exemplo, gliceril laurato ou gliceril estearato ou gliceril oleato de PEG-20, gliceril laurato ou gliceril oleato de PEG-30, gliceril laurato de PEG-15, gliceril laurato de PEG-40 e semelhantes; (os tensoativos pertencendo a esse grupo são, por exemplo, conhecidos como Tagat, Glycerox L, Capmul);

10 e) produtos da transesterificação de álcool-óleo compreendendo ésteres de álcoois ou poliálcoois, tais como glicerol, propileno glicol, etileno glicol, polietileno glicol, sorbitol, pentaeritritol e semelhantes com óleos naturais e/ou hidrogenados óleos ou vitaminas solúveis em óleo, tais como óleo de rícino, óleo de rícino hidrogenado, vitamina A, vitamina D, vitamina E,  
15 vitamina K, um óleo vegetal ingerível, por exemplo, óleo de milho, óleo de oliva, óleo de amendoim, óleo de semente de palma, óleo de semente de damasco, óleo de amêndoa e semelhantes, tais como óleo de rícino ou óleo de rícino hidrogenado ou glicerídeos de milho ou glicerídeos de amêndoa de PEG-20, óleo de rícino de PEG-23, óleo de rícino hidrogenado ou trioleato  
20 de PEG-25, óleo de rícino de PEG-35, óleo de rícino ou óleo de rícino hidrogenado de PEG-30, óleo de rícino de PEG-38, óleo de rícino ou óleo de rícino hidrogenado ou óleo de semente de palma de PEG-40, óleo de rícino hidrogenado de PEG-45, óleo de rícino ou óleo de rícino hidrogenado de PEG-  
25 50, óleo de rícino de PEG-56, óleo de rícino ou óleo de rícino hidrogenado ou glicerídeos de milho ou glicerídeos de amêndoa de PEG-60, óleo de rícino hidrogenado de PEG-80, óleo de rícino ou óleo de rícino hidrogenado de PEG-100, óleo de rícino de PEG-200, glicerídeos caprílico/cáprico de PEG-  
8, glicerídeos caprílico/cáprico de PEG-6, glicerídeo de lauroil macrogol-32, glicerídeo de estearoil macrogol, tocoferil succinato de PEG-1000 (TPGS);  
30 (os tensoativos pertencendo a esse grupo são, por exemplo, conhecidos como Emalex, Cremophor, Emulgante, Eumulgin, Nikkol, Thornley, Simulsol, Cerex, Crovol, Labrasol, Softigen, Gelucire, Vitamin E TPGS);



f) ácidos graxos poliglicerizados compreendendo poliglicerol ésteres de ácido graxos tais como, por exemplo, laurato ou oleato ou estearato de poliglicerila-10, mono- e dioleato de poliglicerila-10, poli-ricinoleato de poliglicerila e semelhantes; (os tensoativos pertencendo a esse grupo são, por exemplo, conhecidos como Nikkol Decaglyn, Caprol ou Polimuls);

g) derivados de esterois compreendendo derivados de polietileno glicol de esterois, tais como colesterol éter de PEG-24, colestanol de PEG-30, fito esterois de PEG-25, esterois de soja de PEG-30 e semelhantes; (os tensoativos pertencendo a esse grupo são, por exemplo, conhecidos como Solulan<sup>®</sup> ou Nikkol BPSH);

h) sorbitano ésteres de ácido graxo de polietileno glicol tais como, por exemplo, sorbitano laurato de PEG-10, sorbitano monolaurato ou sorbitano triestearato ou sorbitano monooleato ou sorbitano trioleato ou sorbitano monoisoestearato ou sorbitano monopalmítato ou sorbitano monoestearato de PEG-20, sorbitano monolaurato de PEG-4, sorbitano monooleato de PEG-5, sorbitano monooleato ou sorbitano monolaurato ou sorbitano monoestearato de PEG-6, sorbitano monoestearato de PEG-8, sorbitano tetraoleato de PEG-30, sorbitano oleato ou sorbitano tetraoleato de PEG-40, sorbitano tetraestearato de PEG-60, sorbitano monolaurato de PEG-80, sorbitol hexaoleato de PEG (Atlas G-1086) e semelhantes; (os tensoativos pertencendo a esse grupo são, por exemplo, conhecidos como Liposorb, Tween, Dacol MSS, Nikkol, Emalex, Atlas);

i) alquil éteres de polietileno glicol tais como, por exemplo, oleil éter ou cetil éter ou estearil éter de PEG-10, oleil éter ou cetil éter ou estearil éter de PEG-20, lauril éter de PEG-9, lauril éter de PEG-23 (lauret-23), estearil éter de PEG-100 e semelhantes; (os tensoativos pertencendo a esse grupo são, por exemplo, conhecidos como Volpo, Brij);

j) ésteres de açúcar tais como, por exemplo, diestearato/monoestearato de sacarose, monoestearato ou monopalmítato ou monolaurato de sacarose e semelhantes; (os tensoativos pertencendo a esse grupo são, por exemplo, conhecidos como Sucro ester, Crodesta, Saccharose monolaurato);



k) alquil fenóis de polietileno glicol tais como, por exemplo, nonil fenol de PEG-10-100 (série Triton X), octil fenol éter de PEG-15-100 (série Triton N) e semelhantes;

5 l) copolímeros em blocos de polioxietileno-polioxipropileno (poloxâmeros) tais como, por exemplo, poloxâmero 108, poloxâmero 188, poloxâmero 237, poloxâmero 288 e semelhantes; (os tensoativos pertencendo a esse grupo são, por exemplo, conhecidos como Synperonic PE, Pluronic, Emkalyx, Lutrol<sup>®</sup>, Supronic, Monolan, Pluracare, Plurodac);

10 m) tensoativos iônicos incluindo tensoativos catiônicos, aniônicos e zwitteriônicos, tais como os sais de ácido graxo, por exemplo, oleato de sódio, lauril sulfato de sódio, lauril sarcosinato de sódio, dioctil sulfosuccinato de sódio, miristato de sódio, palmitato de sódio, estearato de sódio, ricinoleato de sódio e semelhantes; tais como sais biliares, por exemplo, colato de sódio, taurocolato de sódio, glicocolato de sódio e semelhantes;

15 tais como fosfolipídios, por exemplo, lecitina de ovo/soja, lecitina hidroxilada, lisofosfatidilcolina, fosfatidilcolina, fosfatidil etanolamina, fosfatidil glicerol, fosfatidil serina e semelhantes; tais como ésteres de ácido fosfórico, por exemplo, oleil éter fosfato de dietanolamônio de polioxietileno-10, os produtos da esterificação de álcoois graxos ou etoxilatos de álcool graxo com ácido ou

20 anidrido fosfórico; tais como carboxilatos, por exemplo, monoglicerídeos succinilados, estearil fumarato de sódio, estearoil hidrogenossuccinato de propileno glicol, ésteres de ácido tartárico mono/diacetilados de mono- e diglicerídeos, ésteres de cítrico ácido de mono- e diglicerídeos, gliceril-lacto ésteres de ácido graxos, ésteres lactílicos de ácidos graxos, estearoil-2-

25 lactilato de cálcio/sódio, estearoil lactilato de cálcio/sódio, sais de alginato, alginato de propileno glicol, éter carboxilatos e semelhantes; tais como sulfatos e sulfonatos, por exemplo, alquil sulfatos etoxilados, alquil benzeno sulfatos, alfa-olefin sulfonatos, acil isetionatos, acil tauratos, alquil gliceril éter sulfonatos, octil sulfossuccinato dissódico, undecilenoamido-MEA-

30 sulfossuccinato dissódico e semelhantes; tais como tensoativos catiônicos, por exemplo, brometo de hexadecil triamônio, brometo de decil trimetil amônio, brometo de cetil trimetil amônio, cloreto de dodecil amônio, sais de alquil



benzildimetilamônio, sais de diisobutil fenoxietoxidimetil benzilamônio, sais de alquilpiridínio, betaínas (lauril betaína), aminas etoxiladas (polioxietileno-15 amina de coco) e semelhantes.

Quando na lista acima de tensoativos adequados, diferentes possibilidades são listadas tais como, por exemplo, oleil éter ou cetil éter ou estearil éter de PEG-20, isso significa que oleil éter de PEG-20 e cetil éter de PEG-20 e estearil éter de PEG-20 são considerados. Assim, por exemplo, óleo de rícino ou óleo de rícino hidrogenado ou glicerídeos de milho ou glicerídeos de amêndoa de PEG-20 deve ser lido como óleo de rícino de PEG-20 e óleo de rícino hidrogenado de PEG-20 e glicerídeos de milho de PEG-20 e glicerídeos de amêndoa de PEG-20.

Nas composições da invenção, o tensoativo está presente, de preferência, a 1 a 70% em peso, mais preferivelmente 5 a 55%, ainda mais preferivelmente 10 a 50% em peso (com relação ao peso total de tensoativo, ácido e droga). A quantidade de tensoativo usada, contudo, geralmente, será dependente de uma quantidade de droga e do composto de droga em si. A proporção em peso de tensoativo para droga estará, de preferência, na faixa de 100:1 a 1:5, especialmente 50:1 a 1:2, more especialmente 10:1 a 1:1.

Tensoativos preferidos nas presentes composições pertencem ao grupo dos sorbitano ésteres de ácido graxo de polietileno glicol, ao grupo dos produtos da transesterificação de álcool-óleo ou ao grupos dos copolímeros em blocos de polioxietileno-polioxipropileno. Mais preferivelmente, os tensoativos nas presentes composições pertencem ao grupo dos sorbitano ésteres de ácido graxo de polietileno glicol ou ao grupo dos produtos da transesterificação de álcool-óleo. Tensoativos mais preferidos são os tensoativos conhecidos como Tween, os tensoativos conhecidos como Cremophor e Vitamina E TPGS ( $\alpha$ -tocoferil succinato de polietileno glicol, também abreviado como TPGS), especialmente Cremophor RH 40 e Vitamina E TPGS.

Como uma concretização alternativa das composições da presente invenção, o tensoativo pode ser substituído por uma cera adequada tal como, por exemplo, polietileno glicol e semelhantes.

O ácido usado nas composições da invenção pode ser qualquer

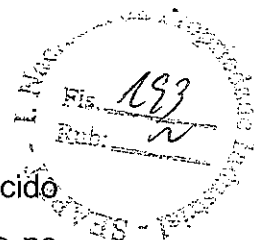


um dos ácidos solúveis em água fisiologicamente toleráveis, em particular qualquer um dos ácidos inorgânicos ou, mais preferivelmente, ácidos orgânicos convencionalmente usados na preparação de sais de ácido de compostos de drogas, por exemplo, ácidos cítrico, fumárico, tartárico, maléico, málico, succínico, oxálico, malônico, benzóico, mandélico e ascórbico.

Ácido tartárico e mais especialmente ácido cítrico são preferidos, uma vez que os sais que eles formam com os compostos de drogas usualmente têm uma tendência reduzida de se precipitar de soluções aquosas. Em geral, contudo, qualquer ácido o qual não é tão forte para causar degradação do tensoativo e ainda o qual é capaz, quando da adição de água, de gerar um ambiente de baixo pH, de preferência um pH menor do que 4 e idealmente um pH de cerca de 2, pode ser usado. O ácido pode estar na forma líquida (por exemplo, solução) ou sólida; contudo, ácidos os quais são sólidos em condições ambiente em suas formas anídrica ou de hidrato, geralmente serão preferidos.

A base usada nas composições da invenção pode ser qualquer uma das bases solúveis em água fisiologicamente toleráveis, em particular qualquer uma das bases inorgânicas ou orgânicas convencionalmente usadas na preparação de sais alcalinos de compostos de drogas, por exemplo, as bases de metal alcalino e alcalino-terroso, por exemplo, hidróxido, hidrocarbonato ou carbonato de lítio-, sódio-, potássio-, magnésio- ou cálcio e semelhantes,  $\text{NH}_3$ , benzatina, *N*-metil-D-glucamina, hidrabamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina e semelhantes, aminoácidos tais como, por exemplo, arginina, lisina e semelhantes.

Nas composições da invenção, o ácido está presente em uma proporção de ácido:droga de pelo menos 1:1 em peso, de preferência a proporção em peso de ácido:droga oscila na faixa de 1:1 a 100:1, mais preferivelmente de 1:1 a 50:1, ainda mais preferivelmente de 1:1 a 10:1 e mais preferivelmente de 3:1 a 10:1. A quantidade de ácido usada dependerá do ácido e composto de droga selecionados, mas, em geral, um aumento na proporção relativa de ácido resultará em aceleração da dissolução da droga quando de contato com a água. A quantidade de ácido usada normalmente será



pelo menos a quantidade necessária para formar um microambiente ácido quando de contato com a água, em particular um fluido corporal aquoso no qual a solubilidade do composto de droga é aumentada.

5 O ácido forma uma proporção significativa das presentes composições que se dissolve rapidamente em fluidos corporais. Portanto, a presente invenção também se refere a uma composição farmacêutica compreendendo um composto de droga básico, um tensoativo e um ácido solúvel em água fisiologicamente tolerável caracterizado pelo fato de que o percentual em peso de ácido oscila na faixa de 30 a 95%, de preferência de 45 a 10 95%, mais preferivelmente de 50 a 90%, mais preferivelmente de 50 a 65%. De preferência, o percentual em peso é com relação ao peso do composto de droga básico, do tensoativo e do ácido solúvel em água fisiologicamente tolerável e opcionalmente o polímero.

15 Alternativamente, a presente invenção também se refere a uma composição farmacêutica compreendendo um composto de droga básico, um tensoativo e um ácido solúvel em água fisiologicamente tolerável caracterizado pelo fato de que a proporção molar de ácido:composto de droga é de pelo menos 3:1, de preferência pelo menos 5:1, mais preferivelmente pelo menos 10:1.

20 A presente invenção também se refere a uma composição farmacêutica compreendendo um composto de droga básico, um tensoativo e um ácido solúvel em água fisiologicamente tolerável caracterizado pelo fato de que o percentual em peso percentual de ácido oscila na faixa de 30 a 95% e caracterizado pelo fato de que a proporção de ácido:composto de 25 droga é de pelo menos 1:1 em peso.

Alternativamente, a presente invenção também se refere a uma composição farmacêutica compreendendo um composto de droga básico, um tensoativo e um ácido solúvel em água fisiologicamente tolerável caracterizado pelo fato de que o percentual em peso de ácido oscila na faixa de 30 30 a 95% e caracterizado pelo fato de que a proporção molar de ácido:composto de droga é de pelo menos 3:1.

As quantidades específicas acima para o ácido também são



consideradas para a base naquelas composições da presente invenção as quais compreendem um composto de droga ácido, um tensoativo e uma base.

5 Embora os benefícios das composições da invenção sejam mais pronunciados onde o composto de droga é não mais do que parcamente solúvel, um perfil de dissolução de droga obténivel usando-se a combinação de droga, tensoativo e ácido (ou base) é tal que perfis de captação de droga particularmente aperfeiçoados podem ser obtidos mesmo onde o composto de droga é mais solúvel.

10 Conseqüentemente, o composto de droga usado nas composições da invenção pode ser qualquer material orgânico ou inorgânico. O composto de droga pode exercer um efeito fisiológico local, bem como um efeito sistêmico, quer após penetração na mucosa ou - no caso de administração oral - após transporte para o trato gastrointestinal com saliva.

15 De preferência, o composto de droga é não mais do que praticamente solúvel, isto é, o qual é praticamente solúvel, ligeiramente solúvel, muito ligeiramente solúvel ou praticamente insolúvel em água pura a 21°C (isto é, requerendo de 30, de 100, de 1000 ou de 10000 partes de água para colocar 1 parte em peso composto de droga em solução). Em particular, a  
20 droga é um composto de droga básico. O termo composto de droga básico define um composto de droga com um valor de pKa acima de 7 ou um composto de droga o qual pode ser solubilizado em um ácido/meio ácido. O termo composto de droga ácido define um composto de droga com um valor de pKa em torno de 7 ou um composto de droga o qual pode ser solubilizado  
25 em uma base/meio básico (alcalino).

Exemplos de compostos baixamente solúveis em água que podem ser usados nas composições da invenção incluem:

nifedipina;

itraconazol (descrita no EP-A-6711);

30 saperconazol (veja US-A-4916134);

(-)-[2S-[2 $\alpha$ ,4 $\alpha$  (S\*)]]-4-[4-[4-[4-[[2-(4-clorofenil)]-2-[[4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]metil]-1,3-dioxolan-4-il]metóxi]fenil]-1-piperazinil]fenil]-2,4-

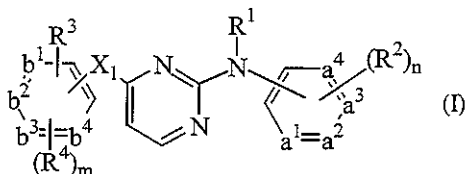
- dihidro-2-(1-metilpropil)-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona (Composto 40 no  
WO96/13499);
- cisaprida (descrita no EP-A-76530);
- (B)-*N*-[4-[2-etil-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butil]fenil]-2-
- 5 benzotiazolamina (descrita no WO-97/49704);
- 6,11-dihidro-11-[1-[2-[4-(2-quinolinilmetóxi)fenil]etil]-4-  
piperidinilideno]-5*H*-imidazo[2,1-*b*][3]benzazepina-3-carboxilato de metila  
(descrita no WO-97/34897);
- 4-[4-amino-6-[(2,6-diclorofenil)metil]-1,3,5-triazin-2-
- 10 il]amino]benzonitrila (descrito no EP-0.834.507);
- (B-*cis*)-1-[4-[4-[4-[[4-(2,4-difluorofenil)-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-  
ilmetil)-1,3-dioxolan-2-il]metóxi]fenil]-1-piperazinil]fenil]-3-(1-metiletil)-2-  
imidazolidinona;
- (2*S*-*cis*)-1-[4-[4-[4-[[4-(2,4-difluorofenil)-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-  
15 ilmetil)-1,3-dioxolan-2-il]metóxi]fenil]-1-piperazinil]fenil]-3-(1-metiletil)-2-  
imidazolidinona;
- 3-[2-[3,4-dihidrobenzofuro[3,2-*c*]piridin-2(1*H*)-il]etil]-2-metil-4*H*-  
pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;
- N*-[2-[4-(4-clorofenil)-1-piperazinil]etil]-2-benzotiazolamina;
- 20 (B1)-*N*-[4-[2-(dimetilamino)-1-(1*H*-imidazol-1-il)propil]fenil]-2-  
benzotiazolamina (descrita no WO-97/49704);
- (B)-6-[amino(4-clorofenil)(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-4-(3-  
clorofenil)-1-metil-2(1*H*)-quinolinona;
- (B)-*N*-[4-[2-etil-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butil]fenil]-2-
- 25 benzotiazolamina;
- monocloridrato de 3-[6-(dimetilamino)-4-metil-3-piridinil]-2,5-  
dimetil-*N,N*-dipropilpirazolo[2,3-*a*]pirimidin-7-amina;
- (S)-[1-[2-[3-[(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)óxi]-4-metóxi]fenil]propil]-  
1*H*-imidazol-2-il]cianamida;
- 30 (S)-hidroxibutanodioato (1:1) de (+)-(B-*trans*)-4-[1-[3,5-  
bis(trifluorometil)benzoil]-2-(fenilmetil)-4-piperidinil]-*N*-(2,6-dimetilfenil)-1-  
piperazinaacetamida;

(-)-[2S-[2 $\alpha$ ,4 $\alpha$  (S\*)]-4-[4-[4-[4-[[2-(4-clorofenil]-2-[[[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]metil]-1,3-dioxolan-4-il]metóxi]fenil]-1-piperazinil]fenil]-2,4-dihidro-2-(1-metilpropil)-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

(+)-(trans)-4-[1-[3,5-bis(trifluorometil)benzoil]-2-(fenilmetil)-4-piperidinil]-N-(2,6-dimetilfenil)-1-piperazina acetamida;

os compostos descritos no WO 99/50256, WO 00/27828, WO 01/85699, WO 01/85700, WO 01/64674 e EP 0.834.507; os referidos documentos incorporados aqui por referência;

compostos da fórmula (I) (referência, portanto, é feita ao PCT/EP02/08953):



um *N*-óxido, um sal de adição farmacologicamente aceitável, uma amina quaternária ou uma forma estereoquimicamente isomérica dos mesmos, em que:

$-a^1=a^2-a^3=a^4-$  representa um radical bivalente da fórmula:

- 15
- CH=CH-CH=CH- (a-1);
  - N=CH-CH=CH- (a-2);
  - N=CH-N=CH- (a-3);
  - N=CH-CH=N- (a-4);
  - N=N-CH=CH- (a-5);

20  $-b^1=b^2-b^3=b^4-$  representa um radical bivalente da fórmula:

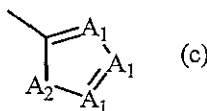
- CH=CH-CH=CH- (b-1);
- N=CH-CH=CH- (b-2);
- N=CH-N=CH- (b-3);
- N=CH-CH=N- (b-4);
- 25 -N=N-CH=CH- (b-5);

$n$  é 0, 1, 2, 3 ou 4; e, no caso de  $-a^1=a^2-a^3=a^4-$  ser (a-1), então,  $n$  pode ser também 5;

$m$  é 1, 2, 3 e, no caso de  $-b^1=b^2-b^3=b^4-$  ser (b-1), então,  $m$  pode ser também 4;

$R^1$  é hidrogênio; arila; formila; C<sub>1-6</sub>alquilcarbonila; C<sub>1-6</sub>alquila; C<sub>1-6</sub>alquilóxicarbonila; C<sub>1-6</sub>alquila substituída por formila, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonila, C<sub>1-6</sub>alquiloxicarbonila, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilóxi; C<sub>1-6</sub>alquilóxiC<sub>1-6</sub>alquilcarbonila substituída por C<sub>1-6</sub>alquilóxicarbonila;

- 5 cada  $R^2$  é, independentemente, hidróxi, halo, C<sub>1-6</sub>alquila opcionalmente substituída por ciano ou  $-C(=O)R^6$ , C<sub>3-7</sub>cicloalquila, C<sub>2-6</sub>alquenila opcionalmente substituída por um ou mais átomos de halogênio ou ciano, C<sub>2-6</sub>alquinila opcionalmente substituída por um ou mais átomos de halogênio ou ciano, C<sub>1-6</sub>alquilóxicarbonila, carboxila, ciano, nitro, amino, mono- ou
- 10 di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino, polihalometila, polihalometiltio,  $-S(=O)_pR^6$ ,  $-NH-S(=O)_pR^6$ ,  $-C(=O)R^6$ ,  $-NHC(=O)H$ ,  $-C(=O)NHNH_2$ ,  $-NHC(=O)R^6$ ,  $-C(=NH)R^6$  ou um radical da fórmula:



em que cada  $A_1$  é, independentemente, N, CH ou  $CR^6$ ; e

$A_2$  é NH, O, S ou  $NR^6$ ;

- 15  $X_1$  é  $-NR^5$ -,  $-NH-NH$ -,  $-N=N$ -,  $-O$ -,  $-C(=O)$ -, C<sub>1-4</sub>alcanodiila,  $-CHOH$ -,  $-S$ -,  $-S(=O)_p$ -,  $-X_2-C_{1-4}$ alcanodiil- ou  $-C_{1-4}$ alcanodiil- $X_2$ ;

$X_2$  é  $-NR^5$ -,  $-NH-NH$ -,  $-N=N$ -,  $-O$ -,  $-C(=O)$ -,  $-CHOH$ -,  $-S$ -,  $-S(=O)_p$ ;

- $R^3$  é  $NHR^{13}$ ;  $NR^{13}R^{14}$ ;  $-C(=O)-NHR^{13}$ ;  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ;  $-C(=O)-R^{15}$ ;  $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$ ; C<sub>1-6</sub>alquila substituída por um ou mais substituintes, cada um independentemente selecionado de ciano,  $NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-C_{1-6}$ alquila ou  $R^7$ ; C<sub>1-6</sub>alquila substituída por um ou mais substituintes, cada um independentemente selecionado de ciano,  $NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-C_{1-6}$ alquila ou  $R^7$  e em que 2 átomos de hidrogênio ligado ao mesmo átomo de carbono são substituídos por C<sub>1-4</sub>alcanodiila; C<sub>1-</sub>
- 25 <sub>6</sub>alquila substituída por hidróxi e um segundo substituinte selecionado de ciano,  $NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-C_{1-6}alquila ou  $R^7$ ; C<sub>1-6</sub>alquilóxiC<sub>1-</sub>$
- <sub>6</sub>alquila opcionalmente substituída por um ou mais substituintes, cada um independentemente selecionado de ciano,  $NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-C_{1-6}alquila ou  $R^7$ ; C<sub>2-6</sub>alquenila substituída por um ou mais substituintes, ca-$
- 30 da um independentemente selecionado de halo, ciano,  $NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-$

$\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ alquila ou  $\text{R}^7$ ;  $\text{C}_{2-6}$ alquinila substituída por um ou mais substituintes, cada um independentemente selecionado de halo, ciano,  $\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ alquila ou  $\text{R}^7$ ;  $-\text{C}(=\text{N}-\text{O}-\text{R}^8)-\text{C}_{1-4}$ alquila;  $\text{R}^7$  ou  $-\text{X}_3-\text{R}^7$ ;

5  $\text{X}_3$  é  $-\text{NR}^5-$ ,  $-\text{NH}-\text{NH}-$ ,  $-\text{N}=\text{N}-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_p-$ ,  $-\text{X}_2-\text{C}_{1-4}$ alcanodiil-,  $-\text{C}_{1-4}$ alcanodiil- $\text{X}_{2a}-$ ,  $-\text{C}_{1-4}$ alcanodiil- $\text{X}_{2b}-\text{C}_{1-4}$ alcanodiil-,  $-\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^8)-\text{C}_{1-4}$ alcanodiil-;

com  $\text{X}_{2a}$  sendo  $-\text{NH}-\text{NH}-$ ,  $-\text{N}=\text{N}-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_p-$ ; e

com  $\text{X}_{2b}$  sendo  $-\text{NH}-\text{NH}-$ ,  $-\text{N}=\text{N}-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_p-$ ;

10  $\text{R}^4$  é halo, hidróxi,  $\text{C}_{1-6}$ alquila,  $\text{C}_{3-7}$ cicloalquila,  $\text{C}_{1-6}$ alquilóxi, ciano, nitro, polihalo $\text{C}_{1-6}$ alquila, polihalo $\text{C}_{1-6}$ alquilóxi, aminocarbonila,  $\text{C}_{1-6}$ alquiloxicarbonila,  $\text{C}_{1-6}$ alquilcarbonila, formila, amino, mono- ou di( $\text{C}_{1-4}$ alquil)amino ou  $\text{R}^7$ ;

15  $\text{R}^5$  é hidrogênio; arila; formila;  $\text{C}_{1-6}$ alquilcarbonila;  $\text{C}_{1-6}$ alquila;  $\text{C}_{1-6}$ alquiloxicarbonila;  $\text{C}_{1-6}$ alquila substituída por formila,  $\text{C}_{1-6}$ alquilcarbonila,  $\text{C}_{1-6}$ alquiloxicarbonila ou  $\text{C}_{1-6}$ alquilcarbonilóxi;  $\text{C}_{1-6}$ alquilóxi $\text{C}_{1-6}$ alquilcarbonila substituída por  $\text{C}_{1-6}$ alquiloxicarbonila;

$\text{R}^6$  é  $\text{C}_{1-4}$ alquila, amino, mono- ou di( $\text{C}_{1-4}$ alquil)amino ou polihalo $\text{C}_{1-4}$ alquila;

20  $\text{R}^7$  é um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático a heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático, em que cada um dos referidos sistemas de anel carbocíclico ou heterocíclico pode opcionalmente ser substituído por um, dois, três, quatro ou cinco substituintes, cada um independentemente selecionado de halo, hidróxi, mercapto,  $\text{C}_{1-6}$ alquila, hidróxi $\text{C}_{1-6}$ alquila, amino $\text{C}_{1-6}$ alquila, mono- ou di( $\text{C}_{1-6}$ alquil)amino $\text{C}_{1-6}$ alquila, formila,  $\text{C}_{1-6}$ alquilcarbonila,  $\text{C}_{3-7}$ cicloalquila,  $\text{C}_{1-6}$ alquilóxi,  $\text{C}_{1-6}$ alquilóxicarbonila,  $\text{C}_{1-6}$ alquiltio, ciano, nitro, polihalo $\text{C}_{1-6}$ alquila, polihalo $\text{C}_{1-6}$ alquilóxi, aminocarbonila,  $-\text{CH}(=\text{N}-\text{O}-\text{R}^8)$ ,  $\text{R}^{7a}$ ,  $-\text{X}_3-\text{R}^{7a}$  ou  $\text{R}^{7a}-\text{C}_{1-4}$ alquila;

30  $\text{R}^{7a}$  é um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático ou um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático, em que cada um

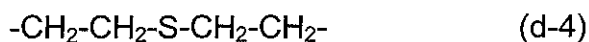
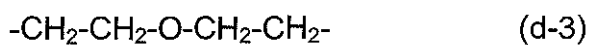
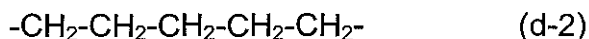
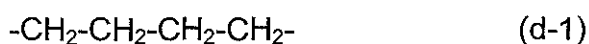


dos referidos sistemas de anel carbocíclico ou heterocíclico pode opcionalmente ser substituído por um, dois, três, quatro ou cinco substituintes, cada um independentemente selecionado de halo, hidróxi, mercapto, C<sub>1-6</sub>alquila, hidróxiC<sub>1-6</sub>alquila, aminoC<sub>1-6</sub>alquila, mono ou di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminoC<sub>1-6</sub>alquila, formila, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonila, C<sub>3-7</sub>cicloalquila, C<sub>1-6</sub>alquilóxi, C<sub>1-6</sub>alquilóxicarbonila, C<sub>1-6</sub>alquiltio, ciano, nitro, polihaloC<sub>1-6</sub>alquila, polihaloC<sub>1-6</sub>alquilóxi, aminocarbonila, -CH(=N-O-R<sup>8</sup>);

R<sup>8</sup> é hidrogênio, C<sub>1-4</sub>alquila, arila ou arilC<sub>1-4</sub>alquila;

R<sup>9</sup> e R<sup>10</sup> são, cada um independentemente, hidrogênio; hidróxi; C<sub>1-6</sub>alquila; C<sub>1-6</sub>alquilóxi; C<sub>1-6</sub>alquilcarbonila; C<sub>1-6</sub>alquilocarbonila; amino; mono- ou di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino; mono- ou di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminocarbonila; -CH(=NR<sup>11</sup>) ou R<sup>7</sup>, em que cada um dos grupos C<sub>1-6</sub>alquila antes mencionados pode opcionalmente e cada um individualmente ser substituído por um ou dois substituintes, cada um independentemente selecionado de hidróxi, C<sub>1-6</sub>alquilóxi, hidróxiC<sub>1-6</sub>alquilóxi, carboxila, C<sub>1-6</sub>alquilóxicarbonila, ciano, amino, imino, mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino, polihalometila, polihalometilóxi, polihalometiltio, -S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, -NH-S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, -C(=O)R<sup>6</sup>, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH<sub>2</sub>, -NHC(=O)R<sup>6</sup>, -C(=NH)R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>; ou

R<sup>9</sup> e R<sup>10</sup> podem ser tomados juntos a fim de formar um radical bivalente ou trivalente da fórmula:



R<sup>11</sup> é ciano; C<sub>1-4</sub>alquila opcionalmente substituída por C<sub>1-4</sub>alquilóxi, ciano, amino, mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino ou aminocarbonila; C<sub>1-4</sub>alquilcarbonila; C<sub>1-4</sub>alquilóxicarbonila; aminocarbonila; mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonila;

R<sup>12</sup> é hidrogênio ou C<sub>1-4</sub>alquila;



$R^{13}$  e  $R^{14}$  são, cada um independentemente,  $C_{1-6}$ alquila opcionalmente substituída por ciano ou aminocarbonila,  $C_{2-6}$ alquenila opcionalmente substituída por ciano ou aminocarbonila,  $C_{2-6}$ alquinila opcionalmente substituída por ciano ou aminocarbonila;

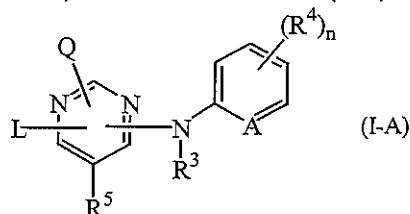
5  $R^{15}$  é  $C_{1-6}$ alquila substituída por ciano ou aminocarbonila;

$R^{16}$  é  $C_{1-6}$ alquila opcionalmente substituída por ciano ou aminocarbonila, ou  $R^7$ ;

$p$  é 1 ou 2;

10 arila é fenila ou fenila substituída por um, dois, três, quatro ou cinco substituintes, cada um independentemente selecionado de halo, hidróxi, mercapto,  $C_{1-6}$ alquila, hidróxi $C_{1-6}$ alquila, amino $C_{1-6}$ alquila, mono ou di( $C_{1-6}$ alquil)amino $C_{1-6}$ alquila,  $C_{1-6}$ alquilcarbonila,  $C_{3-7}$ cicloalquila,  $C_{1-6}$ alquilóxi,  $C_{1-6}$ alquilóxicarbonila,  $C_{1-6}$ alquiltio, ciano, nitro, polihalo $C_{1-6}$ alquila, polihalo $C_{1-6}$ alquilóxi, aminocarbonila,  $R^7$  ou  $-X_3-R^7$ ;

15 compostos conforme descrito no WO99/50250 incorporado aqui como referência, isto é, compostos da fórmula (I-A):



um  $N$ -óxido, um sal de adição farmacologicamente aceitável ou uma forma estereoquimicamente isomérica dos mesmos, em que:

A é CH,  $CR^4$  ou N;

20  $n$  é 0, 1, 2, 3 ou 4;

Q é hidrogênio ou  $-NR^1R^2$ ;

25  $R^1$  e  $R^2$  são, cada um, independentemente selecionados de hidrogênio, hidróxi,  $C_{1-12}$ alquila,  $C_{1-12}$ alquilóxi,  $C_{1-12}$ alquilcarbonila,  $C_{1-12}$ alquiloxicarbonila, arila, amino, mono- ou di( $C_{1-12}$ alquil)amino, mono- ou di( $C_{1-12}$ alquil)aminocarbonila, em que cada um dos grupos  $C_{1-12}$ alquila antes mencionados pode opcionalmente e cada um individualmente ser substituído por um ou dois substituintes, cada um independentemente selecionado de hidróxi,  $C_{1-6}$ alquilóxi, hidróxi $C_{1-6}$ alquilóxi, carboxila,  $C_{1-6}$ alquiloxicarbonila,



ciano, amino, imino, aminocarbonila, aminocarbonilamino, mono- ou di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino, arila e Het; ou

R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> tomados juntos podem formar pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, azido ou mono- ou di(C<sub>1-12</sub>alquil)aminoC<sub>1-4</sub>alquilideno;

5 R<sup>3</sup> é hidrogênio, arila, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonila, C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>1-6</sub>alquiloxicarbonila, C<sub>1-6</sub>alquila substituída por C<sub>1-6</sub>alquilóxicarbonila; e

cada R<sup>4</sup> é, independentemente, hidróxi, halo, C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>1-6</sub>alquilóxi, ciano, aminocarbonila, nitro, amino, trihalometila, trihalometilóxi ou C<sub>1-6</sub>alquila substituída por ciano ou aminocarbonila;

10 R<sup>5</sup> é hidrogênio ou C<sub>1-4</sub>alquila;

L é C<sub>1-10</sub>alquila, C<sub>3-10</sub>alquenila, C<sub>3-10</sub>alquinila, C<sub>3-7</sub>cicloalquila ou C<sub>1-10</sub>alquila substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de C<sub>3-7</sub>cicloalquila, indanila, indolila e fenila, em que a referida fenila, indanila e indolila pode ser substituída por um, dois, três, quatro ou, onde possível, cinco substituintes, cada um independentemente selecionado de halo, hidróxi, C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>1-6</sub>alquilóxi, ciano, aminocarbonila, C<sub>1-6</sub>alquiloxicarbonila, formila, nitro, amino, trihalometila, trihalometilóxi e C<sub>1-6</sub>alquilcarbonila; ou

L é -X<sup>1</sup>-R<sup>6</sup> ou -X<sup>2</sup>-Alk-R<sup>7</sup> em que:

20 R<sup>6</sup> e R<sup>7</sup> são, cada um independentemente, fenila ou fenila substituída por um, dois, três, quatro ou cinco substituintes, cada um independentemente selecionado de halo, hidróxi, C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>1-6</sub>alquilóxi, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonila, C<sub>1-6</sub>alquiloxicarbonila, formila, ciano, aminocarbonila, nitro, amino, trihalometilóxi e trihalometila; e

25 X<sup>1</sup> e X<sup>2</sup> são, cada um independentemente, -NR<sup>3</sup>-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -S-, -S(=O)- ou -S(=O)<sub>2</sub>-;

Alk é C<sub>1-4</sub>alcanodíila;

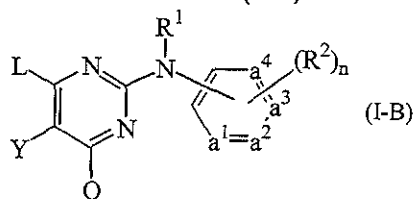
30 arila é fenila ou fenila substituída por um, dois, três, quatro ou cinco substituintes, cada um independentemente selecionado de halo, C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>1-6</sub>alquilóxi, ciano, nitro e trifluorometila;

Het é um radical heterocíclico alifático ou aromático; o referido radical heterocíclico alifático é selecionado de pirrolidinila, piperidinila, ho-

809  
/

mopiperidinila, piperazinila, morfolinila, tetrahidrofuranila e tetrahidrotienila em que cada um dos referidos radicais heterocíclicos alifáticos pode opcionalmente ser substituído por um grupo oxo; e o referido radical heterocíclico aromático é selecionado de pirrolila, furanila, tienila, piridila, pirimidinila, pirazinila e piridazinila, em que cada um dos referidos radicais heterocíclicos aromáticos pode opcionalmente ser substituído por hidróxi;

compostos descritos no WO 00/27825, incorporado aqui como referência, isto é, compostos da fórmula (I-B):



os *N*-óxidos, os sais de adição farmacologicamente aceitáveis, as aminas quaternárias e a forma estereoquimicamente isomérica dos mesmos, em que:

$-a^1=a^2-a^3=a^4-$  representa um radical bivalente da fórmula:

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$  (a-1);

$-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$  (a-2);

15  $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$  (a-3);

$-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$  (a-4);

$-\text{N}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$  (a-5);

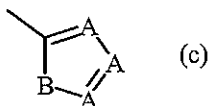
$n$  é 0, 1, 2, 3 ou 4; e, no caso de  $-a^1=a^2-a^3=a^4-$  ser (a-1), então,  $n$  pode também ser 5;

20  $R^1$  é hidrogênio; arila; formila;  $C_{1-6}$ alquilcarbonila;  $C_{1-6}$ alquila;  $C_{1-6}$ alquiloxicarbonila;  $C_{1-6}$ alquila substituída por formila,  $C_{1-6}$ alquilcarbonila,  $C_{1-6}$ alquiloxicarbonila,  $C_{1-6}$ alquilcarbonilóxi;  $C_{1-6}$ alquilóxi;  $C_{1-6}$ alquilcarbonila substituída ou  $C_{1-6}$ alquiloxicarbonila;

25 cada  $R^2$  é, independentemente, hidróxi, halo,  $C_{1-6}$ alquila opcionalmente substituída ou ciano ou  $-\text{C}(=\text{O})R^6$ ,  $C_{3-7}$ cicloalquila,  $C_{2-6}$ alquenila opcionalmente substituída por um ou mais átomos de halogênio ou ciano,  $C_{2-6}$ alquinila opcionalmente substituída por um ou mais átomos de halogênio ou ciano,  $C_{1-6}$ alquilóxi,  $C_{1-6}$ alquiloxicarbonila, carboxila, ciano, nitro, amino,



mono- ou di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino, polihalometila, polihalometilóxi, polihalometilfito, -S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, -NH-S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, -C(=O)R<sup>6</sup>, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH<sub>2</sub>, -NHC(=O)R<sup>6</sup>, -C(=NH)R<sup>6</sup> ou um radical da fórmula:



em que :

5 cada A é, independentemente, N, CH ou CR<sup>6</sup>;

B é NH, O, S ou NR<sup>6</sup>;

p é 1 ou 2; e

R<sup>6</sup> é metila, amino, mono- ou dimetilamino ou polihalometila;

L é C<sub>1-10</sub>alquila, C<sub>2-10</sub>alquenila, C<sub>2-10</sub>alquinila, C<sub>3-7</sub>cicloalquila, pe-

10 lo que cada um dos referidos grupos alifáticos pode ser substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados de:

\* C<sub>3-7</sub>cicloalquila,

15 \* indolila ou isoindolila, cada uma opcionalmente substituída por um, dois, três ou quatro substituintes, cada um independentemente selecionado de halo, C<sub>1-6</sub>alquila, hidróxi, C<sub>1-6</sub>alquilóxi, ciano, aminocarbonila, nitro, amino, polihalometila, polihalometilóxi e C<sub>1-6</sub>alquilcarbonila,

20 \* fenila, piridinila, pirimidinila, pirazinila ou piridazinila, em que cada um dos referidos anéis aromáticos pode opcionalmente ser substituído por um, dois, três, quatro ou cinco substituintes, cada um independentemente selecionado dos substituintes definidos em R<sup>2</sup>; ou

L é -X-R<sup>3</sup> em que:

25 R<sup>3</sup> é fenila, piridinila, pirimidinila, pirazinila ou piridazinila, em que cada um dos referidos anéis aromáticos pode opcionalmente ser substituído por um, dois, três, quatro ou cinco substituintes, cada um independentemente selecionado dos substituintes definidos em R<sup>2</sup>; e

X é -NR<sup>1</sup>-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, -CHOH-, -S-, -S(=O)- ou -S(=O)<sub>2</sub>-;

Q representa hidrogênio, C<sub>1-6</sub>alquila, halo, polihaloC<sub>1-6</sub>alquila ou -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>; e

30 R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são, cada um independentemente, selecionados de hi-



drogênio, hidróxi, C<sub>1-12</sub>alquila, C<sub>1-12</sub>alquilóxi, C<sub>1-12</sub>alquilcarbonila, C<sub>1-12</sub>alquiloxycarbonila, arila, amino, mono- ou di(C<sub>1-12</sub>alquil)amino, mono- ou di(C<sub>1-12</sub>alquil)aminocarbonila, em que cada dos grupos C<sub>1-12</sub>alquila antes mencionados pode opcionalmente, e cada um individualmente, ser substituído por um ou dois substituintes, cada um independentemente selecionado de hidróxi, C<sub>1-6</sub>alquilóxi, hidróxiC<sub>1-6</sub>alquilóxi, carboxila, C<sub>1-6</sub>alquiloxycarbonila, ciano, amino, imino, mono- ou di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino, polihalometila, polihalometilóxi, polihalometiltio, -S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, -NH-S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, -C(=O)R<sup>6</sup>, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH<sub>2</sub>, -NHC(=O)R<sup>6</sup>, -C(=NH)R<sup>6</sup>, arila e Het; ou

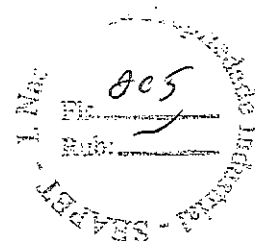
10 R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup>, tomados juntos, podem formar pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, azido ou mono- ou di(C<sub>1-12</sub>alquil)aminoC<sub>1-4</sub>alquilideno;

Y representa hidróxi, halo, C<sub>3-7</sub>cicloalquila, C<sub>2-6</sub>alquenila opcionalmente substituída por um ou mais átomos de halogênio, C<sub>2-6</sub>alquinila opcionalmente substituída por um ou mais átomos de halogênio, C<sub>1-6</sub>alquila substituída por ciano ou -C(=O)R<sup>6</sup>, C<sub>1-6</sub>alquilóxi, C<sub>1-6</sub>alquiloxycarbonila, carboxila, ciano, nitro, amino, mono- ou di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino, polihalometila, polihalometilóxi, polihalometiltio, -S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, -NH-S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, -C(=O)R<sup>6</sup>, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH<sub>2</sub>, -NHC(=O)R<sup>6</sup>, -C(=NH)R<sup>6</sup> ou arila;

20 arila é fenila ou fenil substituída por um, dois, três, quatro ou cinco substituintes, cada um independentemente selecionado de halo, C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>3-7</sub>cicloalquila, C<sub>1-6</sub>alquilóxi, ciano, nitro, polihaloC<sub>1-6</sub>alquila e polihaloC<sub>1-6</sub>alquilóxi;

25 Het é um radical heterocíclico alifático ou aromático; o referido radical heterocíclico alifático é selecionado de pirrolidinila, piperidinila, homopiperidinila, piperazinila, morfolinila, tetrahydrofuranila e tetrahidrotienila, em que cada um dos referidos radicais heterocíclicos alifáticos pode ser opcionalmente substituído por um grupo oxo; e o referido radical heterocíclico aromático é selecionado de pirrolila, furanila, tienila, piridinila, pirimidinila, pirazinila e piridazinila, em que cada um dos referidos radicais heterocíclicos aromáticos pode ser opcionalmente substituído por hidróxi.

