



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0710459-6 A2**

(22) Data de Depósito: 03/04/2007
(43) Data da Publicação: 16/08/2011
(RPI 2119)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/519 2006.01
C07D 495/04 2006.01
A61P 29/00 2006.01
A61P 35/00 2006.01

(54) Título: **DIIDROTIENOPIRIMIDINAS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇA INFLAMATÓRIA**

(30) Prioridade Unionista: 19/04/2006 EP 061 12779.1

(73) Titular(es): Boehringer Ingelheim International GMBH

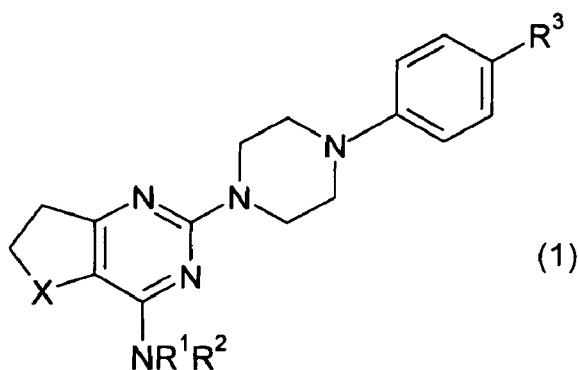
(72) Inventor(es): Birgit Jung, Christoph Hoenke, Dennis Fiegen, Pascale Pouzet, Peter Nickolaus, Rolf Goeggel, Thomas Fox

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007053255 de 03/04/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/118793 de 25/10/2007

(57) **Resumo:** DIIDROTIENOPIRIMIDINAS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇA INFLAMATÓRIA. A presente invenção refere-se às novas diidrotenopirimidinas de fórmula 1, bem como sais farmacologicamente toleráveis, diastereômeros, enantiômeros, racematos, hidratos ou solvatos destes, em que X denota SO ou SO₂, preferivelmente, entretanto, SO, e em que R¹, R² e R³ têm aquela significância expressa na descrição e que são adequados para tratamento de enfermidades ou distúrbios respiratórios ou gastrointestinais, distúrbios inflamatórios das articulações, pele, ou olhos, doenças do sistema nervoso periférico ou central ou câncer, bem como composições farmacêuticas que contêm esta ligação.

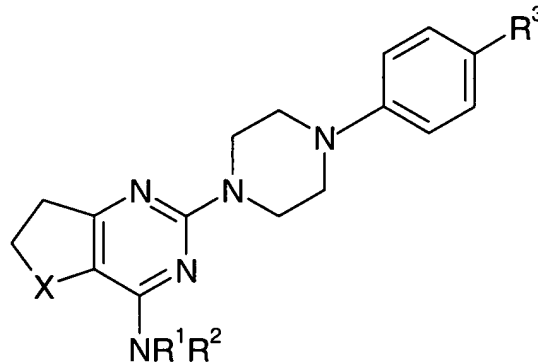




PI0710459-6

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "DIIDROTIE-
NOPIRIMIDINAS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇA INFLAMATÓRIA".

A presente invenção refere-se às novas diidrotienopirimidinas de
fórmula 1, bem como sais farmacologicamente aceitáveis, diastereômeros,
5 enantiômeros, racematos, hidratos ou solvatos destes,



1

em que X denota SO ou SO₂, porém é preferivelmente SO, que são ade-
quados para o tratamento de doenças ou enfermidades respiratórias ou gas-
trointestinais, doença inflamatórias das articulações, pele ou olhos, doenças
do sistema nervoso central ou periférico ou cânceres, bem como composi-
10 ções farmacêuticas que contêm estes compostos.

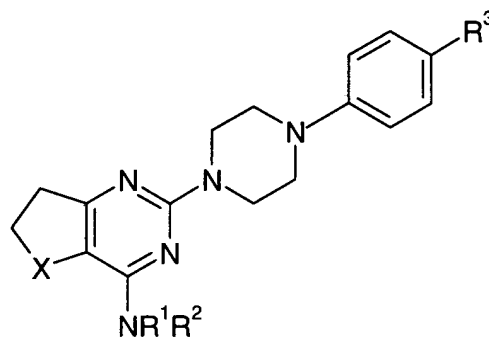
TÉCNICA ANTERIOR

US 3.318.881 e BE 663693 descrevem a preparação de diidroti-
eno[3,2-d]pirimidinas que têm propriedades cardiovascular e sedativa.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

15 Supreendentemente foi atualmente descoberto que diidrotienopi-
rimidinas de fórmula 1, particularmente aquelas em que X denota SO, são
adequadas para o tratamento de doenças inflamatórias.

A presente invenção portanto refere-se aos compostos de fórmu-
la 1



1

em que

X denota SO ou SO₂; preferivelmente SO,

R¹ denota H, C₁₋₆-alquila, C₂₋₆-alquenila, C₂₋₆-alquinila, C₆₋₁₀-arila, C₆₋₁₀-aril-C₁₋₆-alquileno ou C₅₋₁₀-heteroaril-C₁₋₆-alquileno

5 R² é H ou um grupo selecionado dentre C₁₋₁₀-alquila, C₂₋₆-alquenila e C₂₋₆-alquinila, que pode opcionalmente ser substituído por halogênio e que pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre OR^{2,1}, COOR^{2,1}, CONR^{2,2}R^{2,3}, SR^{2,1}, C₆₋₁₀-arila, um C₃₋₁₀ heterociclo mono- ou bicíclico, uma C₅₋₁₀-heteroarila mono- ou bicíclica, uma C₃₋₁₀-cicloalquila mono- ou bicíclica, CH₂-NR^{2,2}R^{2,3} e NR^{2,2}R^{2,3}, que podem suces-

10 sivamente opcionalmente ser substituídos por um ou mais grupos selecionados dentre OH, halogênio, OR^{2,1}, oxo, C₁₋₆-alquila, C₆₋₁₀-arila, COOR^{2,1}, CH₂-NR^{2,2}R^{2,3} e NR^{2,2}R^{2,3},

ao mesmo tempo em que R^{2,1} é H ou um grupo selecionado dentre

15 C₁₋₆-alquila, C₁₋₆-alcanol, C₁₋₃-haloalquila, C₃₋₁₀ cicloalquila mono- ou bicíclica, C₆₋₁₀-aril-C₁₋₆-alquileno, C₅₋₁₀-heteroaril-C₁₋₆-alquileno mono- ou bicíclico, C₃₋₁₀-heterociclo-C₁₋₆-alquileno, C₃₋₁₀-cicloalquil-C₁₋₆-alquileno, uma C₆₋₁₀-arila mono- ou bicíclica, uma C₅₋₁₀-heteroarila mono- ou bicíclica e um heterociclo saturado ou insaturado, mono- ou bicíclico, que pode opcionalmente

20 ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre OH, halogênio, C₁₋₆-alquila e C₆₋₁₀-arila,

ao mesmo tempo que R^{2,2} e R^{2,3} independentemente um do outro são H ou um grupo selecionado dentre halogênio, C₁₋₆-alquila, C₃₋₁₀ cicloalquila mono- ou bicíclica, C₆₋₁₀-aril-C₁₋₆-alquileno, C₅₋₁₀-heteroaril-C₁₋₆-alquileno, C₆₋₁₀-arila

25 mono- ou bicíclica, C₃₋₁₀ heterociclo mono- ou bicíclico, C₅₋₁₀-heteroarila mono- ou bicíclica, CO-NH₂, CO-NHCH₃, CO-N(CH₃)₂, SO₂(C₁-C₂-alquila), CO-R^{2,1} e COOR^{2,1}, que pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre OH, halogênio, C₁₋₆-alquila, C₆₋₁₀-arila e COOR^{2,1},

ou R² denota uma C₃₋₁₀ cicloalquila mono- ou policíclica, que pode opcionalmente ser ligada por ponte por um ou mais grupos C₁₋₃-alquila e que pode

30 opcionalmente ser substituída por um grupo selecionado dentre C₁₋₆-alcanol ramificado ou não-ramificado, OR^{2,1}, COOR^{2,1}, SO₂NR^{2,2}R^{2,3}, C₃₋₁₀ heteroci-

- clo, C₆₋₁₀-arila, C₁₋₆-alquila, C₆₋₁₀-aril-C₁₋₆-alquileno, C₅₋₁₀-heteroaril-C₁₋₆-alquileno, C₃₋₁₀ cicloalquila mono- ou bicíclica e NR^{2,2}R^{2,3}, que pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre OH, OR^{2,1}, oxo, halogênio, C₁₋₆-alquila, C₆₋₁₀-arila e NR^{2,2}R^{2,3},
- 5 ou R² denota uma C₆₋₁₀-arila mono- ou policíclica, que pode opcionalmente ser substituída por OH, SH ou halogênio ou por um ou mais grupos selecionados dentre OR^{2,1}, COOR^{2,1}, NR^{2,2}R^{2,3}, CH₂-NR^{2,2}R^{2,3}, C₃₋₁₀-cicloalquila, C₃₋₁₀ heterociclo, C₁₋₆-alquila, C₆₋₁₀-aril-C₁₋₆-alquileno, C₃₋₁₀ heterociclo-C₁₋₆-alquileno, C₅₋₁₀-heteroaril-C₁₋₆-alquileno, C₆₋₁₀-arila, SO₂-CH₃, SO₂-CH₂CH₃ e
- 10 SO₂-NR^{2,2}R^{2,3}, que podem sucessivamente opcionalmente ser substituídos por um ou mais grupos selecionados dentre OH, OR^{2,1}, oxo, halogênio, C₁₋₆-alquila, C₆₋₁₀-arila e NR^{2,2}R^{2,3},
- ou R² denota um grupo selecionado dentre C₃₋₁₀ heterociclo saturado ou insaturado, mono- ou bicíclico e uma C₅₋₁₀-heteroarila mono- ou bicíclica, que
- 15 inclui 1 a 4 heteroátomos selecionados dentre S, O e N e opcionalmente por um ou mais grupos selecionados dentre halogênio, OH, oxo e SH ou por um ou mais grupos selecionados dentre OR^{2,1}, SR^{2,1}, COOR^{2,1}, COR^{2,1}, C₁₋₆-alcanol, C₃₋₁₀-cicloalquila, C₆₋₁₀-arila, C₁₋₆-alquila, C₆₋₁₀-aril-C₁₋₆-alquileno, C₅₋₁₀-heteroaril-C₁₋₆-alquileno, C₅₋₁₀ heterociclo, C₅₋₁₀-heteroarila, C₁₋₆-alcanol e
- 20 NR^{2,2}R^{2,3}, que podem sucessivamente opcionalmente ser substituídos por um ou mais grupos selecionados dentre OH, OR^{2,1}, oxo, halogênio, C₁₋₆-alquila, C₆₋₁₀-arila, CH₂-NR^{2,2}R^{2,3} e NR^{2,2}R^{2,3},
- ou em que NR¹R² juntos denotam um anel de C₄₋₇ heterocíclico, que pode opcionalmente ser ligado com ponte, que contém 1, 2 ou 3 heteroátomos
- 25 selecionados dentre N, O e S e que pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre OH, OR^{2,1}, C₁₋₆-alcanol, oxo, halogênio, C₁₋₆-alquila, C₆₋₁₀-arila, COOR^{2,1}, CH₂-NR^{2,2}-COO-R^{2,1}, CH₂-NR^{2,2}-CO-R^{2,1}, CH₂-NR^{2,2}-CO-CH₂-NR^{2,2}R^{2,3}, CH₂-NR^{2,2}-SO₂-C₁₋₃-alquila, CH₂-NR^{2,2}-SO₂-NR^{2,2}R^{2,3}, CH₂-NR^{2,2}-CO-NR^{2,2}R^{2,3}, CO-NR^{2,2}R^{2,3} e NR^{2,2}R^{2,3},
- 30 e em que
- R³ é selecionado dentre flúor, cloro, bromo, iodo, hidróxi,, SO₂-CH₃, COOR^{2,1}, grupo nitrila e C₃₋₁₀ heterociclo-C₁₋₆-alquileno, em que o C₃₋₁₀ hete-

rociclo pode ser mono- ou bicíclico e pode opcionalmente ser substituído por um grupo selecionado dentre OH, halogênio, oxo, C₁₋₆-alquila e C₆₋₁₀-arila, ou

5 é um grupo selecionado dentre C₁₋₆-alquila, C₂₋₆-alquenila, C₂₋₆-alquinila, C₆₋₁₀-arila; C₆₋₁₀-aril-C₁₋₆-alquileno, C₅₋₁₀-heteroaril-C₁₋₆-alquileno, C₃₋₁₀ heterociclo e C₃₋₁₀-cicloalquila, que pode opcionalmente ser substituído por um grupo selecionado dentre OH, halogênio, oxo, C₁₋₆-alquila e C₆₋₁₀-arila,

ou

10 R³ denota o grupo -CO-NR^{3,1}R^{3,2},

em que R^{3,1} e R^{3,2} independentemente um do outro são H ou grupos selecionados dentre C₁₋₆-alquila, C₂₋₆-alquenila, C₂₋₆-alquinila, C₆₋₁₀-arila; C₆₋₁₀-aril-C₁₋₆-alquileno, C₅₋₁₀-heteroaril-C₁₋₆-alquileno, C₅₋₁₀-heteroaril-C₁₋₆-alquinileno, C₅₋₁₀-heteroaril-C₁₋₆-alquenileno, C₃₋₁₀ heterociclo mono- ou bicíclico, C₃₋₁₀ heterociclo-C₁₋₆-alquileno e C₅₋₁₀-heteroarila mono- ou bicíclica, em que o grupo em cada caso pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre OH, oxo, halogênio, C₁₋₆-alquila e O-C₁₋₆-alquila, ou em que

R³ denota o grupo -NR^{3,3}-CO-R^{3,4},

20 em que R^{3,3} é H ou um grupo selecionado dentre C₁₋₆-alquila, C₂₋₆-alquenila, C₂₋₆-alquinila, C₆₋₁₀-arila; C₆₋₁₀-aril-C₁₋₆-alquileno, C₅₋₁₀-heteroaril-C₁₋₆-alquileno, C₃₋₁₀ heterociclo e uma C₅₋₁₀-heteroarila, que pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre OH, OR^{2,1}, oxo, NH₂, NR^{2,2}R^{2,3}, halogênio, C₁₋₆-alquila e C₆₋₁₀-arila, e

25 em que R^{3,4} é H ou um grupo selecionado dentre C₁₋₆-alquila, C₂₋₆-alquenila, C₂₋₆-alquinila, C₁₋₆-alcanol, OR^{2,1}, CH₂-O-CO-C₁₋₆-alquila, CH₂-NR^{2,2}R^{2,3}, NR^{2,2}R^{2,3}, C₆₋₁₀-arila; C₆₋₁₀-aril-C₁₋₆-alquileno, C₅₋₁₀-heteroaril-C₁₋₆-alquileno, C₃₋₁₀ heterociclo saturado, parcialmente saturado ou insaturado, mono- ou bicíclico com 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados dentre S, O e N e uma
30 C₅₋₁₀-heteroarila mono- ou bicíclica com 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados dentre S, O e N, que pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre OH, OR^{2,1}, oxo, NH₂, NR^{2,2}R^{2,3}, halogênio,

C₁₋₆-alquila e C₆₋₁₀-arila,

ou em que

R³ denota um grupo sulfonamida opcionalmente mono- ou di-N-substituído SO₂-NR^{3,5}R^{3,6},

5 em que R^{3,5} e R^{3,6} podem cada qual independentemente um do outro ser C₁₋₆-alquila ou C₆₋₁₀-arila,

bem como sais farmacêuticamente aceitáveis, diastereômeros, enantiômeros, racematos, hidratos ou solvatos destes.