30 Compostos da fórmula (I) em particular são compostos 1, 25, 84, 133, 152, 179, 233, 239, 247, 248 (veja Tabelas 3, 4 e 5), seus N-óxidos,



sais de adição farmacologicamente aceitáveis, amins quaternárias e formas estereoquimicamente isoméricas dos mesmos.

Mais preferivelmente, o composto da fórmula (I) é:

4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-

5 pirimidinil]amino]benzotrila; um *N*-óxido, um sal de adição, uma amina quaternária ou uma forma estereoquimicamente isomérica do mesmo.

Compostos da fórmula (I-A) em particular são:

4-[[4-amino-6-[(2,6-diclorofenil)metil]-2-

pirimidinil]amino]benzotrila;

10 6-[(2,6-diclorofenil)metil]-*N*2-(4-fluorofenil)-2,4-pirimidinadamina;

4-[[4-[(2,4-diclorofenil)metil]-6-[(4-hidroxibutil)amino]-2-

pirimidinil]amino]benzotrila;

4-[[4-[(2,6-diclorofenil)metil]-6-[(3-hidroxipropil)amino]-2-

pirimidinil]amino]benzotrila;

15 *N*-[2-[(4-cianofenil)amino]-6-[(2,6-diclorofenil)metil]-4-

pirimidinil]acetamida;

*N*-[2-[(4-cianofenil)amino]-6-[(2,6-diclorofenil)metil]-4-

pirimidinil]butanamida;

4-[[2-amino-6-(2,6-diclorofenóxi)-4-pirimidinil]amino]benzotrila;

20 4-[[4-[(2,6-diclorofenil)metil]-6-[(2-hidróxi-2-feniletil)amino]-2-

pirimidinil]amino]benzotrila;

4-[[4-[(2,6-diclorofenil)metil]-6-[[3-(2-oxo-1-

pirrolidinil)propil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzotrila;

4-[[4-[(2,6-diclorofenil)metil]-6-[[2-(2-hidróxi-2-tóxi)etil]amino]-2-

25 pirimidinil]amino]benzotrila;

4-[[4-[(2,6-diclorofenil)metil]-6-[(2,3-dihidróxi-2-propil)amino]-2-

pirimidinil]amino]benzotrila;

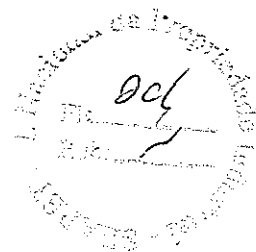
4-[[4-[(2,6-diclorofenil)metil]-6-(hidróxi-amino)-2-

pirimidinil]amino]benzotrila;

30 4-[[4-[(2-cianoetil)amino]-6-[(2,6-diclorofenil)metil]-2-

pirimidinil]amino]benzotrila;

4-[[4-[(2,6-diclorofenil)metil]-6-[[2-(1-pirrolidinil)etil]amino]-2-



- pirimidinil]amino]benzotrila;  
 4-[[4-amino-6-[(2,6-diclorofenil)metil]-5-metil-2-  
 pirimidinil]amino]benzotrila;  
 N2-(4-bromofenil)-6-[(2,6-diclorofenil)metil]-5-metil-2,4-  
 5 pirimidinadiamina;  
 4-[[4-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzotrila;  
 4-[[2-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-4-pirimidinil]amino]benzotrila;  
 4-[[4-[(2,6-dimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzotrila;  
 4-[[4-(2,4,6-trimetilfenóxi)-2-pirimidinil]amino]benzotrila;  
 10 4-[[4-[(2,6-diclorofenil)tio]-2-pirimidinil]amino]benzotrila;  
 4-[[4-[[2,6-dibromo-4-(1-metiletil)fenil]amino]-2-  
 pirimidinil]amino]benzotrila;  
 4-[[4-[[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]amino]-2-  
 pirimidinil]amino]benzotrila;  
 15 4-[[4-[(2,4-dicloro-6-metilfenil)amino]-2-  
 pirimidinil]amino]benzotrila;  
 4-[[2-[(cianofenil)amino]-4-pirimidinil]amino]-3,5-  
 dimetilbenzotrila;  
 4-[[4-[(2,4-dibromo-6-fluorofenil)amino]-2-  
 20 pirimidinil]amino]benzotrila;  
 4-[[4-amino-6-[(2,6-diclorofenil)metil]-5-metil-2-  
 pirimidinil]amino]benzoacetitrila;  
 4-[[4-[metil(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-  
 pirimidinil]amino]benzotrila;  
 25 4-[[4-[(2,4,6-triclorofenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzotrila;  
 4-[[4-[(2,4,6-trimetilfenil)tio]-2-pirimidinil]amino]benzotrila;  
 4-[[4-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzotrila;  
 4-[[4-amino-6-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-  
 pirimidinil]amino]benzotrila;  
 30 4-[[2-amino-6-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-4-  
 pirimidinil]amino]benzotrila;  
 4-[[4-(2-bromo-4-cloro-6-metilfenóxi)-2-



- pirimidinil]amino]benzonitrila;  
 4-[[4-[(4-cloro-2,6-dimetilfenil)amino]-2-  
 pirimidinil]amino]benzonitrila;  
 3,5-dicloro-4-[[2-[(4-cianofenil)amino]-4-  
 5 pirimidinil]amino]benzonitrila;  
 4-[[4-[[2,6-dicloro-4-(trifluorometóxi)fenil]amino]-2-  
 pirimidinil]amino]benzonitrila;  
 4-[[4-[(2,4-dibromo-3,6-diclorofenil)amino]-2-  
 pirimidinil]amino]benzonitrila;  
 10 4-[[4-[(2,6-dibromo-4-propilfenil)amino]-2-  
 pirimidinil]amino]benzonitrila;  
 4-[[4-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzamida;  
 4-[[4-[(4-(1,1-dimetiletil)-2,6-dimetilfenil)amino]-2-  
 pirimidinil]amino]benzonitrila;  
 15 4-[[2-[(4-cianofenil)amino]-4-pirimidinil]óxi]-3,5-dimetilbenzonitrila;  
 4-[[4-[(4-cloro-2,6-dimetilfenil)amino]-5-metil-2-  
 pirimidinil]amino]benzonitrila;  
 4-[[2-[(4-cianofenil)amino]-5-metil-4-pirimidinil]amino]-3,5-  
 dimetilbenzonitrila;  
 20 4-[[4-[[4-(1,1-dimetiletil)-2,6-dimetilfenil]amino]-5-metil-2-  
 pirimidinil]amino]benzonitrila;  
 4-[[4-[(4-bromo-2,6-dimetilfenil)amino]-5-metil-2-  
 pirimidinil]amino]benzonitrila;  
 4-[[5-metil-4-[(2,4,6-trimetilfenil)tio]-2-  
 25 pirimidinil]amino]benzonitrila;  
 4-[[4-[(2,6-dibromo-4-propilfenil)amino]-5-metil-2-  
 pirimidinil]amino]benzonitrila;  
 4-[[4-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzamida,  
 N3-óxido;  
 30 N2-(4-clorofenil)-N4-(2,4,6-trimetilfenil)-2,4-pirimidinadiamina;  
 4-[[4-[[2,6-dibromo-4-(1-metiletil)fenil]amino]-5-metil-2-  
 pirimidinil]amino]benzonitrila;



4-[[2-[(4-cianofenil)amino]-5-metil-4-pirimidinil]amino]-3,5-dimetilbenzonitrila;

4-[[4-[(fenilmetil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrila;

um *N*-óxido, a sal de adição farmacologicamente aceitável ou uma

5 forma estereoquimicamente isomérica do mesmo.

Mais preferivelmente, compostos da fórmula (I-A) são:

4-[[2-[(cianofenil)amino]-4-pirimidinil]amino]-3,5-

dimetilbenzonitrila; ou

4-[[4-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrila;

10 um *N*-óxido, um sal de adição farmacologicamente aceitável ou uma forma estereoquimicamente isomérica dos mesmos.

Compostos da fórmula (I-B) em particular são:

4-[[4-amino-5-cloro-6-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-

15 pirimidinil]amino]benzonitrila;

4-[[5-cloro-4-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-

pirimidinil]amino]benzonitrila;

4-[[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetilfenóxi)-2-

pirimidinil]amino]benzonitrila;

4-[[4-amino-5-cloro-6-[(4-ciano-2,6-dimetilfenil)amino]-2-

20 pirimidinil]amino]benzonitrila;

4-[[5-bromo-6-[(4-ciano-2,6-dimetilfenil)amino]-2-

pirimidinil]amino]benzonitrila;

4-[[4-amino-5-cloro-6-(4-ciano-2,6-dimetilfenilóxi)-2-

pirimidinil]amino]benzonitrila; ou

25 4-[[4-amino-5-bromo-6-(4-ciano-2,6-dimetilfenilóxi)-2-

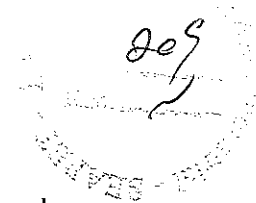
pirimidinil]amino]benzonitrila;

um *N*-óxido, um sal de adição, uma amina quaternária ou uma forma estereoquimicamente isomérica dos mesmos.

Mais preferivelmente, o composto da fórmula (I-B) é 4-[[4-

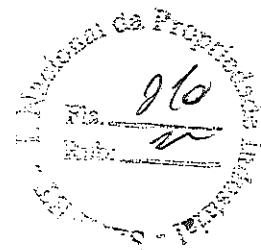
30 amino-5-bromo-6-(4-ciano-2,6-dimetilfenilóxi)-2-pirimidinil]amino]benzonitrila;

um *N*-óxido, um sal de adição, uma amina quaternária ou uma forma estereoquimicamente isomérica do mesmo.



Outros compostos de drogas adequados nas composições da presente invenção são:

- 5 - drogas analgésicas e anti-inflamatória (NSAIDs, fentanila, indometacina, ibuprofeno, cetoprofeno, nabumetona, paracetamol, piroxicam, tramadol, inibidores de COX-2 tais como celecoxib e rofecoxib);
- drogas antiarrítmicas (procainamida, quinidina, verapamil);
- agentes antibacterianos e antiprotozoários (amoxicilina, ampici-  
lina, benzatina, penicilina, benzilpenicilina, cefaclor, cefadroxil, cefprozil, ce-  
furoxim axetil, cefalexina, cloranfenicol, cloroquina, ciprofloxacina, claritromi-  
10 cina, ácido clavulânico, clindamicina, doxixiclina, eritromicina, flucloxacilina  
sódica, halofantrina, isoniazida, sulfato de canamicina, lincomicina, meflo-  
quina, minociclina, nafcilina sódica, ácido nalidíxico, neomicina, norfloxacina,  
ofloxacina, oxacilina, fenoximetil-penicilina de potássio, pirimetamina-  
sulfadoxima, estreptomicina);
- 15 - anticoagulantes (warfarina);
- antidepressivos (amitriptilina, amoxapina, butriptilina, clomipra-  
mina, desipramina, dotiepina, doxepina, fluoxetina, reboxetina, aminaptina,  
selegilina, gepirona, imipramina, carbonato de lítio, mianserina, milnaciprana,  
nortriptilina, paroxetina, sertralina; 3-[2-[3,4-dihidrobenzofuro[3,2-c]piridin-  
2(1H)-il]etil]-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona);
- 20 - drogas antidiabéticas (glibenclamida, metformina, RWJ-394718,  
RWJ-394720, RWJ-666589, RWJ-37082);
- drogas antiepilépticas (carbamazepina, clonazepam, etosuximi-  
da, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, fenobarbitona, fenitoína, primi-  
25 dona, tiagabina, topiramato, valpromida, vigabatrina);
- agentes antifúngicos (anfotericina, clotrimazola, econazola, flu-  
conazol, flucitosina, griseofulvina, itraconazol, cetoconazol, nitrato de mico-  
nazol, nistatina, terbinafina, voriconazol, equinocandinas);
- anti-histaminas (astemizola, cinarizina, ciproheptadina, decar-  
30 boetoxiloratadina, fexofenadina, flunarizina, levocabastina, loratadina, noras-  
temizol, oxatomida, prometazina, terfenadina, cetirizina);
- drogas anti-hipertensivas (captopril, enalapril, cetanserina, lisi-



nopril, minoxidil, prazosina, ramipril, reserpina, terazosina);

- agentes antimuscarínicos (sulfato de atropina, hioscina);

- agentes antineoplásicos e antimetabólitos (compostos de platina, tais como cisplatina, carboplatina; taxanos, tais como paclitaxel, docetaxel;

5 tecanos, tais como camptotecina, irinotecano, topotecano; vinca alcalóides, tais como vinblastina, vindecina, vincristina, vinorelbina; derivados de nucleosídeo e antagonistas de ácido fólico, tais como 5-fluorouracila, capecitabina, gemcitabina, mercaptopurina, tioguanina, cladribina, metotrexato; agentes de alquilação, tais como as mostardas de nitrogênio, por exemplo,

10 ciclofosfamida, clorambucil, clormetina, ifosfamida, melphalan ou as nitrosouréias, por exemplo, carmustina, lomustina ou outros agentes de alquilação, por exemplo, busulphan, dacarbazina, procarbazina, tiotepa; antibióticos, tais como daunorrubicina, doxorubicina, idarrubicina, epirubicina, bleomicina, dactinomicina, mitomicina; anticorpo HER 2, tal como trastuzumab;

15 derivados de podofilotoxina, tais como etoposídeo, teniposídeo; inibidores de farnesil transferase, por exemplo, zarnestra; derivados de antraquinona, tais como mitoxantrona); imatinib; bortezomib;

- drogas antiemético (alniditano, naratriptano, sumatriptano, almotriptano);

20 - drogas anti-Parkinsonismo (mesilato de bromocriptina, levodopa, selegilina, rasagilina);

- agentes antipsicóticos, hipnóticos e sedativos (alprazolam, amisulprida, buspirona, clordiazepóxido, clorpromazina, clozapina, diazepam, flupentixol, flufenazina, flurazepam, 9-hidróxi-risperidona, lorazepam, maza-

25 pertina, olanzapina, oxazepam, pimozida, pipamperona, piracetam, promazina, risperidona, selfotel, seroquel, sertindola, sulpirida, temazepam, tiotixeno, triazolam, trifluoperidol, ziprasidona, zolpidem, bromperidol, fluperidol, haloperidol, quetiapina, aripiprazol);

- agentes antiderrame (lubeluzola, óxido de lubeluzola, riluzola, 30 aptiganel, eliprodil, remacemida);

- antitussígenos (dextrometorfano, laevodropropizina);

- antivirais (aciclovir, ganciclovir, lovirida, tivirapina, zidovudina,



lamivudina, zidovudina + lamivudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, abacavir, lopinavir, amprenavir, nevirapina, efavirenz, delavirdina, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, adefovir, hidroxiuréia, darunavir);

5 - agentes de bloqueio do beta-adrenoceptor (atenolol, carvedilol, metoprolol, nebivolol, propanolol);

- agentes inotrópicos cardíacos (amrinona, digitoxina, digoxina, milrinona);

10 - corticosteróides (dipropionato de beclometasona, betametasona, budesonida, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisona, prednisona, triamcinolona);

- desinfetantes (clorexidina);

- diuréticos (acetazolamida, frusemida, hidroclorotiazida, isosorbida);

- enzimas;

15 - óleos essenciais (anetol, óleo de anis, alcaravia, cardamomo, óleo de cássia, cineola, óleo de canela, óleo de trevo, óleo de coentro, óleo de menta desmentolado, óleo de endro, óleo de eucalipto, eugenol, gengibre, óleo de limão, óleo de mostarda, óleo de nérole, óleo de noz-moscada, óleo de laranja, hortelã-pimenta, sálvia, hortelã, terpineol, tomilho);

20 - agentes gastrointestinais (cimetidina, cisaprida, cleboprida, difenoxilato, domperidona, famotidina, lansoprazol, loperamida, óxido de loperamida, mesalazina, metoclopramida, mosaprida, nizatidina, norcisaprida, olsalazina, omeprazol, pantoprazol, perprazol, prucaloprida, rabeprazole, ranitidina, ridogrel, sulfa-salazina, esomeprazol);

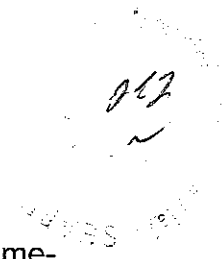
25 - hemostáticos (ácido aminocapróico);

- agentes de regulação de lipídios (atorvastatina, lovastatina, pravastatina, probucol, simvastatina, rosuvastatina);

- anestésicos locais (benzocaína, lignocaína);

30 - analgésicos opióides (buprenorfina, codeína, dextromoramida, dihidrocodeína, hidrocodona, oxicodona, morfina);

- drogas parassimpatomiméticas e antidemência (leteprinim, epastigmina, galantamina, metrifonato, milamelina, neostigmina, fisostigmina,



tacrina, donepezil, rivastigmina, sabcomelina, talsaclidina, xanomelina, memantina, lazabemida);

- peptídeos e proteínas (anticorpos, becaplermina, ciclosporina, eritropoietina, imunoglobulinas, insulina, fatores do desenvolvimento, toxina de botulismo, infliximab);

5

- hormônios sexuais (estrogênios: estrogênios conjugados, etinilestradiol, mestranol, estradiol, estriol, estrona; progestogênios; acetato de clormadinona, acetato de ciproterona, norgestimato de 17-deacetila, desogestrel, dienogest, didrogesterona, diacetato de etinodiol, gestodeno, 3-ceto desogestrel, levonorgestrel, linestrenol, acetato de medróxi-progesterona, megestrol, noretindrona, acetato de noretindrona, noretisterona, acetato de noretisterona, noretinodrel, norgestimato, norgestrel, norgestrienona, progesterona, acetato de quingestanol);

10

- agentes estimulantes (sildenafil, tadalafil, apomorfina, vardenafil);

15

- vasodilatores (amlodipina, buflomedil, nitrito de amila, diltiazem, dipiridamol, trinitrato de glicerila, dinitrato de isosorbeto, lidoflazina, molsidomina, nicardipina, nifedipina, oxipentifilina, tetranitrato de pentaeritritol);

seus *N*-óxidos, seus sais de adição ácidos ou base farmacêuticamente aceitáveis ou suas formas estereoquimicamente isoméricas.

20

Outros exemplos incluem os seguintes:

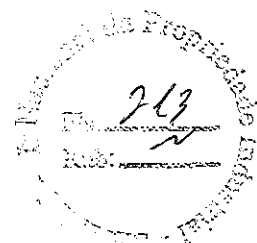
8-Metoxipsoraleno	Sais de lítio	fitomenadiona
Alopurinol	Sais de magnésio	propiltiouracila
alfa-tocoferol	menadiona	
25 Sais de ferro	metiltiouracila	

25

Compostos de droga adequados para uso nas composições da invenção incluem drogas de todos os tipos convencionalmente administradas topicamente (por exemplo, em um emplasto em gel) ou a um duto corporal externamente oco, por exemplo, oral, nasal, aural, retal ou vaginalmente.

30

Tais drogas incluem, em particular, antifúngicos, bloqueadores do canal de cálcio, antibacterianos, anti-hipertensivos, antivirais, analgésicos, inibidores da síntese de apolipoproteína B e drogas as quais modificam o trânsito dos



conteúdos gastrointestinais (por exemplo, agentes antidiarréia ou promotores de motilidade).

A invenção é particularmente aplicáveis a agentes anti-HIV, em particular inibidores da transcriptase reversa de não-nucleosídeo, mais em particular inibidores de transcriptase reversa de não-nucleosídeo derivados de pirimidina.

As composições da invenção podem, convenientemente, conter o composto de droga a 0,001 a 50% em peso, de preferência 0,1 a 35%, mais preferivelmente 0,5 a 30%, especialmente 8 a 25% e ainda mais especialmente 10 a 15% em peso (com relação ao peso total de ácido (base), tensoativo e composto de droga). A quantidade de droga, naturalmente, dependerá do perfil de dissolução desejado, da solubilidade intrínseca do composto de droga e da dosagem de droga requerida onde a droga tem de ser distribuída em unidades de dosagem (por exemplo, cápsulas, comprimidos revestidos, etc.).

Em compostos da fórmula (I), (I-A) ou (I-B),  $C_{1-4}$ alquila, como um grupo ou parte de um grupo, define radicais hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada saturada tendo de 1 a 4 átomos de carbono, tais como metila, etila, propila, 1-metiletila, butila;  $C_{1-6}$ alquila, como um grupo ou parte de um grupo, define radicais hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada saturada tendo de 1 a 6 átomos de carbono, tais como o grupo definido para  $C_{1-4}$ alquila e pentila, hexila, 2-metilbutila e semelhantes;  $C_{2-6}$ alquila, como um grupo ou parte de um grupo, define radicais hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada saturada tendo de 2 a 6 átomos de carbono, tais como etila, propila, 1-metiletila, butila, pentila, hexila, 2-metilbutila e semelhantes;  $C_{1-4}$ alcanodiila define radicais hidrocarboneto bivalentes de cadeia reta ou ramificada saturada tendo de 1 a 4 átomos de carbono, tais como metileno, 1,2-etanodiila ou 1,2-etilideno, 1,3-propanodiila ou 1,3-propilideno, 1,4-butanodiila ou 1,4-butilideno e semelhantes;  $C_{3-7}$ cicloalquila é genérica a ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila e cicloheptila;  $C_{2-6}$ alquenila define radicais hidrocarboneto de cadeia reta e ramificada tendo de 2 a 6 átomos de carbono contendo uma ligação dupla, tais como etanila, propeni-



la, butenila, pentenila, hexenila e semelhantes;  $C_{2-6}$ alquinila define radicais hidrocarboneto de cadeia reta e ramificada tendo de 2 a 6 átomos de carbono contendo uma ligação tripla, tais como etinila, propinila, butinila, pentinila, hexinila e semelhantes; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado representa um sistema de anel consistindo em 1, 2 ou 3 anéis, o referido sistema de anel sendo composto apenas de átomos de carbono e o referido sistema de anel contendo apenas ligações simples; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado representa um sistema de anel consistindo em 1, 2 ou 3 anéis, o referido sistema de anel sendo composto apenas de átomos de carbono e compreendendo pelo menos uma ligação dupla, contanto que o sistema de anel não seja um sistema de anel aromático; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático representa um sistema de anel aromático consistindo em 1, 2 ou 3 anéis, o referido sistema de anel sendo composto apenas de átomos de carbono; o termo aromático é bem conhecido por aqueles habilitados na técnica e designa sistemas ciclicamente conjugados de  $4n + 2$  elétrons, isto é, com 6, 10, 14 etc.  $\pi$ -elétrons (regra de Hückel); um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado representa um sistema de anel consistindo em 1, 2 ou 3 anéis e compreendendo pelo menos um heteroátomo selecionado de O, N ou S, o referido sistema de anel contendo apenas ligações simples; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado representa um sistema de anel consistindo em 1, 2 ou 3 anéis e compreendendo pelo menos um heteroátomo selecionado de O, N ou S e pelo menos uma ligação dupla, contanto que o sistema de anel não seja um sistema de anel aromático; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático representa um sistema de anel aromático consistindo em 1, 2 ou 3 anéis e compreendendo pelo menos um heteroátomo selecionado de O, N ou S.

Para uso terapêutico, sais de compostos de droga são aqueles em que o contra-íon é farmacologicamente aceitável. Contudo, sais de ácidos e bases os quais são não-farmacologicamente aceitáveis podem também encontrar uso, por exemplo, na preparação ou purificação de um composto farmacologicamente aceitável. Todos os sais, quer farmacologicamente aceitá-

veis ou não, são incluídos no âmbito da presente invenção.

Entende-se que os sais de adição farmacologicamente aceitáveis mencionados aqui acima compreendem as formas de sal de adição terapêuticamente ativas não-tóxicas as quais os compostos de droga são capazes de formar. As últimas podem ser, convenientemente, obtidas através de tratamento de uma forma de base com ácidos apropriados, tais como ácidos inorgânicos, por exemplo, ácidos hidrôclóricos, por exemplo, clorídrico, hidrobromídico e semelhantes; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico e semelhantes; ou ácidos orgânicos, por exemplo, ácidos acético, propanóico, hidroxiacético, 2-hidroxi-propanóico, 2-oxopropanóico, oxálico, malônico, succínico, maleico, fumarico, málico, tartárico, 2-hidróxi-1,2,3-propanotricarboxílico, metano-sulfônico, etano-sulfônico, benzeno-sulfônico, 4-metilbenzeno-sulfônico, ciclohexano-sulfâmico, 2-hidróxibenzóico, 4-amino-2-hidroxibenzóico e semelhantes. Inversamente, a forma de sal pode ser convertida através de tratamento com um álcali dentro da forma de base livre.

Os compostos de droga contendo prótons ácidos podem ser convertidos em suas formas de sal de adição de metal ou amina terapêuticamente ativas não-tóxicas através de tratamento com bases orgânicas e inorgânicas apropriadas. Formas de sal de base apropriadas compreendem, por exemplo, os sais de amônio, os sais de metal alcalino e alcalino-terroso, por exemplo, os sais de lítio, sódio, potássio, magnésio, cálcio e semelhantes, sais com bases orgânicas, por exemplo, aminas alifáticas e aromáticas primárias, secundárias e terciárias, tais como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, os quatro isômeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinclidina, piridina, quinolina e isoquinolina, de benzatina, *N*-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, os sais de hidrabamina e sais com aminoácidos tais como, por exemplo, arginina, lisina e semelhantes. Inversamente, a forma de sal pode ser convertida através de tratamento com ácido na forma de ácido livre.

O termo sal de adição também compreende as formas de adição



de hidrato e solvente as quais os compostos de droga são capazes de formar. Exemplos de tais formas são, por exemplo, hidratos, alcoolatos e semelhantes.

O termo "amina quaternária", conforme usado aqui antes, define os sais de amônio quaternário os quais os compostos de droga são capazes de formar através de reação entre um nitrogênio básico de um composto de droga e um agente de quaternização apropriado, tais como, por exemplo, um haleto de alquila, haleto de arila ou haleto de arilalquila opcionalmente substituído, por exemplo, iodeto de metila ou iodeto de benzila. Outros reagentes com bons grupos de condução podem também ser usados, tais como trifluorometano-sulfonatos de alquila, metano-sulfonatos de alquila e p-tolueno-sulfonatos de alquila. Uma amina quaternária tem um nitrogênio positivamente carregado. Contra-íons farmacologicamente aceitáveis incluem cloro, bromo, iodo, trifluoroacetato e acetato. O contra-íon de escolha pode ser introduzido usando-se resinas de troca de íons.

Entende-se que formas de *N*-óxido compreendem os compostos de droga em que um ou vários átomos de nitrogênio terciários são oxidados ao assim denominado *N*-óxido.

Será apreciado que alguns dos compostos de droga e seus *N*-óxidos, sais de adição, aminas quaternárias e formas estereoquimicamente isoméricas podem conter um ou mais centros de quiralidade e existir como formas estereoquimicamente isoméricas.

O termo "formas estereoquimicamente isoméricas", conforme usado aqui antes, define todas as formas estereoisoméricas possíveis as quais os compostos de droga, e seus *N*-óxidos, sais de adição, aminas quaternárias ou derivados fisiologicamente funcionais podem possuir. A menos que de outro modo mencionado ou indicado, a designação química dos compostos denota a mistura de todas as formas estereoquimicamente isoméricas possíveis, as referidas misturas contendo todos os diastereômeros e enantiômeros da estrutura molecular básica, bem como cada uma das formas isoméricas individuais e seus *N*-óxidos, sais, solvatos ou amina quaternárias substancialmente livres, isto é, associada a menos de 10%, de prefe-

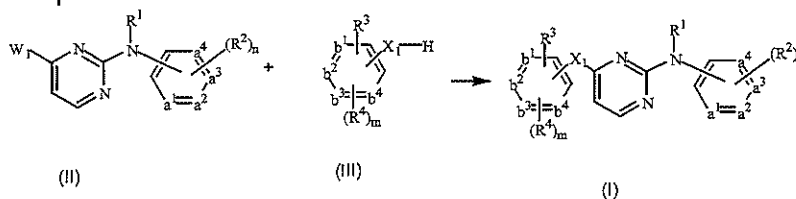


rência menos de 5%, em particular menos de 2% e ainda mais preferivelmente menos de 1% dos outros isômeros. Assim, quando um composto da fórmula (I) é, por exemplo, especificado como (E), isso significa que o composto é substancialmente isento do isômero (Z).

5 Em particular, centros estereogênicos podem ter a configuração R- ou S-; substituintes em radicais saturados (parcialmente) bivalentes cíclicos podem ter a configuração *cis*- ou *trans*-. Compostos abrangendo ligações duplas podem ter uma estereoquímica E (entgegen) ou Z (zusammen) na referida ligação dupla. Os termos *cis*, *trans*, R, S, E e Z são bem conhecidos por aqueles habilitados na técnica. obviamente, se pretende que formas estereoquimicamente isoméricas dos compostos de droga sejam abrangidas dentro do escopo da presente invenção.

15 Alguns dos compostos de droga podem também existir em sua forma tauomérica. Se pretende que tais formas, embora não explicitamente indicadas na fórmula acima, sejam incluídas dentro do escopo da presente invenção.

Os compostos da fórmula (I) podem ser preparados através de reação de um intermediário da fórmula (II) em que  $W_1$  é um grupo de saída adequado tais como, por exemplo, halo, triflato, tosilato, metil-sulfonila e semelhantes, com um intermediário da fórmula (III). Essa reação pode ser realizada em temperatura elevada.

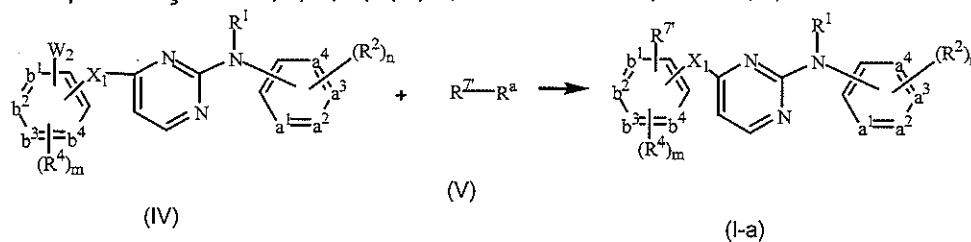


Alternativamente, a reação acima pode ser realizada na presença de um solvente adequado. Solventes adequados, são por exemplo, acetonitrila, um álcool, tais como, por exemplo, etanol, 2-propanol, 2-propanol-HCl; *N,N*-dimetilformamida; *N,N*-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidiona; 1,4-dioxano, propilenoglicol monometiléter. De preferência o solvente é 2-propanol, HCl a 6 N em 2-propanol ou acetonitrila, especialmente acetonitrila. Opcionalmente, hidreto de sódio pode ser presente.

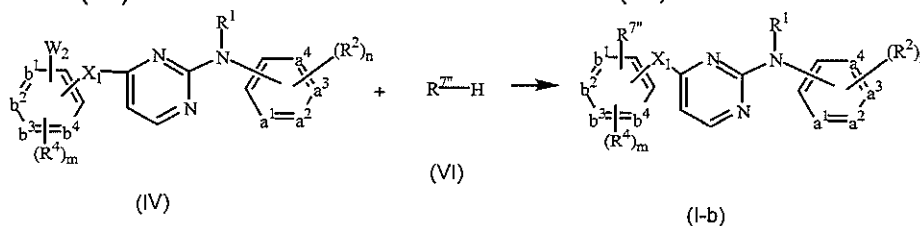
Nesse e nos preparações a seguir, os produtos de reação po-

dem ser isolados do meio de reação e, se necessário, ainda purificados de acordo com metodologias geralmente, conhecidas na técnica tais como, por exemplo, extração, cristalização, destilação, trituração e cromatografia.

- Compostos da fórmula (I) em que  $R^3$  é  $R^7$  representando um sistema de anel monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático, o referido  $R^3$  sendo representado por  $R^7$  e os referidos compostos sendo representados pela fórmula (I-a), podem ser preparados através de reação de um intermediário da fórmula (IV) em que  $W_2$  representa um grupo de saída adequado, tais como, por exemplo, halo, hidróxi, triflato, tosilato, tiometila, metil-sulfonila, trifluorometil-sulfonila e semelhantes, com um intermediário da fórmula (V) em que  $R^a$  representa um boronato ou um tri( $C_{1-4}$ alquila)estanano, tal como tributilestanano, na presença de um catalisador adequado, tais como, por exemplo, tetracis(trifenilfosfina) paládio, um sal adequado, tais como, por exemplo, carbonato dissódico, carbonato de dipotássio e  $Cs_2CO_3$  e um solvente adequado, tais como, por exemplo, dioxano, dimetil éter, tolueno ou uma mistura de álcool/água, por exemplo, MeOH/ $H_2O$ .  $R^a$  pode também representar halo, tal como, por exemplo, bromo, caso no qual a reação é realizada na presença de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano.

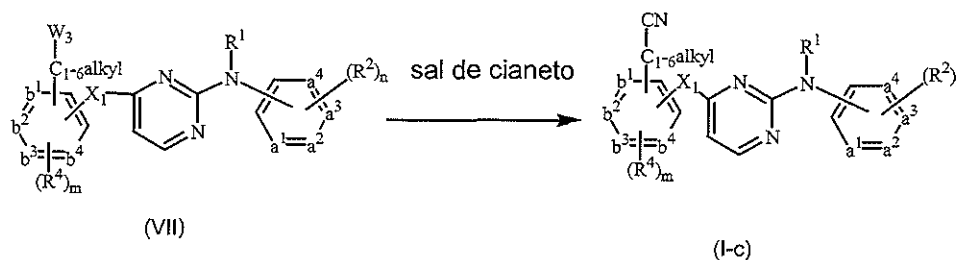


- Compostos da fórmula (I) em que  $R^3$  é  $R^7$  representando um sistema de anel monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, o referido  $R^3$  sendo representado por  $R^{7'}$  e os referidos compostos sendo representados pela fórmula (I-b), podem ser preparados através de reação de um intermediário da fórmula (IV) com um intermediário da fórmula (VI).

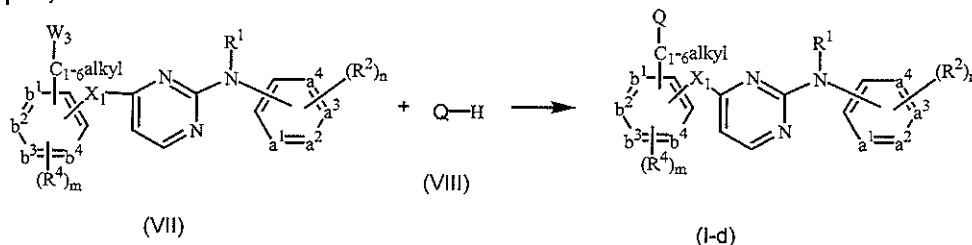


Compostos da fórmula (I) em que  $R^3$  representa  $C_{1-6}$ alquila subs-

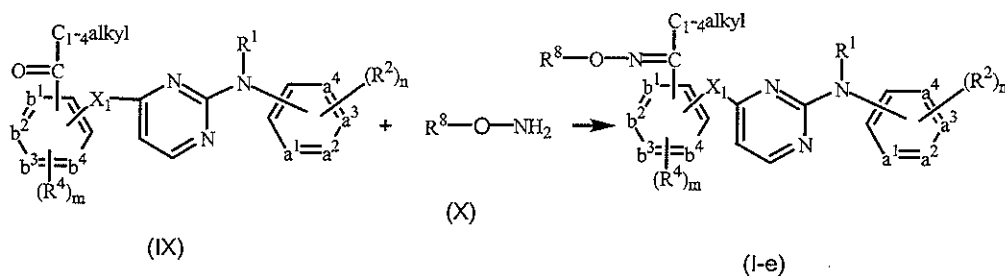
tituída por ciano, o referido  $R^3$  sendo representado por  $C_{1-6}$ alquila-CN e os referidos compostos sendo representados pela fórmula (I-c), podem ser preparados através de reação de um intermediário da fórmula (VII) em que  $W_3$  representa um grupo de saída adequado, tal como, por exemplo, halo, por exemplo, cloro, com um sal de cianeto adequado, tal como, por exemplo, cianeto de sódio ou cianeto de potássio, na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, *N,N*-dimetilformamida ou sulfóxido de dimetila.



Compostos da fórmula (I) em que  $R^3$  representa  $C_{1-6}$ alquila substituída por  $R^7$ ;  $NR^9R^{10}$  ou  $C_{1-6}$ alquilóxi opcionalmente substituído por CN,  $R^7$  ou  $NR^9R^{10}$ , o referido  $R^3$  sendo representado por  $C_{1-6}$ alquila-Q em que Q representa  $R^7$ ;  $NR^9R^{10}$  ou  $C_{1-6}$ alquilóxi opcionalmente substituído por CN,  $R^7$  ou  $NR^9R^{10}$ , e os referidos compostos sendo representados pela fórmula (I-d), podem ser preparados através de reação de um intermediário da fórmula (VII) com um intermediário da fórmula (VIII), opcionalmente na presença de um sal adequado, tais como, por exemplo, carbonato de dipotássio, cianeto de potássio, iodeto de potássio, e um solvente adequado, tal como, por exemplo, acetonitrila.



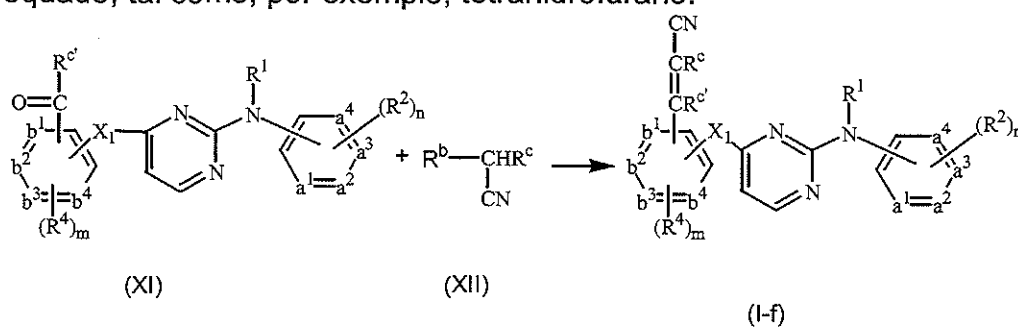
Compostos da fórmula (I) em que  $R^3$  representa  $-C(=N-O-R^8)-C_{1-6}$ alquila, os referidos compostos sendo representados pela fórmula (I-e), podem ser preparados através de reação de um intermediário da fórmula (IX) com um intermediário da fórmula (X) na presença de um solvente adequado, tal como um álcool, por exemplo, etanol.



Compostos da fórmula (I) em que  $R^3$  representa  $CR^{c'}=CR^c-CN$  em que  $R^c$  representa hidrogênio ou  $C_{1-4}$ alquila e  $R^{c'}$  representa hidrogênio,  $C_{1-4}$ alquila ou  $R^7$ , contanto que  $CR^{c'}=CR^c$  esteja limitado a  $C_{2-6}$ alquenila, os referidos compostos sendo representados pela fórmula (I-f), podem ser preparados através de reação de um intermediário da fórmula (XI) com um reagente de Wittig ou Horner-Emmons da fórmula (XII), em que  $R^b-$  representa,

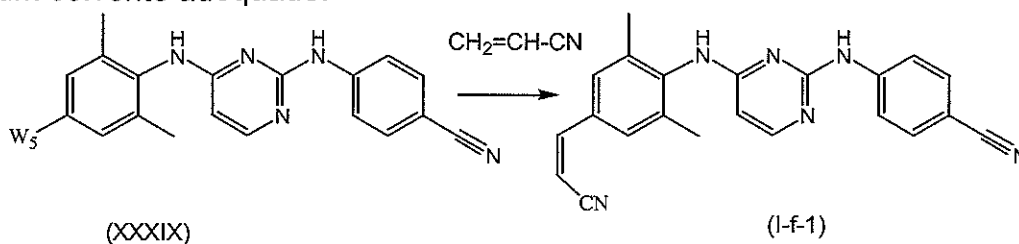
5 por exemplo,  $(Fenil)_3P^+ - Cl^-$  ou  $(CH_3CH_2-O)_2P(=O)-$ , o qual pode ser considerado um precursor adequado de um ílideo de fósforo, na presença de um sal adequado, tal como, por exemplo, terc-butóxido de potássio, e um solvente

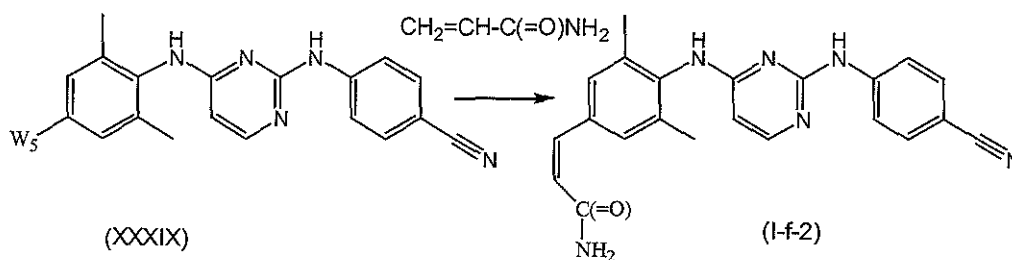
10 adequado, tal como, por exemplo, tetrahydrofurano.



Compostos das fórmulas (I-f-1) e (I-f-2) conforme representado abaixo podem ser preparados através de reação de um intermediário da fórmula (XXXIX) ou um sal de adição apropriado do mesmo, em que  $W_5$  representa um grupo de saída adequado, com acrilonitrila ou acrilamida na

15 presença de um catalisador de paládio adequado, uma base adequada base e um solvente adequado.





Grupos de saída adequados na reação acima são, por exemplo, halo, triflato, tosilato, mesilato e semelhantes. De preferência,  $W_5$  é halo, mais particularmente iodo ou bromo.

O catalisador de paládio (Pd) pode ser um catalisador de Pd homogêneo, tais como, por exemplo,  $Pd(OAc)_2$ ,  $PdCl_2$ ,  $Pd(PPh_3)_4$ ,  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ , bis(dibenzilideno acetona) paládio, metalacido de tiometilfenilglutaramida de paládio e semelhantes, ou um catalisador de Pd heterogêneo, tais como, por exemplo, paládio sobre carvão, paládio sobre óxidos de metal, paládio sobre zeólitos.

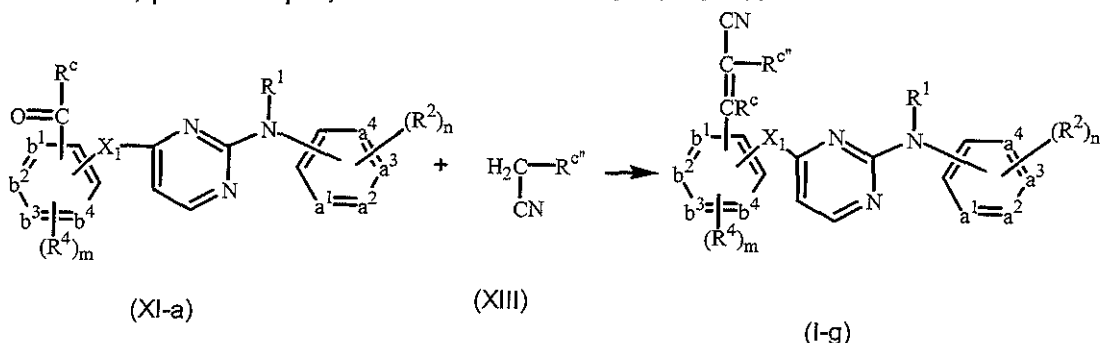
De preferência, o catalisador de paládio é um catalisador de Pd heterogêneo, mais preferivelmente paládio sobre carvão (Pd/C). Pd/C é um catalisador recuperável, é estável e econômico. Ele pode ser facilmente separado (filtração) da mistura de reação, portanto, reduzindo o risco de vestígios de Pd no produto final. O uso de Pd/C também evita a necessidade de ligantes tais como, por exemplo, ligantes de fosfina, os quais são caros, tóxicos e contaminantes dos produtos sintetizados.

Bases adequadas na reação acima são, por exemplo, acetato de sódio, acetato de potássio, *N,N*-dietiletanamina, hidrogenocarbonato de sódio, hidróxido de sódio e semelhantes.

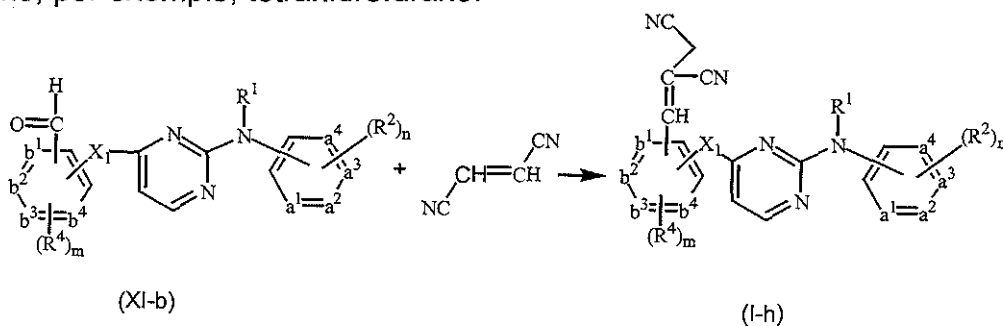
Solventes adequados na reação acima são, por exemplo, acetonitrila, *N,N*-dimetilacetamida, um líquido iônico, por exemplo, [bmim]PF<sub>6</sub>, *N,N*-dimetilformamida, água, tetrahidrofurano, sulfóxido de dimetila, 1-metil-2-pirrolidinona e semelhantes.

Compostos da fórmula (I) em que  $R^3$  representa  $CR^c=CR^{c'}-CN$  com  $R^c$  sendo conforme definido aqui acima e  $R^{c'}$  representando  $NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-C_{1-6}alkila$  ou  $R^7$ , os referidos compostos sendo representados pela fórmula (I-g), podem ser preparados através de reação de um intermediário da fórmula (XI-a) com um intermediário da fórmula (XIII) na

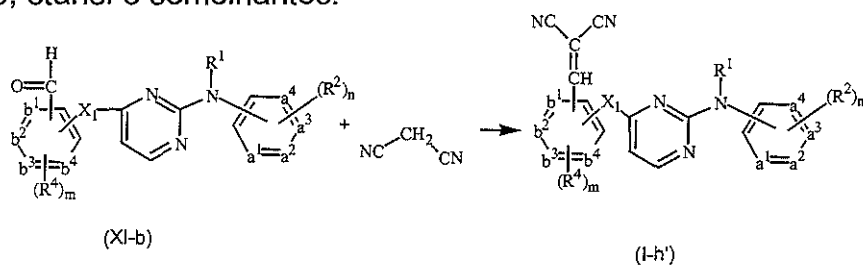
presença de um solvente adequado, tais como, por exemplo, um álcool e um alcoolato, por exemplo, metanol e etanolato de sódio.



Compostos da fórmula (I) em que R<sup>3</sup> representa CH=C(CN)-CH<sub>2</sub>-CN, os referidos compostos sendo representados pela fórmula (I-h), podem ser preparados através de reação de um intermediário da fórmula (XI-b) com 2-butenodinitrila na presença de tributilfosfina e um solvente adequado, tal como, por exemplo, tetrahidrofurano.



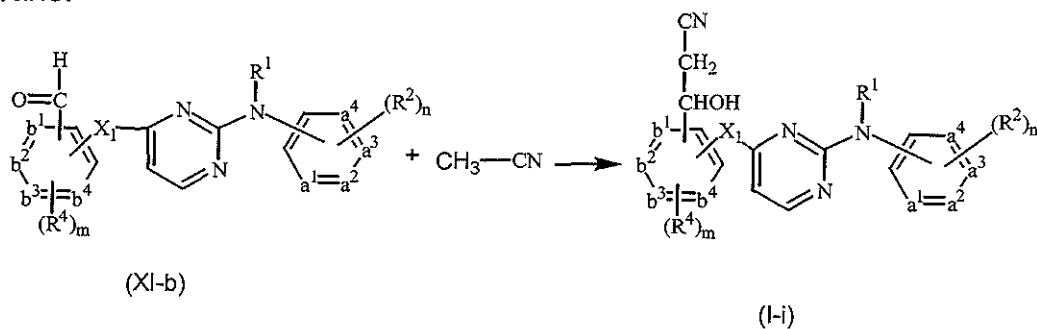
Compostos da fórmula (I) em que R<sup>3</sup> representa CH=C(CN)<sub>2</sub>, os referidos compostos sendo representados pela fórmula (I-h'), podem ser preparados através de reação de um intermediário da fórmula (XI-b) com propanodinitrila na presença de uma base adequada, tal como, por exemplo, piperidina, e um solvente adequado, tal como, por exemplo, um álcool, por exemplo, etanol e semelhantes.



Compostos da fórmula (I) em que R<sup>3</sup> representa -CHOH-CH<sub>2</sub>-CN, os referidos compostos sendo representados pela fórmula (I-i), podem ser preparados através de reação de um intermediário da fórmula (XI-b) com

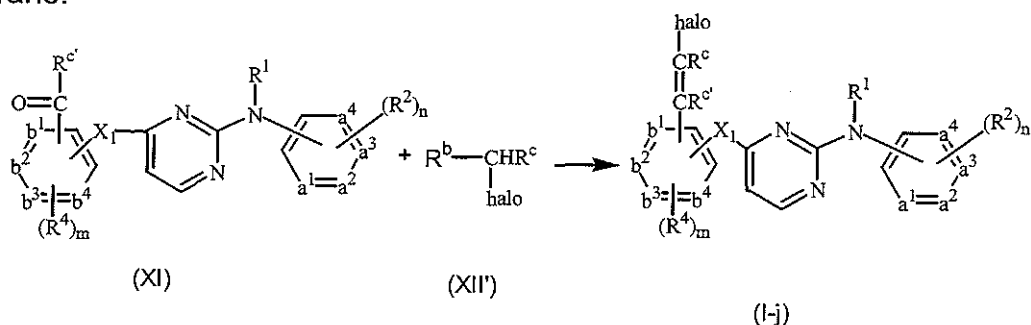
CH<sub>3</sub>-CN na presença de um agente de abstração de prótons adequado, tal como, por exemplo, butil lítio, na presença de um substrato adequado para o agente de abstração de prótons, por exemplo, *N*-(1-metiletil)-2-propanamina, e na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, tetrahydrofurano.

5



Compostos da fórmula (I) em que R<sup>3</sup> representa CR<sup>c</sup>=CR<sup>c</sup>-halo em que R<sup>c</sup> representa hidrogênio ou C<sub>1-4</sub>alquila e R<sup>c'</sup> representa hidrogênio, C<sub>1-4</sub>alquila ou R<sup>7</sup>, contanto que CR<sup>c</sup>=CR<sup>c</sup> esteja limitado a C<sub>2-6</sub>alquenila, os referidos compostos sendo representados pela fórmula (I-j), podem ser preparados através de reação de um intermediário da fórmula (XI) com um reagente de Wittig ou de Horner-Emmons da fórmula (XII'), em que R<sup>b</sup> representa, por exemplo, (Fenil)<sub>3</sub>P<sup>+</sup>- Cl<sup>-</sup> ou (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-O)<sub>2</sub>P(=O)-, o qual pode ser considerado como um precursor adequado de um ílideo de fósforo, na presença de nBuLi, e um solvente adequado, tal como, por exemplo, tetrahydrofurano.

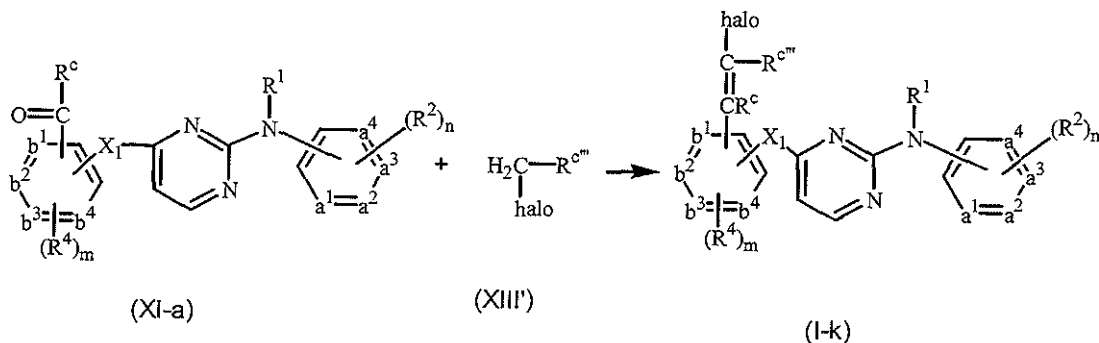
15



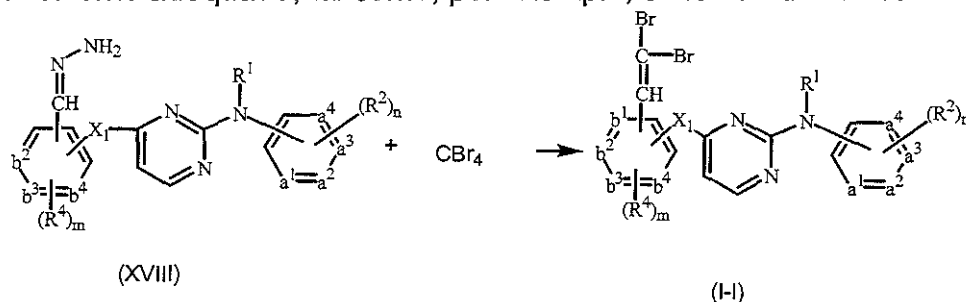
Compostos da fórmula (I) em que R<sup>3</sup> representa CR<sup>c</sup>=CR<sup>c'</sup>-halo com R<sup>c</sup> sendo conforme definido aqui acima e R<sup>c''</sup> representando CN, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-C<sub>1-6</sub>alquila ou R<sup>7</sup>, os referidos compostos sendo representados pela fórmula (I-k), podem ser preparados através de reação de um intermediário da fórmula (XI-a) com um intermediário da fórmula (XIII-a) na presença de um reagente de Horner-Emmons tais como, por

20

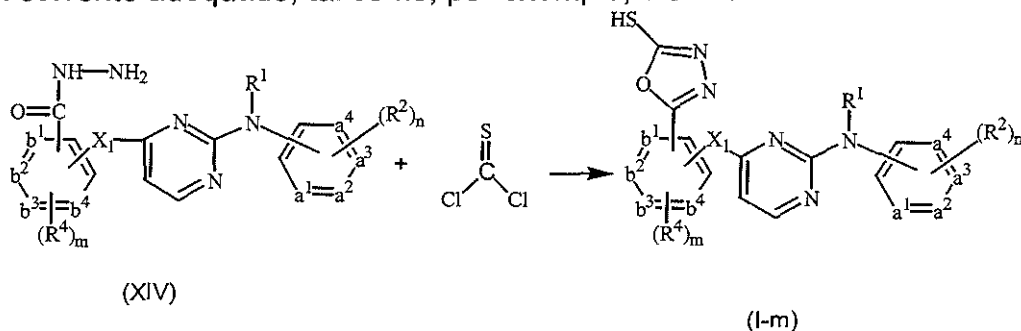
exemplo,  $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O})_2\text{P(=O)-Cl}$ ,  $n\text{BuLi}$ , 1,1,1-trimetil-*N*-(trimetil-silil)-silanamina, e um solvente adequado, tal como, por exemplo, tetrahidrofurano.



Compostos da fórmula (I) em que  $\text{R}^3$  representa  $\text{CH}=\text{C}(\text{Br})_2$ , os referidos compostos sendo representados pela fórmula (I-l), podem ser preparados através de reação de um intermediário da fórmula (XVIII) com  $\text{CBr}_4$ , na presença de um sal de catalisador adequado, tal como, por exemplo,  $(\text{CuCl})_2$ , e na presença de uma base adequada, tal como, por exemplo,  $\text{NH}_3$ , e um solvente adequado, tal como, por exemplo, sulfóxido de dimetila.

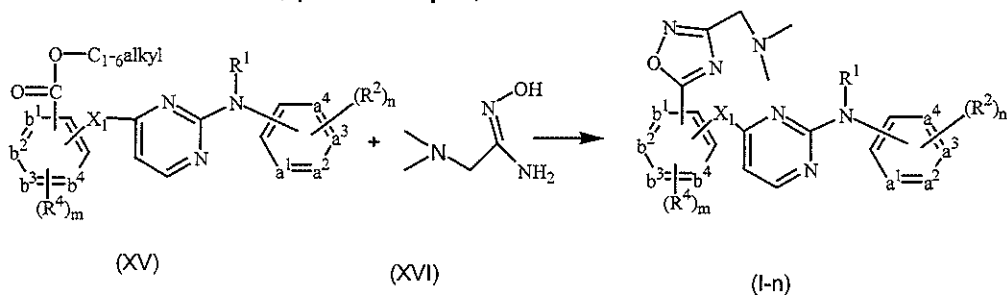


Compostos da fórmula (I-m) podem ser preparados através de reação de um intermediário da fórmula (XIV) com  $\text{Cl}_2\text{C}=\text{S}$  na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, dioxano.

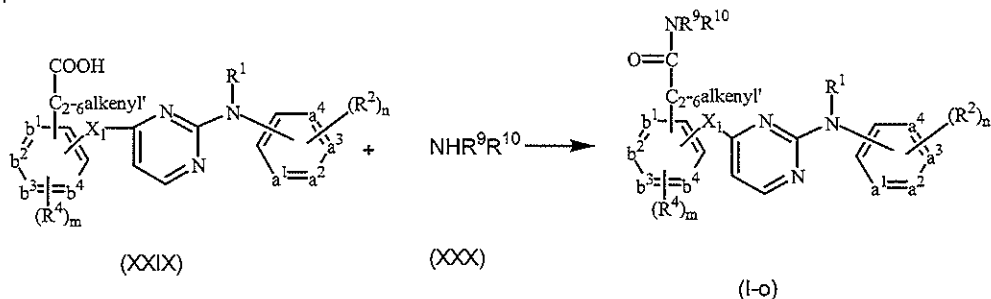


Compostos da fórmula (I-n) podem ser preparados através de reação de um intermediário da fórmula (XV) com um intermediário da fórmula (XVI) na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, um

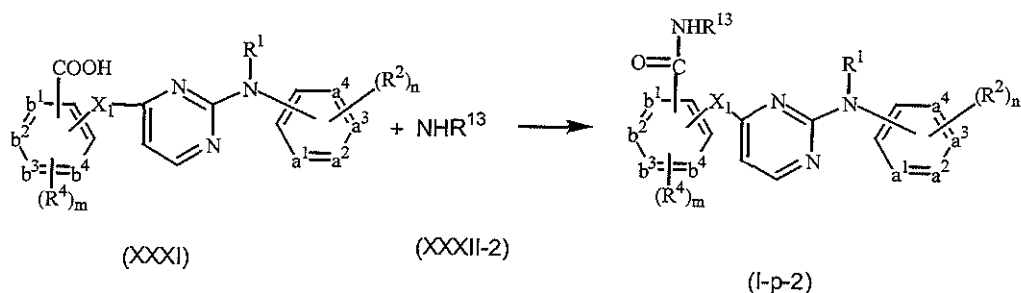
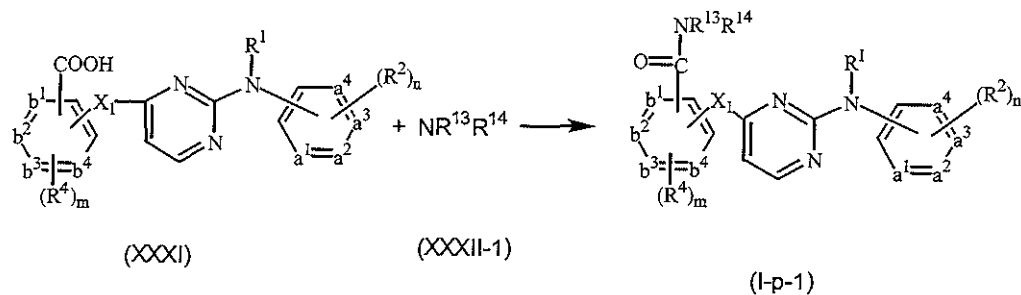
álcool ou um alcoolato, por exemplo, etanol ou metanolato de sódio.



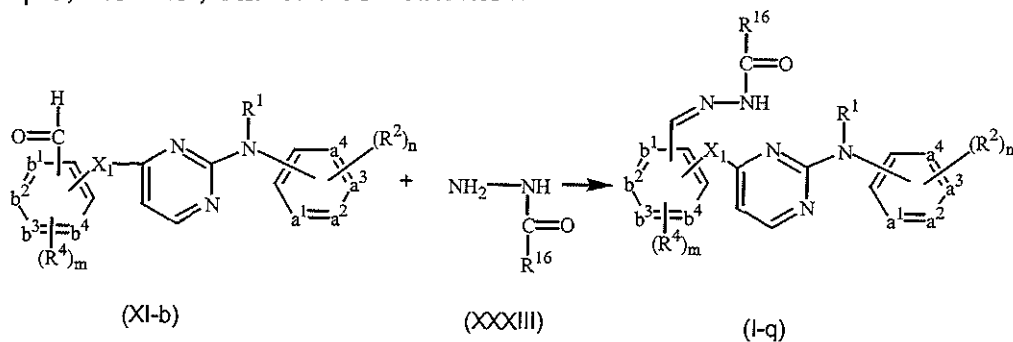
Compostos da fórmula (I) em que R<sup>3</sup> representa C<sub>2-6</sub>alquenila substituída por C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> e opcionalmente ainda substituída por ciano, os referidos compostos sendo representados pela fórmula (I-o) em que C<sub>2-6</sub>alquenila' representa C<sub>2-6</sub>alquenila opcionalmente substituída por ciano, pode ser preparados através de reação de um intermediário da fórmula (XXIX) com um intermediário da fórmula (XXX) na presença de hidroxibenzotriazol e etildimetilaminopropil carbodiimida e um solvente adequado, tal como, por exemplo, cloreto de metileno ou tetrahydrofurano, e opcionalmente na presença de uma base adequada, tais como, por exemplo, *N,N*-dietiletanamina, NH<sub>4</sub>OH e semelhantes.



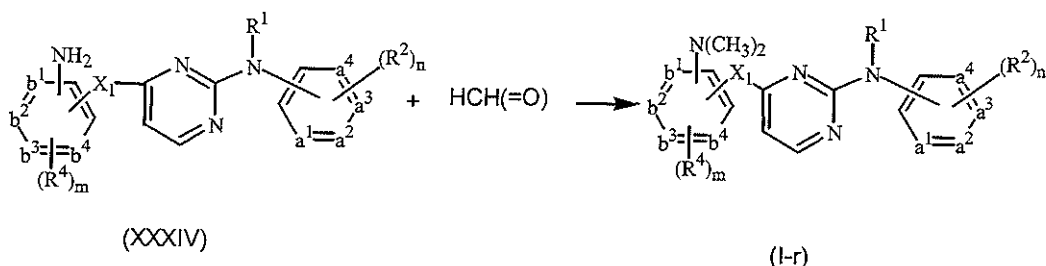
Compostos da fórmula (I) em que R<sup>3</sup> representa -C(=O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> ou -C(=O)NHR<sup>13</sup>, os referidos compostos sendo representados pela fórmula (I-p-1) e (I-p-2) podem ser preparados através de reação de um intermediário da fórmula (XXXI) com um intermediário da fórmula (XXXII-1) ou (XXXII-2) na presença de hidroxibenzotriazol e etildimetilaminopropil carbodiimida e um solvente adequado, tal como, por exemplo, cloreto de metileno ou tetrahydrofurano, e opcionalmente na presença de uma base adequada, tais como, por exemplo, *N,N*-dietiletanamina.



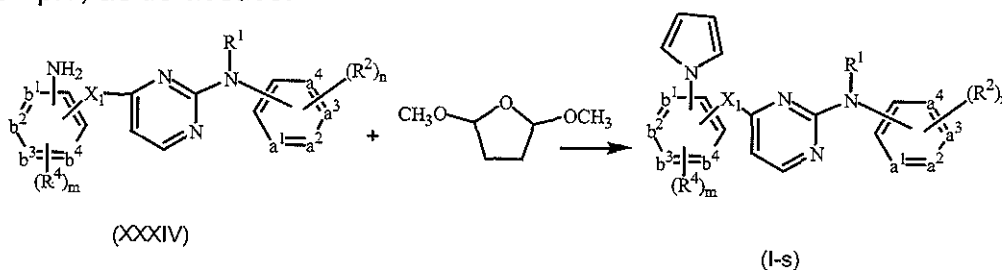
Compostos da fórmula (I) em que  $R^3$  representa  $\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{16}$ , os referidos compostos sendo representados pela fórmula (I-q), podem ser preparados através de reação de um intermediário da fórmula (XI-b) com um intermediário da fórmula (XXXIII) na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, cloreto de metileno e um álcool, por exemplo, metanol, etanol e semelhantes.



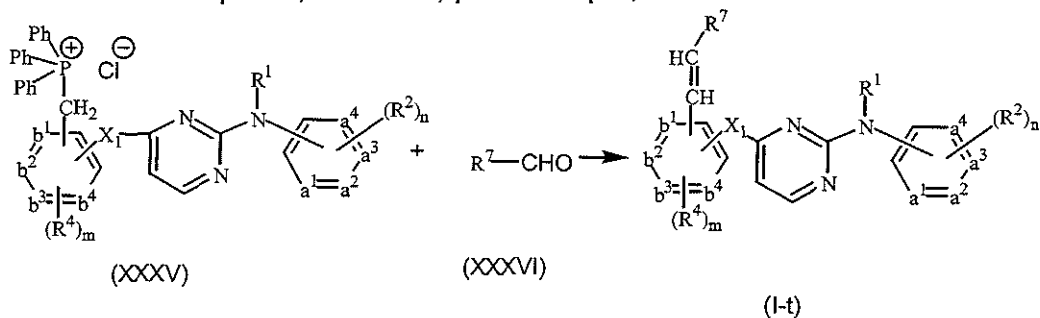
Compostos da fórmula (I) em que  $R^3$  representa  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , os referidos compostos sendo representados pela fórmula (I-r), podem ser preparados através de metilação redutiva de um intermediário da fórmula (XXXIV) com formaldeído na presença de um catalisador adequado, tal como, por exemplo, um ácido adequado, isto é, ácido acético e semelhantes, paládio sobre carvão, Níquel Raney, e na presença de um agente redutivo adequado, tal como, por exemplo, cianoborohidreto de sódio ou  $\text{H}_2$ , e um solvente adequado, tal como, por exemplo, acetonitrila.



Compostos da fórmula (I) em que R<sup>3</sup> representa pirrolila, os referidos compostos sendo representados pela fórmula (I-s), podem ser preparados através de reação de um intermediário da fórmula (XXXIV) com 2,5-dimetóxitetrahidrofurano na presença de um ácido adequado, tal como, por exemplo, ácido acético.

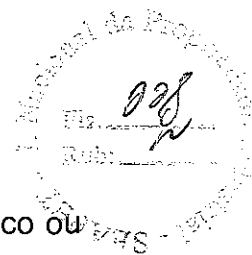


Compostos da fórmula (I) em que R<sup>3</sup> representa CH=CH-R<sup>7</sup>, os referidos compostos sendo representados pela fórmula (I-t), podem ser preparados através de reação de um intermediário da fórmula (XXXV) (Ph indica fenila) com um intermediário da fórmula (XXXVI) na presença de nBuLi e um solvente adequado, tal como, por exemplo, tetrahidrofurano.



Os compostos da fórmula (I) pode ainda ser preparados através de conversão de compostos da fórmula (I) em cada um dos outros de acordo com reações de transformação de grupo conhecidas na técnica.

Os compostos da fórmula (I) podem ser convertidos às formas de *N*-óxido correspondentes seguindo-se procedimentos conhecidos na técnica para a conversão de um nitrogênio trivalente em sua forma de *N*-óxido. A referida reação de *N*-oxidação pode, geralmente, ser realizada através de



reação do material de iniciação da fórmula (I) com um peróxido orgânico ou inorgânico apropriado. Peróxidos inorgânicos apropriados compreendem, por exemplo, peróxido de hidrogênio, peróxidos de metal alcalino ou alcalino terroso, por exemplo, peróxido de sódio, peróxido de potássio; peróxidos orgânicos apropriados podem compreender peróxi ácidos tais como, por exemplo, ácido benzenocarboperoxóico ou ácido benzenocarboperoxóico halo substituído, por exemplo, ácido 3-clorobenzenocarboperoxóico, ácidos peroxoalcanóicos, por exemplo, ácido peroxoacético, alquilhidroperóxidos, por exemplo, hidro-peróxido de terc-butila. Solventes adequados são, por exemplo, água, álcoois inferiores, por exemplo, etanol e semelhantes, hidrocarbonetos, por exemplo, tolueno, cetonas, por exemplo, 2-butanona, hidrocarbonetos halogenados, por exemplo, diclorometano, e misturas de tais solventes.

Por exemplo, um composto da fórmula (I) em que  $R^3$  compreende ciano, pode ser convertido em um composto da fórmula (I) em que  $R^3$  compreende aminocarbonila, através de reação com HCOOH, na presença de um ácido adequado, tal como ácido clorídrico. Um composto da fórmula (I) em que  $R^3$  compreende ciano, pode também ser ainda convertido em um composto da fórmula (I) em que  $R^3$  compreende tetrazolila, através de reação com azida de sódio na presença de cloreto de amônio e *N, N*-dimetilacetamida.

Compostos da fórmula (I) em que  $R^3$  compreendem aminocarbonila, podem ser convertidos em um composto da fórmula (I) em que  $R^3$  compreende ciano, na presença de um agente de desidratação adequado. A desidratação pode ser realizada de acordo com metodologias bem conhecidas por aqueles habilitados na técnica, tais como aquelas divulgadas em "Comprehensive Organic Transformations. A guide to functional group preparations" por Richard C. Larock, John Wiley & Sons, Inc., 1999, páginas 1983-1985, o qual é incorporado aqui como referência. Diferentes reagentes adequados são enumerados na referida referência, tais como, por exemplo,  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{HOSO}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{ClSO}_2\text{NCO}$ ,  $\text{MeO}_2\text{CNSO}_2\text{NEt}_3$ ,  $\text{PhSO}_2\text{Cl}$ ,  $\text{TsCl}$ ,  $\text{P}_2\text{O}_5$ ,  $(\text{Ph}_3\text{PO}_3\text{SCF}_3)_3\text{O}_3\text{SCF}_3$ , éster de polifosfato,  $(\text{EtO})_2\text{POP}(\text{OEt})_2$ ,  $(\text{EtO})_3\text{PI}_2$ , 2-

229

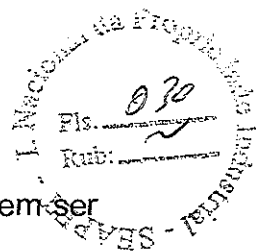
cloro-1,3,2-dioxafosfolano, 2,2,2-tricloro-2,2-dihidro-1,3,2-dioxafosfolano,  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{P}(\text{NCl}_2)_3$ ,  $\text{P}(\text{NEt}_2)_3$ ,  $\text{COCl}_2$ ,  $\text{NaCl} \cdot \text{AlCl}_3$ ,  $\text{ClCOCOCI}$ ,  $\text{ClCO}_2\text{Me}$ ,  $\text{Cl}_3\text{CCOCl}$ ,  $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ ,  $\text{Cl}_3\text{CN}=\text{CCl}_2$ , 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina,  $\text{NaCl} \cdot \text{AlCl}_3$ ,  $\text{HN}(\text{SiMe}_2)_3$ ,  $\text{N}(\text{SiMe}_2)_4$ ,  $\text{LiAlH}_4$  e semelhantes. Todos os reagentes listados na referida publicação são incorporados aqui como referência.

Compostos da fórmula (I) em que  $\text{R}^3$  compreende  $\text{C}_{2-6}$ alquenila podem ser convertidos em um composto da fórmula (I) em que  $\text{R}^3$  compreende  $\text{C}_{1-6}$ alquila através de redução na presença de um agente de redução adequado, tal como, por exemplo,  $\text{H}_2$ , na presença de um catalisador adequado, tal como, por exemplo, paládio sobre carvão, e na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, um álcool, por exemplo, metanol.

Compostos da fórmula (I) em que  $\text{R}^3$  representa  $\text{CH}(\text{OH})\text{-R}^{16}$ , podem ser convertidos em um composto da fórmula (I) em que  $\text{R}^3$  representa  $\text{C}(=\text{O})\text{-R}^{16}$  através de reação com reagente de Jones na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, 2-propanona.

Compostos da fórmula (I) em que  $\text{R}^3$  representa  $\text{C}(=\text{O})\text{-CH}_2\text{-R}^{16a}$ , em que  $\text{R}^{16a}$  representa ciano ou aminocarbonila, podem ser convertidos em um composto da fórmula (I) em que  $\text{R}^3$  representa  $\text{C}(\text{Cl})=\text{CH}\text{-R}^{16a}$  através de reação com  $\text{POCl}_3$ .

Compostos da fórmula (I) em que  $\text{R}^3$  representa um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático, um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático substituído por formila podem ser convertidos em compostos da fórmula (I) em que  $\text{R}^3$  representa um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático, um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático substituído por  $\text{CH}(=\text{N-O-R}^8)$  através de reação com  $\text{NH}_2\text{OR}^8$  na presença de uma base adequada, tal como, por exemplo, hidróxido de sódio e um solvente adequado, tal como, por exemplo, um álcool, por exemplo, etanol e semelhantes. Compostos da fórmula (I) em que  $\text{R}^3$  representa um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático, um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado,



parcialmente saturado ou aromático substituído por  $\text{CH}(=\text{N}-\text{O}-\text{R}^8)$  podem ser convertidos em um composto da fórmula (I) em que  $\text{R}^3$  representa um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático, um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático substituído por CN através de reação com uma carbodiimida na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, tetrahydrofurano.

Compostos da fórmula (I) em que  $\text{R}^4$  representa nitro, podem ser convertidos em um composto da fórmula (I) em que  $\text{R}^4$  é amino, na presença de um agente de redução adequado, tais como, por exemplo,  $\text{H}_2$ , na presença de um catalisador adequado tal como, por exemplo, Níquel de Raney, e na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, um álcool, por exemplo, metanol.

Compostos da fórmula (I) em que  $\text{R}^1$  é hidrogênio, podem ser convertidos a um composto da fórmula (I) em que  $\text{R}^1$  é  $\text{C}_{1-6}$ alquila, através de reação com um agente de alquilação adequado tal como, por exemplo, iodo- $\text{C}_{1-6}$ alquila, na presença de uma base adequada, tal como, por exemplo, hidreto de sódio, e um solvente adequado, tal como, por exemplo, tetrahydrofurano.

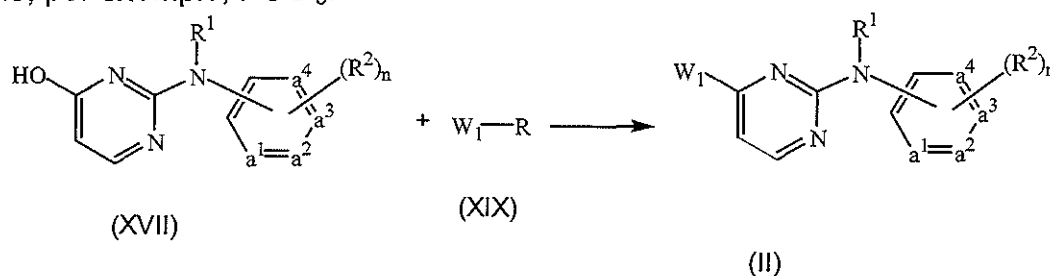
Alguns dos compostos da fórmula (I) e alguns dos intermediários na presente invenção podem conter um átomo de carbono assimétrico. Formas estereoquimicamente isoméricas puras dos referidos compostos e dos referidos intermediários podem ser obtidas através da aplicação de procedimentos conhecidos na técnica. Por exemplo, diastereoisômeros podem ser separados através de métodos físicos tais como cristalização seletiva ou técnicas cromatográficas, por exemplo, distribuição contracorrente, cromatografia de líquido e métodos semelhantes. Enantiômeros podem ser obtidos a partir de misturas racêmicas primeiro através de conversão das referidas misturas racêmicas com agentes de decomposição adequados, tais como, por exemplo, ácidos quirais, a misturas de sais ou compostos diastereoméricos; então, separação física das referidas misturas de sais ou compostos diastereoméricos através, por exemplo, de cristalização seletiva ou técnicas

cromatográficas, por exemplo, cromatografia de líquido e métodos semelhantes; e finalmente conversão dos referidos sais diastereoméricos ou compostos nos enantiômeros correspondentes. Formas estereoquimicamente isoméricas puras podem também ser obtidas a partir das formas estereoquimicamente isoméricas puras dos intermediários e materiais de iniciação apropriados, contanto que as reações intervenientes ocorram estereoespecificamente.

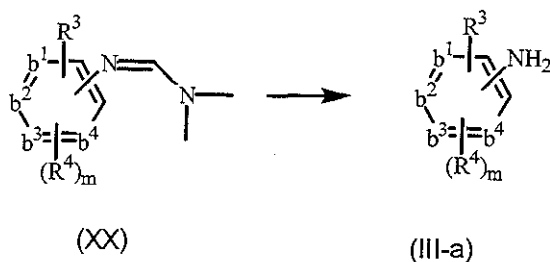
Uma maneira alternativa de separação das formas enantioméricas dos compostos da fórmula (I) e intermediários envolve cromatografia de líquido, em particular cromatografia de líquido usando-se uma fase quiral estacionária.