10 A invenção preferivelmente refere-se aos compostos acima de fórmula 1, em que

X denota SO

R¹ denota H, C₁₋₆-alquila, C₆₋₁₀-arila, C₆₋₁₀-aril-C₁₋₆-alquileno ou C₅₋₁₀-heteroaril-C₁₋₆-alquileno

15 R² é H ou C₁₋₆-alquila, que pode opcionalmente ser substituído por halogênio e que pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre OR^{2,1}, COOR^{2,1}, CONR^{2,2}R^{2,3}, SR^{2,1}, C₆₋₁₀-arila, um C₃₋₁₀ heterociclo mono- ou bicíclico, uma C₅₋₁₀-heteroarila mono- ou bicíclica, uma C₃₋₁₀-cicloalquila mono- ou bicíclica, CH₂-NR^{2,2}R^{2,3} e NR^{2,2}R^{2,3}, que podem sucessivamente opcionalmente ser substituídos por um ou mais grupos se-

20 lecionados dentre OH, halogênio, OR^{2,1}, oxo, C₁₋₆-alquila, C₆₋₁₀-arila, CO-OR^{2,1}, CH₂-NR^{2,2}R^{2,3} e NR^{2,2}R^{2,3},

em que R^{2,1} é H ou um grupo selecionado dentre C₁₋₆-alquila, C₁₋₆-alcanol, C₁₋₃-haloalquila, uma C₃₋₁₀-cicloalquila mono- ou bicíclica, um C₆₋₁₀-aril-C₁₋₆-alquileno ou C₅₋₁₀-heteroaril-C₁₋₆-alquileno, C₃₋₁₀ heterociclo-C₁₋₆-alquileno,

25 C₃₋₁₀-cicloalquil-C₁₋₆-alquileno, uma C₆₋₁₀-arila mono- ou bicíclica, uma C₅₋₁₀-heteroarila mono- ou bicíclica e um C₃₋₁₀ heterociclo saturado ou insaturado, mono- ou bicíclico, que pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre OH, halogênio, C₁₋₆-alquila, C₆₋₁₀-arila,

em que R^{2,2} e R^{2,3} independentemente um do outro são H ou são selecionados dentre halogênio, C₁₋₆-alquila, C₃₋₁₀ cicloalquila mono- ou bicíclica, C₆₋₁₀-aril-C₁₋₆-alquileno, C₅₋₁₀-heteroaril-C₁₋₆-alquileno, C₆₋₁₀-arila mono- ou bicíclica, C₃₋₁₀ heterociclo saturado ou insaturado, mono- ou bicíclico, C₅₋₁₀-

30

heteroarila mono- ou bicíclica, CO-NH_2 , CO-NHCH_3 , $\text{CO-N(CH}_3)_2$, $\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_2\text{-alquila})$, $\text{CO-R}^{2,1}$ e $\text{COOR}^{2,1}$, que podem opcionalmente ser substituídos por um ou mais grupos selecionados dentre OH, halogênio, C_{1-6} -alquila, C_{6-10} -arila e $\text{COOR}^{2,1}$,

5 ou

R^2 denota uma C_{3-10} -cicloalquila mono- ou policíclica, que pode opcionalmente ser ligada por ponte por um ou mais grupos C_{1-3} -alquila e que pode opcionalmente ser mono- ou polissubstituída por OH ou halogênio ou por um ou mais grupos selecionados dentre C_{1-6} -alcanol ramificado ou não-ramificado, $\text{OR}^{2,1}$, $\text{COOR}^{2,1}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{2,2}\text{R}^{2,3}$, C_{3-10} heterociclo, C_{6-10} -arila, C_{1-6} -alquila, C_{6-10} -aril- C_{1-6} -alquileno, C_{5-10} -heteroaril- C_{1-6} -alquileno, C_{3-10} -cicloalquila mono- ou bicíclica e $\text{NR}^{2,2}\text{R}^{2,3}$, que podem opcionalmente ser substituídos por um ou mais grupos selecionados dentre OH, $\text{OR}^{2,1}$, oxo, halogênio, C_{1-6} -alquila, C_{6-10} -arila e $\text{NR}^{2,2}\text{R}^{2,3}$,

15 ou

R^2 denota uma C_{6-10} -arila mono- ou policíclica, que pode opcionalmente ser substituída por OH, SH ou halogênio ou por um ou mais grupos selecionados dentre $\text{OR}^{2,1}$, $\text{COOR}^{2,1}$, $\text{NR}^{2,2}\text{R}^{2,3}$, $\text{CH}_2\text{-NR}^{2,2}\text{R}^{2,3}$, C_{3-10} -cicloalquila, C_{3-10} heterociclo, C_{1-6} -alquila, C_{6-10} -aril- C_{1-6} -alquileno, C_{3-10} heterociclo- C_{1-6} -alquileno, C_{5-10} -heteroaril- C_{1-6} -alquileno, C_{6-10} -arila, $\text{SO}_2\text{-CH}_3$, $\text{SO}_2\text{-CH}_2\text{CH}_3$ e $\text{SO}_2\text{-NR}^{2,2}\text{R}^{2,3}$, que podem sucessivamente opcionalmente ser substituídos por um ou mais grupos selecionados dentre OH, $\text{OR}^{2,1}$, oxo, halogênio, C_{1-6} -alquila, C_{6-10} -arila e $\text{NR}^{2,2}\text{R}^{2,3}$,

ou

25 R^2 denota um grupo selecionado dentre C_{3-10} heterociclo saturado ou insaturado, mono ou bicíclico e uma C_{5-10} -heteroarila mono- ou bicíclica, que inclui 1 a 4 heteroátomos selecionados dentre S, O e N e pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre halogênio, OH, oxo e SH ou por um ou mais grupos selecionados dentre $\text{OR}^{2,1}$, $\text{SR}^{2,1}$, $\text{COOR}^{2,1}$, $\text{COR}^{2,1}$, C_{1-6} -alcanol, C_{3-10} -cicloalquila, C_{6-10} -arila, C_{1-6} -alquila, C_{6-10} -aril- C_{1-6} -alquileno, C_{5-10} -heteroaril- C_{1-6} -alquileno, C_{5-10} heterociclo, C_{5-10} -heteroarila, C_{1-6} -alcanol e $\text{NR}^{2,2}\text{R}^{2,3}$, que podem sucessivamente

30

opcionalmente ser substituídos por um ou mais grupos selecionados dentre OH, $OR^{2,1}$, oxo, halogênio, C_{1-6} -alquila, C_{6-10} -arila e $NR^{2,2}R^{2,3}$,
 ou NR^1R^2 juntos denotam um anel de C_{4-7} heterocíclico, que pode
 opcionalmente ser ligado com ponte, que contém 1, 2 ou 3 heteroátomos
 5 selecionados dentre N, O e S e que pode opcionalmente ser substituído por
 um ou mais grupos selecionados dentre OH, $OR^{2,1}$, C_{1-6} -alcanol, oxo, halo-
 gênio, C_{1-6} -alquila, C_{6-10} -arila, $COOR^{2,1}$, $CH_2-NR^{2,2}COO-R^{2,1}$, $CH_2-NR^{2,2}CO-$
 $R^{2,1}$, $CH_2-NR^{2,2}CO-CH_2-NR^{2,2}R^{2,3}$, $CH_2-NR^{2,2}SO_2-C_{1-3}$ -alquila, $CH_2-NR^{2,2}-$
 $SO_2-NR^{2,2}R^{2,3}$, $CH_2-NR^{2,2}CO-NR^{2,2}R^{2,3}$, $CO-NR^{2,2}R^{2,3}$, $CH_2-NR^{2,2}R^{2,3}$ e
 10 $NR^{2,2}R^{2,3}$,
 bem como sais farmaceuticamente aceitáveis, diastereômeros, enantiôme-
 ros, racematos, hidratos ou solvatos destes.

Também preferidos são os compostos mencionados acima de
 fórmula 1, em que
 15 X denota SO,
 e
 R^1 denota H, C_{1-6} -alquila, C_{6-10} -arila, C_{6-10} -aril- C_{1-6} -alquileno ou C_5-
 10 -heteroaril- C_{1-6} -alquileno,
 e
 20 R^2 é H ou C_{1-6} -alquila, que pode opcionalmente ser substituído por
 halogênio e que pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos
 selecionados dentre $OR^{2,1}$, $COOR^{2,1}$, $CONR^{2,2}R^{2,3}$, $SR^{2,1}$, fenila, um C_{5-10} he-
 terociclo mono- ou bicíclico, C_{5-6} -heteroarila, uma C_{5-10} -cicloalquila mono- ou
 bicíclica, $CH_2-NR^{2,2}R^{2,3}$ e $NR^{2,2}R^{2,3}$, que podem sucessivamente opcional-
 25 mente ser substituídos por um ou mais grupos selecionados dentre OH, ha-
 logênio, $OR^{2,1}$, oxo, C_{1-6} -alquila, fenila, $COOR^{2,1}$, $CH_2-NR^{2,2}R^{2,3}$ e $NR^{2,2}R^{2,3}$,
 em que $R^{2,1}$ é H ou um grupo selecionado dentre C_{1-6} -alquila, C_{1-6} -alcanol,
 C_{1-3} -haloalquila, uma C_{5-10} cicloalquila mono- ou bicíclica, um fenil- C_{1-6} -
 alquileno, um C_{5-6} -heteroaril- C_{1-6} -alquileno, C_{5-10} -heterociclo- C_{1-6} -alquileno,
 30 C_{5-10} -cicloalquil- C_{1-6} -alquileno, fenila, uma C_{5-10} -heteroarila mono- ou bicíclica
 e um C_{5-10} heterociclo saturado ou insaturado, mono- ou bicíclico, que pode
 opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre

- OH, halogênio, C₁₋₆-alquila e fenila,
em que R^{2,2} e R^{2,3} independentemente um do outro são H ou um grupo selecionado dentre halogênio, C₁₋₆-alquila, C₅₋₁₀ cicloalquila mono- ou bicíclica, fenil-C₁₋₆-alquileno, C₅₋₆-heteroaril-C₁₋₆-alquileno, fenila, C₅₋₁₀ heterociclo mono ou bicíclico, C₅₋₆-heteroarila mono- ou bicíclica, CO-NH₂, CO-NHCH₃, CO-N(CH₃)₂, SO₂(C₁-C₂-alquila), CO-R^{2,1} e COOR^{2,1}, que pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre OH, halogênio, C₁₋₆-alquila, fenila e COOR^{2,1},
- 5
- ou
- 10 R² denota uma C₅₋₁₀-cicloalquila mono- ou policíclica, que pode opcionalmente ser ligada por ponte por um ou mais grupos C₁₋₃-alquila e que pode opcionalmente ser mono- ou polissubstituída por OH ou halogênio ou por um ou mais grupos selecionados dentre C₁₋₃-alcanol ramificado ou não-ramificado, OR^{2,1}, COOR^{2,1}, SO₂NR^{2,2}R^{2,3}, C₅₋₁₀ heterociclo, fenila, C₁₋₆-alquila, fenil-C₁₋₆-alquileno, C₅₋₆-heteroaril-C₁₋₆-alquileno, C₅₋₁₀-cicloalquila mono- ou bicíclica e NR^{2,2}R^{2,3}, que podem opcionalmente ser substituídos por um ou mais grupos selecionados dentre OH, OR^{2,1}, oxo, halogênio, C₁₋₆-alquila, fenila e NR^{2,2}R^{2,3},
- 15
- R² ou fenila, que pode opcionalmente ser substituída por OH, SH ou halogênio ou por um ou mais grupos selecionados dentre OR^{2,1}, COOR^{2,1}, NR^{2,2}R^{2,3}, CH₂-NR^{2,2}R^{2,3}, C₅₋₁₀-cicloalquila, C₅₋₁₀ heterociclo, C₁₋₆-alquila, fenil-C₁₋₆-alquileno, C₅₋₁₀ heterociclo-C₁₋₆-alquileno, C₅₋₆-heteroaril-C₁₋₆-alquileno, fenila, SO₂-CH₃, SO₂-CH₂CH₃ e SO₂-NR^{2,2}R^{2,3}, que podem sucessivamente opcionalmente ser substituídos por um ou mais grupos selecionados dentre OH, OR^{2,1}, oxo, halogênio, C₁₋₆-alquila, C₆₋₁₀-arila e NR^{2,2}R^{2,3},
- 20
- R² ou um grupo selecionado dentre C₅₋₁₀ heterociclo saturado ou insaturado, mono ou bicíclico e C₅₋₆-heteroarila mono- ou bicíclica, que contém 1 a 4 heteroátomos selecionados dentre S, O e N e pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre halogênio, OH, oxo e SH ou por um ou mais grupos selecionados dentre OR^{2,1}, SR^{2,1}, CO-OR^{2,1}, COR^{2,1}, C₁₋₆-alcanol, C₃₋₁₀-cicloalquila, fenila, C₁₋₆-alquila, fenil-C₁₋₆-alquileno, C₅₋₆-heteroaril-C₁₋₆-alquileno, C₅₋₁₀ heterociclo, C₅₋₆-heteroarila, C₁₋
- 25
- 30

$\text{C}_1\text{-C}_6$ -alcanol e $\text{NR}^{2,2}\text{R}^{2,3}$, que podem sucessivamente opcionalmente ser substituídos por um ou mais grupos selecionados dentre OH, $\text{OR}^{2,1}$, oxo, halogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquila, fenila e $\text{NR}^{2,2}\text{R}^{2,3}$,

5 bem como sais farmacêuticamente aceitáveis, diastereômeros, enantiômeros, racematos, hidratos ou solvatos destes.

Também particularmente preferidos são os compostos acima de fórmula 1, em que

10 NR^1R^2 juntos denotam um anel de C_{4-7} heterocíclico, que pode opcionalmente ser ligado com ponte, que contém 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados dentre N, O e S e que pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre OH, $\text{OR}^{2,1}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alcanol, oxo, halogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquila, C_{6-10} -arila, $\text{COOR}^{2,1}$, $\text{CH}_2\text{-NR}^{2,2}\text{-COO-R}^{2,1}$, $\text{CH}_2\text{-NR}^{2,2}\text{-CO-R}^{2,1}$, $\text{CH}_2\text{-NR}^{2,2}\text{-CO-CH}_2\text{-NR}^{2,2}\text{R}^{2,3}$, $\text{CH}_2\text{-NR}^{2,2}\text{-SO}_2\text{-C}_{1-3}$ -alquila, $\text{CH}_2\text{-NR}^{2,2}\text{-SO}_2\text{-NR}^{2,2}\text{R}^{2,3}$, $\text{CH}_2\text{-NR}^{2,2}\text{-CO-NR}^{2,2}\text{R}^{2,3}$, $\text{CO-NR}^{2,2}\text{R}^{2,3}$, $\text{CH}_2\text{-NR}^{2,2}\text{R}^{2,3}$ e $\text{NR}^{2,2}\text{R}^{2,3}$,

15 bem como sais farmacêuticamente aceitáveis, diastereômeros, enantiômeros, racematos, hidratos ou solvatos destes.

A invenção preferivelmente também refere-se aos compostos acima de acordo com a fórmula 1, em que

R^1 é H ou metila,

20 bem como sais farmacêuticamente aceitáveis, diastereômeros, enantiômeros, racematos, hidratos ou solvatos destes.