Alguns dos intermediários e materiais de iniciação são compostos conhecidos e podem estar comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com procedimentos conhecidos na técnica ou alguns dos compostos da fórmula (I) ou dos intermediários descritos podem ser preparados de acordo com os procedimentos descritos no WO 99/50250 e WO 00/27825.

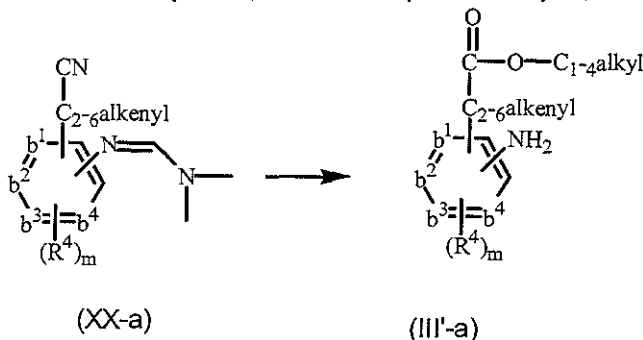
Intermediários da fórmula (II) podem ser preparados através de reação de um intermediário da fórmula (XVII) com um agente de introdução de grupo de saída da fórmula (XIX) em que  $W_1$  representa o grupo de saída e R representa a restante do agente de introdução de grupo de saída tal como, por exemplo,  $POCl_3$ .



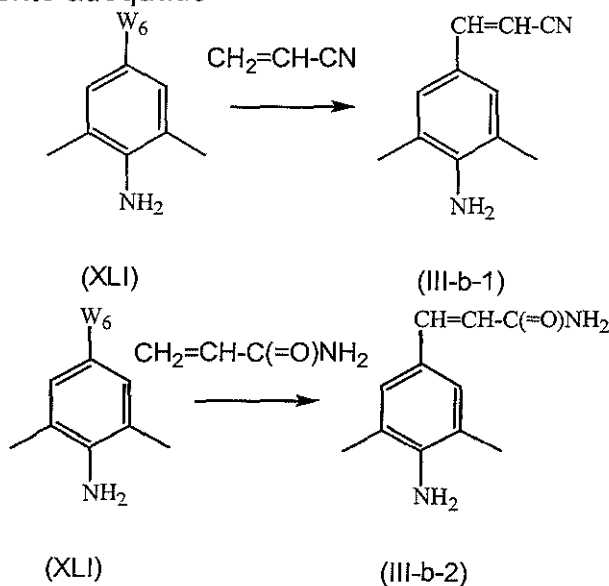
Intermediários da fórmula (III) em que  $X_1$  representa NH, os referidos intermediários sendo representados pela fórmula (III-a), podem ser preparados a partir de um intermediário da fórmula (XX) na presença de  $ZnCl_2$  e na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, um álcool, por exemplo, etanol.



Intermediários da fórmula (III'-a), conforme representado abaixo, podem ser preparados a partir de um intermediário da fórmula (XX) em que  $R^3$  representa  $C_{2-6}$ alquenila substituída por CN, o referido intermediário sendo representado pela fórmula (XX-a), na presença de  $ZnCl_2$  e na presença de uma  $C_{1-4}$ alquila-OH adequada, tal como, por exemplo, etanol.



Intermediários das fórmulas (III-b-1) e (III-b-2), conforme representado abaixo, podem ser preparados através de reação de um intermediário da fórmula (XLI) ou um sal de adição de ácido apropriado do mesmo, em que  $W_6$  representa um grupo de saída adequado, com acrilonitrila ou acrilamida na presença de um catalisador adequado de paládio, uma base adequada e um solvente adequado.



833  
2

Grupos de condução adequados na reação acima são, por exemplo, halo, triflato, tosilato, mesilato e semelhantes. De preferência,  $W_6$  é halo, mais preferivelmente iodo ou bromo.

O catalisador de paládio (Pd) pode ser um catalisador de paládio homogêneo tais como, por exemplo,  $Pd(OAc)_2$ ,  $PdCl_2$ ,  $Pd(PPh_3)_4$ ,  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ , bis(dibenzilideno acetona)paládio, metalacido de tiometilfenilglutaramida de paládio e semelhantes, ou um catalisador de Pd heterogêneo tais como, por exemplo, paládio sobre carvão, paládio óxidos de metal, paládio sobre zeólitos.

De preferência, o catalisador de paládio é um catalisador de Pd heterogêneo, mais preferivelmente paládio sobre carvão (Pd/C). Pd/C é um catalisador recuperável, é estável e relativamente barato. Ele pode ser facilmente separado (filtração) da mistura de reação, desse modo, reduzindo o risco de vestígios de Pd no produto final. O uso of Pd/C também evita a necessidade de ligantes tais como, por exemplo, ligantes de fosfina, os quais são caros, tóxicos e contaminantes dos produtos sintetizados.

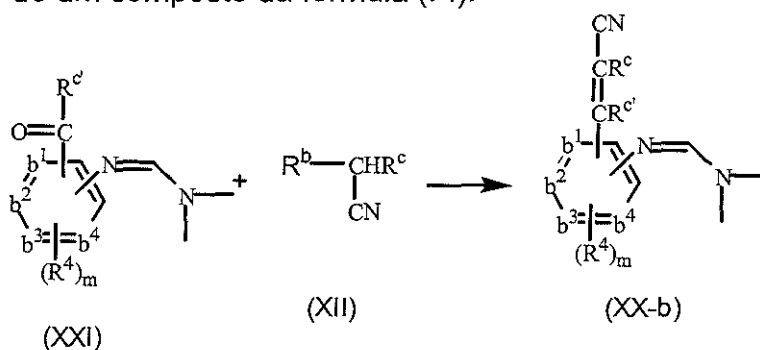
Bases adequadas na reação acima são, por exemplo, acetato de sódio, acetato de potássio, *N,N*-dietiletanamina, hidrogenocarbonato de sódio, hidróxido de sódio e semelhantes.

Solventes adequados na reação acima são, por exemplo, acetonitrila, *N,N*-dimetilacetamida, um líquido iônico, por exemplo, [bmim]PF<sub>6</sub>, *N,N*-dimetilformamida, água, tetrahidrofurano, sulfóxido de dimetila, 1-metil-2-pirrolidinona e semelhantes.

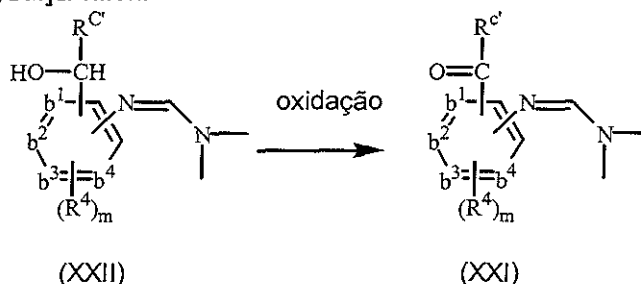
Intermediários da fórmula (III-b-2) podem ser convertidos a um intermediário da fórmula (III-b-1) na presença de um agente de desidratação adequado. A desidratação pode ser realizada de acordo com metodologias bem conhecidas por aqueles habilitados na técnica, tais como aquelas divulgadas em "Comprehensive Organic Transformations. A guide to functional group preparations" por Richard C. Larock, John Wiley & Sons, Inc., 1999, páginas 1983-1985, o qual é incorporado aqui como referência. Diferentes reagentes adequados são enumerados na referida referência, tais como, por exemplo,  $SOCl_2$ ,  $HOSO_2NH_2$ ,  $CISO_2NCO$ ,  $MeO_2CNSO_2NEt_3$ ,  $PhSO_2Cl$ , Ts-

Cl, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, (Ph<sub>3</sub>PO<sub>3</sub>SCF<sub>3</sub>)O<sub>3</sub>SCF<sub>3</sub>, éster de polifosfato, (EtO)<sub>2</sub>POP(OEt)<sub>2</sub>, (EtO)<sub>3</sub>PI<sub>2</sub>, 2-cloro-1,3,2-dioxafosfolano, 2,2,2-tricloro-2,2-dihidro-1,3,2-dioxafosfolano, POCl<sub>3</sub>, PPh<sub>3</sub>, P(NCl<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, P(NEt<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, COCl<sub>2</sub>, NaCl·AlCl<sub>3</sub>, ClCO-COCl, ClCO<sub>2</sub>Me, Cl<sub>3</sub>CCOCl, (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O, Cl<sub>3</sub>CN=CCl<sub>2</sub>, 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina, NaCl·AlCl<sub>3</sub>, HN(SiMe<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, N(SiMe<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, LiAlH<sub>4</sub> e semelhantes. Todos os reagentes listados na referida publicação são incorporados aqui como referência.

Intermediários da fórmula (XX) em que R<sup>3</sup> representa CR<sup>c</sup>=CR<sup>c</sup>-CN com R<sup>c</sup> e R<sup>c</sup> conforme descrito aqui acima, os referidos intermediários sendo representados pela fórmula (XX-b), podem ser preparados a partir de um intermediário da fórmula (XXI) através da reação descrita acima para o preparação de um composto da fórmula (I-f).

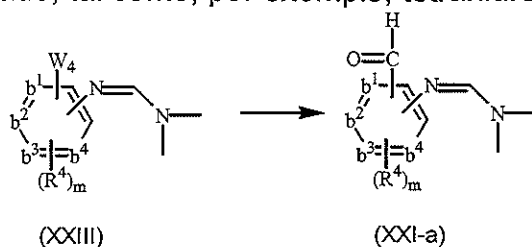


Intermediários da fórmula (XXI) podem ser preparados através de oxidação de um intermediário da fórmula (XXII) na presença de um agente de oxidação adequado, tal como, por exemplo, KMnO<sub>4</sub>, na presença de um solvente adequado, tais como, por exemplo, cloreto de metileno e tris[2-(2-metoxietóxi)etil]amina.

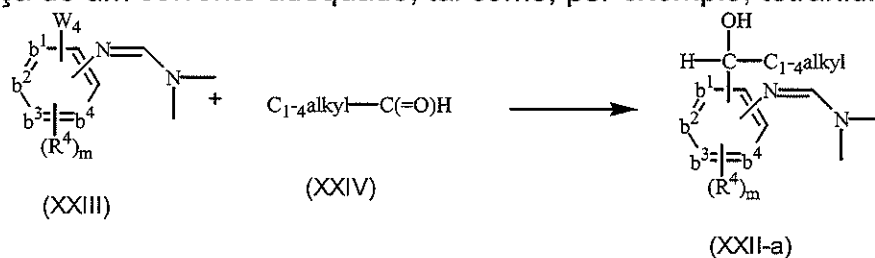


Intermediários da fórmula (XXI) em que R<sup>c</sup> é H, os referidos intermediários sendo representados pela fórmula (XXI-a), também podem ser preparados através de reação de um intermediário da fórmula (XXIII) em que W<sub>4</sub> representa um grupo de saída adequado, tal como halo, por exemplo,

bromo, com *N,N*-dimetilformamida na presença de *n*BuLi e na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, tetrahydrofurano.



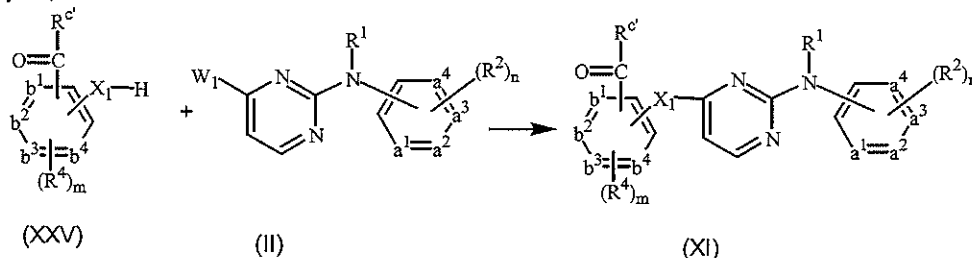
- 5 Intermediários da fórmula (XXII) em que  $R^c$  representa  $C_{1-4}$ alquila, os referidos intermediários sendo representados pela fórmula (XXII-a), podem ser preparados através de reação de um intermediário da fórmula (XXIII) com um intermediário da fórmula (XXIV) na presença de *n*BuLi e na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, tetrahydrofurano.



Legenda:

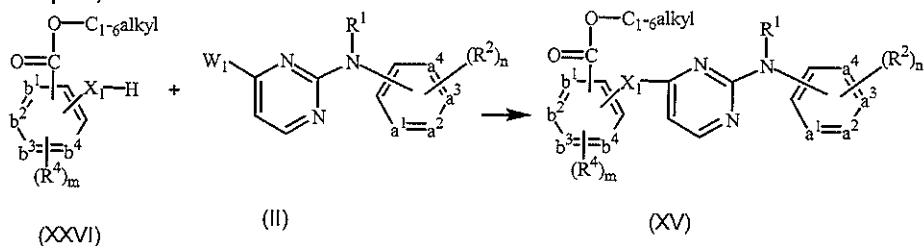
Alkyl - Alquila

- 10 Intermediários da fórmula (XI) podem ser preparados através de reação de um intermediário da fórmula (XXV) com um intermediário da fórmula (II), opcionalmente na presença de uma base adequada, tal como, por exemplo, 1-metil-pirrolidin-2-ona, ou um ácido adequado, tal como, por exemplo, ácido clorídrico.



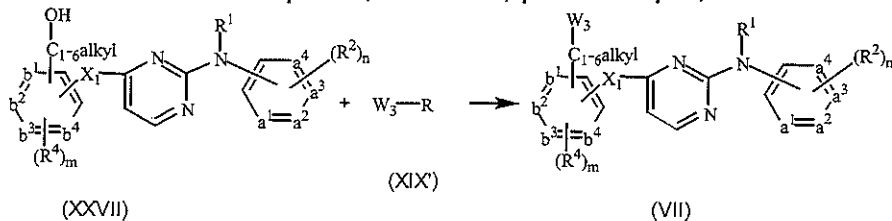
- 15 Intermediários da fórmula (XV) podem ser preparados através de reação de um intermediário da fórmula (XXVI) com um intermediário da fórmula (II) na presença de uma base adequada, tais como, por exemplo, 1-metil-pirrolidin-2-ona e hidreto de sódio e um solvente adequado, tal como,

por exemplo, dioxano.



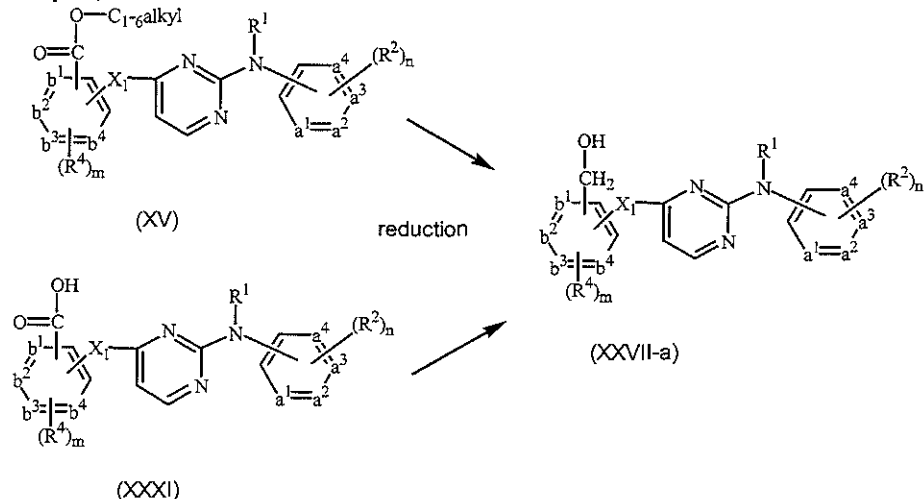
Intermediários da fórmula (VII) podem ser preparados através de reação de um intermediário da fórmula (XXVII) com um agente de introdução de grupo de saída da fórmula (XIX'), tal como, por exemplo,  $\text{SOCl}_2$ , na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, cloreto de metileno.

5



Intermediários da fórmula (XXVII) em que  $\text{C}_{1-6}$ alquila representa  $\text{CH}_2$ , os referidos intermediários sendo representados pela fórmula (XXVII-a), podem ser preparados através de redução de um intermediário da fórmula (XV) ou da fórmula (XXXI) com um agente de redução adequado, tal como, por exemplo,  $\text{LiAlH}_4$ , na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, tetrahidrofurano.

10



Legenda:

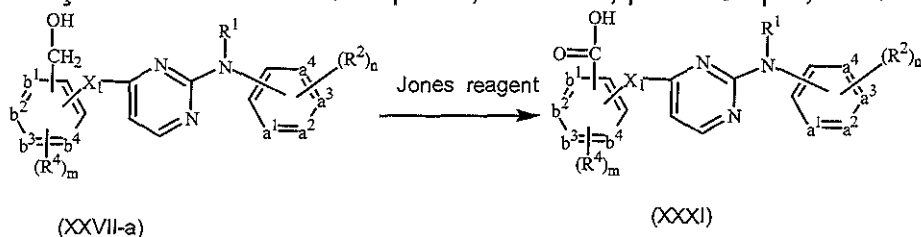
alkyl – alquila

reduction - redução

15

Intermediários da fórmula (XXVII-a) podem ser convertidos a um

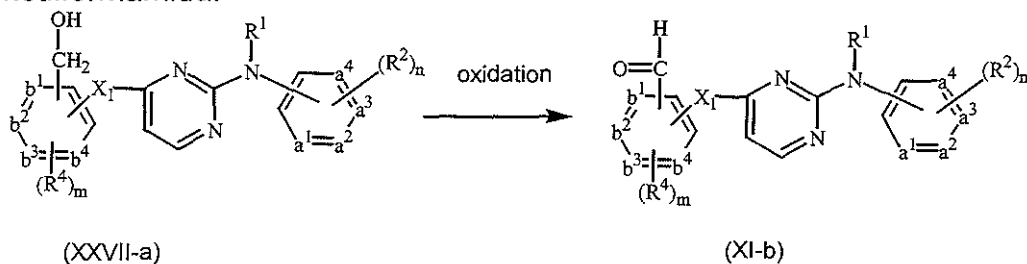
intermediário da fórmula (XXXI) através de reação com reagente de Jones na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, acetona.



Legenda:

Jones reagent – reagente Jones

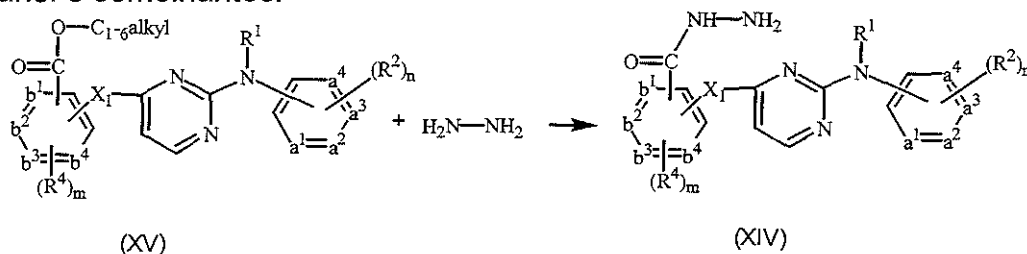
- 5 Intermediários da fórmula (XI-b) podem ser preparados através de oxidação de um intermediário da fórmula (XXVII-a) na presença de um agente de oxidação adequado, tal como, por exemplo,  $MnO_2$ , e um solvente adequado, tais como, por exemplo, cloreto de metileno, *N,N*-dimetilformamida.



- 10 Legenda:

Oxidation - oxidação

- Intermediários da fórmula (XIV) podem ser preparados através de reação de um intermediário da fórmula (XV) com  $H_2N-NH_2$  na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, um álcool, por exemplo, etanol e semelhantes.

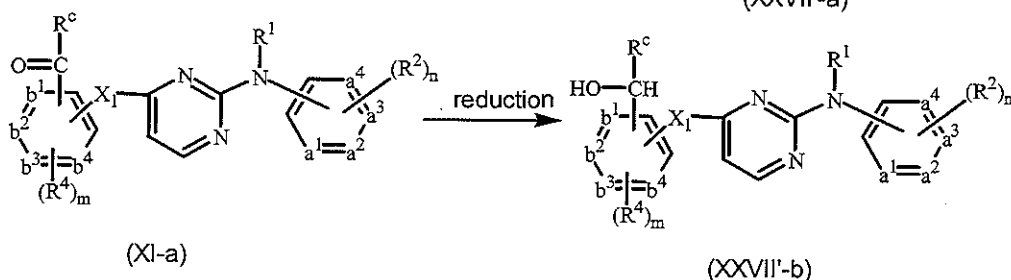
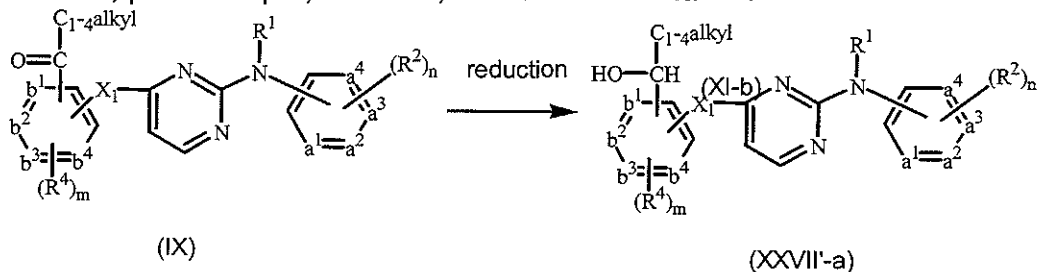


Legenda:

alkyl - alquila

- Intermediários das fórmulas (IX) e (XI-a) podem ser reduzidos a um intermediário das fórmulas (XXVII'-a) e (XXVII'-b) na presença de um

agente de redução adequado, tais como, por exemplo,  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{LiAlH}_4$  ou  $\text{BuLi}$  e um solvente adequado, tais como, por exemplo, tetrahydrofurano ou um álcool, por exemplo, metanol, etanol e semelhantes.



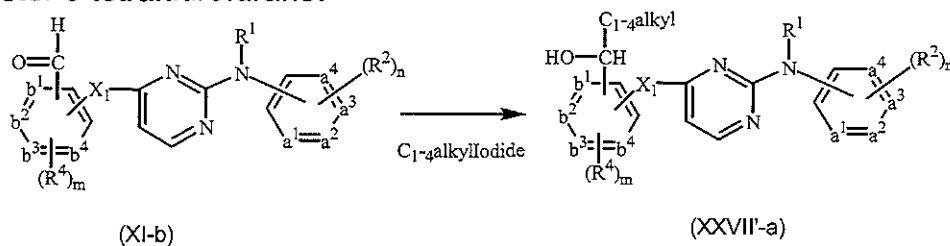
Legenda:

5 alkyl – alquila

reduction - redução

Um intermediário da fórmula (XI-b) pode ser convertido a um intermediário da fórmula (XXVII'-a) através de reação com iodeto de  $\text{C}_{1-4}$ alquila na presença de Mg e um solvente adequado, tal como, por exemplo,

10 dietiléter e tetrahydrofurano.

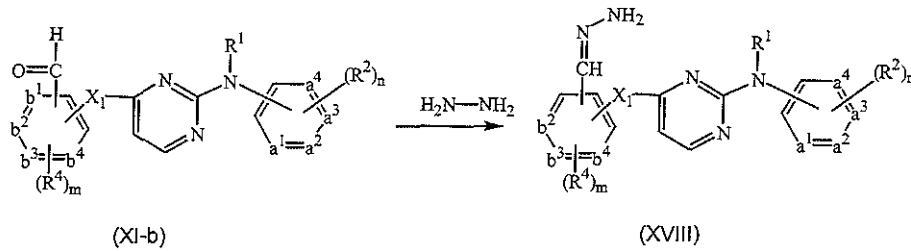


Legenda:

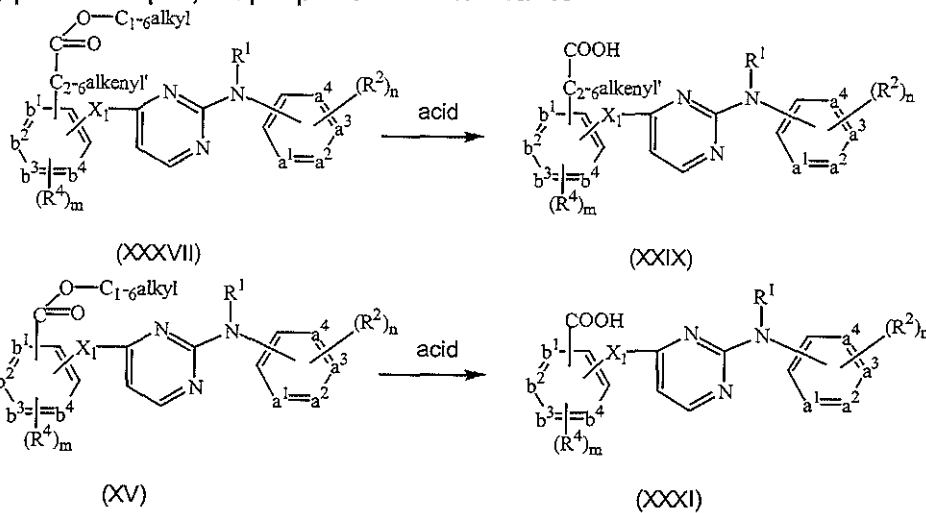
alkyl – alquila

alkyl iodide - alquiliodeto

15 Intermediários da fórmula (XVIII) podem ser preparados através de reação de um intermediário da fórmula (XI-b) com  $\text{H}_2\text{N-NH}_2$  na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, um álcool, por exemplo, etanol e semelhantes.



- Intermediários da fórmula (XXIX) ou (XXXI) podem ser preparados através de hidrólise de um intermediário da fórmula (XXXVII) em que C<sub>2-6</sub>alquenila' representa C<sub>2-6</sub>alquenila opcionalmente substituída por ciano, ou de um intermediário da fórmula (XV) na presença de uma solução ácida aquosa adequada, tal como, por exemplo, ácido clorídrico a 2N e semelhantes, e na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, um álcool, por exemplo, isopropanol e semelhantes.

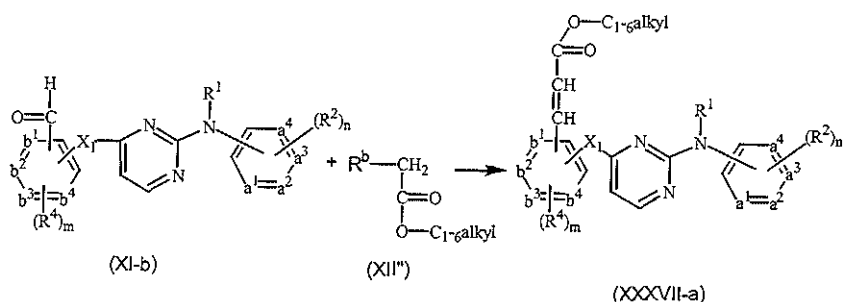


Legenda:

alkyl – alquila

- 10 acid - ácido

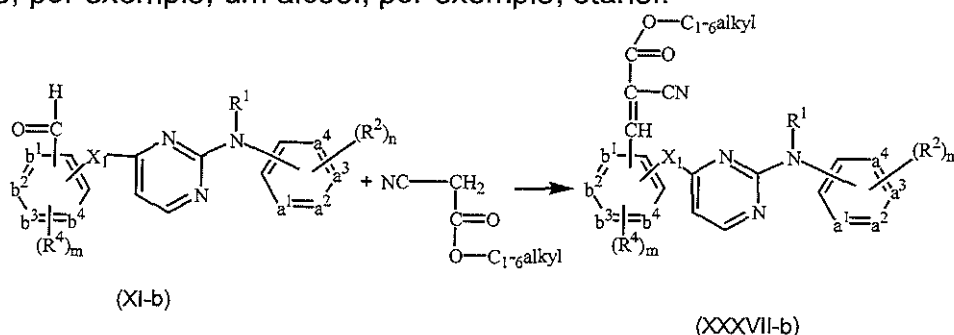
- Intermediários da fórmula (XXXVII) em que C<sub>2-6</sub>alquenila é CH=CH, os referidos intermediários sendo representados pela fórmula (XXXVII-a), podem ser preparados através de reação de um intermediário da fórmula (XI-b) com um reagente de Wittig ou de Horner-Emmons da fórmula (XII''), em que R<sup>b</sup> representa, por exemplo, (Fenil)<sub>3</sub>P<sup>+</sup>- Cl<sup>-</sup> ou (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-O)<sub>2</sub>P(=O)-, os quais podem ser considerados como um precursor adequado de um ílide de fósforo, na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, tetrahidrofurano.
- 15



Legenda:

alkyl - alquila

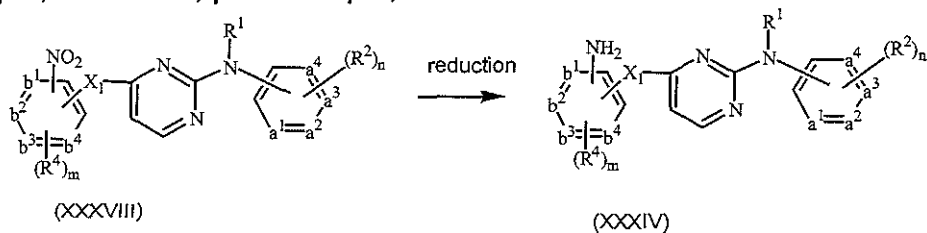
Intermediários da fórmula (XXXVII) em que C<sub>2-6</sub>alquenila' é -CH=C(CN)-, os referidos intermediários sendo representados pela fórmula (XXXVII-b), podem ser preparados através de reação de um intermediário da fórmula (XI-b) com NC-CH<sub>2</sub>-C(=O)O-C<sub>1-6</sub>alquila, na presença de uma base adequada, tal como, por exemplo, piperidina, e um solvente adequado, tal como, por exemplo, um álcool, por exemplo, etanol.



Legenda:

10 alkyl - alquila

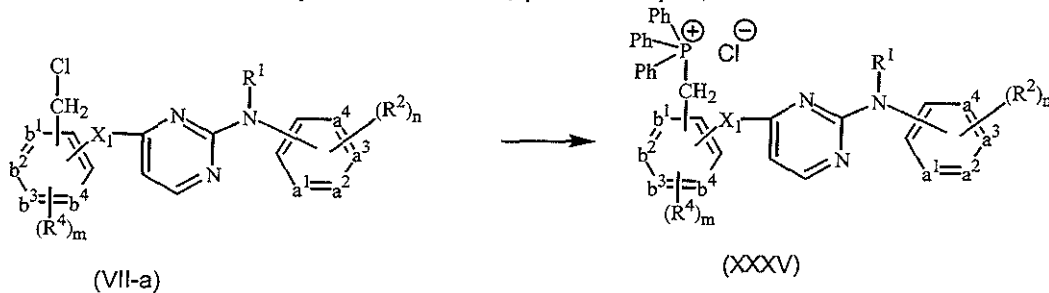
Intermediários da fórmula (XXXIV) podem ser preparados através de redução de um intermediário da fórmula (XXXVIII) na presença H<sub>2</sub> e um catalisador adequado, tal como, por exemplo, paládio sobre carvão ou Níquel de Raney, e na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, um álcool, por exemplo, metanol e semelhantes.



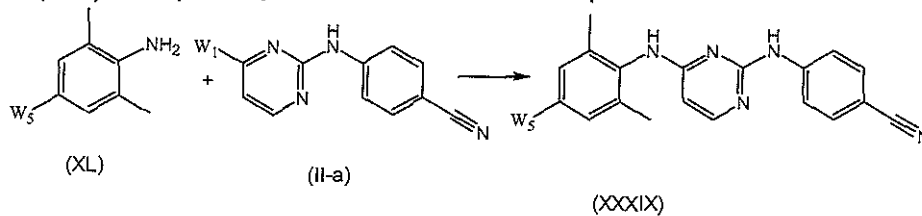
Legenda:

reduction - redução

Intermediários da fórmula (XXXV) podem ser preparados através de reação de um intermediário da fórmula (VII-a) na presença de trifetilfosfina e um solvente adequado tal como, por exemplo, acetonitrila.



5 Intermediários da fórmula (XXXIX) podem ser preparados através de reação de um intermediário da fórmula (XL) com um intermediário da fórmula (II-a) em que  $W_5$  e  $W_1$  são conforme aqui antes definido.



O compostos da fórmula (I) conforme preparado nos processos aqui acima descritos podem ser sintetizados como uma mistura de formas estereoisoméricas, em particular na forma de misturas racêmicas de enantiômeros os quais podem ser separados uns dos outros seguindo-se procedimentos de decomposição conhecidos na técnica. Os compostos racêmicos da fórmula (I) podem ser convertidos às formas de sal diastereoméricas correspondentes através de reação com um ácido quiral adequado. As referidas formas de sal diastereoméricas são, subseqüentemente, separadas, por exemplo, através de cristalização seletiva ou fracional e os enantiômeros são liberados das mesmas por um álcali. Uma maneira alternativa de separação das formas enantioméricas dos compostos da fórmula (I) envolve cromatografia de líquido usando-se uma fase estacionária quiral. As referidas formas estereoquimicamente isoméricas puras podem também ser derivadas das formas estereoquimicamente isoméricas puras correspondentes dos materiais de iniciação apropriados, contanto que a reação ocorra estereoespecificamente. De preferência, se um estereoisômero específico é desejado, o referido composto será sintetizado através de métodos estereoespecíficos



de preparação. Esses métodos empregarão, vantajosamente, materiais de iniciação enantiomericamente puros.

Será apreciado por aqueles habilitados na técnica que, nos processos descritos acima, pode ser necessário que os grupos funcionais de compostos intermediários sejam bloqueados por grupos de proteção.

Grupos funcionais os quais são desejáveis proteger incluem hidróxi, amino e carboxílico ácido. Grupos de proteção adequados para hidróxi incluem grupos trialquil-silila (por exemplo, *terc*-butildimetil-silila, *terc*-butildifenil-silila ou trimetil-silila), benzila e tetrahidropiranila. Grupos de proteção adequados para amino incluem *terc*-butiloxicarbonila ou benzilóxicarbonila. Grupos de proteção adequados para ácido carboxílico incluem C<sub>1-6</sub>alquil ou benzil ésteres.

A proteção e desproteção de grupos funcionais podem ocorrer antes ou após uma etapa de reação.

O uso de grupos de proteção é totalmente descrito em 'Protective Groups in Organic Chemistry', editado por J W F McOmie, Plenum Press (1973) e 'Protective Groups in Organic Synthesis' 2<sup>a</sup> edição, T W Greene & P G M Wutz, Wiley Interscience (1991).

Os compostos da fórmula (I) ou qualquer subgrupo dos mesmos mostram propriedades anti-retrovirais (propriedades de inibição da transcriptase reversa), em particular contra o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), o qual é o agente etiológico da Síndrome da Deficiência Imune Adquirida (AIDS) em seres humanos.

Os compostos da fórmula (I) ou qualquer subgrupo dos mesmos também mostram atividade contra gêneros de HIV resistentes à (multi)drogas, em particular gêneros de HIV-1 resistentes a (multi)drogas, mais em particular os presentes compostos mostram atividade contra gêneros de HIV, especialmente gêneros de HIV-1, que tenham adquirido resistência a um ou mais inibidores da transcriptase reversa de não-nucleosídeo conhecidos na técnica. Inibidores da transcriptase reversa de não-nucleosídeo conhecidos na técnica são aqueles outros inibidores da transcriptase reversa de não-nucleosídeo que não os presentes compostos e, em particular, inibi-



dores da transcriptase reversa de não-nucleosídeo comerciais. Os presentes compostos também têm pouca ou nenhuma afinidade de ligação à glicoproteína ácida  $\alpha$ -1 humana; a glicoproteína ácida  $\alpha$ -1 humana não afeta ou afeta apenas fracamente a atividade anti HIV dos presentes compostos.

5           Aqueles habilitados na técnica de tratamento de infecção pelo HIV poderão determinar a quantidade diária eficaz a partir dos resultados dos testes apresentados aqui. Em geral, é considerado que uma quantidade diária eficaz seria de 0,01 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal, mais preferivelmente de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal. Pode ser apropriado  
10       administrar a dose requerida como duas, três, quatro ou mais subdoses em intervalos apropriados no decorrer do dia. As referidas subdoses podem ser formuladas como formas de dosagem unitária, por exemplo, contendo 1 a 1000 mg e em particular 5 a 200 mg de ingrediente ativo por forma de dosagem unitária.

15           A dosagem e freqüência exatas de administração dependem do composto da fórmula (I) usado em particular, da condição que está sendo tratada em particular, da gravidade da condição que está sendo tratada, da idade, peso e condição física geral do paciente em particular, bem como outra medicação que o indivíduo possa estar tomando, conforme é bem conhecido por aqueles habilitados na técnica. Além disso, é evidente que a referida  
20       quantidade diária eficaz pode ser diminuída ou aumentada dependendo da resposta o indivíduo tratado e/ou dependendo da avaliação do médico que prescreve os compostos da presente invenção. As faixas de quantidade diária eficazes mencionadas aqui acima são, portanto, apenas diretrizes e  
25       não se pretende que limitem o escopo ou uso da invenção a qualquer ponto.

Os seguintes exemplos se destinam a ilustrar os compostos da fórmula (I).

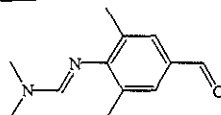
Aqui depois, "DMF" é definido como *N,N*-dimetilformamida, "DIPE" é definido como diisopropil éter, "THF" é definido como tetrahidrofurano,  
30       "DMA" é definido como *N,N*-dimetilacetamida, "DMSO" é definido como sulfoxido de dimetila, "DME" é definido como dimetil éter, "EtOAc" é definido como acetato de etila, "EDCI" é definido como *N'*-(etilcarbonimidoil)-*N,N*-

dimetil-1,3-propanodiamina.

### A. Preparação dos compostos intermediários

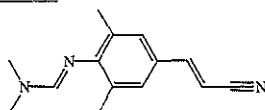
#### Exemplo A1

##### a) Preparação do intermediário 1



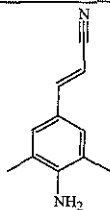
5 nBuLi (0,012 mol) foi adicionado gota a gota a  $-70^{\circ}\text{C}$  a uma mistura de *N'*-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-*N,N*-dimetilmetanimidamida (0,0078 mol) em THF (20 ml) sob fluxo de  $\text{N}_2$ . A mistura foi agitada a  $-30^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos, então, esfriada para  $-70^{\circ}\text{C}$ . Uma mistura de DMF (0,078 mol) em THF (30 ml) foi adicionada gota a gota. A mistura foi agitada a  $-70^{\circ}\text{C}$  durante 10 2 horas, então, mantida a  $0^{\circ}\text{C}$ , entornada em  $\text{H}_2\text{O}$  e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, seca ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e o solvente foi evaporado. Rendimento: 1,8 g de intermediário 1.

##### b) Preparação de intermediário 2

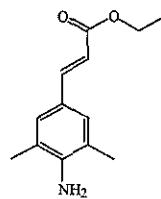


15 Uma mistura de fosfonato(cianometil) de dietila (0,0037 mol) em THF (10 ml) foi esfriada para  $5^{\circ}\text{C}$  sob fluxo de  $\text{N}_2$ . Terc-butóxido de potássio (0,0037 mol) foi adicionado aos poucos. A mistura foi agitada a  $5^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos, então, agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Uma mistura de intermediário 1 (0,0024 mol) em THF (10 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora, então, entornada em  $\text{H}_2\text{O}$  e extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A camada orgânica foi separada, seca ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,82 g (100%) de intermediário 2.

##### c) Preparação de intermediário 3 e intermediário 22



Intermediate 3



Intermediate 22



Legenda:

Intermediate - Intermediário

Uma mistura de intermediário 2 (0,059 mol) e  $ZnCl_2$  (0,299 mol) em etanol (150 ml) foi agitada e submetida a refluxo durante 24 horas, então, entornada em solução de  $K_2CO_3$  (10 % em água) e extraída com  $CH_2Cl_2$ . A camada orgânica foi separada, seca ( $MgSO_4$ ), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (9 g) foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 0,8 g (6%) de intermediário 22. O filtrado foi concentrado e recristalizado a partir de DIPE a fim de se obter 6 g de intermediário 3.

Alternativamente, o intermediário 3 foi também preparado como segue:

A uma solução de 159 g de 4-iodo-2,6-dimetil-benzenamina foram adicionados 63,8 g de acetato de sódio. A mistura de reação foi mantida sob atmosfera de nitrogênio. 7 g de paládio sobre carvão umedecido (Pd/C 10 %) e 64,4 ml de acrilonitrila foram adicionados. A mistura de reação foi aquecida a  $130^\circ C$  e agitada durante a noite. Após resfriamento à temperatura ambiente, 0,5 l de tolueno e 0,5 l de *N,N*-dimetilacetamida foram adicionados. A mistura de reação foi filtrada sobre Dicalite e o filtrado foi lavado com 0,5 l de tolueno. Água (6 l) foi adicionada à mistura, a qual foi agitada durante 30 minutos. As camadas foram separadas. A uma camada aquosa, 1 l de tolueno foi adicionado e a mistura foi agitada durante 30 minutos. As camadas foram separadas novamente. As camadas orgânicas separadas foram esfriadas e o solvente foi evaporado, proporcionando 123 g de intermediário 3.

O intermediário 3 foi convertido em seu sal de ácido clorídrico como segue:

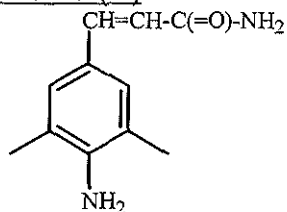
A uma mistura de 123 g de intermediário 3 em 630 ml de etanol foi adicionado 1,25 l de diisopropil éter. A mistura de reação foi mantida sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi aquecida a  $60^\circ C$  e agitada durante 30 minutos. 120 ml de uma solução de ácido clorídrico a 6 N em 2-propanol foram adicionados e a mistura foi agitada durante 30 minutos. Após

246  
 INSTITUTO DE QUÍMICA  
 UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

resfriada para a temperatura ambiente, a mistura de reação foi filtrada e o resíduo foi lavado com 100 ml de 2-propanol. O resíduo resultante foi seco sob pressão reduzida a 50°C. Rendimento: 103 g (77 %) do sal de ácido clorídrico (1:1) de intermediário 3.

5 O intermediário 3 (E) foi preparado como segue:

x) Preparação de intermediário 3a (E)



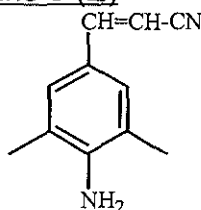
Intermediate 3a (E)

Legenda:

Intermediate - Intermediário

Em 10 ml de acetonitrila seca, foram dissolvidos 2,00 g (10,0 moles) de 4-bromo-2,6-dimetilanilina, 1,07 g (1,5 eq) de acrilamida, 224 mg (0,1 eq) de Pd(OAc)<sub>2</sub>, 609 mg (0,2 eq) de tris(2-metilfenil)fosfina e 1,52 g de *N,N*-dietiletanamina. A mistura foi purgada com N<sub>2</sub> durante 20 minutos e agitada durante a noite a 70 °C. A mistura foi diluída com 150 ml de cloreto de metileno, lavada com solução saturada aquosa de NaHCO<sub>3</sub>, seca (NaCl, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sat.) e filtrada. O solvente foi evaporado e o resíduo foi agitado em diisopropil éter seguido por filtração. Rendimento: 1,51 g (79,5 %) de intermediário 3a (E).

y) Preparação de intermediário 3 (E)



Intermediate 3 (E)

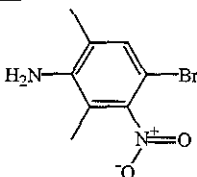
Legenda:

20 Intermediate - Intermediário

POCl<sub>3</sub> (3 ml) foi esfriado para 0°C e 500 mg (2,63 mmoles) de intermediário 3a (E) foram adicionados. Após 30 minutos, o banho de resfri-

amento foi removido e a mistura foi agitada durante a noite a 20 °C. A mistura foi adicionada gota a gota a 150 ml de diisopropil éter, enquanto agitada vigorosamente. O precipitado foi filtrado e lavado com diisopropil éter. O resíduo foi adicionado a 100 ml de acetato de etila/100 ml de solução saturada aquosa de NaHCO<sub>3</sub> e agitado. A camada de acetato de etila foi separada, seca (NaCl, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sat.) e filtrada. O solvente foi evaporado. Rendimento: 380 mg (84 %) de intermediário 3 (E).

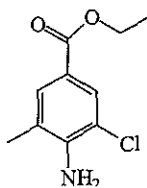
#### d) Preparação de intermediário 4



Uma mistura de 4-bromo-2,6-dimetilbenzenamina (0,024 mol) em H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (30 ml) foi agitada a -5°C. KNO<sub>3</sub> (0,024 mol) foi adicionado lentamente. A mistura foi agitada a -5°C durante 30 minutos, entornada em H<sub>2</sub>O e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com H<sub>2</sub>O, separada, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,058 g, 95%) foi purificado através de cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente: ciclohexano/acetato de etila; 70/30; 15-40µm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 4,1 g de intermediário 4.

#### Exemplo A1A

#### Preparação de intermediário 28



1-cloro-pirrolidina-2,5-diona (0,032 mol) foi adicionada a 60°C a uma mistura de etil éster de ácido 4-amino-3-metil-benzóico [CAS 40800-65-5] (0,029 mol) em CH<sub>3</sub>CN (50 ml). A mistura foi agitada e submetida a refluxo lentamente. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a 10% foi adicionado. A mistura foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A camada orgânica foi evaporada. O resíduo (6,6 g) foi purificado através de cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente: ciclohexano/EtOAc a 85/15; 15-40 µm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 5,2 g de intermediário 28 (84%).

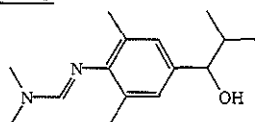


### Exemplo A2

Uma mistura de 4-[(1,4-dihidro-4-oxo-2-pirimidinil)amino]benzo-  
nitrila (0,12 mol) em  $\text{POCl}_3$  (90 ml) foi agitada e submetida a refluxo sob ar-  
gônio durante 20 minutos. A mistura de reação foi lentamente entornada so-  
5 bre 750 ml de gelo/água e o sólido foi separado através de filtração. O sólido  
foi suspenso em 500 ml água e o pH da suspensão foi ajustado para neutro  
através de adição de solução de NaOH a 20%. O sólido foi novamente sepa-  
rado através de filtração, suspenso em 200 ml de 2-propanona e 1000 ml de  
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foram adicionados. A mistura foi aquecida até todo sólido ser dissol-  
10 vido. Após esfriada para a temperatura ambiente, a camada aquosa foi se-  
parada e a camada orgânica foi seca. Durante remoção do agente de seca-  
gem através de filtração, um sólido branco é formado no filtrado. Resfria-  
mento adicional do filtrado no congelador, seguido por filtração, proporcionou  
21,38 g (77,2%) de [4-[(4-cloro-2-pirimidinil)amino]benzonitrila (intermediário  
15 5).

### Exemplo A3

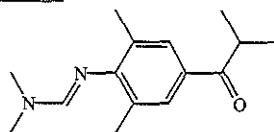
#### a) Preparação de intermediário 6



$n\text{BuLi}$  (0,024 mol) foi adicionado gota a gota a  $-70^\circ\text{C}$  a uma mis-  
tura de *N'*-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-*N,N*-dimetilmetanimidamida (0,0157 mo-  
20 l) em THF (50 moles) sob fluxo de  $\text{N}_2$ . A mistura foi agitada a  $-30^\circ\text{C}$  durante  
30 minutos, então, esfriada para  $-70^\circ\text{C}$ . Uma solução de 2-metilpropanal  
(0,055 mol) em THF (50 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a  $-70^\circ\text{C}$  du-  
rante 2 horas, então, mantida a  $0^\circ\text{C}$ , entornada em  $\text{H}_2\text{O}$  e extraída com  
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A camada orgânica foi separada, seca ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e o solvente  
25 foi evaporado. O resíduo (6,7 g) foi purificado através de cromatografia em  
coluna sobre sílica-gel (eluente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  a 95/5/0,5; 15-40  
 $\mu\text{m}$ ). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado. Fração 1:  
rendimento: 1,5 g de intermediário 6 (38%).

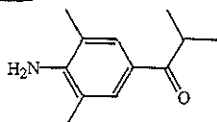


b) Preparação de intermediário 7



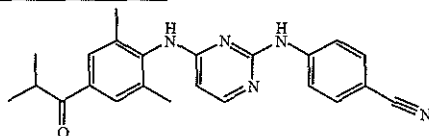
Tris[2-(2-metóxi)etil]amina (0,0193 mol) foi adicionada a temperatura ambiente a uma solução de intermediário 6 (0,0048 mol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml).  $\text{KMnO}_4$  (0,0193 mol) foi adicionado aos poucos. A mistura foi  
 5 agitada em temperatura ambiente durante a noite, então, filtrada sobre celite e lavada com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A camada orgânica foi lavada com  $\text{K}_2\text{CO}_3$  10%, separada, seca ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e o solvente foi evaporado. Rendimento: 1,2 g (100%) de intermediário 7.

c) Preparação de intermediário 8

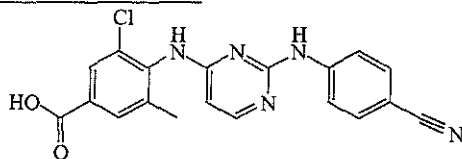


Uma mistura de intermediário 7 (0,0043 mol) e  $\text{ZnCl}_2$  (0,017 mol) em etanol (20 ml) foi agitada e submetida a refluxo durante a noite, entornada em  $\text{H}_2\text{O}$  e extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ . A camada orgânica foi separada, seca ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,94 g (82%)  
 10 de intermediário 8.

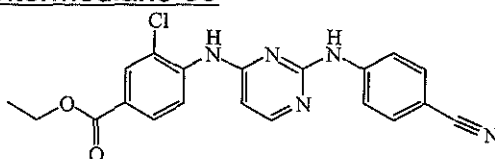
15 d-1) Preparação de intermediário 9



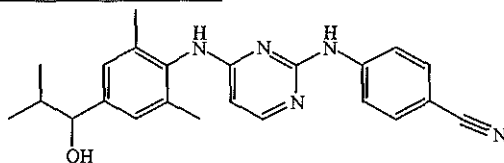
Uma mistura de intermediário 8 (0,0049 mol) e intermediário 5 (0,0025 mol) foi agitada a  $150^\circ\text{C}$  durante 2 horas e captada em  $\text{K}_2\text{CO}_3$  / $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  a 10 %. A camada orgânica foi separada, seca ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (1,3 g) foi cristalizado através  
 20 de DIPE. O precipitado foi filtrado e seco. A camada mãe foi purificada através de cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  a 98,5/1,5; 15-40  $\mu\text{m}$ ). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,21 g de intermediário 9.

d-2) Preparação de intermediário 29

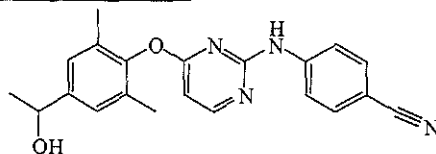
Uma mistura de intermediário 28 (0,023 mol) e intermediário 5 (preparado de acordo com A2) (0,025 mol) em HCl a 3N (10 ml) foi agitada a 105°C, então, mantida em temperatura ambiente e filtrada. O precipitado foi lavado com DIPE e seco. Rendimento: 8,4 g de intermediário 29 (96%)

d-3) Preparação de intermediário 30

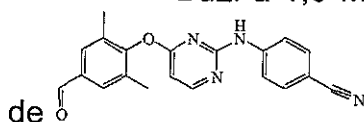
Uma mistura de etil éster de ácido 4-amino-3-cloro benzóico [CAS 82765-44-4] (0,02 mol) e intermediário 5 (preparada de acordo com A2) (0,0243 mol) em 1-metil-pirrolidin-2-ona (40 ml) foi agitada a 180°C durante 2 horas, então, entornada em H<sub>2</sub>O e extraída três vezes com EtOac (80 ml). A camada orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (10 g) foi purificado através de cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 100%; 15-30 µm). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 1,7 g de F1 e 1 g de F2. F2 foi captado em dietil éter. O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 0,95 g de intermediário 30 (12%).

e-1) Preparação de intermediário 17

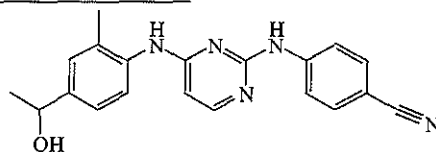
NaBH<sub>4</sub> (0,0001 mol) foi adicionado aos poucos a 5°C a uma mistura de intermediário 9 (0,0001 mol) em etanol (7 ml) sob fluxo de N<sub>2</sub>. A mistura foi agitada a 5°C durante 1 hora, entornada sobre gelo e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,1 g) foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 0,044 g de intermediário 17.

e-2) Preparação de intermediário 32

BuLi a 1,6 M (0,009 mol) foi adicionado a  $-78^{\circ}\text{C}$  a uma mistura



de (intermediário 31) (preparado de acordo com A4a) (0,0029 mol) em THF (25 ml) sob fluxo de  $\text{N}_2$ . A mistura foi agitada a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 10 minutos, então, mantida em temperatura ambiente e agitada durante 3 horas.  $\text{H}_2\text{O}$  foi adicionado. A mistura foi extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A camada orgânica foi separada, seca ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (1,28 g) foi purificado através de cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  a 98/2/0,1; 15-40  $\mu\text{m}$ ). Três frações foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,189 g de fração 1, 0,14 g de fração 2 e 0,5 g de fração 3 (48%). A fração 3 foi purificada através de cromatografia em coluna sobre cromasila (eluente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$  a 80/20; 10  $\mu\text{m}$ ). Duas frações (F1, F2) foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,25 g de F1 (24%) e 0,1 g de F2. F1 foi cristalizado a partir de dietil éter. O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 0,21 g de intermediário 32 (20%).

e-3) Preparação de intermediário 34

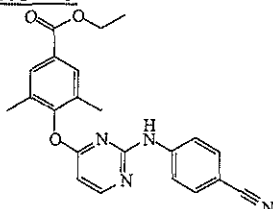
Uma solução de iodeto de metilmagnésio (solução em dietiléter a

1,0 M) (0,6 ml) foi adicionada a uma solução de (intermediário 33 (preparado de acordo com A5.a) (0,0006 mol) em THF (3 ml). A mistura foi agitada durante 2 horas.  $\text{H}_2\text{O}$  foi adicionada. A mistura foi filtrada sobre celite.  $\text{H}_2\text{O}$  foi adicionada. A mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,05 g) foi purificado através de cromatografia em coluna so-

bre sílica-gel (eluente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  a 96/4; 15-40  $\mu\text{m}$ ). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,015 g de intermediário 34 (7,2%).

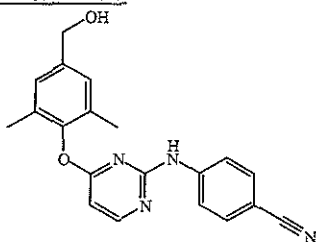
#### Exemplo A4

##### 5 a) Preparação de intermediário 10



Uma mistura de 3,5-dimetil-4-hidróxi benzoato de etila (0,0025 mol) em 1,4-dioxano (2,5 ml) foi agitado em temperatura ambiente sob fluxo de  $\text{N}_2$ . Hidreto de sódio (0,0033 mol) foi adicionado. A mistura foi agitada durante 2 minutos. O Intermediário 5 (0,0028 mol) foi adicionada. A mistura foi agitada durante 10 minutos. 1-metil-2-pirrolidinona (2,5 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada a 150°C durante 12 horas, entornada em  $\text{H}_2\text{O}$  e extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ . A camada orgânica foi separada, seca ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (1,7 g) foi purificado através de cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  a 92/8; 15-40  $\mu\text{m}$ ). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,7 g de intermediário 10 (70%).

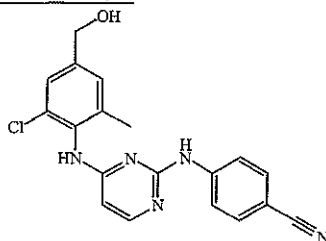
##### b-1) Preparação de intermediário 11



Uma solução de intermediário 10 (0,0005 mol) em THF (5 ml) foi adicionada gota a gota a 0°C a uma suspensão de  $\text{LiAlH}_4$  (0,001 mol) em THF (5 ml) sob fluxo de  $\text{N}_2$ . A mistura foi agitada a 0°C durante 1 hora e entornada em  $\text{H}_2\text{O}$  (0,5 ml).  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foi adicionado. A camada orgânica foi separada, seca ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna sobre cromasila (eluente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  100 a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  a 99/1; 5  $\mu\text{m}$ ). As frações puras foram coletadas e o

solvente foi evaporado. O resíduo (0,1 g) foi cristalizado a partir de dietil éter. O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 0,043 g de intermediário 11 (24%).

b-2) Preparação de intermediário 37

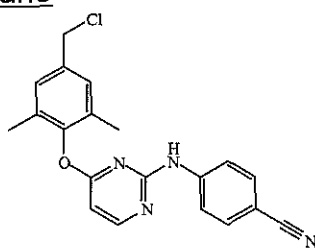


5                   LiAlH<sub>4</sub> (0,0196 mol, 0,75 g) foi adicionado aos poucos a 5°C a uma mistura de intermediário 29 (preparada de acordo com A3d-2) (0,0098 mol) em THF (100 ml) sob fluxo de N<sub>2</sub>. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, entornada em EtOAc, então, em H<sub>2</sub>O e filtrada sobre celite. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o sol-

10                   vente foi evaporado. Rendimento: 3,4 g. Essa fração foi purificada através de cromatografia em coluna sobre Cromasila (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH a 97/3/0,1; 15-40 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 1 g (27%). Essa fração foi cristalizada a partir de DIPE/CH<sub>3</sub>CN. O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 0,03 g de interme-

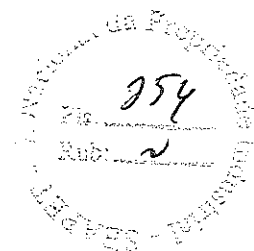
15                   diário 37.

c) Preparação de intermediário

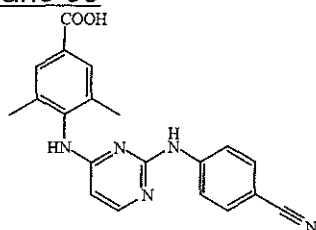


Uma mistura de intermediário 11 (0,0043 mol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) foi agitada a 0°C. SOCl<sub>2</sub> (0,0206 mol) foi adicionado gota a gota. A mistura foi entornada em água gelada/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 5 minutos. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado. Rendimento: 1,5 g de intermediário

20                   12 (98%).



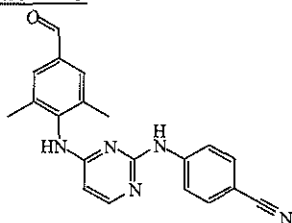
d) Preparação de intermediário 55



Reagente de Jones (0,0084 mol) foi adicionado a uma mistura de intermediário 19 (veja Tabela 1) (preparado de acordo com A4b-1) (0,0028 mol) em acetona (50 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas então, entornada em H<sub>2</sub>O e basificada com NaHCO<sub>3</sub>. O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 1,39 g. O resíduo (0,1 g) foi purificado através de cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH a 85/15/1 então, CH<sub>3</sub>OH a 100%). A fração pura foi cristalizada a partir de isopropanol/DIPE. Rendimento: 0,071 g de intermediário 55.

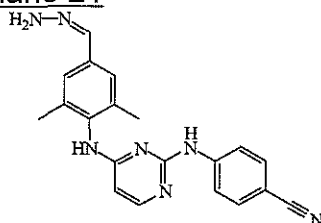
Exemplo A5

a) Preparação de intermediário 13



Uma mistura de intermediário 19 (veja Tabela 1) (preparada de acordo com A4.b-1) (0,0037 mol) e MnO<sub>2</sub> (0,0185 mol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, então, filtrada sobre celite. O filtrado foi evaporado. Rendimento: 1,3 g de intermediário 13.

b) Preparação de intermediário 21



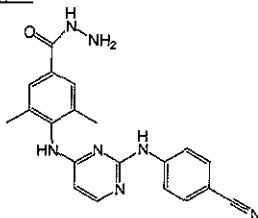
Uma mistura de intermediário 13 (preparada de acordo com A5.a) (0,0029 mol) e H<sub>2</sub>N-NH<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O (0,0058 mol) em EtOH (10 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi evaporado até

255

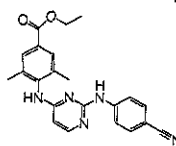
secagem. Rendimento: 0,53 g de intermediário 21.

### Exemplo A6

#### Preparação de intermediário 14

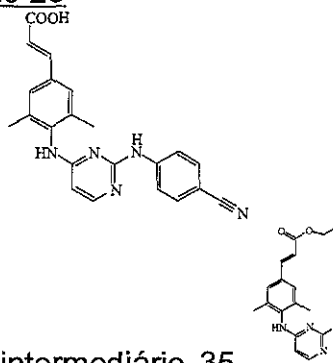


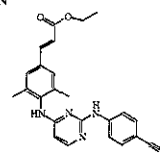
Hidrazina (0,0077 mol) foi adicionada a uma mistura de

- 5  (preparada de acordo com A3.d-1) (0,0005 mol) em EtOH (10 ml). A mistura foi agitada e submetida a refluxo durante a noite. Hidrazina (0,028 mol) foi adicionada. A mistura foi agitada e submetida a refluxo durante a noite. Rendimento: 0,28 g de intermediário 14.

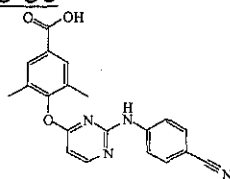
### Exemplo A7

- 10 a) Preparação de intermediário 23



- 15 Uma mistura de intermediário 35  (preparada de acordo com A3.d-1) (0,0056 mol) em HCl a 3N (60 ml) e *i*PrOH (15 ml) foi agitada e submetida a refluxo durante a noite. O precipitado foi filtrado, lavado com H<sub>2</sub>O, captado em DIPE e seca. Rendimento: 2,3 g de intermediário 23 (100%).

- b) Preparação de intermediário 56

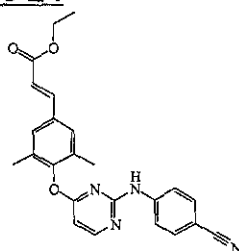


Uma mistura de intermediário 10 (preparada de acordo com A4.a) (0,0012 mol) em HCl a 3N (26 ml) e *i*PrOH (4 ml) foi agitada e subme-

tida a refluxo durante 12 horas. O solvente foi evaporado até secagem. O resíduo foi captado em  $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ . O solvente foi evaporado. O resíduo foi captado em dietil éter. O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 0,4 g (78,5%). Essa fração foi agitada a  $60^\circ\text{C}$  durante 20 minutos. Rendimento: 5 0,19 g. Essa fração foi cristalizada a partir de  $\text{H}_2\text{O}/2$ -propanona. O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 0,12 g de intermediário 56 (26%).

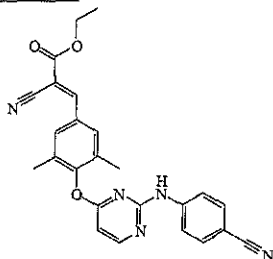
### Exemplo A8

#### a) Preparação de intermediário 24



Uma mistura de intermediário 31 (preparada de acordo com A4.a) (0,0005 mol) e etil éster de ácido (trifenilfosforanilideno)acético [CAS 1099-45-2] (0,0006 mol em THF (5 ml) foi agitada a  $80^\circ\text{C}$  durante 48 horas, entornada em  $\text{H}_2\text{O}$  e extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A camada orgânica foi separada, seca ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,4 g) foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 0,08 15 g (33%). Essa fração foi cristalizada a partir de DIPE/ $\text{CH}_3\text{CN}$ . O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: intermediário 24 (33%).

#### b) Preparação de intermediário 25

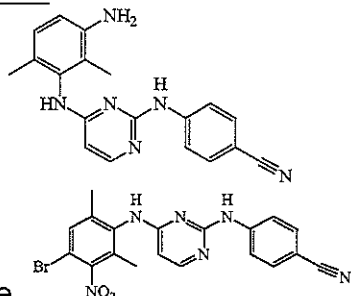


Piperidina (0,0011 mol) foi adicionada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Intermediário 31 (preparado de acordo com A4.a) 20 (0,0005 mol) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora, entornada em  $\text{H}_2\text{O}$  e extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . O precipitado foi filtrado e seco. O resíduo (0,2 g) foi cristalizado a partir de  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{DIPE}$ . O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 0,048 g de intermediário 25

(19%) (mp. 222°C).

### Exemplo A9

#### Preparação de intermediário 26

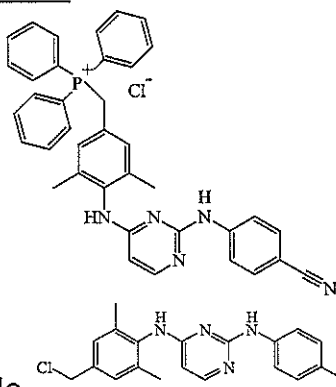


Uma mistura de (preparada de acordo

- 5 com A3.d-1) (0,0011 mol) e Pd/C (0,2 g) em metanol (30 ml) foi hidrogenada em temperatura ambiente durante 2 horas sob uma pressão bar, então, filtrada sobre celite. A Celite foi lavada com CH<sub>3</sub>OH. O filtrado foi evaporado até secagem. O resíduo (0,3 g) foi cristalizado a partir de 2-propanona/CH<sub>3</sub>OH/dietil éter. O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento:
- 10 0,07 g de fração 1. A fração 1 foi purificada através de cromatografia em coluna sobre Cromasila (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH a 99,5/0,5; 5 µm). Três frações (F1, F2, F3) foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,0516 g de F1, 0,1 g de F2 e 0,15 g de F3. F1 foi captada em dietil éter. O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 0,028 g de intermediário 26 (8%)
- 15 (mp. 272°C).

### Exemplo A10

#### Preparação de intermediário 27



Uma mistura de (preparada de acordo

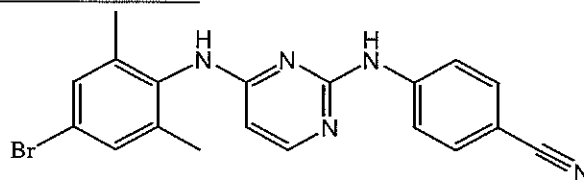
- 20 com A4.c) (0,0005 mol) e trifetilfosfina (0,0005 mol) em CH<sub>3</sub>CN (10 ml) foi agitada e submetida a refluxo durante um fim de semana. O solvente foi evaporado até secagem. O resíduo foi captado em dietil éter. O precipitado foi



filtrado e seco. Rendimento: 0,34 g de intermediário 27 (94%).

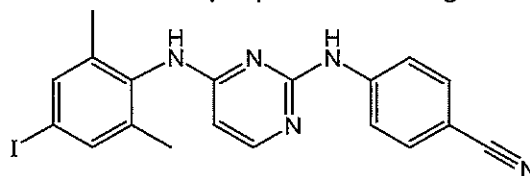
### Exemplo A11

#### Preparação de intermediário 58



Uma mistura de 4-bromo-2,6-dimetilbenzenamina (0,013 mol) e  
 5 intermediário 5 (0,013 mol) foi agitada a 150°C durante 1 hora. A mistura foi  
 entornada em solução aquosa de  $K_2CO_3$  a 10% e extraída com  $CH_2Cl_2/Me-$   
 $OH$  (95/5). A camada orgânica foi separada, seca ( $MgSO_4$ ), filtrada e o sol-  
 vente foi evaporado. O resíduo foi cristalizado a partir de diisopropil éter. O  
 precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 2,3 g (45%). A camada mãe foi  
 10 purificada através de cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente:  
 $CH_2Cl_2/CH_3OH-NH_4OH$  a 98,5/1,5; 15-40  $\mu m$ ). As frações puras foram cole-  
 tadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,90 g (17%). O rendimento  
 global de intermediário 5 foi: 3,2 g (62%).

O Intermediário 59 foi preparado analogamente.



Intermediate 59

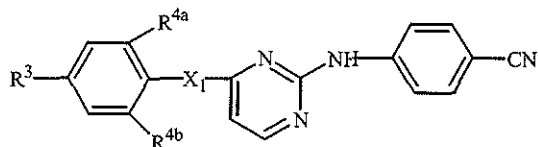
15 Legenda:

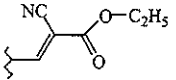
Intermediate - Intermediário

As Tabelas 1 e 2 listam os intermediários os quais intervêm na  
 preparação de compostos da fórmula (I).



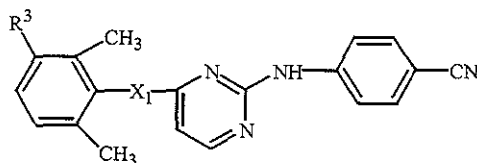
Tabela 1



Interm. N°	Ex. N°	X <sub>1</sub>	R <sup>3</sup>	R <sup>4a</sup>	R <sup>4b</sup>	Dados físicos
11	A4b-1	O	-CH <sub>2</sub> -OH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
12	A4c	O	-CH <sub>2</sub> -Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
16	A3e	NH	-CH(OH)-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
17	A3e	NH	-CH(OH)- CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
18	A3e	NH	-CH(OH)-CH <sub>2</sub> - CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
19	A4b-1	NH	-CH <sub>2</sub> -OH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
15	A4c	NH	-CH <sub>2</sub> -Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
24	A8a	O	-CH=CH-C(=O)- O-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	pf. 180°C; (E)
25	A8b	O		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	pf. 222°C; (A)
35	A3d-1	NH	-CH=CH-C(=O)- O-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	pf. 200°C; (E)
23	A7a	NH	-CH=CH-COOH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
34	A3e-3	NH	-CH(OH)-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	pf. 182°C
36	A4b-1	NH	-CH <sub>2</sub> -OH	CH <sub>3</sub>	H	pf. 210°C
37	A4b-2	NH	-CH <sub>2</sub> -OH	Cl	CH <sub>3</sub>	
38	A4b-1	NH	-CH <sub>2</sub> -OH	Cl	H	pf. 226°C
39	A3e-1	O	-CH(OH)-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	pf. 160°C
40	A4b-1	S	-CH <sub>2</sub> -OH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	pf. 173°C
41	A4b-1	NH	-CH <sub>2</sub> -OH	Br	H	pf. 234°C
32	A3e-2	O	-CH(OH)-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	pf. 193°C
42	A4b-1	NH	-CH <sub>2</sub> -OH	Br	CH <sub>3</sub>	pf. 250°C
43	A4b-1	NH	-CH <sub>2</sub> -OH	OH	H	pf. 124°C
44	A4b-1	NH	-CH <sub>2</sub> -OH	H	H	pf. 215°C

Interm. N°	Ex. N°	X <sub>1</sub>	R <sup>3</sup>	R <sup>4a</sup>	R <sup>4b</sup>	Dados físicos
45	A4b-1	NH	-CH <sub>2</sub> -OH	O-CH <sub>3</sub>	H	
46	A4b-1	NH	-CH <sub>2</sub> -OH	CF <sub>3</sub>	H	pf. 194°C
47	A4c	NH	-CH <sub>2</sub> -Cl	Cl	CH <sub>3</sub>	
48	A4c	NH	-CH <sub>2</sub> -Cl	Cl	H	
49	A3e-1	O	-CH <sub>2</sub> -OH	CH <sub>3</sub>	H	
50	A4c	O	-CH <sub>2</sub> -Cl	CH <sub>3</sub>	H	
51	A4b-1	NH	-CH <sub>2</sub> -OH	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	
52	A4c	NH	-CH <sub>2</sub> -Cl	CH <sub>3</sub>	H	
53	A4b-1	NH	-CH <sub>2</sub> -OH	2-furanila	CH <sub>3</sub>	
54	A4c	NH	-CH <sub>2</sub> -Cl	Br	CH <sub>3</sub>	
57	A7b	O	-CH=CH-COOH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	

Tabela 2

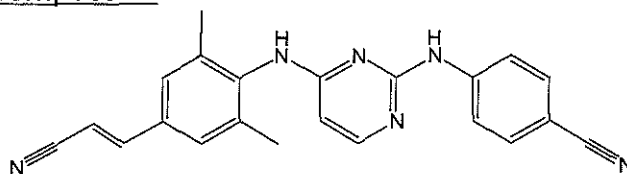


Interm. N°	Ex. N°	X <sub>1</sub>	R <sup>3</sup>	Dados físicos
20	A3e	NH	-CHOH-CH <sub>3</sub>	

### B. Preparação dos compostos finais

#### Exemplo B1

#### Preparação de composto 1



- 5 Uma mistura de intermediário 3 (0,034 mol) e intermediário 5 (0,0174 mol) foi agitada a 150°C durante 1 hora e captada em K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH a 10 %. A camada orgânica foi separada, seca (Mg-SO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (10 g) foi purificado através de cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetato de etila a 80/20; 15-40 μm). A Fração 1 foi cristalizada a partir de *i*PrOH. O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 1,3 g de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-
- 10

dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrila (E) (composto 1) (20%).

#### Exemplo B1A

O Composto 1 foi também preparado como segue:

Uma mistura de 93,9 g (0,45 mol) do sal de ácido clorídrico de intermediário 3 (preparada de acordo com Exemplo A1c) e 109 g (0,4725 mol) de intermediário 5 em 1,8 l de acetonitrila foi preparada sob atmosfera de nitrogênio. A mistura foi agitada e submetida a refluxo durante 69 horas, então, deixada esfriar a 55 °C. A mistura foi filtrada e o resíduo foi lavado com 200 ml de acetonitrila, seguido por secagem sob pressão reduzida a 50°C durante a noite. 144,6 g (0,3666 mol) do sólido obtido foram mantidos em 1 l de solução aquosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a 10%. A mistura foi agitada em temperatura ambiente, seguido por filtração. O resíduo obtido foi lavado duas vezes com água, seguido por secagem a 50°C sob pressão reduzida. O resíduo foi mantido em 6,55 l de isopropanol e a mistura foi submetida a refluxo, então, agitada durante a noite e filtrada em temperatura ambiente. O resíduo foi seco a 50°C sob pressão reduzida. Rendimento: 113,2 g (68,6 %) de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzoni-trila (E) (composto 1).

#### Exemplo B1B

Alternativamente, o composto 1 foi também preparado como segue:

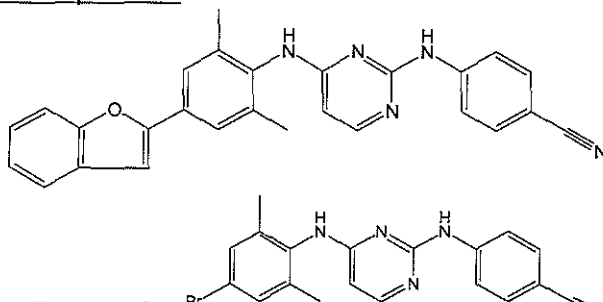
a) Uma mistura de intermediário 58 (0,00021 mol), preparada de acordo com Exemplo A11, acrilonitrila (CH<sub>2</sub>=CH-CN) (0,00213 mol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,000043 mol), *N,N*-dietiletanamina (0,000043 mol) e tris(2-metilfenil)fosfina (0,00021 mol) em CH<sub>3</sub>CN (7 ml) foi agitada em um vaso vedado a 150°C durante a noite. H<sub>2</sub>O foi adicionada. A mistura foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,15 g) foi purificado através de cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetato de etila a 80/20; 15-40 μm). A Fração 1 foi coletada e o solvente foi evaporado, proporcionando 0,045g de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrila (E/Z = 80/20). O sólido foi cristalizado a partir

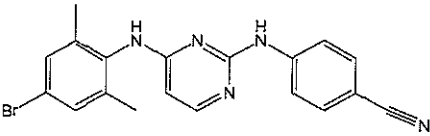
de dietiléter. Rendimento: 0,035g de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrila (E) (composto 1) (55%).

b) 4,41g (10 mmoles) de intermediário 59 e 15 ml de *N,N*-dimetilacetamida foram mantidos em um frasco de 100 ml sob nitrogênio. A essa mistura foram adicionados 0,98 g de acetato de sódio (12 mmoles), 107 mg (0,1 mmol Pd) de Pd/C a 10% (úmido) e 1 ml (15 mmoles) de acrilonitrila. A mistura foi aquecida a 140°C e a evolução da reação foi acompanhada por meio de cromatografia líquida. A reação proporcionou 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrila, (E/Z = 80/20) o qual pode ser convertido a 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrila (E) conforme descrito acima no Exemplo B1Ba).

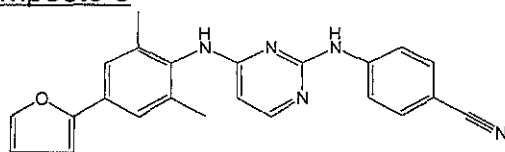
### Exemplo B2

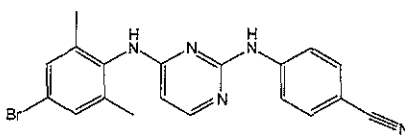
#### a) Preparação de composto 2



Uma mistura de  (preparado de acordo com A3.d-1) (0,0002 mol), ácido 2-benzofuranilborônico (0,0005 mol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,00002 mol) e Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,0007 mol) em DME (3 ml) foi agitada e submetida a refluxo em um tubo vedado durante 3 horas. H<sub>2</sub>O foi adicionada. A mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,126 g) foi purificado através de cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH a 98/2; 15-40 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,011 g de composto 2 (10%).

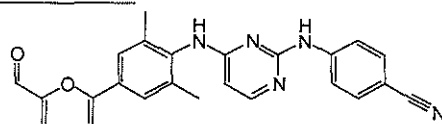
#### b) Preparação de composto 3



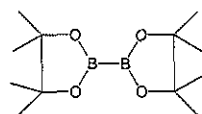


Uma mistura de (preparada de acordo com A3.d-1) (0,0002 mol), tributil-2-furanilestanano (0,0005 mol) e  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,00001 mol) em dioxano (5 ml) foi agitada a  $80^\circ\text{C}$ . O solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  a 98/2; 15-40  $\mu\text{m}$ ). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,025 g) foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 0,021 g de composto 3 (22%).

#### c) Preparação de composto 104



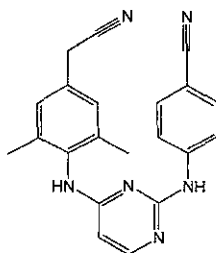
Uma mistura de (preparada de a-



cordo com A3.d) (0,005 mol), [CAS 73183-34-3] (0,0055 mol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,29 g) e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,8 g, 0,02 mol) em tolueno (100 ml) e etanol/água (5 a 10 ml) foi agitada e submetida a refluxo durante um fim de semana. 5-Bromo-furan-2-carbaldeído (0,0055 mol) e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,4 g, 0,01 mol) foram adicionados. A mistura foi agitada e submetida a refluxo durante a noite. A mistura (2,25 g) foi purificada através de cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  a 100/0 a 99/1; 15-40 mm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,135 g de composto 104 (6%).

#### 20 Exemplo B3

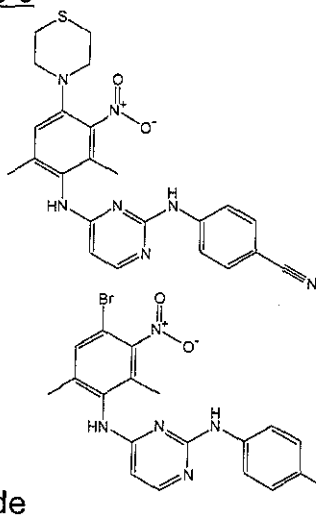
##### Preparação de composto 4



Uma mistura de intermediário 15 (veja Tabela 1) (preparada de acordo com A4.c) (0,0005 mol) e NaCN (0,0011 mol) em DMF (5 ml) foi agitada a 80°C durante a noite, entornada em H<sub>2</sub>O e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,15 g) foi purificado através de cromatografia em coluna sobre Cromasila (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH a 99/1; 10 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,024 g) foi purificado através de cromatografia em coluna sobre Hipersil (eluente: acetonitrila/H<sub>2</sub>O a 52/48; 8 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,02 g de composto 4 (10%).

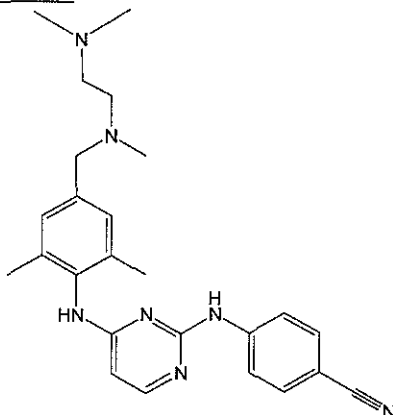
#### Exemplo B4

##### a) Preparação de composto 5



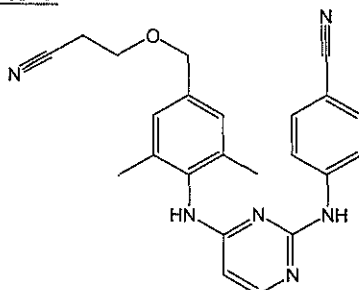
Uma mistura de (preparada de acordo com A3.d) (0,0006 mol) e tiomorfolina (0,5 g) foi agitada a 120°C durante 48 horas, captada em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,44 g) foi purificado através de cromatografia em coluna sobre Cromasila (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH a 99/1; 10 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,06 g (20%). Essa fração foi cristalizada a partir de dietil éter/2-propanona. O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 0,035 g de composto 5.

b) Preparação de composto 6



Uma mistura de intermediário 15 (veja Tabela 1) (preparada de acordo com A4.c) (0,000137 mol), *N,N,N'*-trimetil-1,2-etanodiamina (2 equiv, 0,000275 mol) e  $K_2CO_3$  (2 equiv, 0,000275 mol) em  $CH_3CN$  (q.s.) foi agitada a 80 °C durante 12 horas.  $H_2O$  foi adicionada. A mistura foi extraída com  $CH_2Cl_2$ . O solvente extraído foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia. As frações produzidas foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,006 g de composto 6 (10,16%).