A invenção preferivelmente também refere-se aos compostos acima de acordo com a fórmula 1, em que

25 NR^1R^2 juntos formam um anel de pirrolidina, que pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre OH, $\text{OR}^{2,1}$, $\text{CH}_2\text{-OH}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$, oxo, Cl, F, Br, metila, etila, propila, fenila, $\text{COOR}^{2,1}$, $\text{CH}_2\text{-NR}^{2,2}\text{-COO-R}^{2,1}$, $\text{CH}_2\text{-NR}^{2,2}\text{-CO-R}^{2,1}$, $\text{CH}_2\text{-NR}^{2,2}\text{-CO-CH}_2\text{-NR}^{2,2}\text{R}^{2,3}$, $\text{CH}_2\text{-NR}^{2,2}\text{-SO}_2\text{-C}_{1-3}$ -alquila, $\text{CH}_2\text{-NR}^{2,2}\text{-SO}_2\text{-NR}^{2,2}\text{R}^{2,3}$, $\text{CH}_2\text{-NR}^{2,2}\text{-CO-NR}^{2,2}\text{R}^{2,3}$, $\text{CO-NR}^{2,2}\text{R}^{2,3}$, $\text{CH}_2\text{-NR}^{2,2}\text{R}^{2,3}$ e $\text{NR}^{2,2}\text{R}^{2,3}$,

30 bem como sais farmacêuticamente aceitáveis, diastereômeros, enantiômeros, racematos, hidratos ou solvatos destes.

A invenção preferivelmente também refere-se aos compostos

acima de acordo com a fórmula 1, em que

R^2 denota fenila, que é mono- ou polissubstituída por OH, SH ou halogênio e/ou por um ou mais grupos selecionados dentre $OR^{2,1}$, $COOR^{2,1}$, $NR^{2,2}R^{2,3}$, $CH_2-NR^{2,2}R^{2,3}$, C_{5-10} -cicloalquila, C_{5-10} heterociclo, C_{1-6} -alquila, fe-
 5 nil- C_{1-6} -alquilenos, C_{5-10} heterociclo- C_{1-6} -alquilenos, C_{5-6} -heteroaril- C_{1-6} -alquilenos, fenila, SO_2-CH_3 , $SO_2-CH_2CH_3$ e $SO_2-NR^{2,2}R^{2,3}$ em qualquer posição, que podem sucessivamente opcionalmente ser substituídos por um ou mais grupos selecionados dentre OH, $OR^{2,1}$, oxo, halogênio, C_{1-6} -alquila, fenila e $NR^{2,2}R^{2,3}$,

10 bem como sais farmacologicamente aceitáveis, diastereômeros, enantiômeros, racematos, hidratos ou solvatos destes.

A invenção preferivelmente também refere-se aos compostos acima de acordo com a fórmula 1, em que

R^2 é fenila, que pode ser substituída em pelo menos uma das duas
 15 posições meta por OH, SH ou halogênio ou por um ou mais grupos selecionados dentre $OR^{2,1}$, $COOR^{2,1}$, $NR^{2,2}R^{2,3}$, $CH_2-NR^{2,2}R^{2,3}$, C_{5-10} -cicloalquila, C_{5-10} heterociclo, C_{1-6} -alquila, fenil- C_{1-6} -alquilenos, C_{5-10} heterociclo- C_{1-6} -alquilenos, C_{5-6} -heteroaril- C_{1-6} -alquilenos, fenil SO_2-CH_3 , $SO_2-CH_2CH_3$ e $SO_2-NR^{2,2}R^{2,3}$, que podem sucessivamente opcionalmente ser substituídos por
 20 um ou mais grupos selecionados dentre OH, $OR^{2,1}$, oxo, halogênio, C_{1-6} -alquila, fenila e $NR^{2,2}R^{2,3}$,

bem como sais farmacologicamente aceitáveis, diastereômeros, enantiômeros, racematos, hidratos ou solvatos destes.

A invenção preferivelmente também refere-se aos compostos
 25 acima de acordo com a fórmula 1, em que

R^2 é fenila, que é substituída em pelo menos uma das duas posições meta por um ou mais grupos selecionados dentre metila, F, Cl, OH, $OR^{2,1}$, $COOR^{2,1}$, NH_2 e $N(CH_3)_2$,

30 bem como sais farmacologicamente aceitáveis, diastereômeros, enantiômeros, racematos, hidratos ou solvatos destes.

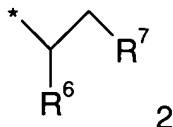
A invenção preferivelmente também refere-se aos compostos acima de acordo com a fórmula 1, em que

- R^2 é C_{1-6} -alquila, que pode opcionalmente ser substituída por halogênio e que pode opcionalmente ser substituída por um ou mais grupos selecionados dentre $OR^{2,1}$, $COOR^{2,1}$, $CONR^{2,2}R^{2,3}$, $SR^{2,1}$, fenila, um C_{5-10} heterociclo mono- ou bicíclico, C_{5-6} -heteroarila, uma C_{5-10} -cicloalquila mono- ou
- 5 bicíclica, $CH_2-NR^{2,2}R^{2,3}$ e $NR^{2,2}R^{2,3}$, que sucessivamente podem ser substituídos por um ou mais grupos selecionados dentre OH, halogênio, $OR^{2,1}$, oxo, C_{1-6} -alquila, fenila, $COOR^{2,1}$, $CH_2-NR^{2,2}R^{2,3}$ e $NR^{2,2}R^{2,3}$, bem como sais farmacologicamente aceitáveis, diastereômeros, enantiômeros, racematos, hidratos ou solvatos destes.
- 10 A invenção preferivelmente também refere-se aos compostos acima de acordo com a fórmula 1, em que R^2 é metila, etila ou propila, bem como sais farmacologicamente aceitáveis, diastereômeros, enantiômeros, racematos, hidratos ou solvatos destes.
- 15 A invenção preferivelmente também refere-se aos compostos acima de acordo com a fórmula 1, em que R^2 é C_{1-6} -alquila, que é opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados dentre OH, $COOR^{2,1}$, $CON(CH_3)_2$, C_{1-6} -alquila, fenila, ciclopropila e $NR^{2,2}R^{2,3}$, que podem sucessivamente opcionalmente ser
- 20 substituídos por um ou mais grupos selecionados dentre OH, flúor, cloro, bromo, iodo, $OR^{2,1}$, oxo, C_{1-6} -alquila, fenila, C_{1-3} -alcanol, $CH_2-NR^{2,2}R^{2,3}$ e $NR^{2,2}R^{2,3}$, bem como sais farmacologicamente aceitáveis, diastereômeros, enantiômeros, racematos, hidratos ou solvatos destes.
- 25 A invenção preferivelmente também refere-se aos compostos acima de acordo com a fórmula 1, em que R^2 é C_{1-6} -alquila, que é substituída por um ou mais grupos selecionados dentre OH, fenila, $COOR^{2,1}$, NH_2 , ao mesmo tempo que a fenila pode sucessivamente opcionalmente ser substituída por um ou mais grupos selecionados dentre OH, flúor, cloro, bromo, iodo, $OR^{2,1}$, C_{1-6} -alquila, CH_2-NH_2 ,
- 30 $CH_2(CH_3)_2$, NH_2 e $N(CH_3)_2$. bem como sais farmacologicamente aceitáveis, diastereômeros, enantiôme-

ros, racematos, hidratos ou solvatos destes.

A invenção preferivelmente também refere-se aos compostos acima de acordo com a fórmula 1, em que

R^2 é um grupo de acordo com a fórmula 2



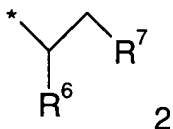
5 em que R^7 é OH ou NH_2 e

em que R^6 é um grupo selecionado dentre C_{1-6} -alquila, C_{5-10} -heteroarila e C_{6-10} -arila, preferivelmente fenila, que pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre halogênio, OH, $COOR^{2,1}$, $OR^{2,1}$, NH_2 , C_{1-6} -alquila, C_{1-6} -haloalquila e C_{1-6} -alcanol,

10 bem como sais farmaceuticamente aceitáveis, diastereômeros, enantiômeros, racematos, hidratos ou solvatos destes.

A invenção preferivelmente também refere-se aos compostos acima de fórmula 1, em que

R^2 é um grupo de acordo com a fórmula 2



15 em que R^7 é OH ou NH_2 e

R^6 é metila, etila, propila, isopropila.

A invenção preferivelmente também refere-se aos compostos acima de fórmula 1, em que

20 R^2 é um anel de C_{3-7} -cicloalquila monocíclico que pode ser substituído na posição espiro por um grupo selecionado dentre -OH, $-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2-OH$, C_{3-6} -alcanol ramificado ou não-ramificado, $-OR^{2,1}$, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutyla e halogênio, em que $R^{2,1}$ pode ser selecionado dentre metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutyla.

25 A invenção preferivelmente também refere-se aos compostos acima de fórmula 1, em que

R^2 denota um grupo selecionado dentre heterociclo de três, quatro, cinco, seis ou sete membros saturado, monocíclico com 1, 2 ou 3 heteroát-

- tomos em cada caso selecionados dentre N, O e S, que pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre flúor, cloro, bromo, OH, oxo e SH ou por um ou mais grupos selecionados dentre $OR^{2,1}$, $SR^{2,1}$, $COOR^{2,1}$, $COR^{2,1}$, C_{1-6} -alcanol, C_{3-10} -cicloalquila, fenila, C_{1-6} -alquila,
- 5 fenil- C_{1-6} -alquileno, C_{5-10} -heteroaril- C_{1-6} -alquileno, C_{5-10} heterociclo, C_{5-10} -heteroarila e $NR^{2,2}R^{2,3}$, que podem sucessivamente opcionalmente ser substituídos por um ou mais grupos selecionados dentre OH, $OR^{2,1}$, oxo, halogênio, C_{1-6} -alquila, fenila e $NR^{2,2}R^{2,3}$,
- em que
- 10 $R^{2,1}$ denota H ou um grupo selecionado dentre C_{1-6} -alquila, C_{1-6} -alcanol, C_{1-3} -haloalquila, C_{3-10} cicloalquila mono- ou bicíclica, fenil- C_{1-6} -alquileno, C_{5-10} -heteroaril- C_{1-6} -alquileno mono- ou bicíclico, C_{3-10} heterociclo- C_{1-6} -alquileno, C_{3-7} -cicloalquil- C_{1-6} -alquileno, fenila, uma C_{5-10} -heteroarila mono- ou bicíclica e um heterociclo de cinco, seis ou sete membros, saturado ou insaturado, monocíclico com 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados
- 15 dentre N, O e S, que pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre OH, halogênio, C_{1-6} -alquila e fenila, em que $R^{2,2}$ e $R^{2,3}$ independentemente um do outro são H ou um grupo selecionado dentre halogênio, C_{1-6} -alquila, C_{3-10} cicloalquila mono- ou bicíclica,
- 20 fenil- C_{1-6} -alquileno, C_{5-10} -heteroaril- C_{1-6} -alquileno, fenila, C_{3-10} heterociclo mono ou bicíclico, C_{5-10} -heteroarila mono- ou bicíclica, $CO-NH_2$, $CO-NHCH_3$, $CO-N(CH_3)_2$, $SO_2(C_1-C_2\text{-alquila})$, $CO-R^{2,1}$ e $COOR^{2,1}$, que pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre OH, halogênio, C_{1-6} -alquila, fenila e $COOR^{2,1}$.
- 25 A invenção preferivelmente também refere-se aos compostos acima de acordo com a fórmula 1, em que
- R^3 denota flúor, cloro, bromo, iodo ou CN,
- bem como sais farmacêuticamente aceitáveis, diastereômeros, enantiômeros, racematos, hidratos ou solvatos destes.
- 30 A invenção preferivelmente também refere-se aos compostos acima de acordo com a fórmula 1, em que
- R^3 denota o grupo $-CO-NR^{3,1}R^{3,2}$,

em que $R^{3,1}$ e $R^{3,2}$ independentemente um do outro são H ou grupos selecionados dentre C_{1-6} -alquila, C_{2-6} -alquenila, C_{2-6} -alquinila, C_{6-10} -arila; C_{6-10} -aril- C_{1-6} -alquileno, C_{5-10} -heteroaril- C_{1-6} -alquileno, C_{5-10} -heteroaril- C_{1-6} -alquinileno, C_{5-10} -heteroaril- C_{1-6} -alquenileno, C_{5-10} heterociclo mono- ou bicíclico, C_{5-10} heterociclo- C_{1-6} -alquileno e C_{5-10} -heteroarila mono- ou bicíclica, ao mesmo tempo que o grupo em cada caso pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre OH, oxo, halogênio, C_{1-6} -alquila e O- C_{1-6} -alquila,

5 bem como sais farmacologicamente aceitáveis, diastereômeros, enantiômeros, racematos, hidratos ou solvatos destes.

10

A invenção preferivelmente também refere-se aos compostos acima de acordo com a fórmula 1, em que

R^3 denota o grupo $-\text{CO}-\text{NR}^{3,1}\text{R}^{3,2}$,

em que

15 $R^{3,1}$ é hidrogênio ou metila

e

$R^{3,2}$ denota um grupo selecionado dentre C_{1-6} -alquila, C_{2-6} -alquenila, C_{2-6} -alquinila, C_{6-10} -arila; C_{6-10} -aril- C_{1-6} -alquileno, C_{5-10} -heteroaril- C_{1-6} -alquileno, C_{5-10} -heteroaril- C_{1-6} -alquinileno, C_{5-10} -heteroaril- C_{1-6} -alquenileno, C_{5-10} heterociclo mono- ou bicíclico, C_{5-10} heterociclo- C_{1-6} -alquileno e C_{5-10} -heteroarila mono- ou bicíclica, ao mesmo tempo que o grupo em cada caso pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre OH, oxo, halogênio, C_{1-6} -alquila e O- C_{1-6} -alquila,

20 bem como sais farmacologicamente aceitáveis, diastereômeros, enantiômeros, racematos, hidratos ou solvatos destes.

25

A invenção preferivelmente também refere-se aos compostos acima de acordo com a fórmula 1, em que

R^3 denota o grupo $-\text{CO}-\text{NR}^{3,1}\text{R}^{3,2}$,

em que $R^{3,1}$ e $R^{3,2}$ independentemente um do outro são H ou grupos selecionados dentre C_{1-6} -alquila, fenila; fenil- C_{1-6} -alquileno, C_{5-6} -heteroaril- C_{1-6} -alquileno, C_{5-6} -heteroaril- C_{1-6} -alquinileno, C_{5-6} -heteroaril- C_{1-6} -alquenileno, C_{5-10} heterociclo mono- ou bicíclico, C_{5-10} heterociclo- C_{1-6} -alquileno e C_{5-10} -

30

heteroarila mono- ou bicíclica, ao mesmo tempo que o grupo pode em cada caso opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre OH, oxo, halogênio, C₁₋₆-alquila e O-C₁₋₆-alquila

5 bem como sais farmacologicamente aceitáveis, diastereômeros, enantiômeros, racematos, hidratos ou solvatos destes.

A invenção preferivelmente também refere-se aos compostos acima de acordo com a fórmula 1, em que

R³ denota o grupo -NR^{3,3}-CO-R^{3,4},

em que R^{3,3} é H ou um grupo selecionado dentre C₁₋₆-alquila, C₂₋₆-alquenila,
 10 C₂₋₆-alquinila, C₆₋₁₀-arila; C₆₋₁₀-aril-C₁₋₆-alquileno, C₅₋₁₀-heteroaril-C₁₋₆-alquileno, C₃₋₁₀ heterociclo e uma C₅₋₁₀-heteroarila, que pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre OH, OR^{2,1}, oxo, NH₂, NR^{2,2}R^{2,3}, halogênio, C₁₋₆-alquila e C₆₋₁₀-arila pode ser substituída, e em que R^{3,4} é H ou um grupo selecionado dentre C₁₋₆-alquila, C₂₋₆-alquenila,
 15 C₂₋₆-alquinila, C₁₋₆-alcanol, OR^{2,1}, CH₂-O-CO-C₁₋₆-alquila, CH₂NR^{2,2}R^{2,3}, NR^{2,2}R^{2,3}, C₆₋₁₀-arila; C₆₋₁₀-aril-C₁₋₆-alquileno, C₅₋₁₀-heteroaril-C₁₋₆-alquileno, C₃₋₁₀-heterociclo saturado ou insaturado, mono- ou bicíclico com 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados dentre O, S e N e uma C₅₋₁₀-heteroarila mono- ou bicíclica com 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados dentre O, S e N, que
 20 pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre OH, OR^{2,1}, oxo, NH₂, NR^{2,2}R^{2,3}, halogênio, C₁₋₆-alquila e C₆₋₁₀-arila, bem como sais farmacologicamente aceitáveis, diastereômeros, enantiômeros, racematos, hidratos ou solvatos destes.

A invenção preferivelmente também refere-se aos compostos
 25 acima de acordo com a fórmula 1, em que

R³ denota o grupo -NR^{3,3}-CO-R^{3,4},

em que R^{3,3} é hidrogênio ou metila

e

em que R^{3,4} denota um grupo selecionado dentre C₁₋₆-alquila, C₂₋₆-alquenila,
 30 C₂₋₆-alquinila, C₁₋₆-alcanol, OR^{2,1}, CH₂-O-CO-C₁₋₆-alquila, CH₂NR^{2,2}R^{2,3}, NR^{2,2}R^{2,3}, C₆₋₁₀-arila; C₆₋₁₀-aril-C₁₋₆-alquileno, C₅₋₁₀-heteroaril-C₁₋₆-alquileno, C₃₋₁₀-heterociclo saturado ou insaturado, mono- ou bicíclico com 1, 2 ou 3

heteroátomos selecionados dentre N; S e O e uma C₅₋₁₀-heteroarila mono- ou bicíclica com 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados dentre N; S e O, que pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre OH, OR^{2,1}, oxo, NH₂, NR^{2,2}R^{2,3}, halogênio, C₁₋₆-alquila e C₆₋₁₀-arila,

5 bem como sais farmacologicamente aceitáveis, diastereômeros, enantiômeros, racematos, hidratos ou solvatos destes.

A invenção preferivelmente também refere-se aos compostos acima de acordo com a fórmula 1, em que

R³ denota o grupo -NR^{3,3}-CO-R^{3,4},

10 em que R^{3,3} é H ou um grupo selecionado dentre C₁₋₆-alquila, fenila; fenil-C₁₋₆-alquilenos, C₅₋₁₀-heteroaril-C₁₋₆-alquilenos, C₅₋₁₀-heterociclo e uma C₅₋₁₀-heteroarila, que pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre OH, OR^{2,1}, oxo, NH₂, N(CH₃)₂, halogênio, C₁₋₆-alquila e fenila, e

15 em que R^{3,4} é H ou um grupo selecionado dentre C₁₋₆-alquila, C₁₋₆-alcanol, OR^{2,1}, CH₂-O-CO-C₁₋₆-alquila, CH₂-NH₂, CH₂-N(CH₃)₂, NH₂, N(CH₃)₂, fenila; fenil-C₁₋₆-alquilenos, C₅₋₁₀-heteroaril-C₁₋₆-alquilenos, C₅₋₁₀ heterociclo saturado ou insaturado, mono- ou bicíclico com 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados dentre N; S e O e uma C₅₋₁₀-heteroarila mono- ou bicíclica com 1, 2 ou 3

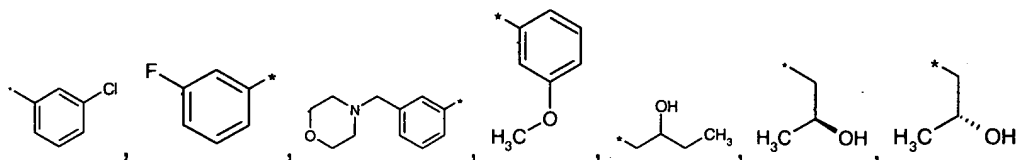
20 heteroátomos selecionados dentre N; S e O, que pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre OH, OR^{2,1}, oxo, NH₂, N(CH₃)₂, halogênio, C₁₋₆-alquila e fenila, bem como sais farmacologicamente aceitáveis, diastereômeros, enantiômeros, racematos, hidratos ou solvatos destes.

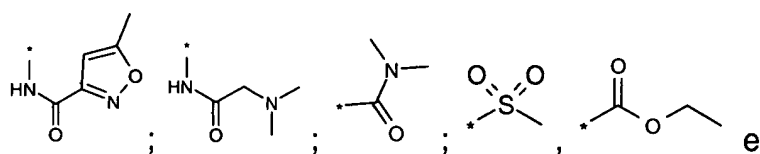
25 A invenção preferivelmente também refere-se aos compostos acima de acordo com a fórmula 1, em que

R¹ é H

e

R² é selecionado dentre H, metila, etila, propila,





brometo,

bem como sais farmacologicamente aceitáveis, diastereômeros, enantiômeros, racematos, hidratos ou solvatos destes.

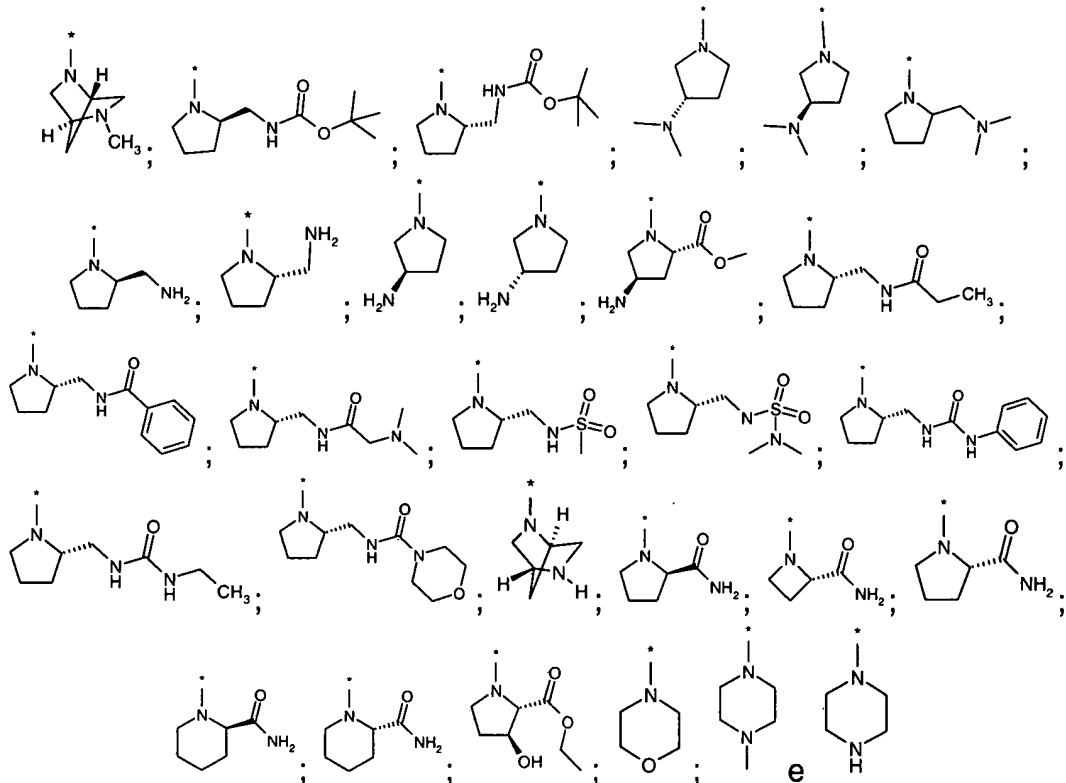
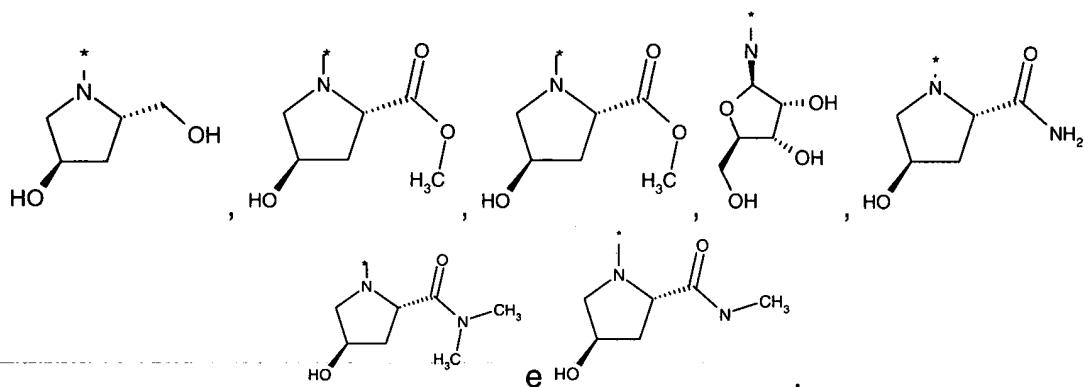
A invenção preferivelmente também refere-se aos compostos

5 acima de acordo com a fórmula 1, em que

R^1 é H

e em que

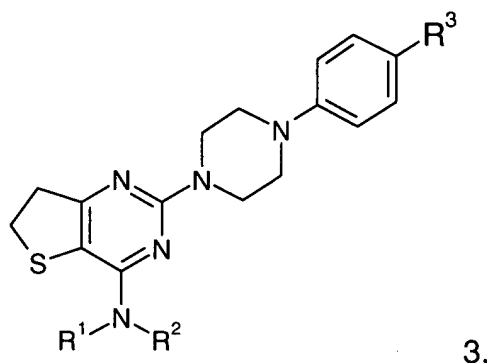
NR^1R^2 é selecionado dentre



e em que

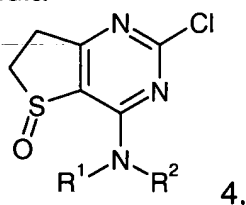
R^3 é fluoreto, cloreto, brometo, nitrilo ou hidróxi, bem como sais farmacologicamente aceitáveis, diastereômeros, enantiômeros, racematos, hidratos ou solvatos destes.

A invenção também refere-se aos produtos intermediários de esquema de síntese 1 de fórmula



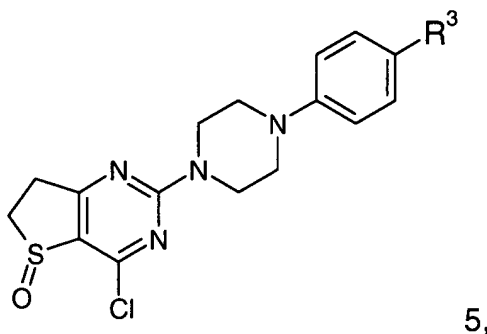
em que R^1 , R^2 e R^3 são definidos como anteriormente descrito, bem como sais farmacologicamente aceitáveis, diastereômeros, enantiômeros, racematos, hidratos ou solvatos destes.

A invenção também refere-se aos produtos intermediários de esquema de síntese 2 de fórmula



em que R^1 e R^2 são como anteriormente definidos, bem como sais farmacologicamente aceitáveis, diastereômeros, enantiômeros, racematos, hidratos ou solvatos destes.

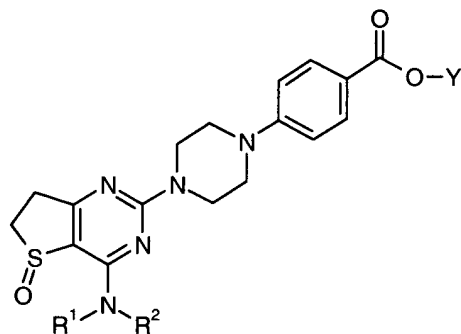
A invenção também refere-se aos produtos intermediários de esquema de síntese 3 de fórmula



em que R^3 é como anteriormente definido,

bem como sais farmacologicamente aceitáveis, diastereômeros, enantiômeros, racematos, hidratos ou solvatos destes.

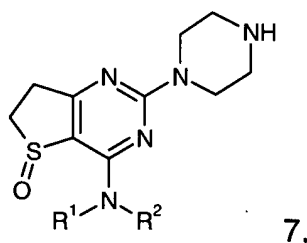
A invenção também refere-se aos produtos intermediários de esquema de síntese 4 de fórmula



5 em que R^1 e R^2 são como anteriormente definidos e em que Y denota H, metila ou etila,

bem como sais farmacologicamente aceitáveis, diastereômeros, enantiômeros, racematos, hidratos ou solvatos destes.

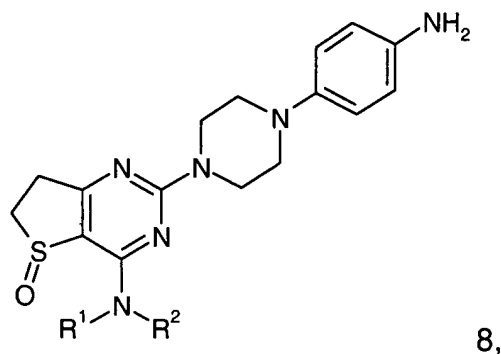
10 A invenção também refere-se aos produtos intermediários de esquema de síntese 5 de fórmula



em que R^1 e R^2 são como anteriormente definidos,

bem como sais farmacologicamente aceitáveis, diastereômeros, enantiômeros, racematos, hidratos ou solvatos destes.

15 A invenção também refere-se aos produtos intermediários de esquema de síntese 6 de fórmula



em que R^1 e R^2 são como anteriormente definidos, bem como sais farmacêuticamente aceitáveis, diastereômeros, enantiômeros, racematos, hidratos ou solvatos destes.

5 A invenção também refere-se aos compostos acima de fórmula 1 como composições farmacêuticas.

A invenção também refere-se ao uso dos compostos acima de acordo com a fórmula 1 para preparação de um medicamento para o tratamento de doenças que podem ser tratadas por inibição da enzima PDE4.

10 A invenção também refere-se ao uso dos compostos acima de acordo com a fórmula 1 para preparação de um medicamento para o tratamento de doenças ou enfermidades respiratórias ou gastrointestinais, bem como doenças inflamatórias das articulações, pele ou olhos, cânceres, e doenças do sistema nervoso central ou periférico.

15 A invenção também refere-se ao uso dos compostos acima de acordo com a fórmula 1 para preparação de um medicamento para a prevenção e tratamento de doenças respiratórias ou pulmonares que são acompanhadas por produção de muco aumentada, inflamações e/ou doenças obstrutivas do trato respiratório.

20 A invenção também refere-se ao uso dos compostos acima de acordo com a fórmula 1 para preparação de um medicamento para o tratamento de doenças inflamatórias e obstrutivas tais como COPD, sinusite crônica, asma, doença de Crohn, colite ulcerativa.

25 A invenção também refere-se ao uso dos compostos acima de acordo com a fórmula 1 para preparação de um medicamento para o tratamento de doenças inflamatórias do trato gastrointestinal.