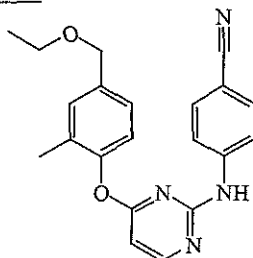
c) Preparação de composto 7



Uma mistura de intermediário 15 (veja Tabela 1) (preparada de acordo com A4.c) (0,0005 mol) em 3-hidróxi-propanonitrila (2 ml) foi agitada durante a noite, entornada em  $H_2O$  e extraída com  $CH_2Cl_2$ . A camada orgânica foi separada, seca ( $MgSO_4$ ), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente:  $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$  a 99/1/0,1; 15-40  $\mu m$ ). Duas frações (F1, F2) foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,034 g de F1 e 0,514 g de F2. F2 foi lavada com HCl a 3N e extraída com  $CH_2Cl_2$ . A camada orgânica foi separada, seca ( $MgSO_4$ ), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi filtrado e seco.

Rendimento: 0,039 g de composto 7 (18%)

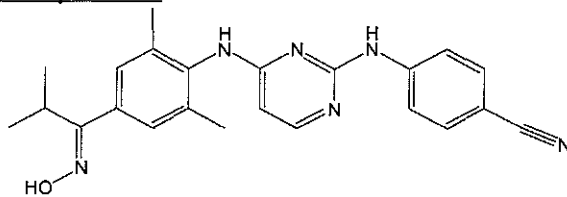
d) Preparação de composto 105



Uma mistura de intermediário 50 (preparada de acordo com A4c) (0,001 mol), KCN (0,0011 mol) e KI (0,00005 mol) em EtOH (15 ml) foi agitada e submetida a refluxo durante 4 horas. O solvente foi evaporado até secagem. O resíduo foi captado em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O. A mistura foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,31 g) foi purificado através de cromatografia em coluna sobre Cromasila (eluente: ciclohexano/EtOAc a 70/30; 10 μm). Três frações foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,044 g de fração 1, 0,11 g de fração 2 e 0,055 g de fração 3. A Fração 3 foi cristalizada a partir de DIPE. O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 0,046 g de composto 105 (12%) (mp. 140°C).

Exemplo B5

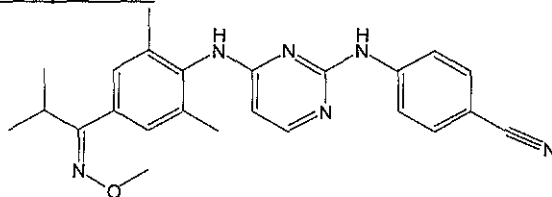
a) Preparação de composto 8



Uma mistura de intermediário 9 (0,0001 mol) e hidroxilamina (0,0002 mol) em EtOH (7 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas, entornada em K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a 10% e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,1 g) foi cristalizado a partir de DIPE/CH<sub>3</sub>CN. O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 0,026 g de composto 8.

068

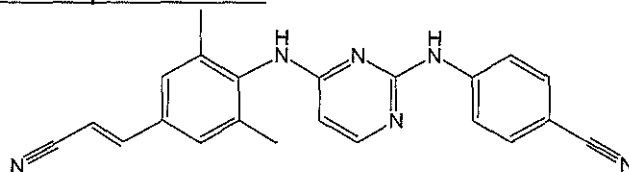
b) Preparação de composto 9



Uma mistura de intermediário 9 (0,0002 mol) e O-  
metilhidroxilamina (0,0003 mol) em EtOH (10 ml) foi agitada em temperatura  
ambiente durante a noite, entornada em H<sub>2</sub>O e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A ca-  
mada orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evapora-  
do. O resíduo (0,13 g) foi purificado através de cromatografia em coluna so-  
bre Cromasila (eluente: ciclohexano/iPrOH/NH<sub>4</sub>OH; 5 μm). As frações puras  
foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,06 g) foi cristaliza-  
do a partir de DIPE. O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 0,036 g de  
composto 9 (34%).

Exemplo B6

a) Preparação de composto 1 e 10

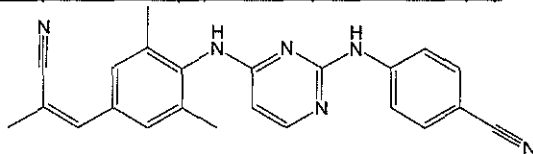


Composto 1=(E); composto 10=(Z)

Uma mistura de cloreto de (cianometil)trifenilfosfônio (0,0022  
mol) e terc-butóxido de potássio (0,0022 mol) em THF (7 ml) foi agitada a  
5°C durante 30 minutos sob fluxo de N<sub>2</sub>, então, agitada a 5°C durante 30  
minutos. Uma mistura de intermediário 13 (0,0015 mol) em THF (7 ml) foi  
adicionada. A mistura foi agitada durante 8 horas no escuro, entornada em  
H<sub>2</sub>O e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>),  
filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (1,4 g) foi purificado através de  
cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente: tolueno/iPrOH/NH<sub>4</sub>OH a  
96/4/0,1; 15-40 μm). Duas frações (F1, F2) foram coletadas e o solvente foi  
evaporado. Rendimento: 0,165 g de F1 (E/Z=32/68) (30%) e 0,225 g de F2  
(E/Z = 90/10) (41%). F2 foi cristalizada a partir de CH<sub>3</sub>CN/dietil éter. Rendi-  
mento: 0,036 g de composto 1 (7%). F1 foi purificada através de cromatogra-  
fia em coluna sobre Cromasila (eluente: tolueno/iPrOH a 98/2; 5 μm). As fra-

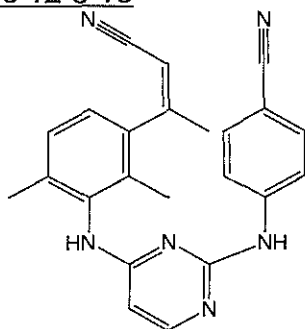
ções puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,029 g de composto 10 (5%).

b) Preparação de composto 11 (Z) e composto 103 (E)



Terc-butóxido de potássio (0,0196 mol) foi adicionado aos poucos a 5°C a uma mistura de dietil éster de ácido (1-cianoetil)-fosfônico (0,0196 mol) em THF (25 ml) sob fluxo de N<sub>2</sub>. A mistura foi agitada a 5°C durante 30 minutos, então, em temperatura ambiente durante 30 minutos. Uma solução de intermediário 13 (0,0130 mol) em THF (25 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, entornada em H<sub>2</sub>O e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (5,8 g) foi purificado através de cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente: tolueno/*i*PrOH/NH<sub>4</sub>OH a 92/8/0,5; 15-40 μm). Quatro frações (F1, F2, F3, F4) foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,21 g de F1 (mistura Z/E = 90/10), 0,836 g de F2 (mistura Z/E = 57/43), 0,9 g de F3 e 0,87 g de F4. F3 foi cristalizada a partir de DIPE/*i*PrOH a fim de se obter 0,7 g de composto 11 (14%). F4 foi cristalizado a partir de DIPE/*i*PrOH a fim de se obter 0,67 g de composto 103 (13%).

c) Preparação de compostos 12 e 13



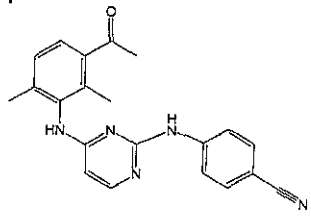
compound 12 = (E)  
compound 13 = (Z)

20 Legenda:

Compound - Composto

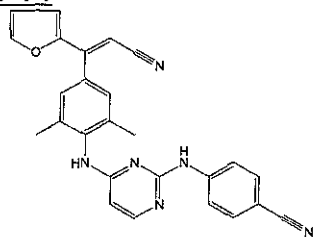
Terc-butóxido de potássio (0,0008 mol) foi adicionado aos pou-

cos a 5°C a uma mistura de dietil éster de ácido (cianometil)fosfônico (0,0005 mol) em THF (20 ml) sob fluxo de N<sub>2</sub>. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Uma solução de

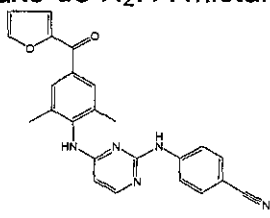


- (preparada de acordo com A3.d-1) (0,0005 mol) em
- 5 THF (4 ml) foi adicionada gota a gota. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas, entornada em H<sub>2</sub>O e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,3 g. Essa fração foi purificada através de cromatografia em coluna sobre Cromasila (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH a 99/1; 5 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,21 g.
- 10 Essa fração foi purificada através de cromatografia em coluna sobre Cromasila (eluente: ciclohexano/acetato de etila 50/50; 10 μm). Duas frações (F1, F2) foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,04 g de F1 e 0,047 g de F2. F1 foi seca a 70°C durante 2 horas. Rendimento: 0,038 g de
- 15 composto 13 (18%). F2 foi seca a 70°C durante 2 horas. Rendimento: 0,041 g de composto 12 (20%).

d) Preparação de composto 14



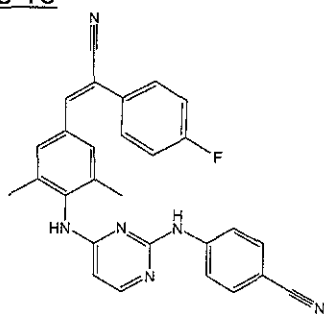
- Terc-butóxido de potássio (0,0013 mol) foi adicionado a 5°C a uma mistura de dietil éster de ácido (cianometil)fosfônico (0,0013 mol) em
- 20 THF (10 ml) sob fluxo de N<sub>2</sub>. A mistura foi agitada a 5°C durante 30 minutos.



Uma mistura de (preparada de acordo com A3.d-1) (0,0009 mol) em THF (10 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada em tempe-

ratura ambiente durante 4 horas, entornada em H<sub>2</sub>O e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,17 g) foi purificado através de cromatografia em coluna sobre Cromasila (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 100% a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH a 99/1; 5 μm). Duas frações (F1, F2) foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,054 g de F1 e 0,05 g de F2. F1 foi cristalizada a partir de DIPE/CH<sub>3</sub>CN. O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 0,046 g de composto 14 (12%).

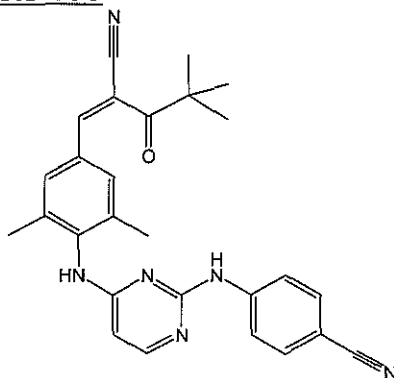
e) Preparação de composto 15



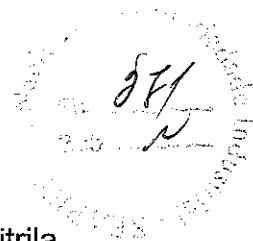
10 4-Fluorobenzenoacetonitrila (1,2 equiv, 0,000175 ml) foi adicionado a uma mistura de intermediário 13 (0,000146 mol) em CH<sub>3</sub>OH (1 ml). NaOCH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH (1,2 equiv, 0,000175 mol) foi adicionado em temperatura ambiente. A mistura foi agitada a 60 °C durante 2 horas, então, entornada em gelo-água e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. O solvente foi evaporado. O resíduo

15 foi purificado através de cromatografia. As frações resultantes foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,009 g de composto 15 (13,42%).

f) Preparação de composto 106



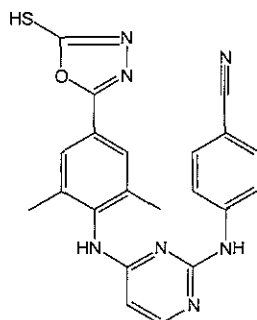
20 Uma mistura de intermediário 13 (preparada de acordo com A5.a) (0,0005 mol) e piperidina (0,0005 mol) em etanol (5 ml) foi agitada em



temperatura ambiente durante 30 minutos. 4,4-dimetil-3-oxo-pentanonitrila (0,0011 mol) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, entornada em H<sub>2</sub>O e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,3 g) foi purificado através de cromatografia em coluna sobre Cromasi-  
 5 la (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH a 99/1; 10 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,2 g) foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 0,141 g de composto 106 (54%) (mp. 193°C).

10 Exemplo B7

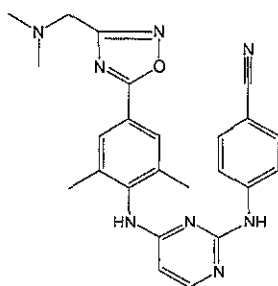
Preparação de composto 16



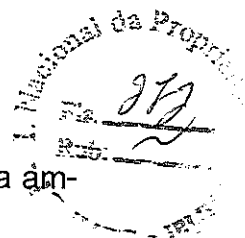
Uma mistura de intermediário 14 (0,00005 mol) e dicloreto carbonotióico (0,001 mol) em dioxano (10 ml) foi agitada em temperatura ambiente. H<sub>2</sub>O foi adicionada. A mistura foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Essa fração foi  
 15 purificada através de cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH a 90/10/0,1; 15-40 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,027 g de composto 16 (95,6%).

Exemplo B8

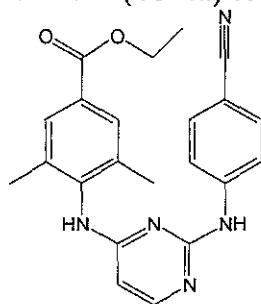
20 Preparação de composto 17



A mistura de NaOCH<sub>3</sub> (0,001 mol) e 2-(dimetilamino)-*N*-hidróxi-



etanimidamida (0,001 mol) em EtOH (10 ml) foi agitada em temperatura am-



biente durante 30 minutos.

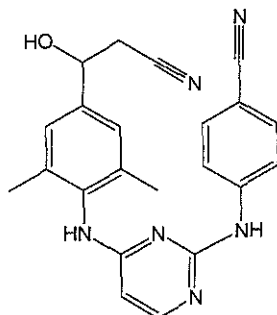
(preparado de acordo com

A3.d-1) (0,0005 mol) foi adicionado. A mistura foi agitada e submetida a refluxo durante a noite. H<sub>2</sub>O foi adicionada. A mistura foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

- 5 O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH a 95/5/0.1; 15-40 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,07 g de composto 17 (31%).

#### Exemplo B9

- 10 Preparação de composto 18



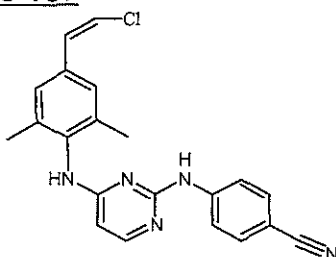
- nBuLi (0,0038 mol) foi adicionado gota a gota a -70°C a uma mistura de *i*Pr<sub>2</sub>NH (0,0038 mol) em THF (5 ml) sob fluxo de N<sub>2</sub>. A mistura foi mantida a -20°C, agitada durante 30 minutos e esfriada novamente a -70°C. Uma solução de CH<sub>3</sub>CN (0,0038 mole) em THF (6 ml) foi adicionada gota a gota. A mistura foi mantida a -20°C, agitada durante 1 hora, esfriada novamente a -70°C. Uma mistura de intermediário 13 (0,0009 mol) em THF (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada durante 2 horas, entornada sobre gelo a -30°C e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,433 g) foi purificado através de cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH a 98/2; 35-70 μm). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,056 g de F1 e 0,23 g de F2 (78%). F1 foi

213  
 LABORATÓRIO DE QUÍMICA ORGANICA  
 INSTITUTO DE QUÍMICA

cristalizada a partir de DIPE/CH<sub>3</sub>CN. O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 0,036 g de composto 18.

Exemplo B9A

a) Preparação de composto 107

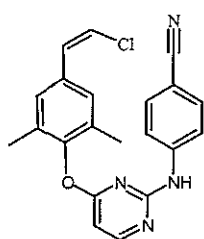


5 nBuLi[1,6] (0,0026 mol) foi adicionado gota a gota a -70°C a uma mistura de intermediário 13 (preparado de acordo com A5.a) (0,0008 mol) em THF (10 ml) sob fluxo de N<sub>2</sub>. A mistura foi agitada a -70°C durante 30 minutos. Uma solução de cloreto de (clorometil)trifenilfosfônio (0,0026 mol) em THF (5 ml) foi adicionada gota a gota. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, entornada em H<sub>2</sub>O e extraída com EtOAc. A

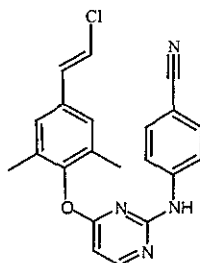
10 camada orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,7 g) foi purificado através de cromatografia em coluna sobre Cromasila (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH a 99/1; 10 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,155 g) foi purificado

15 através de cromatografia em coluna sobre C18 (eluente: CH<sub>3</sub>CN/NH<sub>4</sub>Ac a 0,5%, 60/40). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,051 g) foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 0,029 g de composto 107 (9%). (mp. 250°C)

b) Preparação de compostos 108 e 109



(Z)  
 compound 108



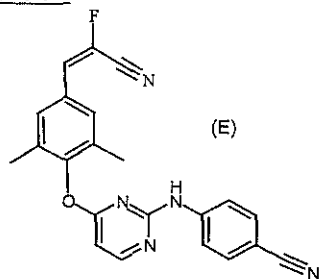
(E)  
 compound 109

20 **Legenda:**  
 Compound - Composto

284  
LEB-76-1011

nBuLi[1,6] (0,00261 mol) foi adicionado gota a gota a  $-70^{\circ}\text{C}$  a uma mistura de cloreto de (clorometil)trifenilfosfônio (0,00261 mol) em THF (10 ml) sob fluxo de  $\text{N}_2$ . A mistura foi agitada durante 30 minutos. Uma solução de intermediário 31 (preparado de acordo com A4.a) (0,00087 mol) em THF (5 ml) foi adicionada gota a gota. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, então, entornada em  $\text{H}_2\text{O}$  e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (1,1 g) foi purificado através de cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  A 98/2/0,1; 15-40  $\mu\text{m}$ ). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,3 g) foi purificado através de cromatografia em coluna sobre hipersil C18 (eluente:  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{Ac}$  a 0,5%, 70/30). Duas frações (F1, F2) foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,097 g de F1 e 0,085 g de F2. F1 foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 0,045 g de composto 108 (14%) (mp.  $165^{\circ}\text{C}$ ). F2 foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 0,049 g de composto 109 (15%) (mp.  $200^{\circ}\text{C}$ ).

c) Preparação de composto 110

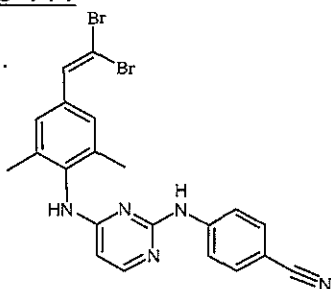


nBuLi[1,6] (1,1 ml, 0,0017 mol) foi adicionado gota a gota a  $-70^{\circ}\text{C}$  a uma mistura de 1,1,1,3,3,3-hexametildi-silazano ( $\text{HN}(\text{TMS})_2$ ) (0,0017 mol) em THF (6 ml). A mistura foi agitada a  $-70^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos. Cianofluorometila (0,0017 mol) foi adicionada. A mistura foi agitada durante 30 minutos. Dietil éster de ácido fosforoclorídrico (0,0017 mol) foi adicionado. A mistura foi agitada a  $-70^{\circ}\text{C}$  durante 15 minutos. nBuLi[1,6] (1,1 ml, 0,0017 mol) foi adicionado gota a gota. A mistura foi agitada durante 30 minutos. Uma solução de intermediário 31 (preparado de acordo com A4.a) (0,0008 mol) em THF (4 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura

885

ambiente durante a noite, entornada em H<sub>2</sub>O e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,5 g) foi purificado através de cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc a 95/5; 15-40 μm). Quatro frações (F1, F2, F3, F4) foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,026 g de composto 110 (8%) (mp. 254°C).

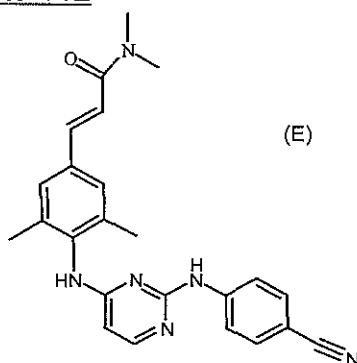
d) Preparação de composto 111



Uma solução aquosa de (CuCl)<sub>2</sub> (0,00015 mol) em NH<sub>3</sub> (500 μl) foi adicionada a uma mistura de intermediário 21 (preparado de acordo com A5.b) (0,0014 mol) em DMSO (1 ml). Uma solução de CBr<sub>4</sub> (0,0044 mol) em DMSO (1,5 ml) foi adicionada a 0°C. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, entornada sobre gelo e filtrada. A camada orgânica foi lavada com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (2,73 g) foi purificado através de cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH a 100/0 a 99/1; 15-40 μm). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,007 g de fração 1 e 0,11 g de fração 2. A Fração 2 foi cristalizada a partir de DIPE. O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 0,075 g de composto 111 (mp. 223°C).

Exemplo B9B

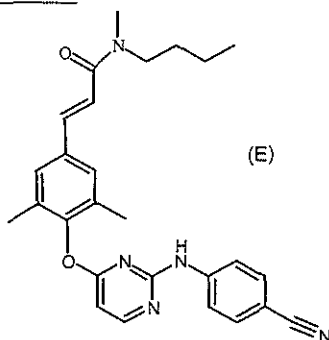
a) Preparação de composto 112





Uma mistura de intermediário 23 (0,0005 mol), 1-hidróxibenzotriazola (0,0007 mol) e EDCI (0,0007 mol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) e THF (2 ml) foi agitada. Uma solução de NH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.HCl (0,0006 mol) e Et<sub>3</sub>N (0,0005 mol) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 12 horas. H<sub>2</sub>O foi adicionada. A mistura foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna sobre Cromasila (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH a 100/0 a 90/10; 5 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,124 g (58%). Essa fração foi purificada através de cromatografia em coluna sobre Cromasila (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH a 99/1; 5 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,045 g de composto 112 (21%) (mp. >264°C).

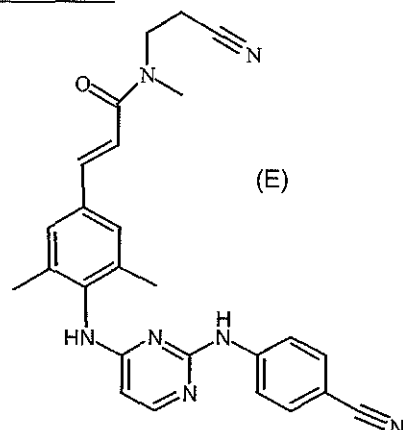
b) Preparação de composto 113



Uma mistura de intermediário 57 (preparado de acordo com A7.b) (0,0002 mol), 1-hidróxibenzotriazola (0,0003 mol) e EDCI (0,0003 mol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) foi agitada. *N*-metil-1-butanamina [CAS 110-68-9] (0,0002 mol) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 12 horas. H<sub>2</sub>O foi adicionada. A mistura foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,149 g. Essa fração foi purificada através de cromatografia em coluna sobre Cromasila (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH a 100/0 a 90/10; 5 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,065 g. Essa fração foi captada em DIPE. O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 0,035 g de composto 113 (30%) (mp. 212°C).

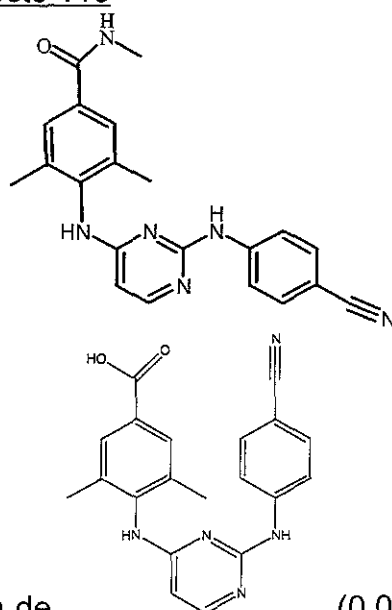


c) Preparação de composto 114



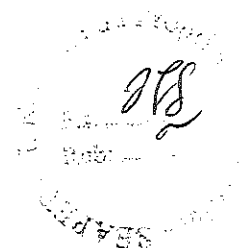
Uma mistura de intermediário 23 (preparado de acordo com A7.a) (0,0005 mol), 1-hidróxibenzotriazola (0,0007 mol) e EDCI (0,0007 mol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) e THF (2 ml) foi agitada. 3-(metilamino)propanonitrila (0,0006 mol) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 12 horas.  $\text{H}_2\text{O}$  foi adicionada. A mistura foi extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A camada orgânica foi separada, seca ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna sobre Cromasila (eluente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  a 100/0 a 90/10; 5  $\mu\text{m}$ ). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,068 g. Essa fração foi cristalizada a partir de DIPE. O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 0,032 g de composto 114 (14%) (mp. 168°C).

d) Preparação de composto 115



Uma mistura de

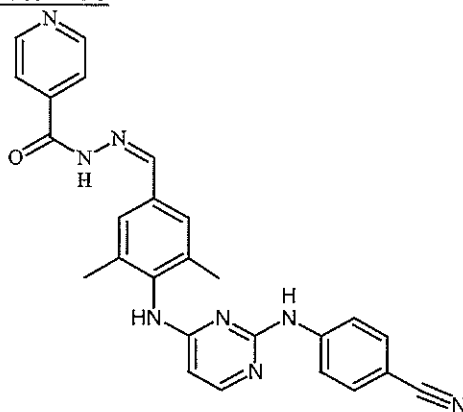
(0,000195 mol) e metilamina



(2 equiv, 0,000390 mol) em THF (5 ml) e Et<sub>3</sub>N (0,054 ml) foi agitada em temperatura ambiente. EDCI (2 equiv, 0,000390 mol) e 1-hidróxi-benzotriazola (2 equiv, 0,000390 mol) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 12 horas e captada em H<sub>2</sub>O. A camada orgânica foi separada, seca, filtrada e o solvente evaporado. O produto foi isolado e purificado através de cromatografia em coluna. Rendimento: 0,026 g de composto 115 (17,92%).

### Exemplo B9C

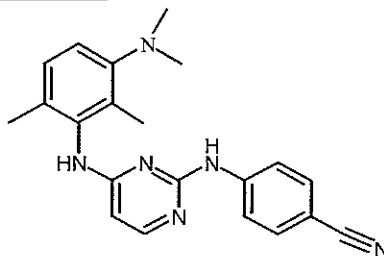
#### Preparação de composto 116



Uma mistura de intermediário 13 (preparado de acordo com A5.a) (0,000291 mol) e hidrazida de ácido isonicotínico (2,5 equiv., 0,000728 mol) em etanol (1 ml) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) foi agitada e submetida a refluxo durante 12 horas. O solvente foi evaporado até secagem. O resíduo foi purificado através de cromatografia. Rendimento: 0,033 g de composto 116 (24,50%).

### Exemplo B9D

#### a) Preparação de composto 117

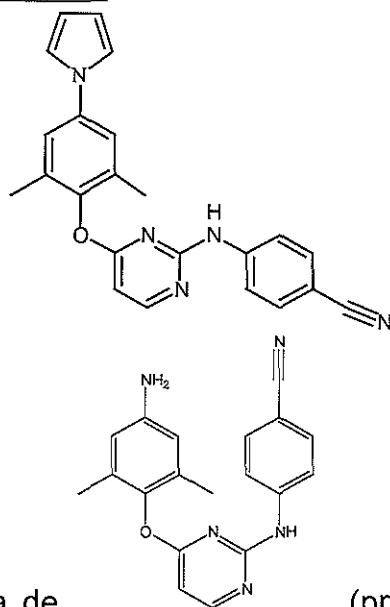


Cianoborohidreto de sódio (0,0024 mol) foi adicionado em temperatura ambiente a uma solução de intermediário 26 (preparado de acordo com A9) (0,0008 mol) em formaldeído (0,5 ml) e CH<sub>3</sub>CN (20 ml) sob fluxo de

8F9

$N_2$ . Ácido acético (0,5 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas, entornada em  $H_2O/K_2CO_3$  a 10% e extraída com  $CH_2Cl_2$ . A camada orgânica foi separada, seca ( $MgSO_4$ ), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,3 g) foi purificado através de cromatografia em coluna sobre Hipersol (eluente:  $CH_2Cl_2/CH_3OH$  a 97/3; 5  $\mu m$ ). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,08 g (28%). Essa fração foi cristalizada a partir de 2-propanona/dietil éter. O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 0,012 g de composto 117 (5%) (mp. 132°C).

10 b) Preparação de composto 118



Uma mistura de

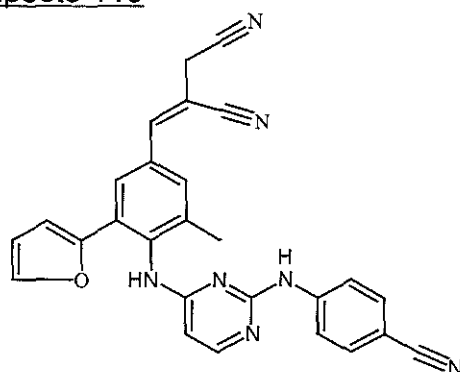
(preparado de acordo com

A9) (0,0015 mol) e tetrahydro-2,5-dimetóxiurano (0,0077 mol) em ácido acético (10 ml) foi agitada e submetida a refluxo durante 1 hora, então, entornada em gelo-água e  $K_2CO_3$  e extraída com  $CH_2Cl_2$ . A camada orgânica foi separada, seca ( $MgSO_4$ ), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (1 g) foi purificado através de cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente: ciclohexano/EtOAc a 95/5; 15-40  $\mu m$ ). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,23 g. Essa fração foi cristalizada a partir de DIPE/dietil éter. O precipitado foi filtrado seco. Rendimento: 0,075 g.

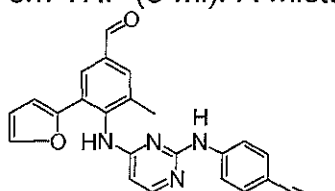
20 Essa fração foi cristalizada novamente a partir de DIPE/dietil éter. O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 0,027 g de composto 118 (5%).

### Exemplo B9E

#### a) Preparação de composto 119



Tributilfosfina (0,0015 mol) foi adicionada a uma mistura de but-2-enodinitrila (0,0015 mol) em THF (8 ml). A mistura foi agitada e submetida

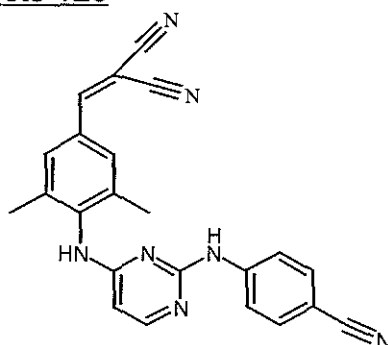


5 a refluxo durante 2 horas.

A5.a) (0,0005 mol) foi adicionado. A mistura foi agitada e submetida a refluxo durante a noite. H<sub>2</sub>O foi adicionada. A mistura foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,618 g) foi purificado através de cromatografia em coluna sobre Cromasila (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 100%; 10 μm). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento : 0,03 g de composto 119 (13%).

10

#### b) Preparação de composto 120



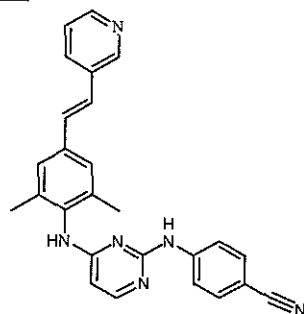
15

Intermediário 13 (preparado de acordo com A5.a) (0,002 mol) foi adicionado a uma mistura de propanodinitrila (0,004 mol) e piperidina (0,004 moles) em etanol (10 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 5 minutos. O solvente foi evaporado. O resíduo foi captado em

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e purificado através de cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH a 98/2; 15-40 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,6 g de composto 120.

### Exemplo B9F

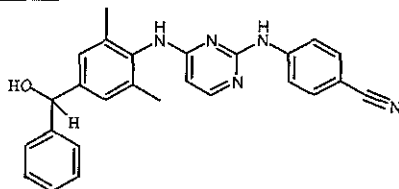
#### 5 Preparação de composto 122



nBuLi [1,6 M] (0,0016 mol) foi adicionado gota a gota a -78°C a uma mistura de intermediário 27 (preparado de acordo com A10) (0,0004 mol) em THF (10 ml) sob fluxo de N<sub>2</sub>. A mistura foi agitada a -78°C durante 1 hora, então, mantida a temperatura ambiente, agitada durante 30 minutos e  
 10 esfriada a -78°C. Uma solução de 2-piridinacarboxaldeído (0,0004 mol) em THF (10 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas, entornada sobre gelo e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado. O  
 15 resíduo (0,32 g) foi purificado através de cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH 98/2/0,1; 10μm). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,021 g de composto 122 (10,4%) (mp. 120°C).

### Exemplo B10

#### Preparação de composto 20



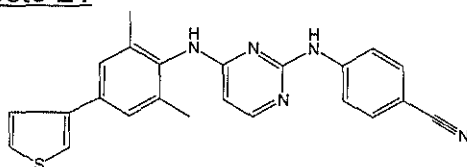
20 NaBH<sub>4</sub> (0,0015 mol) foi adicionado aos poucos a 5°C a uma mistura de composto 19 (veja tabela 3) (preparado de acordo com B1) (0,0014 mol) em CH<sub>3</sub>OH (15 ml) sob fluxo de N<sub>2</sub>. A mistura foi agitada a 5°C durante 1 hora, entornada em H<sub>2</sub>O e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A camada orgânica foi

separada, seca ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,15 g) foi purificado através de cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  a 99/1; 10  $\mu\text{m}$ ). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,068 g, 12%) foi cristalizado a partir de DIPE.

5 O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 0,032 g de composto 20.

### Exemplo B11

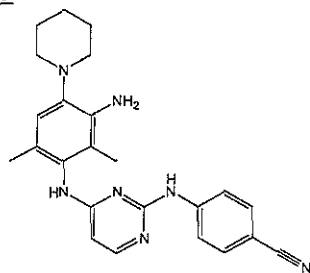
#### Preparação de composto 21



Uma mistura de composto 2 (veja tabela 3) (0,0002 mol), ácido 3-tienilborônico (0,0005 mol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,00002 mol) e  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,0007 mol) em DME (3 ml) foi agitada e submetida a refluxo em um tubo vedado durante 3 horas.  $\text{H}_2\text{O}$  foi adicionada. A mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, seca ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  98/2; 15-40 $\mu\text{m}$ ). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,04 g de composto 21 (40%).

### Exemplo B12

#### Preparação de composto 23

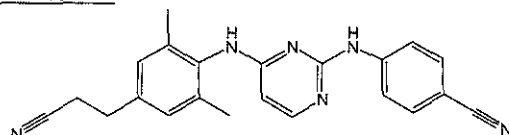


Uma mistura de composto 22 (veja tabela 3) (preparado de acordo com B4.a) (0,0002 mol) e Níquel de Raney (0,1 g) em  $\text{CH}_3\text{OH}$  (10 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 15 minutos sob uma pressão de  $\text{H}_2$  de 2 bar, então, filtrada sobre celite. A Celite foi lavada com  $\text{CH}_3\text{OH}$ . O filtrado foi evaporado. Rendimento: 0,48 g. Essa fração foi purificada através de cromatografia em coluna sobre Cromasila (eluente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  a

99/1; 15-40  $\mu\text{m}$ ). Duas frações (F1, F2) foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,13 g de F1 e 0,13 g de F2. F2 foi cristalizada a partir de dietil éter. O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 0,09 g de composto 23 (20%).

#### 5 Exemplo B13

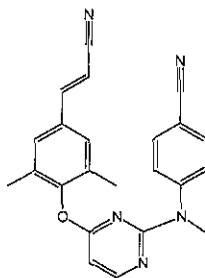
##### Preparação de composto 24



Uma mistura de composto 1 (0,0004 mol) e Pd/C (0,07 g) em  $\text{CH}_3\text{OH}$  (10 ml) foi hidrogenada a temperatura ambiente durante 5 horas sob uma pressão de  $\text{H}_2$  de 3 bar, então, filtrada sobre celite, lavada com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e o solvente foi evaporado até secagem. O resíduo foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi filtrado e seco. O resíduo (0,7 g) foi purificado através de cromatografia em coluna sobre Cromasila (eluente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  a 100/0 a 99/1; 5  $\mu\text{m}$ ). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,06 g) foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 0,04 g de composto 24 (27%).

#### Exemplo B14

##### Preparação de composto 26



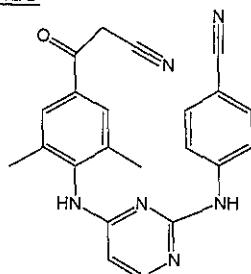
NaH a 60% (0,0004 mol) foi adicionado em temperatura ambiente a uma mistura de composto 25 (veja Tabela 4) (preparado de acordo com B6.c) (0,0004 mol) em THF (30 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Uma solução de  $\text{ICH}_3$  (0,0004 mol) em THF (30 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a  $60^\circ\text{C}$  durante 2 horas, então, esfriada, entornada em  $\text{H}_2\text{O}$  e extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A camada orgânica foi separada, seca ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,12 g) foi purificado através de cromatografia em coluna sobre Cromasila (eluente:



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH a 99/1; 10 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,049 g de composto 26 (32%).

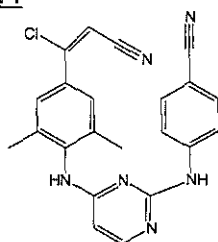
### Exemplo B15

#### a) Preparação de composto 123

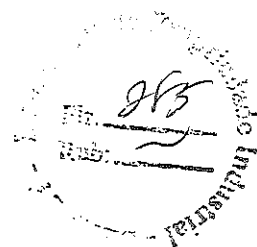


- 5 Reagente de Jones (0,0056 mol) foi adicionado a 5°C a uma mistura de composto 18 (preparado de acordo com B9) (0,0029 mol) em 2-propanona (20 ml) sob fluxo de N<sub>2</sub>. A mistura foi agitada a 5°C durante 2 horas, então, entornada em H<sub>2</sub>O, basificada com NaHCO<sub>3</sub> e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente
- 10 foi evaporado. O resíduo (1,5 g) foi purificado através de cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH a 98/2/0,1; 15-40 μm). Duas frações (F1, F2) foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,122 g de F1 (11%) e 0,19 g de F2 (17%). F2 foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 0,034 g de
- 15 composto 123 (mp. 150°C).

#### b) Preparação de composto 124

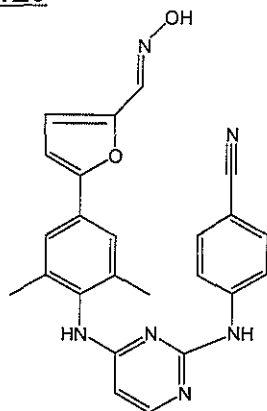


- Uma mistura de composto 123 (0,0005 mol) em POCl<sub>3</sub> (1,5 ml) foi agitada a 80°C durante 24 horas, entornada em gelo e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a 10% e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH. A camada orgânica foi separada, seca (Mg-
- 20 SO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,14 g) foi purificado através de cromatografia em coluna sobre Cromasila (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH a 99/1; 10 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,026 g de composto 124.



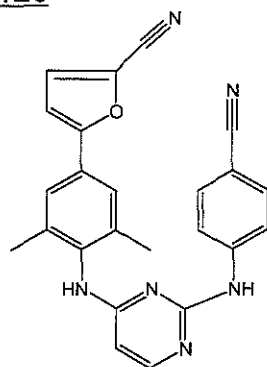
### Exemplo B16

#### a) Preparação de composto 125



NaOH a 5N (2 ml) foi adicionado gota a gota a 50°C a uma mistura de composto 104 (veja Tabela 3) (preparado de acordo com B2.c) 5 (0,0003 mol) e  $\text{NH}_2\text{OH}$ , HCl (0,0004 mol) em etanol (10 ml). A mistura foi agitada a 50°C durante 2 horas. Dois terços da mistura foram evaporados. A mistura foi entornada em  $\text{H}_2\text{O}$  e extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A camada orgânica foi lavada com  $\text{K}_2\text{CO}_3$  10%, seca ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,21 g de composto 125.

#### 10 b) Preparação de composto 126

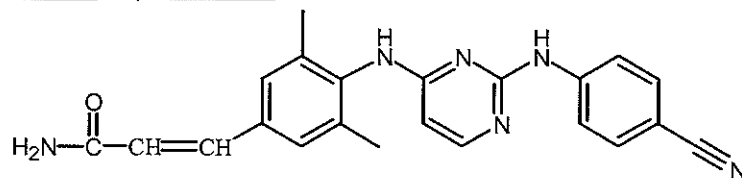


1,1'-carboniladiimidazola (0,0012 mol) foi adicionada a uma mistura de composto 125 (0,0003 mol) em THF (20 ml). A mistura foi agitada e submetida a refluxo durante a noite, entornada em  $\text{H}_2\text{O}$  e extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A camada orgânica foi separada, seca ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e o solvente 15 foi evaporado. O resíduo (0,17 g) foi purificado através de cromatografia em coluna sobre Cromasila (eluente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  a 98/2; 10  $\mu\text{m}$ ). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,035 g de fração 1 e 0,05 g de fração 2. Ambas as frações foram misturadas e cristali-

zadas a partir de dietil éter. O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 0,05 g de composto 126 (38%) (mp. >260°C).

### Exemplo B17

#### Preparação de composto 253



(E)

- 5 a) 2,53 ml de acetonitrila, 0,056 g (0,253 mmol) de Pd(OAc)<sub>2</sub> e 0,154 g (0,506 mmol) de tris(2-metilfenil)fosfina foram mantidos em um frasco de 100 ml sob nitrogênio e a mistura foi agitada durante 10 minutos. À mistura foram adicionados 1 g (2,53 mmoles) de intermediário 58, 0,51 ml (3,8 mmoles) de *N,N*-dietiletanamina e 0,36 g (5,06 mmoles) de acrilamida.
- 10 A mistura foi aquecida a refluxo (80°C) durante 5 dias proporcionando 28% de composto 253.

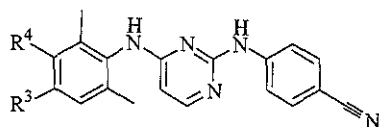
- b) Em um frasco de 100 ml sob N<sub>2</sub> foram introduzidos 0,8g (4,33 mmoles; 1 eq.) de intermediário 3a (E), 1g (4,33 mmoles; 1 eq.) de intermediário 5 e 16 ml de 2-propanol. A essa mistura, 0,72 ml de HCl a 6N em 2-propanol foram adicionados. A mistura foi agitada sob refluxo durante 72
- 15 horas e então, esfriada, proporcionando o sal de ácido clorídrico de composto 253, isto é, composto 254.

O Composto 254 pode ser convertido na base livre de acordo com metodologias conhecidas na técnica (veja também Exemplo B1A).

- 20 O Composto 253 pode ser convertido ao composto 1 de acordo com o método descrito acima no Exemplo A1c)y).

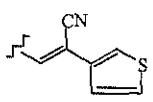
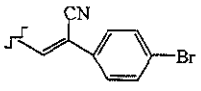
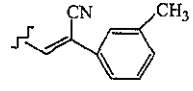
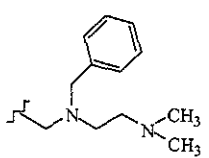
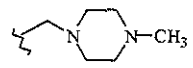
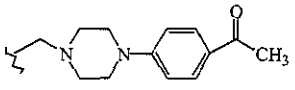
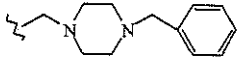
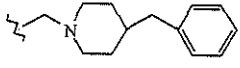
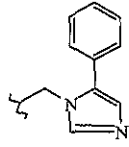
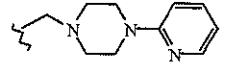
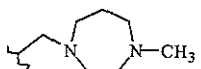
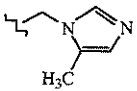
As Tabelas 3, 4 e 5 a seguir listam compostos da fórmula (I) conforme preparados de acordo com um dos exemplos acima (Ex. N°).

Tabela 3

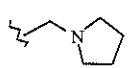
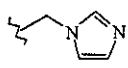
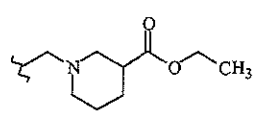
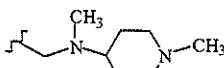
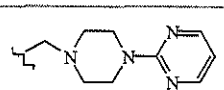
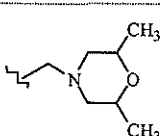
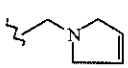
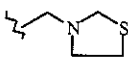
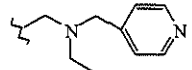
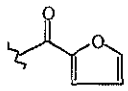
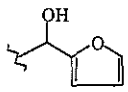
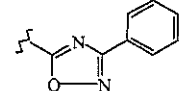


Comp. N°	Ex. N°	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Dados físicos p.f. °C/(MH+)*
2	B2a	2-benzofuranila	H	p.f. > 240
21	B11	3-tienila	H	p.f. 220
3	B2b	2-furanila	H	p.f. 228
28	B2a	2-tienila	H	p.f. 235
29	B2a	fenila	H	p.f. 230
1	B1/B6a	-CH=CH-CN	H	p.f. 245, (E)
30	B2a	2,4-diclorofenila	H	(460)
31	B2a	2-benzo[b]tienila	H	(448)
32	B2a	1-naftalenila	H	(442)
33	B2a	3-clorofenila	H	(426)
34	B2a	3-acetilfenila	H	(434)
35	B2a	3-metilfenila	H	(406)
36	B2a	2-naftalenila	H	(442)
37	B2a	4-clorofenila	H	(426)
38	B2a	4-metoxifenila	H	(422)
39	B2a	4-metiltiofenila	H	(438)
40	B2a		H	
19	B1		H	p.f.220
8	B5a	-C(=N-OH)-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	p.f. 156
20	B10		H	p.f. 205
27	B1		H	p.f. 193
41	B10		H	p.f. 200

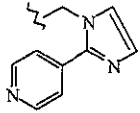
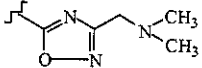
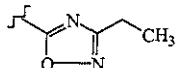
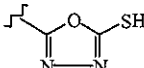
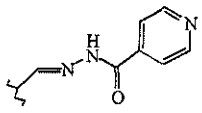
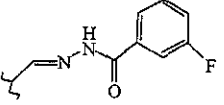
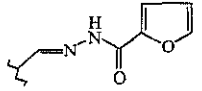
Comp. N°	Ex. N°	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Dados físicos p.f.°C/(MH+)*
42	B5a		H	p.f.155
43	B4b		H	p.f. 110
44	B5b		H	p.f. 110
45	B5a	-C(=N-OH)-CH <sub>3</sub>	H	p.f.135
9	B5b	-C(=N-O-CH <sub>3</sub> )- CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	p.f. 185
46	B5b		H	p.f. 164
47	B4b	-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	p.f. 150
48	B4b		H	p.f. 85
15	B6e		H	(461)
49	B6e		H	(449)
50	B6e		H	(487)
51	B6e		H	(493)
52	B6e		H	(473)
53	B6e		H	(443)
54	B6e		H	(446)

Comp. N°	Ex. N°	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Dados físicos p.f.°C/(MH+)*
55	B6e		H	(449)
56	B6e		H	(521)
57	B6e		H	(457)
6	B4b	-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	(430)
58	B4b		H	(506)
59	B4b		H	(428)
60	B4b		H	(532)
61	B4b		H	(504)
62	B4b		H	(503)
63	B4b		H	(472)
64	B4b		H	(491)
65	B4b	-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	(415)
66	B4b		H	(442)
67	B4b		H	(410)
68	B4b	-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	(401)

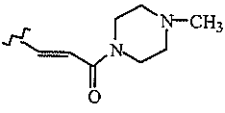
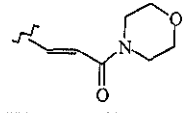
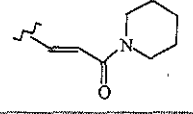
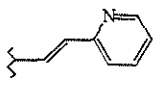
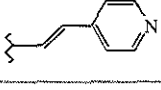
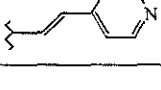
28  
N  
Industrial - S.A.

Comp. N°	Ex. N°	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Dados físicos p.f.°C/(MH+)*
69	B4b		H	(399)
70	B4b		H	(396)
71	B4b	-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	(461)
72	B4b		H	(485)
73	B4b		H	(456)
74	B4b		H	(492)
75	B4b	-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CN	H	(412)
76	B4b		H	(443)
77	B4b		H	(397)
78	B4b		H	(417)
79	B4b		H	(464)
80	B4b	-CH <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	p.f., 105
81	B1		H	p.f. 240
82	B10		H	p.f. 170
24	B13	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CN	H	p.f. 208
83	B8		H	p.f. >250°C



Comp. N°	Ex. N°	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Dados físicos p.f.°C/(MH+)*
96	B4b		H	(473)
103	B6b	-CH=C(CH <sub>3</sub> )-CN	H	p.f. 201°C (E)
11	B6b	-CH=C(CH <sub>3</sub> )-CN	H	p.f. 246°C (Z)
10	B6a	-CH=CH-CN	H	p.f. 258°C (Z)
4	B3	-CH <sub>2</sub> -CN	H	
17	B8		H	p.f.110°C
97	B8		H	p.f.240°C
16	B7		H	p.f.>250°C
7	B4c	-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CN	H	p.f.>260
5	B4a	4-tiomorfolinila	-NO <sub>2</sub>	p.f. 268
98	B4a	4-morfolinila	-NO <sub>2</sub>	p.f. 210
22	B4a	1-piperidinila	-NO <sub>2</sub>	p.f. 252
23	B12	1-piperidinila	-NH <sub>2</sub>	p.f. 262
12	B6c	H	-C(CH <sub>3</sub> )=CH-CN	(E) (381)
13	B6c	H	-C(CH <sub>3</sub> )=CH-CN	(Z) (381)
127	B1	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	p.f. 228°C
123	B15a	-C(=O)-CH <sub>2</sub> -CN	H	p.f. 150°C
116	B9C		H	(463)
128	B9C		H	(480)
129	B9C		H	(452)
130	B9C	-CH=N-NH-C(=O)-CH <sub>3</sub>	H	(400)

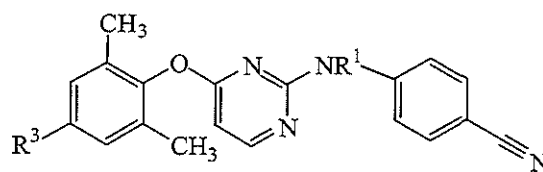
Comp. N°	Ex. N°	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Dados físicos p.f.°C/(MH+)*
131	B9C	-CH=N-NH-C(=O)-CH <sub>2</sub> -CN	H	(425)
132	B9C		H	(468)
115	B9Bd	-C(=O)-NH-CH <sub>3</sub>	H	(373)
134	B9Bd	-C(=O)-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	(387)
135	B9Bd	-C(=O)-N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	(401)
136	B9Bd	-C(=O)-N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	(415)
137	B9Bd	-C(=O)-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	(387)
138	B9Bd	-C(=O)-NH-CH <sub>2</sub> -CN	H	(398)
139	B9Bd	-C(=O)-N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CN	H	(412)
140	B9Bd	-C(=O)-NH-CH <sub>2</sub> -C≡CH	H	(397)
141	B9Bd	-C(=O)-NH-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	H	(399)
142	B9Bd	-C(=O)-NH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	(401)
143	B1	-N[CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	H	p.f. 238°C
144	B13	-CH <sub>2</sub> -CH(CN) <sub>2</sub>	H	p.f. 160°C
106	B6f	-CH=C(CN)-C(=O)-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	(E), p.f. 193°C
145	B9F		H	(E), p.f. 229°C
146	B9F		H	(Z), p.f. 258°C
147	B9Ea	-CH=C(CN)-CH <sub>2</sub> -CN	H	(Z/E=88/12) (406)
148	B6c	-C(CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> )=CH-CN	H	(E), p.f. 173°C
149	B6c	-C(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )=CH-CN	H	(E), p.f. 132°C
150	B6c	-C(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )=CH-CN	H	(Z), p.f. 132°C
151	B6b	-CH=C(CH <sub>3</sub> )-CN	H	(Z), p.f. 246°C

Comp. N°	Ex. N°	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Dados físicos p.f.°C/(MH+)*
152	B6b	-CH=C(CH <sub>3</sub> )-CN	H	(E), p.f. 201°C
153	B13	-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )-CN	H	p.f. 187°C
124	B15b	-C(Cl)=CH-CN	H	
154	B9Ba	-CH=CH-C(=O)- N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CN	H	(E)
112	B9Ba	-CH=CH-C(=O)- N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	(E), p.f.>264°C
155	B9Bc		H	(E), p.f. 156°C
156	B9Bc		H	(E), p.f. 168°C
157	B9Bc		H	(E), p.f.>265°C
158	B9Bc	-CH=CH-C(=O)- N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	(E), p.f.>260°C
114	B9Bc	-CH=CH-C(=O)- N(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CN	H	(E), p.f. 168°C
159	B9Bc	-CH=CH-C(=O)- N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	(E), p.f. 249°C
160	B6b	-C(CH <sub>3</sub> )=C(CH <sub>3</sub> )-CN	H	(E)
107	B9Aa	-CH=CH-Cl	H	(Z), p.f. 250°C
161	B9Aa	-CH=CH-Br	H	(Z), p.f. 248°C
111	B9Ad	-CH=C(Br) <sub>2</sub>	H	p.f. 223°C
122	B9F		H	(E), p.f. 120°C
162	B9F		H	(E), p.f. >260°C
163	B9F		H	p.f. 128°C

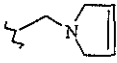
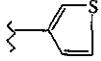


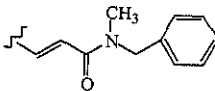
Comp. N°	Ex. N°	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Dados físicos p.f.°C/(MH+)*
164	B9FF		H	p.f. 104°C
125	B16a		H	
104	B2c		H	
165	B9F		H	p.f. 112°C
166	B9F		H	p.f. 194°C
167	B9F		H	p.f. 191°C
126	B16b		H	p.f. >260°C
168	B4c	-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	p.f. 201°C
117	B9Da	H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	p.f. 132°C
120	B9Eb	-CH=C(CN) <sub>2</sub>	H	
253	B17a/b	-CH=CH-C(=O)NH <sub>2</sub>	H	(E)
254	B17b	-CH=CH-C(=O)NH <sub>2</sub>	H	(E) HCl

\* (MH<sup>+</sup>) define a massa do composto protonado; ela foi determinada com um espectrômetro MicroMass equipado com uma sonda de eletropulverização com um analisador quadripolar.

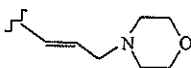
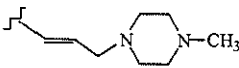
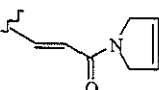
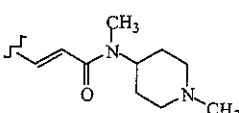
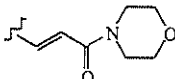
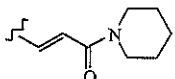
Tabela 4:

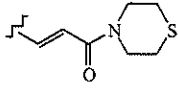
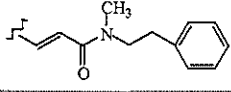


Comp. N°	Ex. N°	R <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>	Dados físicos p.f.°C / (MH+)*
25	B6c	-CH=CH-CN	H	p.f. 256°C
99	B3	-CH <sub>2</sub> -CN	H	p.f. 184°C
100	B4b	-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	p.f. 172 °C

Comp. N°	Ex. N°	R <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>	Dados físicos p.f. °C / (MH+)*
102	B13	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CN	H	p.f. 224°C
101	B4b	-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CN	H	p.f. 196°C
26	B14	-CH=CH-CN	CH <sub>3</sub>	p.f. 195°C
169	B9Bd	-C(=O)-N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	p.f. 172°C
170	B4b	-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CN	H	
171	B4b		H	(398)
172	B2a		H	p.f. 158°C
173	B4b	-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	p.f. 196°C
174	B4b	-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> )-CH=N-CN	H	p.f. 254°C
175	B14	2-furanila	CH <sub>3</sub>	p.f. 178°C
118	B9Db		H	164°C
176	B14		CH <sub>3</sub>	p.f. 188°C
177	B9Aa	-CH=CH-Br	H	(Z), p.f. 169°C
110	B9Ac	-CH=C(F)-CN	H	(E), p.f. 254°C
178	B6b	-CH=C(CH <sub>3</sub> )-CN	H	(Z)
179	B6b	-CH=C(CH <sub>3</sub> )-CN	H	(E)
180	B9Bb		H	(E)
181	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-ciclopropila	H	(E) (426)
182	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	(E) (427)
183	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	H	(E)(458)
184	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	(E)(442)
185	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CN	H	(E)439)

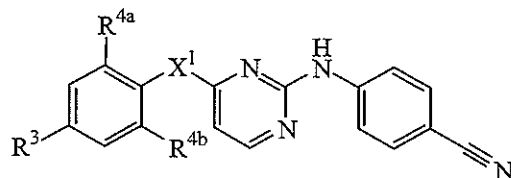
Comp. N°	Ex. N°	R <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>	Dados físicos p.f. °C / (MH+)*
186	B9Bc		H	(E)(468)
187	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	(E)(471)
188	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	(E)(472)
189	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	(E)(414)
190	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	H	(E)(444)
191	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	(E)(428)
192	B4b		H	(E)(491)
193	B4b		H	(E)(444)
194	B4b	-CH=CH-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CN	H	(E)(439)
195			H	(E)(483)
196	B4b	-CH=CH-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	(E)(488)
197	B4b		H	(E)(476)
198	B4b	-CH=CH-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	(E)(428)
199	B4b	-CH=CH-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	(E)(485)
200	B4b	-CH=CH-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> )-CH <sub>3</sub>	H	(E)(414)
201	B4b	-CH=CH-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	(E)(456)
202	B4b	-CH=CH-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	(E)(442)
203	B4b		H	(E)(438)

Comp. N°	Ex. N°	R <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>	Dados físicos p.f.°C / (MH+)*
204	B4b		H	(E)(442)
205	B4b		H	(E)(455)
206	B4b	-CH=CH-CH <sub>2</sub> -N(benzil)-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	(E)(533)
207	B4b	-CH=CH-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	(E)(457)
208	B4b	-CH=CH-CH <sub>2</sub> -N(isopropil) <sub>2</sub>	H	(E)(456)
121	B9Bb	-CH=CH-C(=O)-NH <sub>2</sub>	H	(E)
209	B9Bb		H	(E), p.f. 116°C
210	B9Bb		H	(E), p.f. 254°C
211	B9Bb	-CH=CH-C(=O)-N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH	H	(E), p.f. 222°C
212	B9Ba	-CH=CH-C(=O)-N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CN	H	(E), p.f. 198°C
213	B6c	-C(CH <sub>3</sub> )=CH-CN	H	(E)
214	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CN	H	(E), p.f. 204°C
215	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	(E), p.f. 211°C
216	B9Bc		H	(E), p.f. 246°C
217	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	(E), p.f. 226°C
218	B9Bc		H	(E), p.f. 196°C
219	B9Ba	-CH=CH-C(=O)-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	(E), p.f. 225°C
220	B9E	-CH=C(CN)-CH <sub>2</sub> -CN	H	(Z), p.f. 195°C
109	B9Ab	-CH=CH-Cl	H	(E), p.f. 200°C
108	B9Ab	-CH=CH-Cl	H	(Z), p.f. 165°C
221	B9Ba	-CH=CH-C(=O)-NH-CH <sub>3</sub>	H	(E), p.f. 260°C

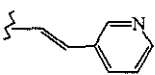
Comp. N°	Ex. N°	R <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>	Dados físicos p.f.°C / (MH <sup>+</sup> )*
222	B9Bb	-CH=CH-C(=O)-N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	(E), p.f. 158°C
223	B9Bb		H	(E), p.f. 208°C
224	B9Bb		H	(E), p.f. 208°C
113	B9Bb	-CH=CH-C(=O)-N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	(E), p.f. 212°C
225	B4b	-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CN) <sub>2</sub>	H	p.f. 154°C
226	B2a	2-furanila	H	p.f. 162°C

\* (MH<sup>+</sup>) define a massa do composto protonado; ela foi determinada com um espectrômetro MicroMass equipado com um sonda de eletropulverização com um analisador quadripolar.

Tabela 5:



Comp. N°	Ex. N°	R <sup>3</sup>	R <sup>4a</sup>	R <sup>4b</sup>	X <sup>1</sup>	Dados físicos p.f.°C
227	B13	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CN	CH <sub>3</sub>	H	-NH	p.f. 186°C
228	B4b	-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CN	CH <sub>3</sub>	H	-NH	p.f. 138°C
229	B6b	-CH=C(CH <sub>3</sub> )-CN	CH <sub>3</sub>	H	-NH	p.f. 190°C
230	B6c	-CH=CH-CN	CH <sub>3</sub>	H	-O-	(E), p.f. 254°C
231	B6b	-CH=C(CH <sub>3</sub> )-CN	CH <sub>3</sub>	H	-O-	p.f. 150°C
232	B6c	-C(CH <sub>3</sub> )=CH-CN	CH <sub>3</sub>	H	-O-	(E), p.f. 234°C
105	B4d	-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	-O-	p.f. 140°C
233	B6b	-CH=C(CH <sub>3</sub> )-CN	CH <sub>3</sub>	Cl	-NH	p.f. 214°C
234	B13	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CN	CH <sub>3</sub>	H	-O-	p.f. 199°C

Comp. N°	Ex. N°	R <sup>3</sup>	R <sup>4a</sup>	R <sup>4b</sup>	X <sup>1</sup>	Dados físicos p.f.°C
235	B13	-CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CN	CH <sub>3</sub>	H	-O-	p.f. 195°C
236	B13	-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )-CN	CH <sub>3</sub>	H	-O-	p.f. 161°C
237	B6c	-CH=CH-CN	CH <sub>3</sub>	H	-NH	(E), p.f. >264°C
238	B3	-CH <sub>2</sub> -CN	CH <sub>3</sub>	Cl	-NH	p.f. 184°C
239	B6c	-CH=CH-CN	CH <sub>3</sub>	2-furanila	-NH	(E) p.f.175°C
119	B9E	-CH=C(CN)-CH <sub>2</sub> -CN	CH <sub>3</sub>	2-furanila	-NH	
240	B9F		CH <sub>3</sub>	Cl	-NH	p.f. 248°C Z/E=50/50
241	B4b	-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CN	CH <sub>3</sub>	Br	-NH	p.f. 148°C
242	B1	-CH=CH-CN	H	isopropila	-NH	(E) 30%-(Z) 70%
243	B4b	-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CN	CH <sub>3</sub>	Cl	-NH	p.f. 85°C
244	B6c	-CH=CH-CN	H	Br	-NH	(E), p.f. 270°C
245	B6c	-CH=CH-CN	H	-OCH <sub>3</sub>	-NH	(E), p.f. 258°C
246	B6b	-C(CH <sub>3</sub> )=C(CH <sub>3</sub> )-CN	CH <sub>3</sub>	H	-O-	(E), p.f. 214°C
247	B6b	-CH=C(CH <sub>3</sub> )-CN	CH <sub>3</sub>	Br	-NH	p.f. 212°C
248	B6c	-CH=CH-CN	CH <sub>3</sub>	Br	-NH	(E), p.f. 250°C
249	B6b	-CH=C(CH <sub>3</sub> )-CN	H	-OCH <sub>3</sub>	-NH	p.f. 166°C
250	B6b	-CH=C(CH <sub>3</sub> )-CN	H	Br	-NH	p.f. 186°C
251	B13	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CN	H	-OCH <sub>3</sub>	-NH	p.f. 228°C
252	B4c	-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CN	H	Cl	-NH	p.f. 168°C

Comp. N°	Ex. N°	R <sup>3</sup>	R <sup>4a</sup>	R <sup>4b</sup>	X <sup>1</sup>	Dados físicos p.f.°C
133	B6c	-CH=CH-CN	CH <sub>3</sub>	Cl	-NH	(E), p.f. 258°C

### C. Exemplo farmacológico

A atividade farmacológica dos presentes compostos foi examinada usando-se o seguinte teste.

Um procedimento de ensaio rápido, sensível e automático foi usado durante a evolução *in vitro* de agentes anti-HIV. Uma linhagem de células T4 HIV-1 transformada, MT-4, a qual foi anteriormente mostrado (Koyanagi e colaboradores, *Int. J. Cancer*, 36, 445-451, 1985) ser altamente susceptível a e permissiva de infecção pelo HIV, serviu como a linhagem de célula alvo. Inibidores do efeito citopático HIV-induzido foram usados como o ponto final. A viabilidade de células HIV- e placebo-infectadas foi avaliada espectrofotometricamente via uma redução *in situ* com brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio (MTT). A concentração citotóxica (CC<sub>50</sub> em M) a 50% foi definida como a concentração de composto que reduz a absorção da amostra de controle placebo-infectada em 50%. O percentual de proteção obtido através do composto em células HIV-infectadas foi calculado através da seguinte fórmula:

$$\frac{(ODT)_{HIV} - (ODC)_{HIV}}{(ODC)_{MOCK} - (ODC)_{HIV}} \text{ experso em \%}$$

pelo que (OD<sub>T</sub>)<sub>HIV</sub> é a densidade óptica medida, a qual proporciona a concentração do composto de teste em células HIV-infectadas; (OD<sub>C</sub>)<sub>HIV</sub> é a densidade óptica medida para as células HIV-infectadas de controle não tratadas; (OD<sub>C</sub>)<sub>MOCK</sub> é a densidade óptica medida para as células placebo-infectadas de controle não tratadas; todos os valores de densidades ópticas foram determinados a 540 nm. A dose que obtém 50% de proteção de acordo com a fórmula acima foi definida como a concentração de inibidores a 50% (IC<sub>50</sub> em M). A proporção de CC<sub>50</sub> para IC<sub>50</sub> foi definida como o índice de seletividade (SI).

A Tabela 6 lista os valores de pIC<sub>50</sub> (-logIC<sub>50</sub>), pCC<sub>50</sub> (-

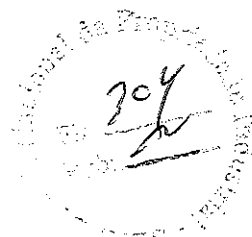


logCC<sub>50</sub>) e pSI (pCC<sub>50</sub>-pIC<sub>50</sub>) para os compostos da fórmula (I). Por exemplo, um composto o qual uma IC<sub>50</sub> vale de 10<sup>-9</sup>M, isto é, pIC<sub>50</sub>=9, e uma CC<sub>50</sub> vale de 10<sup>-5</sup> M, isto é, pCC<sub>50</sub>= 5 , tem um SI de 10<sup>-5</sup> M/10<sup>-9</sup>M = 10.000, isto é, um pSI de 5-9 = -4.

5 Tabela 6

Co. Nº	pIC <sub>50</sub> (M)	pCC <sub>50</sub> (M)	pSI
21	8,4	4,9	-3,5
3	8,4	5,5	-2,9
1	9,4	5,0	-4,4
34	8,0	4,8	-3,2
19	8,4	4,8	-3,6
45	8,7	5,0	-3,8
49	8,0	4,8	-3,2
70	8,1	4,8	-3,3
75	9,0	5,0	-4,0
78	8,4	4,9	-3,5
79	8,0	5,3	-2,7
84	9,0	4,5	-4,5
18	8,8	4,9	-4,0
25	9	4	-5
24	9,1	5,7	-3,4
81	9,1	5,6	-3,5
11	9,2	5,7	-3,5
10	9,2	6,3	-2,9
174	8,8	5,3	-3,5
227	9,5	<4,0	<-5,5
144	8,6	6,4	-2,2
229	8,8	<4,0	<-4,8
118	8,4	4,1	<-4,1
177	8,3	<4,0	<-4,3

Co. Nº	pIC50 (M)	pCC50 (M)	pSI
106	7,7	5,2	-2,5
145	8,7	5,3	-3,4
147	9,4	5,7	-3,7
148	8,8	4,9	-3,9
230	9,2	<4,0	<-5,2
231	9,2	<4,0	<-5,2
232	8,4	<4,0	<-4,4
105	7,2	<4,0	<-3,2
110	8,6	4,3	-4,3
233	9,3	5,7	-3,6
234	8,7	<4,0	<-4,7
235	9,3	<4,0	<-5,3
236	8,8	<4,0	<-4,8
149	9,1	5,3	-3,8
150	8,8	4,8	-4,0
237	8,9	<4,0	<-4,9
151	9,1	5,5	-3,6
152	9,1	4,8	-4,3
178	8,8	5,7	-3,1
179	8,9	<4,0	<-4,9
153	9,2	6,3	-2,9
124	8,5	4,7	-3,8
238	9,5	5,6	-3,9
112	9,1	4,9	-4,2
244	9,2	4	-5,2
209	8,6	4,9	-3,7
210	8,3	4,8	-3,5
155	8,8	6,3	-2,5
156	7,7	5,1	-2,6

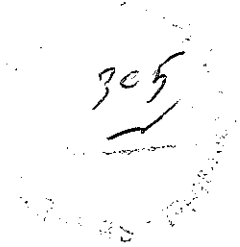


Co. Nº	pIC50 (M)	pCC50 (M)	pSI
158	8	5,5	-2,5
212	9,1	5	-4,1
114	8,6	5,1	-3,5
213	9	4,8	-4,2
214	8,6	5,1	-3,5
215	9,1	5,5	-3,6
216	8,2	5	-3,6
219	9,1	5	-4,1
245	8,8	4	-4,8
146	8,4	5,4	-3
247	9,2	6,2	-3
248	9,3	5,7	-3,5
249	8,5	4	-4,5
42	9	6,3	-2,7
251	8,9	5	-3,9
133	9,2	4	-5,2
9	8,8	4,8	-4
239	8,9	5	-3,9
241	9,4	5,3	-4,1
126	8,4	4,9	-3,5

As composições da presente invenção podem compreender um outro polímero orgânico.

A solução supersaturada do composto de droga criada através dos componentes da composição acima quando de exposição à água, conforme indicado acima, pode ser estabilizada através dos efeitos de intensificação de viscosidade de um polímero orgânico. A presença do polímero orgânico impedirá precipitação do composto de droga à medida que o microambiente se torna mais diluído, conforme mais água entra.

O polímero orgânico usado nas composições da invenção pode ser qualquer um dos polímeros orgânicos sintéticos, semi-sintéticos ou não



sintéticos, solúveis em água, fisiologicamente toleráveis.

Assim, por exemplo, o polímero pode ser um polímero natural, tal como um polissacarídeo ou polipeptídeo, ou um derivado dos mesmos ou um polímero sintético, tais como um óxido de polialquilenos (por exemplo, PEG), poliacrilato, polivinilpirrolidona, etc. Polímeros misturados, por exemplo, copolímeros em blocos e glicopeptídeos, podem, naturalmente, ser usados.

Uma vez que acredita-se que o efeito do polímero orgânico se origina de uma intensificação na viscosidade, o que serve para estabilizar soluções supersaturadas do composto de droga contra dissolução da composição da invenção, o polímero convencional tem um peso molecular na faixa de 500D a 2 MD e, convencionalmente, tem uma viscosidade aparente de 1 a 100 mPa.s quando em uma solução aquosa a 2% a 20°C. Por exemplo, o polímero solúvel em água pode ser selecionado do grupo compreendendo:

- alquilceluloses, tal como metilcelulose,
- hidroxialquilceluloses, tais como hidroximetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose e hidroxibutilcelulose,
- hidroxialquil alquilceluloses, tais como hidróxietil metilcelulose e hidroxipropil metilcelulose,
- carboxialquilceluloses, tal como carboximetilcelulose,
- sais de metal alcalino de carboxialquilceluloses, tal como carboximetilcelulose de sódio,
- carboxialquilalquilceluloses, tal como carboximetiletilcelulose,
- ésteres de carboxialquilcelulose,
- amidos,
- pectinas, tal como carboximetilamilopectina de sódio,
- derivados de quitina, tal como quitosan,
- heparina e heparinóides,
- polissacarídeos, tais como ácido algínico, sais de metal alcalino e de amônio dos mesmos, carrageninas, galactomananas, tragacanto, ágar-ágar, goma arábica, goma de guar e goma de xantana,

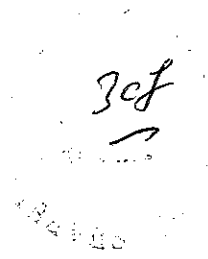
3d  
w

- ácidos poliacrílicos e os sais dos mesmos,
- ácidos polimetacrílicos e os sais dos mesmos, copolímeros de metacrilato,
- álcool polivinílico,
- 5 - polivinilpirrolidona, copolímeros de polivinilpirrolidona com acetato de vinila,
- óxidos de polialquileno, tais como óxido de polietileno e óxido de polipropileno e copolímeros de óxido etileno e óxido propileno, por exemplo, poloxâmeros e poloxaminas.

10 Polímeros não-enumerados os quais são farmacêuticamente aceitáveis e têm propriedades físico-química apropriadas, conforme definido aqui antes, são igualmente adequados para a preparação das composições de acordo com a presente invenção.

De preferência o polímero orgânico é um éter de celulose, por exemplo, metil celulose, hidroxietilmetilcelulose ou hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), por exemplo, um Methocel<sup>®</sup> (disponível da Colorcon, Inglaterra), tais como Methocel<sup>®</sup> A, Methocel<sup>®</sup> E, Methocel<sup>®</sup> F, Methocel<sup>®</sup> K, Methocel<sup>®</sup> J ou Methocel<sup>®</sup> HB ou um Metolose<sup>®</sup>, tais como Metolose<sup>®</sup> SM, Metolose<sup>®</sup> SH ou Metolose<sup>®</sup> SE. Especialmente, de preferência, o polímero orgânico é uma hidroxipropilmetilcelulose, por exemplo, Methocel<sup>®</sup> E de 5 cps a Methocel<sup>®</sup> K15M de 15000 cps.

Mesmo quantidades muito pequenas do polímero orgânico servem para se obter um efeito benéfico nas composições da invenção. Assim, nas composições da invenção, o polímero orgânico pode, convencionalmente, estar presente a 0,05 a 35% em peso, de preferência 0,1 a 20%, mais preferivelmente 0,5 a 15%, e ainda mais preferivelmente 2 a 11% em peso (com relação ao peso total de composto de droga, ácido ou base, tensoativo e polímero orgânico). O teor e grau de viscosidade do polímero orgânico afetam o perfil de dissolução do composto de droga nas composições da invenção, com um teor aumentado de polímero orgânico e/ou grau de viscosidade aumentado (por exemplo, 15000 mPa.s em lugar de 5 mPa.s (valores de mPa.s sendo em uma solução aquosa a 2% a 20°)) tendem a desacelerar a



dissolução do composto de droga). Conseqüentemente, a seleção da identidade e quantidade do polímero orgânico, geralmente, dependerá do perfil de dissolução que é desejado. Por exemplo, uma composição que proporciona liberação sustentada da droga, compreenderá um polímero solúvel em água tendo uma viscosidade aparente de mais de 1.000 mPa.s, quando dissolvida em solução aquosa a 2% a 20°C.

Assim, as composições de acordo com a invenção podem ser projetadas de uma forma a proporcionar um perfil de dissolução de droga favorável em particular. Por exemplo, a dissolução pode ser suficientemente rápida para assegurar disponibilidade substancialmente completa do composto de droga para captação biológica (por exemplo, a partir da boca, nariz, estômago ou vagina), ainda assim suficientemente lenta para proporcionar um perfil de captação no plasma mais prolongado, por exemplo, evitando-se re-precipitação de droga antes que a composição atinja o estômago.

Como uma concretização preferida, a invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um composto de droga básico, um tensoativo, um ácido fisiologicamente tolerável e opcionalmente um polímero orgânico, caracterizado pelo fato de que a 5, 15 e 45 minutos após a adição de uma quantidade da referida composição contendo 100 mg do referido composto de droga a 600 mL de ácido clorídrico a 0,1N a 37°C, de 7 a 25% (de preferência 10 a 20, especialmente 12 a 18), 45 a 70% (de preferência 50 a 65, especialmente 54 a 63) e pelo menos 96% (de preferência pelo menos 97, especialmente pelo menos 98), respectivamente, do referido composto de droga estão em solução no referido ácido clorídrico. Esses quadros se referem aos estudos de dissolução *in vitro* dissolução conduzidos de acordo com a monografia USP 23, <711> Dissolution, páginas 1791-1793.

Por exemplo, na determinação do perfil de dissolução apresentado acima, a composição é colocada sem um revestimento ou com um revestimento rapidamente solúvel (por exemplo, uma cápsula com envoltório de gelatina) em HCl a 0,1 N (ou um outro meio apropriado) e a mistura é agitada usando o método USP com uma pá, aparelho 2, a uma velocidade de



50 ou 100 rpm.

As composições da invenção podem, se desejado, ser aquosas, mas, em geral, de preferência, serão substancialmente isentas de água, por exemplo, contendo até 3% em peso, de preferência menos de 1% em peso

5 água, e ainda mais preferivelmente menos de 0,5% água, mas podem ser misturadas com água imediatamente antes de administração ou podem ser revestidas e dispersas em um meio aquoso, pelo que o revestimento é rompido apenas após administração. Tais composições aquosas são consideradas como caindo dentro do escopo da invenção. Dependendo da seleção de

10 componentes, as composições da invenção podem ser líquida, sólida ou semi-sólida - por exemplo, semelhante a gel. De preferência, as composições não são outras de fluxo livre em temperatura ambiente (por exemplo, 21°C), que não partículas de fluxo livre. Assim, as composições, em temperatura ambiente, são, de preferência, sólidas ou semi-sólidas ou mais preferivelmente, fluidos altamente viscosos.

15

Nas composições da invenção, o composto de droga, tensoativo, ácido respectivamente base e opcionalmente o polímero orgânico são intimamente administrados.

Assim, onde a composição é em partículas, o ácido (base), composto de droga, tensoativo e opcionalmente o polímero orgânico são misturados juntos dentro das partículas (por exemplo, a nível molecular; isto pode ser obtido através de remoção do solvente de uma solução desses componentes, resultando na formação de uma dispersão sólida ou semi-sólida).

20 Misturas de granulados onde partículas individuais não contêm todos os três ou opcionalmente quatro componentes ou têm núcleos de um ou mais componentes revestidos com outros componentes não são preferidas. Essa mistura íntima é importante, uma vez que os efeitos dos componentes são complementares, a nível microscópico, durante dissolução das composições da invenção, conforme explicado aqui acima.

25

De preferência, todos componentes são dispersos de modo a formar um sistema que é química e fisicamente uniforme ou totalmente homogêneo, ou consiste em uma fase conforme definido em termodinâmica; tal

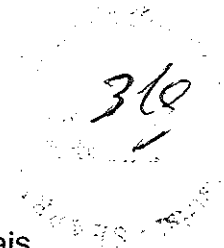
30



dispersão será denominada uma fase termoplástica ou sistema aqui depois. Os componentes do sistema termoplástico estão prontamente biodisponíveis aos organismos os quais eles são administrados. Essa vantagem pode, provavelmente, ser explicada pela facilidade com a qual o referido sistema termoplástico pode formar soluções líquidas quando contatadas com um corpo líquido, tal como suco gástrico. A facilidade de dissolução pode ser atribuída, pelo menos em parte, ao fato de que a energia requerida para dissolução dos componentes de um sistema termoplástico ser menor do que aquela requerida para a dissolução de componentes de uma fase sólida cristalina ou microcristalina.

O termo "uma dispersão sólida", usado aqui antes ou aqui depois, define um sistema em um estado sólido (em oposição a um estado líquido ou gasoso) compreendendo os componentes das presentes composições, em que um componente se dispersa mais ou menos uniformemente nos outros componentes (os componentes podem incluir agentes de formulação adicionais farmacologicamente aceitáveis, geralmente conhecidos na técnica, tais como plastificantes, conservantes e semelhantes). Quando a referida dispersão dos componentes é tal que o sistema é química e fisicamente uniforme ou totalmente homogêneo ou consiste em uma fase conforme definido em termodinâmica, tal dispersão sólida será denominada "uma solução sólida". Soluções sólidas são sistemas físicos preferidos, porque os componentes nas mesmas estão, usualmente, prontamente biodisponíveis aos organismos os quais elas são administrados. Essa vantagem pode, provavelmente, ser explicada pela facilidade com a qual as referidas soluções sólidas podem formar soluções líquidas quando contatadas com um meio líquido, tal como os sucos gastrointestinais. A facilidade de dissolução pode ser atribuída, pelo menos em parte, ao fato de que a energia requerida para a dissolução dos componentes de uma solução sólida ser menor do que aquela requerida para a dissolução de componentes de uma fase sólida cristalina ou microcristalina.