30 A invenção também refere-se ao uso dos compostos acima de acordo com a fórmula 1 para preparação de um medicamento para a prevenção e tratamento de doenças do sistema nervoso central ou periférico tais como depressão, depressão maníaca ou bipolar, estados de ansiedade aguda e crônica, esquizofrenia, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose múltipla aguda e crônica ou dores aguda e crônica bem como dano cerebral causado por acidente vascular cerebral, hipóxia, ou trauma cé-

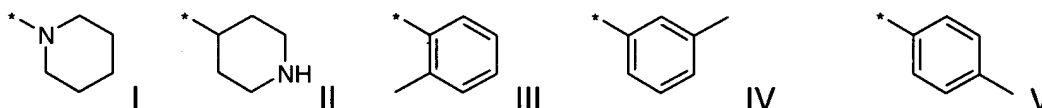
rebro-cranial.

A invenção também refere-se às formulações farmacêuticas que contêm um ou mais dos compostos acima de acordo com a fórmula 1.

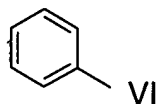
TERMOS E DEFINIÇÕES UTILIZADOS

5 A menos que de outra maneira estabelecido, todos os substituintes são independentes um do outro. Se, por exemplo, puder existir uma pluralidade de grupos C₁₋₆-alquila como substituintes em um grupo, no caso de três substituintes C₁₋₆-alquila, um pode representar metila, um *n*-propila e um *terc*-butila.

10 Dentro do escopo deste pedido, na definição de possíveis substituintes, estes podem também ser representados na forma de uma fórmula estrutural. Um asterisco (*) na fórmula estrutural do substituinte deve ser entendido como sendo o ponto de ligação ao restante da molécula. Além disso, o átomo do substituinte que segue o ponto de ligação é referido como o átomo na posição número 1. Desse modo, por exemplo, os grupos N-piperidinila (I), 4-piperidinila (II), 2-tolila (III), 3-tolila (IV) e 4-tolila (V) são mostrados como segue:



20 Se não existir nenhum asterisco (*) na fórmula estrutural do substituinte, cada átomo de hidrogênio poderá ser removido no substituinte de cada átomo de hidrogênio e a valência desse modo livre poderá servir como um sítio de ligação ao restante da molécula. Desse modo, por exemplo, VI pode representar 2-tolila, 3-tolila, 4-tolila e benzila.



25 Pelo termo "C₁₋₁₀-alquila" (incluindo aqueles que são parte de outros grupos) entende-se grupos alquila ramificados e não-ramificados com 1 a 10 átomos de carbono, pelo termo "C₁₋₆-alquila" entende-se conseqüentemente grupos alquila ramificados e não-ramificados com 1 a 6 átomos de carbono. "C₁₋₄-alquila" conseqüentemente denota grupos alquila ramificados e não-ramificados com 1 a 4 átomos de carbono. Grupos alquila com 1 a 4

átomos de carbono são preferidos. Exemplos incluem: metila, etila, *n*-propila, *iso*-propila, *n*-butila, *iso*-butila, *sec*-butila, *terc*-butila, *n*-pentila, *iso*-pentila, *neo*-pentila ou hexila. Opcionalmente as abreviações Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *i*-Bu, *t*-Bu, etc., podem também ser utilizadas para os grupos mencionados

5 acima. A menos que estabelecido de outra maneira, as definições propila, butila, pentila e hexila incluem todas as formas isoméricas possíveis dos grupos em questão. Desse modo, por exemplo, propila inclui *n*-propila e *iso*-propila, butila inclui *iso*-butila, *sec*-butila e *terc*-butila etc.

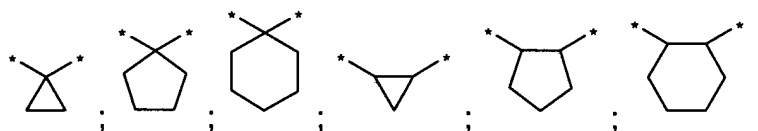
Pelo termo " C_{1-6} -alquilenos" (incluindo aqueles que são parte de outros grupos) entende-se grupos alquilenos ramificados e não-ramificados com 1 a 6 átomos de carbono e pelo termo " C_{1-4} -alquilenos" entende-se grupos alquilenos ramificados e não-ramificados com 1 a 4 átomos de carbono. Grupos alquilenos com 1 a 4 átomos de carbono são preferidos. Exemplos incluem: metileno, etileno, propileno, 1-metiletileno, butileno, 1-

15 metilpropileno, 1,1-dimetiletileno, 1,2-dimetiletileno, pentileno, 1,1-dimetilpropileno, 2,2-dimetilpropileno, 1,2-dimetilpropileno, 1,3-dimetilpropileno ou hexileno. A menos que estabelecido de outra maneira, as definições propileno, butileno, pentileno e hexileno incluem todas as formas isoméricas possíveis dos grupos em questão com o mesmo número de carbonos. Desse modo, por exemplo, propila também inclui 1-metiletileno e butileno inclui 1-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno, 1,2-dimetiletileno.

20

Se a cadeia de carbono deve ser substituída por um grupo que juntamente com um ou dois átomos de carbono da cadeia de alquilenos forma um anel carbocíclico com 3, 5 ou 6 átomos de carbono, este inclui, entre outros, os seguintes exemplos dos anéis:

25



Pelo termo " C_{2-6} -alquênilas" (incluindo aqueles que são parte de outros grupos) entende-se grupos alquênilas ramificados e não-ramificados com 2 a 6 átomos de carbono e pelo termo " C_{2-4} -alquênilas" entende-se grupos alquênilas ramificados e não-ramificados com 2 a 4 átomos de carbono, contanto que eles tenham pelo menos uma ligação dupla. Grupos alquênilas

30

com 2 a 4 átomos de carbono são preferidos. Exemplos incluem: etenila ou vinila, propenila, butenila, pentenila, ou hexenila. A menos que estabelecido de outra maneira, as definições propenila, butenila, pentenila e hexenila incluem todas as formas isoméricas possíveis dos grupos em questão. Desse modo, por exemplo, propenila inclui 1-propenila e 2-propenila, butenila inclui 1-, 2- e 3-butenila, 1-metil-1-propenila, 1-metil-2-propenila etc.

Pelo termo "C₂₋₆-alquenileno" (incluindo aqueles que são parte de outros grupos) entende-se grupos alquenileno ramificados e não-ramificados com 2 a 6 átomos de carbono e pelo termo "C₂₋₄-alquenileno" entende-se grupos alquileno ramificados e não-ramificados com 2 a 4 átomos de carbono. Grupos alquenileno com 2 a 4 átomos de carbono são preferidos. Exemplos incluem: etenileno, propenileno, 1-metiletlenileno, butenileno, 1-metilpropenileno, 1,1-dimetiletlenileno, 1,2-dimetiletlenileno, pentenileno, 1,1-dimetilpropenileno, 2,2-dimetilpropenileno, 1,2-dimetilpropenileno, 1,3-dimetilpropenileno ou hexenileno. A menos que estabelecido de outra maneira, as definições propenileno, butenileno, pentenileno e hexenileno incluem todas as formas isoméricas possíveis dos grupos em questão com o mesmo número de carbonos. Desse modo, por exemplo, propenila também inclui 1-metiletlenileno e butenileno inclui 1-metilpropenileno, 1,1-dimetiletlenileno, 1,2-dimetiletlenileno.

Pelo termo "C₂₋₆-alquinila" (incluindo aqueles que são parte de outros grupos) entende-se grupos alquinila ramificados e não-ramificados com 2 a 6 átomos de carbono e pelo termo "C₂₋₄-alquinila" entende-se grupos alquinila ramificados e não-ramificados com 2 a 4 átomos de carbono, contanto que eles tenham pelo menos uma ligação tripla. Grupos alquinila com 2 a 4 átomos de carbono são preferidos. Exemplos incluem: etinila, propinila, butinila, pentinila ou hexinila. A menos que estabelecido de outra maneira, as definições propinila, butinila, pentinila e hexinila incluem todas as formas isoméricas possíveis dos grupos em questão. Desse modo, por exemplo, propinila inclui 1-propinila e 2-propinila, butinila inclui 1,2- e 3-butinila, 1-metil-1-propinila, 1-metil-2-propinila etc.

Pelo termo "C₂₋₆-alquinileno" (incluindo aqueles que são parte de

outros grupos) entende-se grupos alquinileno ramificados e não-ramificados com 2 a 6 átomos de carbono e pelo termo "C₂₋₄-alquinileno" entende-se grupos alquileno ramificados e não-ramificados com 2 a 4 átomos de carbono. Grupos alquinileno com 2 a 4 átomos de carbono são preferidos. Exemplos incluem: etinileno, propinileno, 1-metiletinileno, butinileno, 1-metilpropinileno, 1,1-dimetiletinileno, 1,2-dimetiletinileno, pentinileno, 1,1-dimetilpropinileno, 2, 2 -dimetilpropinileno, 1,2-dimetilpropinileno, 1,3-dimetilpropinileno ou hexinileno. A menos que estabelecido de outra maneira, as definições propinileno, butinileno, pentinileno e hexinileno incluem todas as formas isoméricas possíveis dos grupos em questão com o mesmo número de carbonos. Desse modo, por exemplo, propinila também inclui 1-metiletinileno e butinileno inclui 1-metilpropinileno, 1,1-dimetiletinileno, 1,2-dimetiletinileno.

Pelo termo "arila" (incluindo aqueles que são parte de outros grupos) entende-se sistemas de anel aromático com 6 a 10 átomos de carbono. Exemplos incluem: fenila ou naftila, o grupo arila preferido sendo fenila. A menos que de outra maneira estabelecido, os grupos aromáticos podem ser substituídos por um ou mais grupos selecionados dentre metila, etila, *iso*-propila, *terc*-butila, hidróxi, flúor, cloro, bromo e iodo.

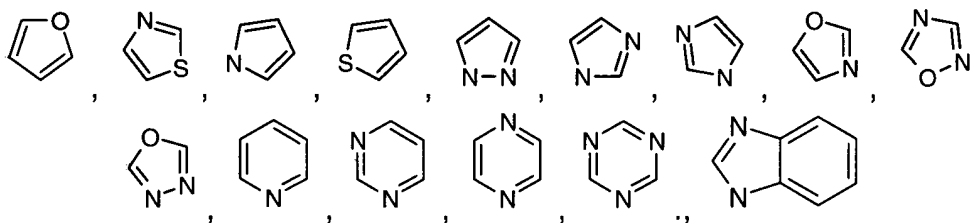
Pelo termo "aril-C₁₋₆-alquileno" (incluindo aqueles que são parte de outros grupos) entende-se grupos alquileno ramificados e não-ramificados com 1 a 6 átomos de carbono que são substituídos por um sistema de anel aromático com 6 ou 10 átomos de carbono. Exemplos incluem: benzila, 1- ou 2-feniletila ou 1- ou 2-naftiletila. A menos que de outra maneira estabelecido, os grupos aromáticos podem ser substituídos por um ou mais grupos selecionados dentre metila, etila, *iso*-propila, *terc*-butila, hidróxi, flúor, cloro, bromo e iodo.

Pelo termo "heteroaril-C₁₋₆-alquileno" (incluindo aqueles que são parte de outros grupos) entende-se – embora anteriormente incluso sob "aril-C₁₋₆-alquileno" - grupos alquileno ramificados e não-ramificados com 1 a 6 átomos de carbono, que são substituídos por uma heteroarila.

Uma heteroarila deste tipo inclui grupos aromáticos heterocíclico-

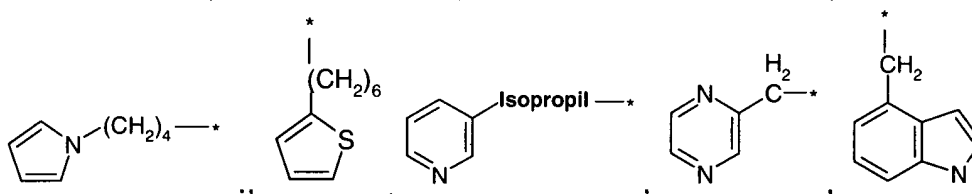
cos de cinco ou seis membros ou anéis de heteroarila bicíclicos, de 5-10 membros, que podem conter um, dois ou três heteroátomos, selecionados dentre oxigênio, enxofre e nitrogênio e ligações duplas suficientemente conjugadas para formar um sistema aromático. Os seguintes são exemplos de

5 grupos aromáticos heterocíclico de cinco ou seis membros:



A menos que estabelecido de outra maneira, estas heteroarilas podem ser substituídas por um ou mais grupos selecionados dentre metila, etila, *iso*-propila, *terc*-butila, hidróxi, flúor, cloro, bromo e iodo.

Os seguintes são exemplos dos heteroaril-C₁₋₆-alquilenos:



10 Pelo termo "C₁₋₆-haloalquila" (incluindo aqueles que são parte de outros grupos) entende-se grupos alquila ramificados e não-ramificados com 1 a 6 átomos de carbono, que são substituídos por um ou mais átomos de halogênio. Pelo termo "C₁₋₄-alquila" entende-se grupos alquila ramificados e não-ramificados com 1 a 4 átomos de carbono, que são substituídos por um

15 ou mais átomos de halogênio. Grupos alquila com 1 a 4 átomos de carbono são preferidos. Exemplos incluem: CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃.

Pelo termo "C₃₋₇-cicloalquila" (incluindo aqueles que são parte de outros grupos) entende-se grupos alquila cíclicos com 3 a 7 átomos de carbono. Exemplos incluem: ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila ou

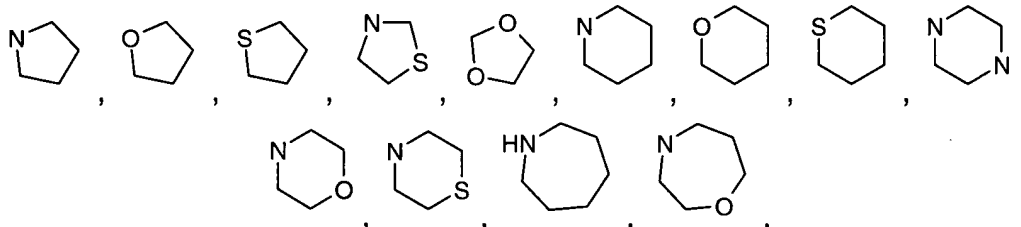
20 cicloeptila. A menos que de outra maneira estabelecido, os grupos alquila cíclicos podem ser substituídos por um ou mais grupos selecionados dentre metila, etila, *iso*-propila, *terc*-butila, hidróxi, flúor, cloro, bromo e iodo.

Pelo termo "C₃₋₁₀-cicloalquila" entende-se, além disso, grupos alquila monocíclicos com 3 a 7 átomos de carbono e também grupos alquila

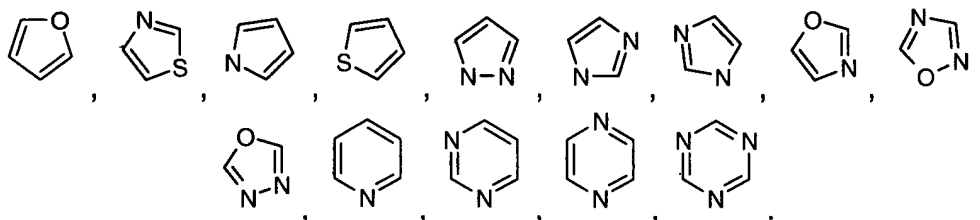
25 bicíclicos com 7 a 10 átomos de carbono ou também grupos alquila monócí-

clicos que são ligados com ponte por pelo menos uma ponte de C₁₋₃-carbono.