O termo "uma dispersão sólida" também compreende dispersões as quais são menos homogêneas do que soluções sólidas. Tais dispersões



não são totalmente química e fisicamente uniformes ou compreendem mais de uma fase. Por exemplo, o termo "uma dispersão sólida" também se refere a um sistema tendo domínios ou pequenas regiões em que compostos de droga amorfos, microcristalinos ou cristalinos e/ou tensoativos amorfos, microcristalinos ou cristalinos e/ou ácidos amorfos, microcristalinos ou cristalinos ou opcionalmente polímeros amorfos, microcristalinos ou cristalinos, são dispersos mais ou menos uniformemente em outra fase compreendendo uma solução sólida compreendendo um composto de droga, um tensoativo, um ácido (base) e opcionalmente um polímero. Os referidos domínios são regiões dentro de uma dispersão sólida distintivamente marcados por alguma característica física, de pequeno tamanho e uniforme e aleatoriamente distribuídas no decorrer de uma dispersão sólida.

As composições da invenção podem ser preparadas fazendo-se uma mistura íntima do composto de droga, tensoativo, ácido (base) e opcionalmente o polímero orgânico. Isso pode ser realizado mais eficazmente através de dissolução desses componentes em um solvente líquido para os mesmos e, subseqüentemente, remoção do solvente. Assim, encarada sob um outro aspecto, a invenção proporciona um processo para a preparação de uma composição farmacêutica, o referido processo compreendendo: dissolução de um composto de droga, um tensoativo, um ácido solúvel em água fisiologicamente tolerável (base) e opcionalmente um polímero orgânico solúvel em água fisiologicamente tolerável em um solvente; remoção do solvente de uma solução resultante; opcionalmente transformação do produto resultante em formatos desejados; e opcionalmente revestimento do produto resultante com um material de revestimento fisiologicamente tolerável.

Alternativamente, quando os componentes da composição são termoestáveis, então, a mistura íntima dos referidos componentes também pode ser preparada através de co-fusão dos mesmos. Portanto, a presente invenção também proporciona um processo para a preparação da presente composição farmacêutica, o referido processo compreendendo co-fusão de um composto de droga, um tensoativo, um ácido solúvel em água fisiologicamente tolerável (base) e opcionalmente um polímero orgânico solúvel em

34  
2

água fisiologicamente tolerável; e opcionalmente transformação do produto resultante em formatos desejados; e opcionalmente revestimento do produto resultante com um material de revestimento fisiologicamente tolerável.

Em particular, os processos descritos acima podem ser realizados usando-se uma das seguintes tecnologias:

a) secagem-pulverização:

Os componentes das presentes composições podem ser dissolvidos em um solvente adequado e, assim, a solução obtida pode ser pulverizada-seca a fim de se obter um pó. O pó pode ser ainda processado, por exemplo, em comprimidos ou enchida em cápsulas.

b) Secagem-congelamento:

Os componentes das presentes composições podem ser dissolvidos em um solvente adequado e, assim, a solução obtida pode então, ser congelada-seca de forma a se obter um pó o qual pode ainda ser processado, por exemplo, em comprimidos ou enchida em cápsulas. Alternativamente, a solução também pode ser congelada-seca diretamente em um modelo adequado, o referido modelo adequado compreendendo a embalagem de blister final.

c) Tecnologia de fluido super crítico (SCF):

Os componentes das presentes composições podem ser dissolvidos em um fluido compressível, em particular um fluido supercrítico (isto é, qualquer substância acima de sua temperatura crítica e pressão crítica, o referido fluido supercrítico possuindo propriedades semelhantes ao gás e ao líquido) (nesse caso, o SCF é considerado como um solvente; referência, portanto, é feita a RESS (Expansão Rápida de Soluções Supercríticas) ou PGSS (partículas de Soluções Saturadas de Gás), seguido pela remoção de SCF (por exemplo, por meio de descompressão) e, assim, obtendo-se um pó o qual pode ainda ser processado, por exemplo, em comprimidos ou enchido em cápsulas. A tecnologia do fluido super crítico também pode ser aplicada quando o SCF é considerado como um anti-solvente (referência, portanto, é feita ao GAS (Gás Anti Solvente), SEDS (Dispersão Intensificada em Solução por fluidos supercríticos), ASES (Sistema de Extração de Solvente em



Aerossol), SAS (Anti-solvente supercrítico) ou PCA (Precipitação com Anti-solvente Comprimido). Nesse caso, os componentes da composição são dissolvidos em um solvente apropriado e o SCF é usado para intensificar a evaporação do solvente, assim, obtendo-se um pó, o qual pode ainda ser

5 processado conforme descrito acima.

d) Revestimento com veículo:

Os componentes das presentes composições podem ser dissolvidos em um solvente adequado e a solução resultante pode ser revestida, pulverizada, granulada sobre um veículo adequado, seguido por evaporação

10 do solvente. Veículos apropriados que podem ser usados dependem da tecnologia usada, por exemplo, celulose microcristalina pode ser usada quando peletização é pretendida e, então, o equipamento apropriado, por exemplo, um equipamento com leito fluido ou SiO<sub>2</sub> fumegada, pode ser usado para a

15 formação de granulados e isso pode ser obtido, por exemplo, em um granulator de elevado cisalhamento ou o veículo pode ser um núcleo inerte, por exemplo, um glóbulo de açúcar, sobre o qual a solução dos componentes da presente composição pode ser pulverizada. Evaporação do solvente pode ser obtida, por exemplo, através de secagem em temperaturas elevadas e/ou sob vácuo ou através de aplicação de microondas.

20 e) Co-fusão:

Quando os componentes da composição são termoestáveis, eles podem ser misturados fisicamente, fundidos e misturados novamente. A mistura fundida pode, então, ser diretamente formatada nos formatos desejados (calandragem; moldagem por injeção) por exemplo, o fundido pode ser

25 diretamente enchido ou injetado na embalagem de blíster final ou pode ser enchido ou injetado em moldes desejados ou pode ser diretamente enchido ou injetado em uma cápsula, seguido por resfriamento. A mistura fundida pode também ser, primeiro, deixada esfriar e, então, ainda processada, por exemplo, através de trituração a um pó e compressão em comprimidos ou enchimento em cápsulas. A co-fusão dos componentes da presente composição

30 pode ser realizada simplesmente através de aquecimento da mistura física ou através de fusão-extrusão. No último caso, os componentes são física-



mente misturados e alimentados a um extrusor em estágio quente no qual a mistura é aquecida, fundida e composta, seguido por formatação do extrudado fundido resultante, conforme descrito acima, por exemplo, através de moldagem por injeção ou o extrudado fundido pode esfriar, seguido por trituração em um pó o qual pode ainda ser processado em um comprimido ou o qual pode ser enchido em uma cápsula.

Alternativamente, o fundido também pode ser granulado (granulação de fundido; granulador com elevado cisalhamento), pulverizado ou revestido sobre um veículo adequado (referência, portanto, é feita ao item d).

10 No caso de granulação de fundido, a fusão pode ser realizada em um extrusor-fusão onde o veículo é adicionado durante o processo extrusão e o extrudado resultante pode ser formatado conforme descrito acima. No caso do veículo ser um excipiente adequado o qual permite esferonização, o extrudado obtido pode ser esferonizado, por exemplo, usando-se um marumarizer.

15 zer.

#### f) Extrusão

Os componentes da composição podem ser misturados e alimentados a um extrusor, por exemplo, via o alimentador de pó seco, e o solvente opcionalmente contendo o tensoativo pode ser adicionado ao extrusor,

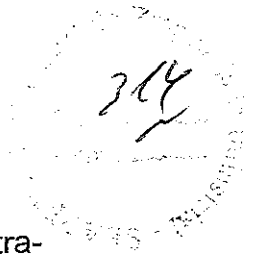
20 por exemplo, via um orifício de entrada. O solvente é evaporado enquanto a mistura ainda está no extrusor. Após extrusão, o extrudado é formatado (calandragem).

Alternativamente, uma solução contendo os componentes da invenção pode ser alimentada ao extrusor, o solvente é evaporado enquanto

25 o produto ainda está no extrusor e, finalmente, o extrudado é formatado.

Alternativamente, uma solução dos componentes da composição pode ser granulada sobre um veículo adequado, por exemplo, celulose microcristalina, e o pó umedecido é extrudado. O extrudado resultante é, então, esferonizado, por exemplo, usando-se um marumarizer, após o que, os

30 péletes resultantes são secos a fim de remover o solvente. Os péletes podem ser enchidos diretamente em cápsulas ou eles podem ser ainda processados em comprimidos.



De preferência, as presentes composições são preparadas através de extrusão, conforme descrito sob ponto f) acima. aqueles habilitados na técnica são capazes de reconhecer as etapas e parâmetros de processo apropriadas para realizar extrusão da composição compreendendo um sol-  
5 vente, em que o solvente é evaporado no extrusor. Referência, é feita, portanto, por exemplo, WO98/10752.

O solvente usado nos processos descritos acima é, de preferência, um material fisiologicamente tolerável, um solvente orgânico, adequadamente tal como um C<sub>1-6</sub> álcool (por exemplo, etanol), acetona, *N,N*-  
10 dimetilformamida, um éter linear ou cíclico (por exemplo, dietil éter, dimetil éter, ou tetrahydrofurano), ciclohexano, sulfóxido de dimetila, etc. ou uma mistura de solvente que também pode compreender água. Para um ácido o qual tem um elevado ponto de fusão, solventes ou misturas de solventes as  
15 quais têm elevados pontos de fusão podem, convencionalmente, ser usados; geralmente, contudo, o ponto de ebulição do solvente ou sistema de solvente será não mais do que cerca de 100°C. Tais solventes podem ser usados eficazmente na produção das composições da invenção e o nível de solvente residual será mínimo. O solvente pode, convenientemente, ser removido  
20 através de evaporação, por exemplo, sob pressão reduzida, e como isso pode deixar alguns resíduos de solvente (por exemplo, até 3% em peso), é particularmente desejável usar um solvente tal como etanol (ou uma mistura de etanol-água) o qual é um excipiente farmacologicamente permitido.

Conforme descrito acima, fluidos super críticos também podem ser usados. SCF adequados são, por exemplo, CO<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>O, N<sub>2</sub>, alcanos de  
25 cadeia curta, tais como, por exemplo, metano, etano e semelhantes.

Se o composto de droga é insolúvel ou pobremente solúvel no solvente de escolha, o processo da invenção pode envolver dispersão de micropartículas (por exemplo, nanopartículas tendo uma faixa de partícula  
30 de 1 a 100 nm) do composto de droga no solvente ao invés de dissolução total do composto de droga. Se isso é feito, é desejável que as partículas do composto de droga sejam tão pequenas quanto possível. Nanopartículas insolúveis de compostos podem ser preparadas, por exemplo, através de

365

várias técnicas de precipitação ou através de trituração com glóbulos inorgânicos fisiologicamente toleráveis, por exemplo, de zircônia (EP-0,499,299).

5 A remoção do solvente pode ser essencialmente completa ou pode ser incompleta, no primeiro caso produzindo um sólido ou um sólido ou semi-sólido semelhante a gel e, no último caso, produzindo um fluido viscoso o qual pode, por exemplo, ser enchido em cápsulas.

10 Em geral, remoção essencialmente completa do solvente será preferida uma vez que o produto resultante pode, então, ser prontamente formatado. Conforme já indicado acima, a formatação pode ser realizada através de secagem-pulverização da solução (proporcionar o produto em forma em partículas), através de evaporação do solvente da solução disposto em moldes, através de moldagem (por exemplo, moldagem por injeção), através de extrusão e semelhantes. Conforme já indicado, o produto pode ser formado quando quente e deixado solidificar quando de resfriamento. O

15 produto formatado pode, da mesma forma, ser produzido na forma de filme ou folha através de evaporação ou entornando-se uma massa aquecida sobre uma chapa e evaporando-se o solvente.

20 Em uma concretização preferida, o produto é formatado através de enchimento em (por exemplo, entornando-se ou através de extrusão ou injeção) envoltórios de cápsulas, por exemplo, de gelatina.

Um processo alternativo para preparar as composições da invenção é preparar a dispersão do composto de droga, tensoativo e ácido (base) conforme descrito acima e, assim, misturar o produto fisicamente obtido com o polímero orgânico.

25 Ainda outro processo alternativo para preparação das presentes composições é preparar a dispersão do composto de droga, do ácido (base) e opcionalmente do polímero orgânico através de dissolução dos mesmos no solvente, seguido por remoção do solvente, e subseqüentemente, assim, mistura do produto obtido com o tensoativo, opcionalmente em temperatura

30 elevada.

Será reconhecido que para os processos descritos acima, aqueles habilitados na técnica são capazes de reconhecer os parâmetros mais

36

favoráveis e o equipamento mais apropriado. Também é bem conhecido por aqueles habilitados na técnica que o tamanho de partícula, distribuição de tamanho de partícula, cristalinidade e morfologia dos pós obtidos de acordo com os processos descritos acima podem ser adaptadas para requisitos específicos através de ajuste apropriado dos parâmetros de processo, tais como, por exemplo, a temperatura, tamanho de bocal e formato, adição de gás no caso de processos de pulverização.

As composições da presente invenção podem ser formuladas em uma forma de dosagem adequada.

Assim, a presente invenção também proporciona formas de dosagem farmacêuticas compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz da composição, conforme descrito aqui antes.

Por exemplo, se uma droga tem de ser distribuída em uma cápsula padrão (por exemplo, com uma capacidade 900 mg para um sistema termoplástico vítreo, conforme descrito na presente invenção, e a dose desejada de droga é de 100 mg/cápsula), então, as quantidades e componentes naturais da outra composição podem ser selecionados a fim de se obter o perfil de dissolução desejado de droga - em geral, apenas uma pequena quantidade de polímero orgânico, por exemplo, 20 a 50 mg, pode ser necessário, e o equilíbrio pode ser feito a partir do ácido (base) e tensoativo com uma proporção de ácido para tensoativo sendo ajustada de acordo com o perfil requerido de dissolução, por exemplo, com 200 a 400 mg de tensoativo e 450 a 650 mg de ácido (base).

Além do composto de droga, do polímero orgânico, do ácido (base) e do tensoativo, as composições da invenção podem conter outros excipientes farmacêuticamente convencionais, por exemplo, flavorizantes, agentes de coloração, antioxidantes, agentes de composição de volume, glidantes, lubrificantes, gorduras, ceras, agentes de revestimento, dispersantes, fluidos de suspensão (por exemplo, onde a composição revestida com um revestimento resistente ao suco gástrico e dispersa como partículas em um fluido de suspensão, tais como água ou um xarope), etc. De preferência, tais componentes, quando em mistura íntima com o composto de droga, forma-



rão apenas uma proporção menor da composição, por exemplo, 0,01 a 10% em peso (com relação ao peso total de ácido (base), tensoativo, composto de droga e opcionalmente o polímero orgânico). Contudo, onde a composição da invenção é encapsulada ou disposta em um veículo (por exemplo, uma matriz fluida ou um sólido ou semi-sólido), os outros componentes que não estão em mistura íntima com o composto de droga (por exemplo, revestimento ou materiais de encapsulação, meios de dispersão, etc.) podem, naturalmente, formar uma proporção menor ou maior, por exemplo, 5 a 95% em peso, da composição global.

5  
10  
15  
20  
25  
30

O produto pode ser higroscópico e, assim, pode ser "viscoso" se tocada pela mão, devido à sua absorção de umidade da pele. Conseqüentemente, é particularmente preferido que o produto seja proporcionado com um revestimento protetor para impedir captação de umidade durante manipulação. Tais revestimentos podem, por exemplo, tomar a forma de envoltórios para cápsulas (conforme descrito acima), revestimentos para comprimido, revestimentos em filme ou trama protetora e envoltórios removíveis à prova de umidade. Revestimentos para comprimido podem ser aplicados de modo convencional e podem ser tal de modo a ser dissolvido na boca ou estômago (por exemplo, revestimentos de açúcar ou açúcar/cera de abelhas) ou, alternativamente, pode, ser polímeros resistentes ao suco gástrico (tais como os revestimentos resistentes ao suco gástrico Eudragit® produzidos pela Röhm GmbH), onde se deseja que a captação de droga ocorra nos intestinos. Filmes ou tramas protetoras podem, por exemplo, ser usados, onde o produto tem de ser aplicado topicamente, por exemplo, ou captação através da pele ou um dedo dos pés ou indicador. Nesse evento, um acolchoado da composição estará, geralmente, disposta entre uma camada protetora adesiva superior e uma camada removível inferior. Um exemplo de uma forma de aplicação tópica para aplicação ao nariz e tecido conjuntivo, por exemplo, para o tratamento de infecção fúngica, é mostrado na US-A-5181914.

As presentes composições podem também compreender lubrificantes adequados tais como, por exemplo, estearil fumarato de sódio, para



evitar aderência.

Onde o produto é produzido na forma em partículas, por exemplo, através de secagem-pulverização, as partículas podem ser carregadas em dispositivos de administração herméticos à água (por exemplo, dispositivos de pulverização ou dispositivos de dosagem de pó, tais como inaladores) para administração oral, nasal ou tópica das partículas. Alternativamente, partículas podem ser carregadas em cápsulas ou misturadas com agentes de composição de volume, tais como lactose, amido, celulose microcristalina e misturas dos mesmos, e prensadas a fim de formar comprimidos.

5

10 Em outro evento, as partículas podem, adicionalmente, ser proporcionadas com um ou mais revestimentos, por exemplo, para proporcionar uma forma de administração com liberação retardada ou prolongada.

Geralmente, contudo, será preferido formatar o produto em doses individuais e fornecer os mesmos com um revestimento protetor, por exemplo, produzir uma cápsula, comprimido revestido ou uma unidade de dosagem única coberta com um filme.

15

As composições de acordo com a invenção podem ser em qualquer forma conveniente para administração tópica ou administração a uma cavidade corporal externamente oca (por exemplo, nariz, pulmões, boca, orelha, estômago, reto ou vagina). Formas de administração típicas incluem emplastos, comprimidos, comprimidos bucais, comprimidos, tampões para orelha, tampões para o nariz, comprimidos revestidos, cápsulas, supositórios, goma de mascar, géis, pós, grânulos, xaropes e dispersões, embora emplastos e pós e mais especialmente cápsulas e comprimidos revestidos sejam preferidas. A dosagem da droga dependerá do composto de droga bem como da condição que está sendo tratada e da espécie e tamanho do indivíduo que está sendo tratado.

20

25

Ainda, a presente invenção compreende uma composição farmacêutica ou uma forma de dosagem farmacêutica, conforme descrito aqui antes, para uso em um método de profilaxia, terapia ou diagnóstico do corpo de um ser humano ou um animal não-humano.

30

A presente invenção também se refere a uma composição far-

macêutica para uso na fabricação de uma forma de dosagem farmacêutica para administração oral a um mamífero que precisa de tratamento, caracterizada pelo fato de que a referida forma de dosagem pode ser administrada a qualquer momento do dia, independentemente do alimento ingerido pelo referido mamífero.

5 Ou, em outras palavras, a presente invenção também se refere o uso de uma composição farmacêutica, conforme descrito aqui antes, para a fabricação de uma forma de dosagem farmacêutica para administração oral a um mamífero que precisa de tratamento, caracterizado pelo fato de que a referida forma de dosagem pode ser administrada a qualquer momento do dia, independentemente do alimento ingerido pelo referido mamífero.

10 A presente invenção também se refere a um método de profilaxia, terapia ou diagnóstico do corpo de um ser humano ou um animal não-humano o qual compreende administração, ao referido corpo, de uma dose terapêuticamente ou diagnosticamente eficaz de uma composição farmacêutica de acordo com a presente invenção.

15 A presente invenção também se refere a uma embalagem farmacêutica adequada para venda comercial compreendendo um recipiente, uma forma de dosagem oral conforme reivindicado em qualquer uma das reivindicações 16 a 18 e, associada à referida embalagem, uma bula por escrito não limitativa sobre como a forma de dosagem pode ser administrada com ou sem alimento.

A invenção agora será ainda descrita com referência aos seguintes Exemplos não-limitativos.

25 Exemplo 1

As seguintes composições de acordo com a presente invenção foram preparadas:

Composição 1

	Cisaprida	114 mg
30	Ácido tartárico	35,6 mg
	Lutrol® F68	457 mg

Composição 2

Cisaprida	114 mg
Ácido tartárico	10 g
Lutrol® F68	457 mg

5 Preparação de composição 1

114 mg de cisaprida e 457 Lutrol™ F68 foram dissolvidos em 1,14 g de acetona. 35,6 mg de ácido tartárico foram dissolvidos em 1,90 ml de EtOH e essa solução foi adicionada à solução de acetona. A mistura resultante foi evaporada sob vácuo (rotavapor) em uma temperatura de 85°C.

10 O resíduo foi triturado e ainda seco sob vácuo a 80°C, seguido por trituração.

Preparação de composição 2

A Composição 2 foi preparada analogamente à composição 1, exceto que 10 g de ácido tartárico foram dissolvidos em 53,3 ml de EtOH.

15 O perfil de dissolução das composições 1 e 2 *in vitro* foi determinado colocando-se essa quantidade de composição 1 ou 2 contendo 5,7 mg de cisaprida em 10 ml de USP mantida em um pH de 6,8 (USP mantida em um pH de 6,8 foi preparada colocando-se 6,805 g de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 109,5 ml de uma solução de NaOH a 0,2 N e 700 ml de água destilada em um béquer de

20 1 litro. Após dissolução completa enquanto se agita, a mistura resultante foi mantida em um volume de 1 litro com água destilada em um recipiente apropriado) a 37°C e medindo-se o percentual de cisaprida dissolvida como uma

25 função de tempo (a agitação foi efetivada através de um agitador magnético e a concentração de cisaprida dissolvida foi medida através de absorção de UV).

Os resultados são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7

		<u>Percentual de cisaprida em solução</u>	
	Tempo	Composição 1	Composição 2
30	0	0	0
	5	1,68	98,15
	30	1,51	98,33

Continuação

Percentual de cisaprida em solução

Tempo	Composição 1	Composição 2
60	1,47	98,15
5 120	1,45	98,24

A Composição 2 mostra, claramente, uma dissolução muito mais rápida *in vitro*, comparado a composição 1. Assim, a incorporação de uma quantidade significativa de ácido na composição resulta em uma solubilidade intensificada e, conseqüentemente, o composto de droga se torna muito mais prontamente biodisponível.

Exemplo 2

Cápsulas de gelatina foram preparadas contendo a seguinte composição:

Composição 3

15 R103757*	100 mg
Monohidrato de ácido cítrico	500 mg
Cremophor RH 40	250 mg
Methocel™ E 5	50 mg

\* R103757 corresponde a (-)-[2S-[2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ (S\*)]]-4-[4-[4-[4-[[2-(4-clorofenil)-2-  
 20 [[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]metil]-1,3-dioxolan-4-il]metóxi]fenil]-1-  
 piperazinil]fenil]-2,4-dihidro-2-(1-metilpropil)-3H-1,2,4-triazol-3-ona

A composição acima foi preparada através de dissolução de 500 mg de R103757, 2,5 g de monohidrato de ácido cítrico, 250 mg de Methocel® E5 e 1,250 mg de Cremophor RH 40 em 2,5 ml de EtOH. Após dissolu-  
 25 ção completa, a solução foi entornada sobre uma chapa de teflon a qual foi, então, colocada em um forno de secagem durante 2 horas a 80°C sob vácuo. O resíduo resultante foi raspado e a quantidade correspondente a 100 mg de R103757 foi enchida em cápsulas de gelatina (tamanho No 0).

O perfil de dissolução da composição 3 *in vitro* foi determinado  
 30 colocando-se uma cápsula contendo composição 3 em 600 mL de HCl a 0,1 N agitado a 37°C e observando-se (absorção UV) o percentual de composto de droga dissolvido nos tempos 0, 5, 15, 30, 45 e 60 minutos (agitação foi



efetivada usando o método USP com pá, aparelho 2, 100 rpm).

Os resultados são apresentados na Tabela 8.

Tabela 8

		<u>Composição 3</u>	
		<u>Percentual de R103757 em solução</u>	
	Tempo	Amostra 1	Amostra 2
5	0	0	0
	5	14,94	14,34
	15	62,70	59,10
10	30	94,32	93,12
	45	101,64	102,06
	60	102,84	103,14

Exemplo 3

Cápsulas de gelatina foram preparadas contendo a seguinte  
15 composição:

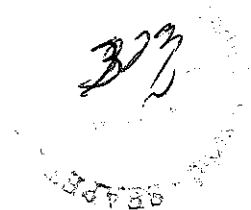
Composição 4

	R112625*	100 mg
	Monohidrato de ácido cítrico	325 mg
	Laureth 23	325 mg
20	Methocel™ E 5	25 mg

\* R112625 corresponde a (+)-(trans)-4-[1-[3,5-bis(trifluorometil)benzoil]-2-(fenilmetil)-4-piperidinil]-N-(2,6-dimetilfenil)-1-piperazina acetamida

A composição acima foi preparada através de dissolução de 1 g  
de R112625, 3,25 g de monohidrato de ácido cítrico e 250 mg de Methocel®  
25 E5 em 6 ml de EtOH a 70°C. Adicionar 3,25 g de Lauret 23 à referida solu-  
ção enquanto ainda se agita. Após dissolução completa, a solução foi entor-  
nada sobre uma chapa de teflon a qual foi, então, colocada em um forno de  
secagem durante 2 horas a 80°C sob vácuo. O resíduo resultante foi raspa-  
do e a quantidade correspondente a 100 mg de R112625 foi enchida em  
30 cápsulas de gelatina (tamanho No 0).

O perfil de dissolução da composição 4 *in vitro* foi determinado  
de acordo com o procedimento descrito para a Composição 3.



Os resultados são apresentados na Tabela 9.

Tabela 9

		<u>Composição 4</u>	
		<u>Percentual de R112625 em solução</u>	
5	Tempo	Amostra 1	
	0	0	
	5	10,98	
	15	51,87	
	30	80,82	
10	45	97,08	
	60	101,91	

Exemplo 4

Teste de Estabilidade

Cápsulas de gelatina foram preparadas contendo a seguinte  
15 composição:

Composição 5

R112625	100 mg
Monohidrato de ácido cítrico	325 mg
Cremophor RH40	325 mg
20 Methocel® E 5	25 mg

A composição foi preparada analogamente de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 3.

Cápsulas contendo composição 5 foram armazenadas durante 1  
mês em temperatura ambiente. Medições da dissolução foram feitas de a-  
25 cordo com o método descrito acima para a Composição 3.

Os resultados são apresentados na Tabela 10.

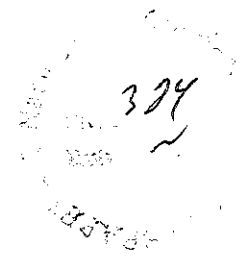


Tabela 10

Composição 5Percentual de R112625 na solução

	Tempo	Testagem ao tempo 0	Testagem após 1 mês
5	em temperatura ambiente		
	0	0	0
	5	9,26	9,75
	15	43,74	44,16
	30	78,13	80,22
10	45	92,64	99,09
	60	101,64	102,39

Os resultados acima sustentam a estabilidade das composições da invenção.

Exemplo 515 Formulações com liberação imediatas-liberação ampliada

As seguintes composições de acordo com a presente invenção foram preparadas:

Composição 6

	R165335*	50 mg
20	Monohidrato de ácido cítrico	500 mg
	Cremophor RH 40	250 mg

Composição 7

	R165335*	50 mg
	Monohidrato de ácido cítrico	500 mg
25	Cremophor RH 40	250 mg
	Poliox <sup>®</sup> WSR 303	30 mg

Composição 8

	R165335*	50 mg
	Monohidrato de ácido cítrico	500 mg
30	Cremophor RH 40	250 mg
	Poliox <sup>™</sup> WSR 303	50 mg

\*R165335 corresponde a 4-[[[6-amino-5-bromo-2-[(4-cianofenil)amino]-4-

pirimidinil]óxi]-3,5-dimetilbenzonitrila.

A Composição 6 foi preparada através de dissolução de 5000 mg de R165335 em 150 ml de acetona a 60°C, seguido pela adição de 50 g de monohidrato de ácido cítrico enquanto se agitava, até dissolução completa.

5 Conseqüentemente, 25 g de Cremophor RH 40 foram adicionados à solução. Após dissolução completa, a solução foi entornada sobre chapas de teflon, os quais foram, então, colocados em um forno de secagem durante 2 horas a 80°C sob vácuo. O resíduo resultante foi raspado. As Composições 7 e 8 foram preparadas começando a partir de composição 6, através de  
10 mistura da quantidade apropriada de Poliox® WSR 303 com a quantidade correspondente de composição 6.

O perfil de dissolução das composições 6, 7 e 8 in vitro foi determinado através colocando-se essa quantidade das composições 6, 7 ou 8 que contêm 50 mg de R165335 em uma cesta em 900 mL de HCl a 0,01 N  
15 agitado contendo 2,5% de lauril sulfato de sódio a 37°C e observando-se (absorção UV) o percentual de composto de droga dissolvido nos tempos 0, 5, 15, 30, 45, 60 até 360 minutos (a agitação foi efetivada usando o método USP com cesta, aparelho 1, 100 rpm).

Os resultados são apresentados na Tabela 11.

20 Tabela 11

<u>Composição 5</u>				
<u>Percentual de R165335 na solução</u>				
	<u>Tempo</u>	<u>Composição 6</u>	<u>Composição 7</u>	<u>Composição 8</u>
	0	0	0	0
25	5	22,86	8,42	4,12
	15	65,88	20,03	7,45
	30	95,82	35,96	12,17
	45	100,18	47,89	16,67
	60	100,70	58,24	24,07
30	75		69,65	29,52
	90		78,24	35,25
	105		84,73	40,61

Continuação

Composição 5Percentual de R165335 na solução

	Tempo	Composição 6	Composição 7	Composição 8
5	120		90,35	47,00
	150		101,01	56,28
	180		101,90	65,30
	240			79,29
	300			93,45
10	360			100,70

Dos resultados listados na Tabela 11, pode ser concluído que a taxa de dissolução das composições da invenção pode ser ampliada através de adição de um polímero orgânico às composições.

15 A Composição 6 foi também submetida a um teste de estabilidade. A composição foi armazenada durante 8 meses em temperatura ambiente e, então, o percentual de R165335 na composição foi determinado através de Cromatografia de Líquido de alto desempenho. Após o período de armazenamento de 8 meses, a composição continha 98,5% de R165335, sustentando a estabilidade do composto de droga na composição.

20 Exemplo 6Estudo *in vivo*

As seguintes composições foram preparadas

Composição 9

	R165335	125 mg
25	Monohidrato de ácido cítrico	492 mg
	Cremophor RH 40	242 mg
	Methocel <sup>®</sup> E5	42 mg

Composição 10

	R278474*	50 mg
30	Monohidrato de ácido cítrico	500 mg
	VitE TPGS	250 mg
	Methocel <sup>®</sup> E5	25 mg

377

R278474\* corresponde a 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrila.

A Composição 9 foi preparada através de dissolução de 500 mg de R165335 em 5 ml de tetrahidrofurano na temperatura de ebulição (solução A). 1966,6 mg de monohidrato de ácido cítrico, 966 mg de Cremophor RH 40 e 166,66 mg de Methocel<sup>®</sup> E5 foram dissolvidos em 4 ml de EtOH a 80°C (solução B). A Solução A foi adicionada à solução B enquanto se agitava. Assim, a solução obtida foi entornada sobre uma chapa de teflon a qual foi, então, colocada em um forno de secagem durante 2 horas a 80°C sob vácuo. O resíduo resultante foi raspado e enchido em cápsulas de gelatina (tamanho nº 0) para uso no estudo in vivo.

A Composição 10 foi preparada através de dissolução de 300 mg de R278474, 3 g de monohidrato de ácido cítrico e 150 mg de Methocel<sup>®</sup> E5 em 5 ml de EtOH a 70°C. A solução foi evaporada a 85°C sob vácuo durante 1 hora. 3 g do resíduo assim obtido foram misturado com 1,304 g de VitE TPGS a 80°C.

R165335 foi oralmente administrado a cães Beagle machos como uma cápsula contendo composição 9 e como uma solução em PEG-400 (10 mg de R165335/ml de PEG 400) a uma dose de 10 mg/kg. Cada formulação foi testada em 2 cães. Os níveis de R165335 no plasma foram medidos (HPLC) durante 32 horas após administração oral. Os resultados são apresentados na Tabela 12.

R278474 foi oralmente administrado a cães Beagle machos como uma cápsula contendo composição 10 e como uma solução em PEG-400 (40 mg de R278474/ml de PEG 400) a uma dose de 5 mg/kg. Cada formulação foi testada em 2 cães. Níveis de R278474 no plasma foram medidos (LC-MS) durante 72 horas após administração oral. Os resultados são apresentados na Tabela 13. A Tabela 14 reporta os valores médios para  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  e  $AUC_{0-72h}$  para o estudo com solução de PEG-400 e o estudo da composição 10.



Tabela 12

Formulação	Dia	Tempo	Níveis de R165335 no Plasma (ng/ml)	
			Cão 1	Cão 2
Solução de PEG-400	0	0 h	NQ	NQ
		0,5 h	160	93,9
		1 h	251	183
		2 h	420	301
		4 h	498	351
		8 h	283	384
	1	24 h	105	167
		32 h	92,2	120
Cápsula com composição 9	0	0 h	NQ	NQ
		0,5 h	53,3	NQ
		1 h	898	97,2
		2 h	2930	1011
		4 h	1868	548
		8 h	873	243
	1	24 h	301	113
		32 h	227	82,5

NQ = Não quantificáveis

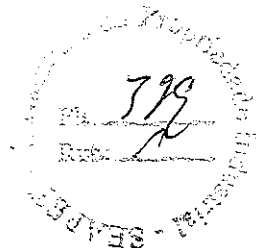


Tabela 13

Formulação	Dia	Tempo	Níveis de R278474 no Plasma (ng/ml)		
			Cão 1	Cão 2	
Solução de PEG-400	0	0 h	0	0	
		0,5 h	1,8	203	
		1 h	8,4	404	
		2 h	35,8	520	
		4 h	115	460	
		6 h	162	367	
		8 h	148	365	
		1	24 h	74,0	187
	32 h		38,4	147	
	2		48 h	31,9	94.6
		3	72 h	19,3	70.1
	Cápsulas com composição 10	0	0 h	0	0
			0,5 h	NQ	80.2
1 h			13	694	
2 h			260	1178	
4 h			899	1040	
6 h			1056	1052	
8 h			1111	850	
1			24 h	427	497
		32 h	316	490	
		2	48 h	236	232
3			72 h	181	226

NQ = Não quantificável

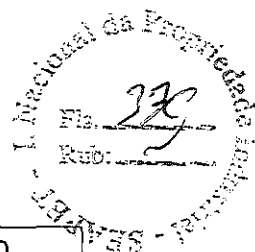


Tabela 14

Valores médios	Solução de PEG-400	Composição 10
$C_{max}$ (ng/ml)	341	1144,50
$T_{max}$ (h)	4	5
$AUC_{0-72 h}$ (ng.h/ml)	8359	31008

Os resultados acima demonstram claramente o desempenho superior da composição 10 comparado a solução de PEG 400. A Composição 10 tem, claramente, um perfil farmacocinético aperfeiçoado, comparado à solução de PEG 400.

#### Exemplo 7

Efeito do tensoativo sobre solubilidade e sobre a estabilidade da condição supersaturada.

Soluções aquosas a 2,5% (peso/v) de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina (HP $\beta$ CD) [1], 2,5% (peso/v) de Vit E TPGS [2], 2,5% (peso/v) de Cremophor RH 40 [3], 2,5% (peso/v) de lauril sulfato de sódio [4] ou 2,5% (peso/v) de PEG 4000 [5] em HCl a 0,01 N a 37°C foram preparadas.

A 10 ml dessas soluções, com agitação, uma solução concentrada de R278474 ou R165335 em *N,N*-dimetilformamida (100 mg/ml) foi adicionada gota a gota até que precipitação do composto de droga fosse observada. Após 5, 30, 60 e 120 minutos, a concentração do R278474 ou R165335 dissolvido expressa em mg% (isto é, o número de mg dissolvido em 100 ml) foi determinada. Os resultados são apresentados na Tabela 15.

Tabela 15

	Tempo (minutos)	0,01 N HCl	[1]	[2]	[3]	[4]	[5]
Concentração		mg%	mg%	mg%	mg%	mg%	mg%
R278474	5	18,02	27,68	91,75			23,60
	30	16,30	24,80	83,50			21,60
	60	15,90	24,40	76,25			20,60
	120	15,95	24,10	75,25			20,10
R165335	5	NM*	0,04		54,20	35,09	0,02
	30	NM	0,12		24,88	37,85	0,04
	60	NM	0,17		20,06	38,80	0,07
	120	NM	0,07		18,44	38,35	0,04



\* NM significa não mensurável

Os resultados apresentados na Tabela 15 demonstram claramente o maior efeito de solubilização (criando uma condição de supersaturação) do tensoativo comparado àquele de uma ciclodextrina, tal como HP $\beta$ CD ou um co-solvente, tal como PEG 4000. Os resultados também indicam que os tensoativos são capazes de manter a condição supersaturada por algum tempo.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica sólida ou semi-sólida, caracterizada pelo fato de que compreende um composto de droga básico, Vitamina E TPGS e um ácido solúvel em água fisiologicamente tolerável selecionado  
5 dentre ácido cítrico ou ácido tartárico, em que a proporção de ácido:composto de droga varia de 1:1 a 100:1 em peso, e em que o composto de droga básico é selecionado dentre 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrila; 4-[[2-[(cianofenil)amino]-4-pirimidinil]amino]-3,5-dimetilbenzonitrila; 4-[[4-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrila; 4-[[4-amino-5-bromo-6-(4-ciano-2,6-dimetilfenilóxi)-2-pirimidinil]amino]benzonitrila; ou um sal farmaceuticamente  
10 aceitável ou uma forma estereoquimicamente isomérica do mesmo.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o estado físico da referida composição é uma dispersão  
15 sólida.

3. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que o ácido é ácido cítrico.

4. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que ainda compreende um polímero  
20 orgânico.

5. Composição de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que o polímero é selecionado de:

- alquilceluloses, tal como metilcelulose,
- hidroxialquilceluloses, tais como hidroximetilcelulose,  
25 hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose e hidroxibutilcelulose,
- hidroxialquil alquilceluloses, tais como hidroxietil metilcelulose e hidroxipropil metilcelulose,
- carboxialquilceluloses, tal como carboximetilcelulose,
- sais de metal alcalino de carboxialquilceluloses, tal como  
30 carboximetilcelulose de sódio,
- carboxialquilalquilceluloses, tal como carboximeteilcelulose,
- ésteres de carboxialquilcelulose,

- amidos,
  - pectinas, tal como sódio carbóximetilamilopectina,
  - derivados de quitina, tal como quitosana,
  - heparina e heparinóides,
  - 5 - polissacarídeos, tais como ácido algínico, sais de metal alcalino e de amônio dos mesmos, carrageninas, galactomananas, tragacanto, ágar-ágar, goma arábica, goma de guar e goma de xantano,
  - ácidos poliacrílicos e os sais dos mesmos,
  - ácidos polimetacrílicos e os sais dos mesmos,
  - 10 - copolímeros de metacrilato,
  - álcool polivinílico,
  - polivinilpirrolidona, copolímeros de polivinilpirrolidona com acetato de vinila,
  - óxidos de polialquileno, tais como óxido de polietileno e óxido de polipropileno, e
  - 15 - copolímeros de óxido de etileno e óxido de propileno, por exemplo, poloxâmeros e poloxaminas.
6. Composição de acordo com a reivindicação 4 ou 5, caracterizada pelo fato de que o polímero tem uma viscosidade aparente de
- 20 1 - 100 mPa.s quando dissolvido em uma solução aquosa a 2% a 20°C.
7. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 6, caracterizada pelo fato de que o polímero é hidróxipropilmetilcelulose.
8. Composição de acordo com a reivindicação 4 ou 5, caracterizada pelo fato de que proporciona liberação sustentada da droga
- 25 em que compreende um polímero solúvel em água tendo uma viscosidade aparente de mais de 1.000 mPa.s quando dissolvido em uma solução aquosa a 2% a 20°C.
9. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que a Vitamina E TPGS está presente em uma
- 30 concentração de 1 a 70% em peso relativo ao peso total de Vitamina E TPGS, ácido e droga.
10. Composição de acordo com a reivindicação 9, caracterizada

pelo fato de que a Vitamina E TPGS está presente em uma concentração de 5 a 55% em peso relativo ao peso total de Vitamina E TPGS, ácido e droga.

5 11. Composição de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que a Vitamina E TPGS está presente em uma concentração de 10 a 50% em peso relativo do peso total de Vitamina E TPGS, ácido e droga.

12. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que a proporção em peso de Vitamina E TPGS para a droga está na faixa de 100:1 a 1:5.

10 13. Composição de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que a proporção em peso de Vitamina E TPGS para a droga está na faixa de 50:1 a 1:2.

14. Composição de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que a proporção em peso de Vitamina E TPGS para a droga está na faixa de 10:1 a 1:1.