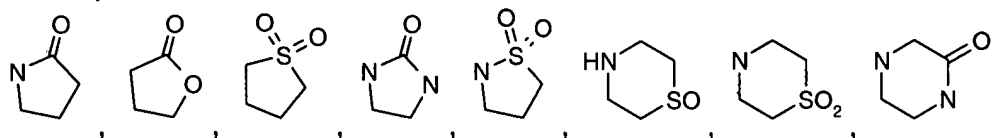
- Pelo termo "anéis heterocíclicos" ou também "heterociclos" entende-se anéis heterocíclicos saturados ou insaturados, de cinco, seis ou sete membros, que podem conter um, dois ou três heteroátomos, selecionados dentre oxigênio, enxofre e nitrogênio, ao mesmo tempo que o anel pode ser ligado à molécula através de um átomo de carbono ou, se disponível, através de um átomo de nitrogênio. Embora incluso sob o termo "anéis heterocíclicos" ou "heterociclo", o termo "anéis não aromáticos heterocíclicos" define anéis insaturados de cinco, seis ou sete membros. Exemplos incluem:

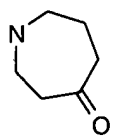


- Embora incluso no termo "anéis heterocíclicos" ou "heterociclo", o termo "anéis aromáticos, heterocíclicos" ou "heteroarila" define grupos aromáticos heterocíclicos de cinco ou seis membros ou anéis de heteroarila bicíclicos de 5-10 membros, que podem conter um, dois, três ou quatro heteroátomos, selecionados dentre oxigênio, enxofre e nitrogênio, e ligações duplas suficientemente conjugadas para formar um sistema aromático. Os seguintes são exemplos de grupos aromáticos heterocíclicos de cinco ou seis membros:

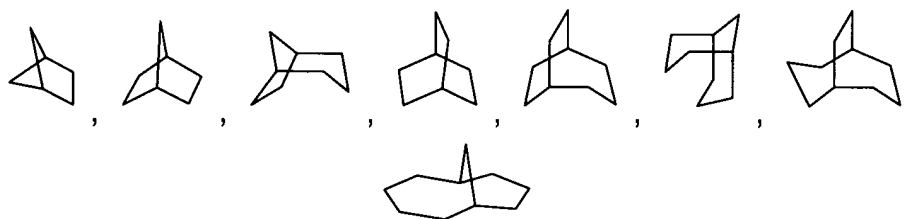


- A menos que de outra maneira mencionado, um anel heterocíclico (ou "heterociclo") pode ser fornecido com um grupo ceto. Os seguintes são exemplos deste.

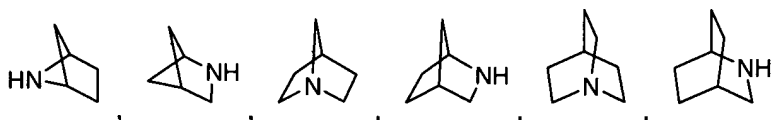




Embora anteriormente incluso sob "cicloalquila", o termo "cicloalquilas bicíclicas" geralmente denota anéis de carbono bicíclicos de oito, nove ou dez membros. Os seguintes são mencionados por meio de exemplo:



5 Embora anteriormente incluso sob "heterociclo", o termo "heterociclos bicíclicos" geralmente denota anéis bicíclicos de oito, nove ou dez membros que podem conter um ou mais heteroátomos, preferivelmente 1-4, mais preferivelmente 1-3, ainda mais preferivelmente 1-2, particularmente um heteroátomo, selecionado dentre oxigênio, enxofre e nitrogênio. Ao
 10 mesmo tempo o anel pode ser ligado à molécula através de um átomo de carbono do anel ou, se disponível, através de um átomo de nitrogênio do anel. Os seguintes são mencionados por meio de exemplo:

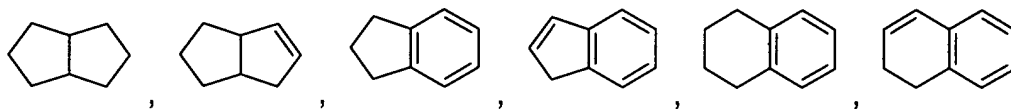


Embora anteriormente incluso sob "arila", por uma "arila bicíclica" entende-se um anel de arila bicíclica de 5-10 membros que contém ligações duplas suficientemente conjugadas para formar um sistema aromático.
 15 Um exemplo de uma arila bicíclica é naftila.

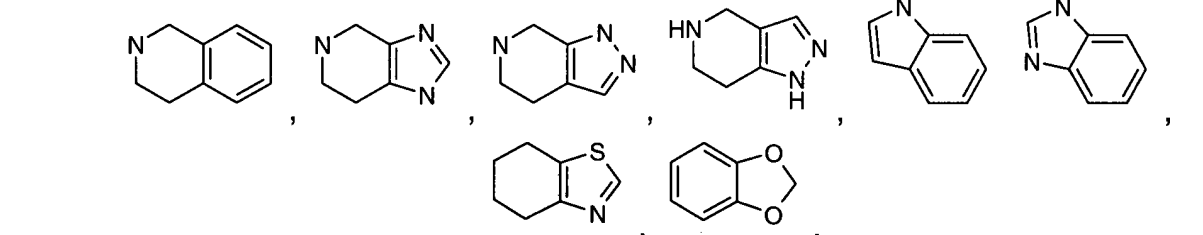
Embora anteriormente incluso sob "heteroarila", por uma "heteroarila bicíclica" entende-se um anel de heteroarila bicíclica, de 5-10 membros que pode conter um, dois, três ou quatro heteroátomos, selecionados
 20 dentre oxigênio, enxofre e nitrogênio, e conter ligações duplas suficientemente conjugadas para formar um sistema aromático.

Embora incluso pelo termo "cicloalquilas bicíclicas" ou "arila bicíclica", o termo "cicloalquila condensada" ou "arila condensada" define anéis

bicíclicos, em que a ponte separando os anéis denota uma ligação simples direta. Os seguintes são mencionados como exemplos de uma cicloalquila bicíclica condensada:



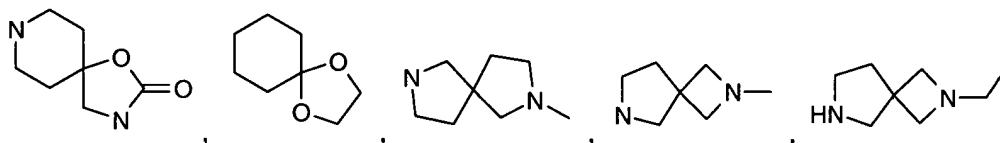
Embora incluso pelo termo "heterociclos bicíclicos" ou "heteroarilas bicíclicas", o termo "heterociclos bicíclicos, condensados" ou "heteroarilas bicíclicas condensadas" define heteroanéis de 5-10 membros bicíclicos que contêm um, dois ou três heteroátomos, selecionados dentre oxigênio, enxofre e nitrogênio e em que a ponte separando os anéis denota uma ligação simples direta. As "heteroarilas bicíclicas condensadas" também contêm



Pelo termo "anéis espiro heterocíclicos" (espiro) entende-se a-

15 anéis espirocíclicos de 5-10 membros que podem opcionalmente conter um, dois ou três heteroátomos, selecionados dentre oxigênio, enxofre e nitrogênio, ao mesmo tempo que o anel pode ser ligado à molécula através de um átomo de carbono ou se disponível através de um átomo de nitrogênio. A menos que de outra maneira mencionado, um anel espirocíclico pode ser

20 fornecido com um grupo oxo, metila ou etila. Exemplos deste incluem:



"Halogênio" dentro do escopo da presente invenção denota flúor, cloro, bromo ou iodo. A menos que estabelecido ao contrário, flúor, cloro e bromo são considerados como halogênios preferidos.

Compostos de fórmula geral 1 podem ter grupos ácidos, principalmente grupos carboxila, e/ou grupos básicos tais como, por exemplo, funções amino. Compostos de fórmula geral 1 podem portanto ocorrer como sais internos, como sais com ácidos inorgânicos farmacologicamente utilizáveis tais como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido sulfônico ou ácidos orgânicos (tais como, por exemplo, ácido maléico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido tartárico ou ácido acético) ou como sais com bases farmacologicamente utilizáveis tais como carbonatos ou hidróxidos de metal alcalino-terroso ou de álcali, hidróxidos de amônio ou zinco ou aminas orgânicas tais como, por exemplo, dietilamina, trietilamina, trietanolamina entre outros.

Como mencionado anteriormente, os compostos de fórmula 1 podem ser convertidos nos sais destes, particularmente para uso farmacêutico, nos sais fisiologicamente e farmacologicamente aceitáveis destes. Estes sais podem por um lado ser na forma dos sais de adição de ácido fisiologicamente e farmacologicamente aceitáveis dos compostos de fórmula 1 com ácidos inorgânicos ou orgânicos. Por outro lado, se R for hidrogênio, o composto de fórmula 1 pode também ser convertido por reação com bases inorgânicas em sais fisiologicamente e farmacologicamente aceitáveis com cátions de metal alcalino-terroso ou de álcali como contra-íon. Os sais de adição de ácido podem ser preparados, por exemplo, utilizando-se ácido clorídrico, ácido-bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanossulfônico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico ou ácido maléico. É também possível usar misturas dos ácidos mencionados acima. Os sais de metal alcalino-terroso e de álcali do composto de fórmula 1 são preferivelmente preparados utilizando-se os hidróxidos de metal alcalino-terroso e de álcali e hidretos destes, dos quais os hidróxidos e hidretos dos metais alcalinos terrosos, particularmente de sódio e potássio, são preferidos e hidróxido de potássio e sódio são particularmente preferidos.

Se desejado, os compostos de fórmula geral (1) podem ser convertidos nos sais destes, particularmente, para uso farmacêutico, nos sais de

adição de ácido farmacologicamente aceitáveis com um ácido inorgânico ou orgânico. Ácidos adequados incluem, por exemplo, ácido succínico, ácido-bromídrico, ácido acético, ácido fumárico, ácido maléico, ácido metanossulfônico, ácido láctico, ácido fosfórico, ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido tartárico ou ácido cítrico. É também possível utilizar misturas dos ácidos mencionados acima.

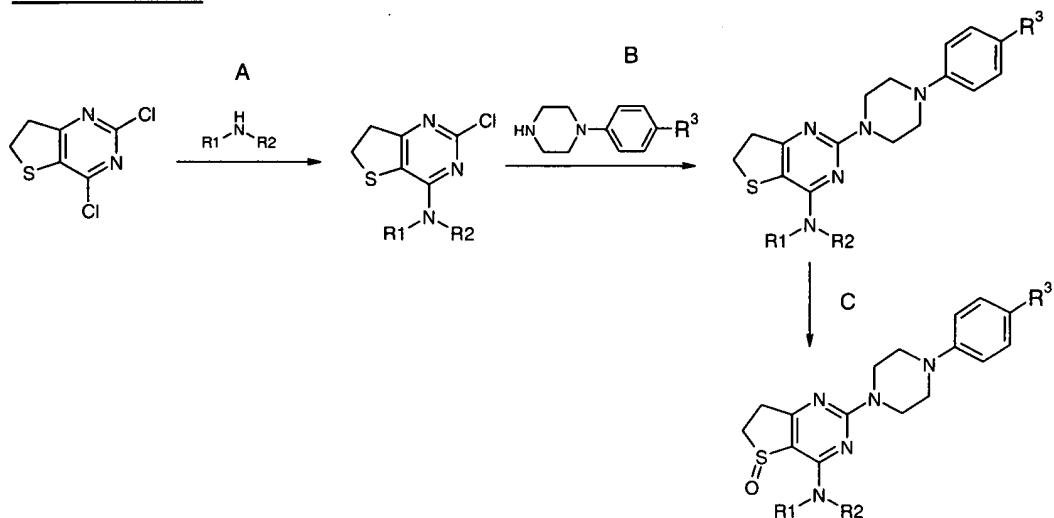
A invenção refere-se aos compostos em questão, opcionalmente na forma dos isômeros óticos individuais, misturas dos enantiômeros individuais ou racematos, na forma dos tautômeros bem como na forma das bases livres ou os sais de adição de ácido correspondentes com ácidos farmacologicamente aceitáveis - tais como, por exemplo, sais de adição de ácido com ácidos alídricos -, por exemplo, ácido clorídrico ou bromídrico ou ácidos orgânicos – tais como, por exemplo, ácido oxálico, fumárico, diglicólico ou metanossulfônico.

Os compostos de acordo com a invenção podem opcionalmente ocorrer como racematos, porém eles podem também ser obtidos como enantiômeros puros, isto é, na forma (*R*) ou (*S*). Compostos preferidos são aqueles que ocorrem como racematos ou como a forma (*S*).

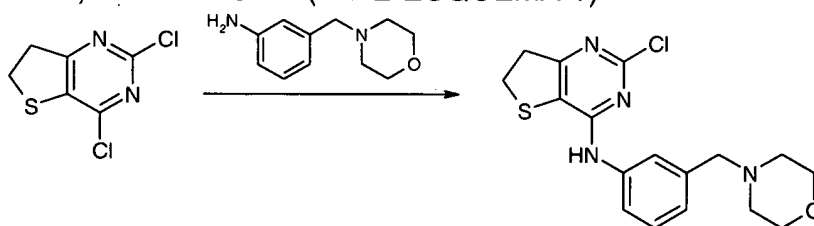
A invenção refere-se aos compostos em questão, opcionalmente na forma dos isômeros óticos individuais, misturas dos enantiômeros individuais ou racematos, na forma dos tautômeros bem como na forma das bases livres ou os sais de adição de ácido correspondentes com ácidos farmacologicamente aceitáveis - tais como, por exemplo, sais de adição de ácido com ácidos halídricos -, por exemplo, ácido clorídrico ou hidrobromídrico ou ácidos orgânicos – tais como, por exemplo, ácido oxálico, fumárico, diglicólico ou metanossulfônico.

MÉTODOS DE SÍNTESE

Esquemas de síntese 1, 2, 3, 4, 5 e 6 para preparação dos Exemplos listados na tabela 1 são explicados a seguir.

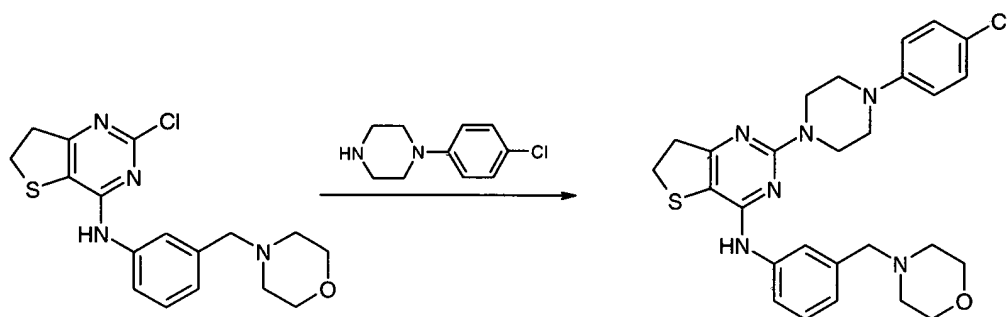
1. ESQUEMA 1

1.1. SÍNTESE DE {2-[4-(4-CLORO-FENIL)-PIPERAZIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIIDRO-5H-5^λ4-TIENO[3,2-d]PIRIMIDIN-4-IL}-(3-MORFOLIN-4-ILMETIL-FENIL)-AMINA, EXEMPLO 21 (VIDE ESQUEMA 1)



- 5 1.1.1. (2-cloro-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-amina (Esquema 1, etapa A):

1,25 g de 2,4-dicloro-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidina é colocado em 5 ml de dimetilformamida, primeiro 1,05 ml de diisopropiletilamina, em seguida 0,960 g de 3-morfolin-4-ilmetil-fenilamina (*J. Med. Chem.* 1990, 33, 327) são adicionados. A mistura reacional é posta em forma padrão durante 20 horas a 60°C, em seguida após resfriamento evaporada. O resíduo é extraído com diclorometano e água, a fase orgânica é seca e evaporada até a secura. O resíduo é cristalizado com éter de petróleo/acetato de etila. 1,28 g do produto é obtido como um pó.



1.1.2. {2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-amina (Esquema 1, etapa B):

1,09 g de (2-cloro-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-amina, 1,77 g de 1-(4-cloro-fenil)-piperazina e 1,03 ml de diisopropiletilamina são colocados em 12 ml de dioxano, em seguida aquecidos no microondas durante 1 hora a 160°C. Em seguida água é adicionada e a mistura é extraída com diclorometano. A fase orgânica é separada utilizando-se um cartucho de transferência de fase e evaporada até a seca. O resíduo é cristalizado com metanol. 1,17 g do produto é obtido como um pó (ponto de fusão 177°-178°C).



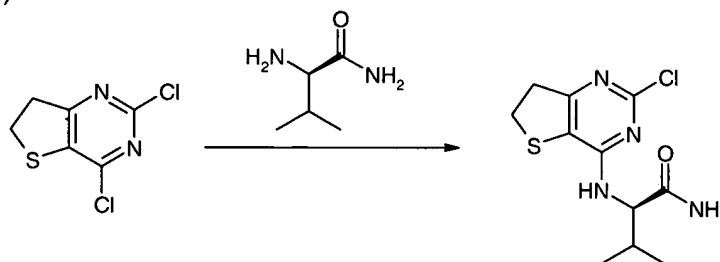
1.1.3. {2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^λ4-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-amina (Esquema 1, etapa C):

313,80 mg de {2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-amina são colocados em 2,70 ml de ácido acético glacial e resfriados a 10°C. 57 µl de peróxido de hidrogênio (35%) são adicionados gota a gota, em seguida a mistura é agitada durante 0,25 hora. Em seguida a mistura reacional é agitada em 30 ml de água gelada e tornada básica com solução de amônia resfriada. O precipitado formado é filtrado por sucção, lavado com água e seco. O produto bruto é extraído com éter de petróleo e éter dietílico, filtrado por sucção e seco. O produto é purificado por cromatografia (cartucho de SiOH Chroma-

bond de 10 g). 140,0 mg do produto são obtidos como um pó (ponto de fusão 244°-248°C).

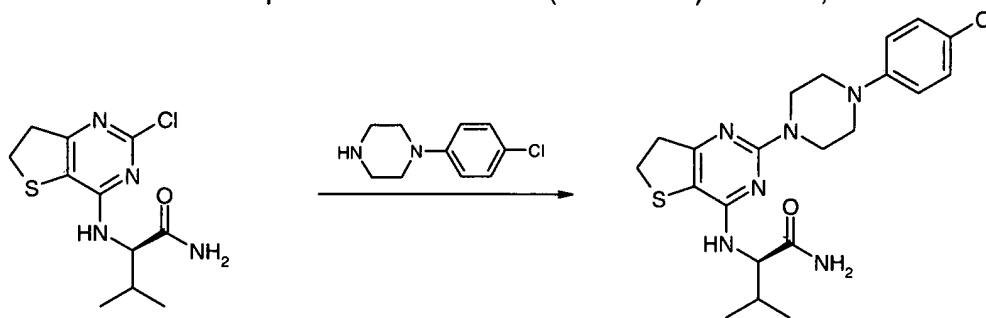
1.2. SÍNTESE DE TRIFLUOROACETATO DE (R)-N²-{2-[4-(4-CLORO-FENIL)-PIPERAZIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIIDRO-5H-5^λ4-TIENO[3,2-

5 D]PIRIMIDIN-4-IL}-3-METIL-BUTAN-1,2-DIAMINA, EXEMPLO 141 (VIDE ESQUEMA 1)



1.2.1. (R)-2-(2-cloro-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-3-metil-butirâmida (Esquema 1, etapa A):

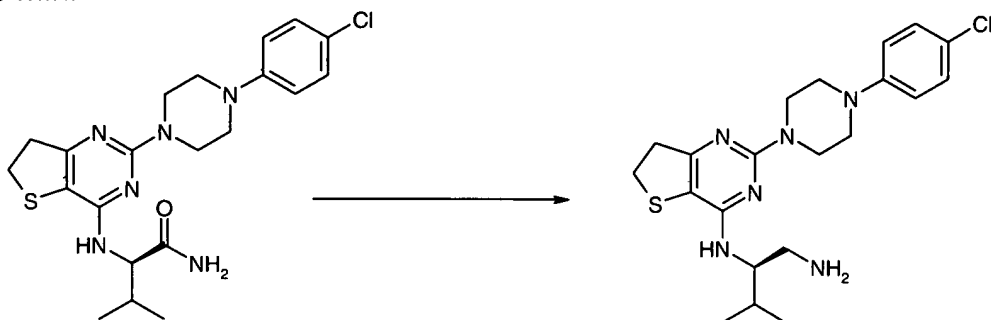
800 mg de 2,4-dicloro-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidina e 800 mg de cloridrato de D-valinamida são colocados em 8 ml de dioxano, em seguida 2,7 ml de diisopropiletilamina são adicionados. A mistura reacional é aquecida a 120°C no microondas durante 2 horas. O resíduo é misturado com água. O precipitado formado é filtrado por sucção e seco. 820 mg do produto são obtidos como um pó. HPLC Analítica (método B): TR = 2,64 min.



1.2.2. (R)-2-{2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino}-3-metil-butiramida (Esquema 1, etapa B):

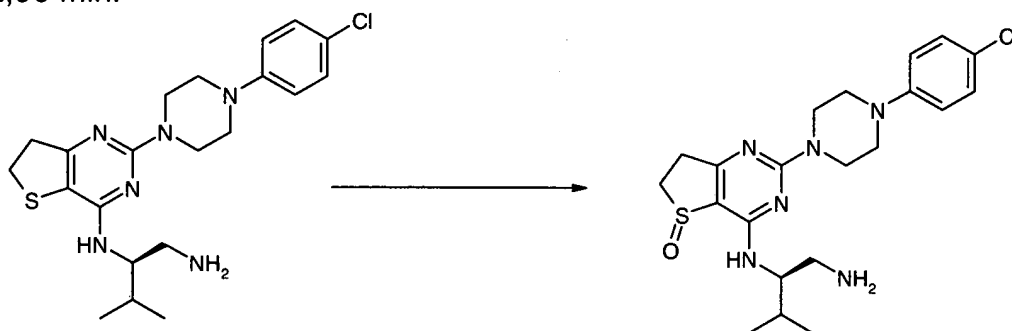
400 mg de (R)-2-(2-cloro-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-3-metil-butiramida, 750 mg de 1-(4-cloro-fenil)-piperazina e 1,2 ml de diisopropiletilamina são colocados em 9 ml de dioxano, em seguida aquecidos no microondas durante 1 hora e 45 minutos a 160°C. Em seguida água é adicionada. O precipitado formado é filtrado por sucção e seco. 550 mg do produto são obtidos como um pó. HPLC Analítica (método B): TR =

3,03 min.



1.2.3. Trifluoroacetato de (R)-*N*²-{2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il}-3-metil-butan-1,2-diamina:

400 mg de (R)-2-{2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino}-3-metil-butiramida são colocados em 15 ml de tetraidrofurano absoluto e ao mesmo tempo queresfriando com um banho gelado, 3,5 ml de uma solução de hidreto de alumínio de lítio em tetraidrofurano (a 1 M) são adicionados. A mistura reacional é refluxada durante 4 horas com agitação. Algumas gotas de NaOH a 1 N são adicionadas ao resíduo, ele é seco e filtrado através de Celite. A fase orgânica é evaporada até a secura. O produto é purificado por HPLC preparativa (método A). 90 mg do produto são obtidos como o trifluoroacetato. HPLC Analítica (método B): TR = 2,90 min.

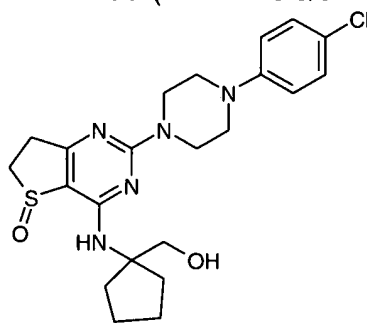


1.2.4. Trifluoroacetato de (R)-*N*²-{2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^λ₄-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il}-3-metil-butan-1,2-diamina (Esquema 1, etapa C):

86 mg de trifluoroacetato de (R)-*N*²-{2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il}-3-metil-butan-1,2-diamina são colocados em 1,2 ml de ácido acético glacial e resfriados a 10°C. 18 µl de peróxido de hidrogênio (35%) são adicionados gota a gota, em seguida a mistura

é agitada durante 2,5 horas à temperatura ambiente. Em seguida a mistura reacional é agitada em 30 ml de água gelada e tornada básica com solução de amônia resfriada. O produto bruto é extraído com diclorometano. Os diastereômeros são separados por HPLC semipreparativa (método A). 20 mg de diastereômero 1 (Exemplo 141) e 52 mg de diastereômero 2 são obtidos como o trifluoroacetato. HPLC Analítica (método B): diastereômero 1: TR = 2,75 min; diastereômero 2: TR: 2,87 min.

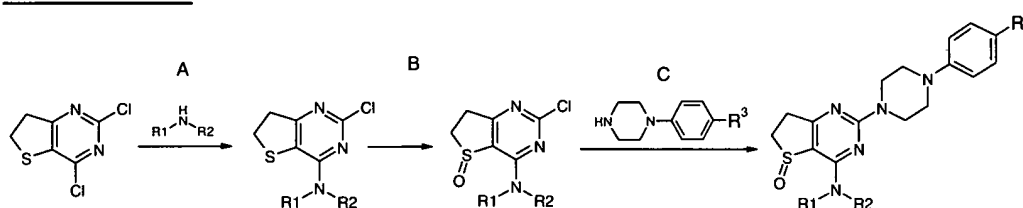
1.3. SÍNTESE DE (1-{2-[4-(4-CLORO-FENIL)-PIPERAZIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIIDRO-5H-5^{λ4}-TIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-CICLOPENTIL)-METANOL, EXEMPLOS 158 E 159 (VIDE ESQUEMA 1):



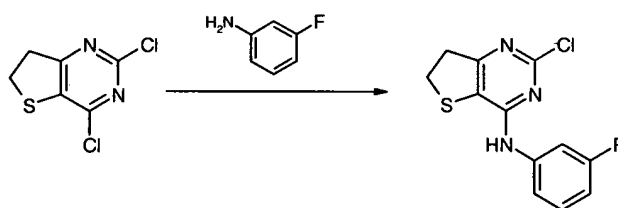
Iniciando de 2,4-dicloro-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidina e cicloleucinol, (1-{2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^{λ4}-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino}-ciclopentil)-metanol pode ser preparado como descrito no Exemplo 21 (vide esquema 1). HPLC-MS Analítica (método D): TR = 1,29 min.

Os dois enantiômeros podem ser separados por HPLC quiral (coluna: Diacel AS-H, 250 x 4,6 mm, 5 µm, eluente: (hexano + cicloexilamina (0,2%))/etanol (70/30), taxa de fluxo: 1 ml/min): enantiômero 1: TR = 4,00 min (Exemplo 159); enantiômero 2: TR = 5,35 min (Exemplo 158).

2. ESQUEMA 2

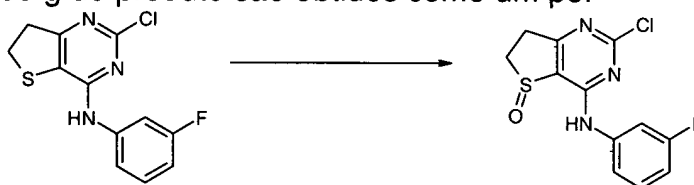


2.1. SÍNTESE DE 4-{4-[4-(3-FLÚOR-FENILAMINO)-5-OXO-6,7-DIIDRO-5H-5^{λ4}-TIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-2-IL]-PIPERAZIN-1-IL}-N,N-DIMETILBENZOLSULFONAMIDA, EXEMPLO 28 (VIDE ESQUEMA 2)



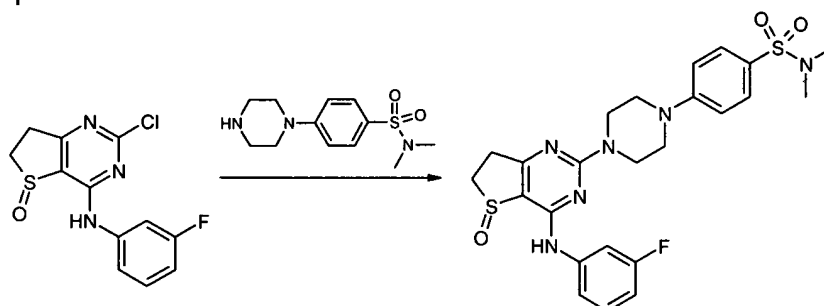
2.1.1. (2-cloro-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-(3-flúor-fenil)-amina (Esquema 2, etapa A):

4,00 g de 2,4-dicloro-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidina são colocados em 15 ml de dimetilformamida, em seguida primeiro 4,50 ml de diisopropilamina, em seguida 2,50 ml de 3-flúor-anilina são adicionados. A mistura reacional é agitada durante 7 horas a 120°C, e após resfriamento evaporada. O resíduo é extraído com diclorometano e água, a fase orgânica é lavada com solução de cloreto de sódio saturada, seca e evaporada até a secura. O resíduo é purificado por cromatografia (NP_MPLC, cartucho Biotage (4*15 cm)). 2,60 g do produto são obtidos como um pó.



2.1.2. 2-cloro-5-oxo-6,7-diidro-5H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il-(3-flúor-fenil)-amina (Esquema 2, etapa B):

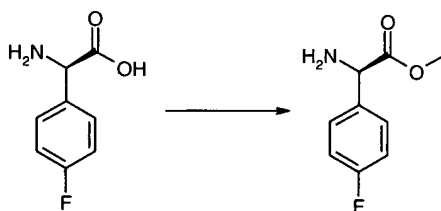
2,60 g de (2-cloro-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-(3-flúor-fenil)-amina são colocados em 40 ml de ácido acético glacial, 1,80 ml de peróxido de hidrogênio (35%) são adicionados gota a gota, em seguida a mistura é agitada durante 2 horas. Em seguida a mistura reacional é agitada em água gelada, tornada básica com solução de amônia. O precipitado formado é filtrado por sucção, lavado com água e seco. 2,40 g do produto são obtidos como um pó.



2.1.3. 4-{4-[4-(3-flúor-fenilamino)-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^λ4-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-piperazin-1-il}-N,N-dimetilbenzenossulfonamida (Esquema 2, etapa C):

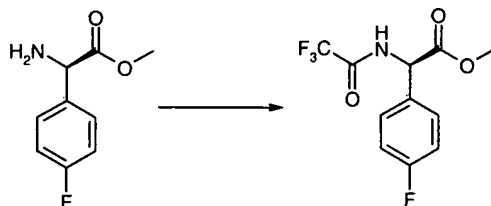
180 mg de 2-cloro-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^λ4-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-(3-flúor-fenil)-amina, 360 mg de N,N-dimetil-4-piperazin-1-il-benzenossulfonamida (WO 03/105853) e 230 µl de diisopropiletilamina são colocados em 2 ml de dioxano, em seguida aquecidos no microondas durante 0,75 hora a 160°C. Em seguida água é adicionada, o precipitado formado é filtrado por sucção, lavado e seco. O produto bruto é purificado por HPLC preparativa (método A). 109 mg do produto são obtidos como um pó. HPLC Analítica (método A): TR = 3,73 min.

2.2. SÍNTESE DE (R)-1-{2-[4-(4-CLORO-FENIL)-PIPERAZIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIIDRO-5H-5^λ4-TIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-1-(4-FLÚOR-FENIL)-2-METIL-PROPAN-2-OL, EXEMPLOS 160 E 161 (VIDE ESQUEMA 2)



2.2.1. (R)-amino-(4-flúor-fenil)-acetato de metila:

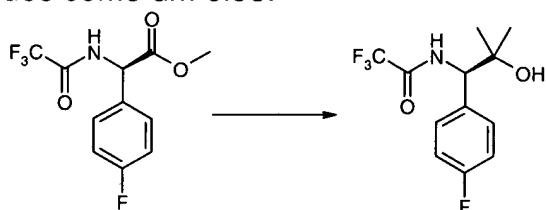
4 g de (R)-4-fluorofenilglicina são suspensos em 80 ml de metanol. Ao mesmo tempo que resfriando com o banho gelado, 3,28 ml de tionilcloreto são lentamente adicionados gota a gota, a fim de que a temperatura seja mantida entre 15°C e 20°C. A mistura reacional é agitada durante 12 horas à temperatura ambiente e em seguida evaporada até a secura. 5,1 g do produto são obtidos como o cloridrato.



2.2.2. (R)-(4-flúor-fenil)-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-acetato de metila:

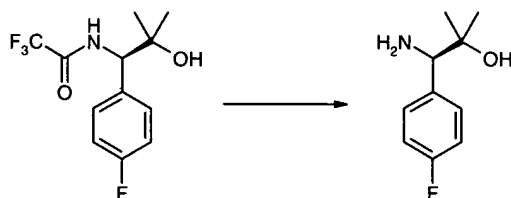
5,1 g de (R)-amino-(4-flúor-fenil)-acetato de metila são colocados em 36,5 ml de tetraidrofurano absoluto, em seguida 3,9 ml de trietilami-

na são adicionados. A mistura reacional é resfriada para -70°C . 3,9 ml de anidrido trifluoroacético são em seguida lentamente adicionados gota a gota, a fim de que a temperatura não exceda -60°C . A mistura reacional é agitada durante 12 horas à temperatura ambiente e em seguida misturada com água. Carbonato de hidrogênio de potássio é em seguida adicionado até mais nenhuma espuma poder ser observada. O produto é extraído com acetato de etila e em seguida a fase orgânica é seca e evaporada até a secura. 6,2 g do produto são obtidos como um óleo.



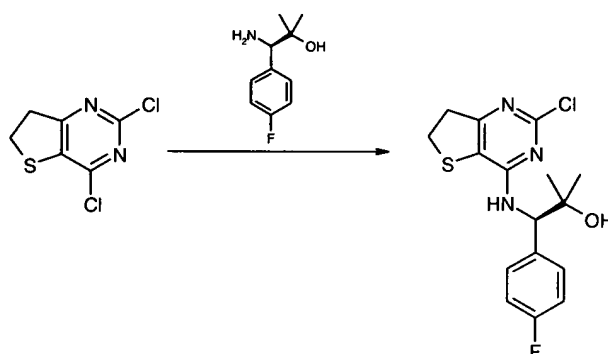
2.2.3. 2,2,2-trifluoro-*N*-[(*R*)-1-(4-flúor-fenil)-2-hidróxi-2-metil-propil]-acetamida:

6,2 g de (*R*)-1-(4-flúor-fenil)-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-acetato de metila são colocados em 195,1 ml de tetraidrofurano absoluto e a mistura reacional é resfriada para $+3^{\circ}\text{C}$. 37,2 ml de uma solução de metilmagnésioiodeto (a 3 M) são lentamente adicionados gota a gota, a fim de que a temperatura não se eleve acima de $+10^{\circ}\text{C}$. A mistura reacional é agitada durante 12 horas à temperatura ambiente e em seguida agitada em água gelada. Cloreto de amônio é adicionado, a fim de que o precipitado dissolva-se. O produto é extraído com acetato de etila e em seguida a fase orgânica é seca e evaporada até a secura. 5,6 g do produto são obtidos como um óleo.



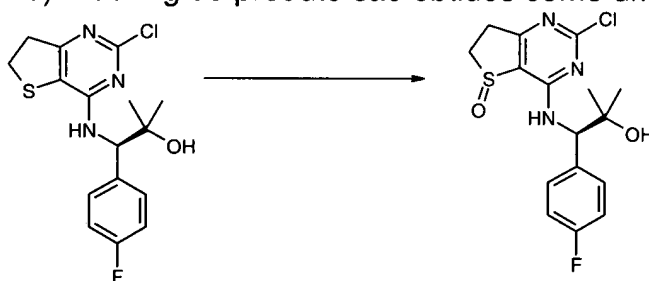
2.2.4. (*R*)-1-amino-1-(4-flúor-fenil)-2-metil-propan-2-ol:

5,6 g de 2,2,2-trifluoro-*N*-[(*R*)-1-(4-flúor-fenil)-2-hidróxi-2-metil-propil]-acetamida e 2,27 g de KOH são suspensos em 61,1 ml de metanol. A mistura reacional é agitada durante 20 horas a 60°C e em seguida combinada com água e diclorometano, a fase orgânica é seca e evaporada até a secura. 3,2 g do produto são obtidos como um óleo.



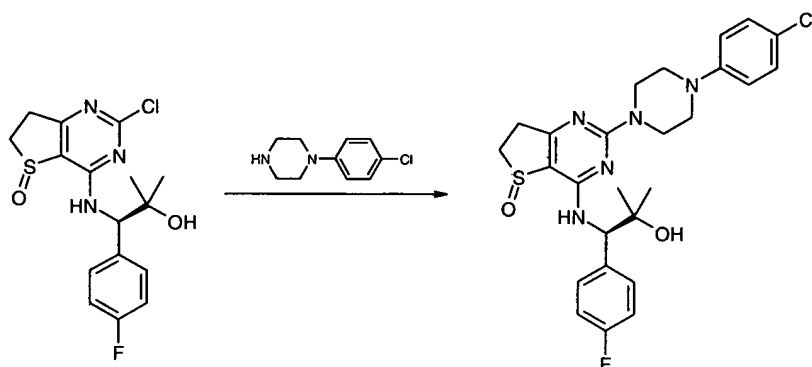
2.2.5. (R)-1-(2-cloro-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-1-(4-flúor-fenil)-2-metil-propan-2-ol (Esquema 2, etapa A):

533 mg de 2,4-dicloro-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidina, 850 mg de (R)-1-amino-1-(4-flúor-fenil)-2-metil-propan-2-ol e 1,3 ml de diisopropiletilamina são suspensos em 9,8 ml de dioxano. A mistura reacional é agitada durante 2 horas no microondas a 80°C e em seguida evaporada até a secura. O resíduo é misturado com água. O precipitado formado é filtrado por sucção e purificado por cromatografia (sílica-gel, éter de petróleo/acetato de etila 100/0 a 60/40). 260 mg do produto são obtidos como um sólido.



2.2.6. (R)-1-(2-cloro-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^λ₄-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-1-(4-flúor-fenil)-2-metil-propan-2-ol (Esquema 2, etapa B):

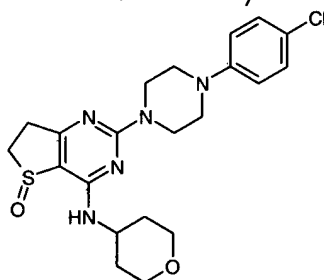
300 mg de (R)-1-(2-cloro-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-1-(4-flúor-fenil)-2-metil-propan-2-ol são colocados em 2,0 ml de ácido acético. A mistura reacional é resfriada a +10°C. 127 µl de peróxido de hidrogênio (35%) são adicionados gota a gota. A mistura reacional é agitada durante 1 hora a +10°C e em seguida agitada em água gelada. É em seguida tornada básica com uma solução de amônia. O precipitado formado é filtrado por sucção e purificado por cromatografia (sílica-gel, éter de petróleo/acetato de etila 50/50 a 0/100 em seguida acetato de etila/metanol 50/50). 70 mg do produto são obtidos como um óleo. HPLC-MS Analítica (método D): TR = 1,17 min.



2.2.7. (R)-1-{2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^{λ4}-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino}-1-(4-flúor-fenil)-2-metil-propan-2-ol (Esquema 2, etapa C):

50,0 mg de (R)-1-(2-cloro-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^{λ4}-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-1-(4-flúor-fenil)-2-metil-propan-2-ol, 76,4 mg de 1-(4-clorofenilpiperazina) e 99 µl de diisopropiletilamina são colocados em 850 µl de dioxano, em seguida aquecidos no microondas durante 0,3 hora a 120°C. Em seguida a mistura reacional é evaporada até a secura. Os diastereômeros são separados por HPLC semipreparativa (método B). 10,5 mg de diastereômero 1 (Exemplo 160) e 13,3 mg de diastereômero 2 (Exemplo 161) são obtidos como um sólido. HPLC-MS Analítica (método D): diastereômero 1: TR = 1,31 min; diastereômero 2: TR = 1,40 min.

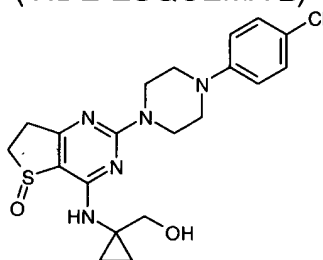
2.3. SÍNTESE DE {2-[4-(4-COLOR-FENIL)-PIPERAZIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIIDRO-5H-5^{λ4}-TIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-4-IL}-(TETRAIDRO-PIRAN-4-IL)-AMINA, EXEMPLO 181 (VIDE ESQUEMA 2)



Iniciando de 2,4-dicloro-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidina e 4-aminotetraidropirano, {2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^{λ4}-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il}-(tetraidro-piran-4-il)-amina pode ser preparado como descrito no Exemplo 28 (vide esquema 2). HPLC-MS Analítica (método D): TR = 1,23 min.

Os dois enantiômeros podem ser separados por HPLC quiral (coluna: Diacel AS-H, 250 x 4,6 mm, 5 µm, eluente: (hexano+cicloexilamina (0,2%))/etanol (80/20), taxa de fluxo: 1 ml/min): enantiômero 1: TR = 9,54 min; enantiômero 2: TR = 11,81 min (Exemplo 181).

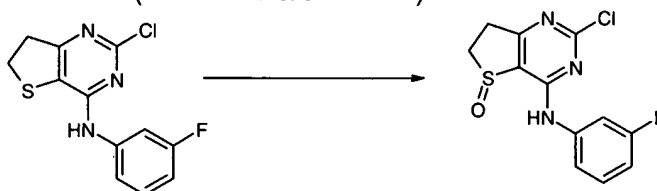
5 2.4. SÍNTESE DE (1-{2-[4-(4-CLORO-FENIL)-PIPERAZIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIIDRO-5H-5^{λ4}-TIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-CICLOPROPIL)-METANOL, EXEMPLO 189 (VIDE ESQUEMA 2)



10 Iniciando de 2,4-dicloro-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidina e 1-amino-ciclopropanometanol, (1-{2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^{λ4}-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino}-ciclopropil)-metanol pode ser preparado como descrito no Exemplo 28 (vide esquema 2). HPLC-MS Analítica (método D): TR = 1,20 min.

15 Os dois enantiômeros podem ser separados por HPLC quiral (coluna: Diacel IA, 250 x 4,6 mm, 5 µm, eluente: (hexano+cicloexilamina (0,2%))/etanol (80/20), taxa de fluxo: 1 ml/min): enantiômero 1: TR = 17,8 min; enantiômero 2: TR = 21,9 min (Exemplo 189).

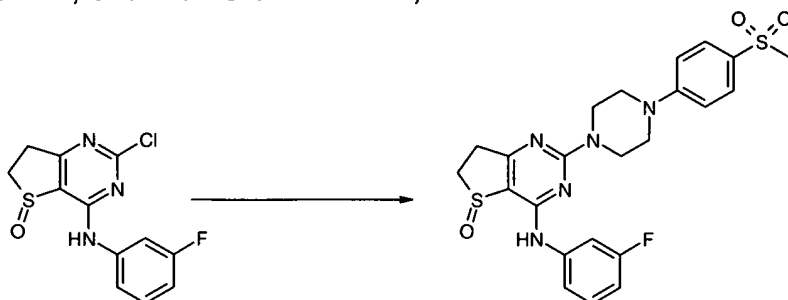
2.5. SÍNTESE DE (3-FLÚOR-FENIL)-{2-[4-(4-METANOSSULFONIL-FENIL)-PIPERAZIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIIDRO-5H-5^{λ4}-TIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-4-IL}-AMINA, EXEMPLO 202 (VIDE ESQUEMA 2)



20 2.5.1. 2-cloro-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^{λ4}-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-(3-flúor-fenil)-amina (conforme 2.1.2):

2-cloro-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^{λ4}-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-(3-flúor-fenil)-amina é preparado como descrito no Exemplo 28 (vide esquema 2, 2.1.2).

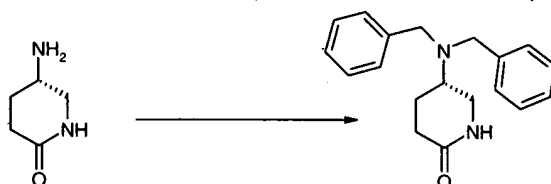
Os dois enantiômeros podem ser separados por HPLC quiral (coluna: Diacel AS-H, 250 x 4,6 mm, 5 µm, eluente: (hexano+ciclohexilamina (0,2%))/(etanol+metanol (1/1)) (80/20), taxa de fluxo: 1 ml/min): enantiômero 1: TR = 5,9 min; enantiômero 2: TR = 7,4 min.



5 2.5.2. (3-fluor-fenil)-{2-[4-(4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^{λ4}-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il}-amina:

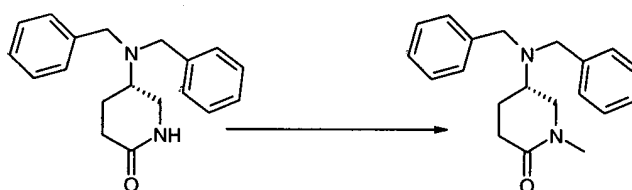
Iniciando de 2-cloro-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^{λ4}-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-(3-fluor-fenil)-amina, enantiômero 1, e 1-(4-(metil-sulfonil)fenil)piperazina, Exemplo 202 pode ser preparado como descrito no Exemplo 28 (vide esquema 2, etapa C, 2.1.3). HPLC-MS Analítica (método D): TR = 1,24 min.

10 2.6. SÍNTESE DE (S)-5-{2-[4-(4-CORO-FENIL)-PIPERAZIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIIDRO-5H-5^{λ4}-TIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-1-METIL-PIPERIDIN-2-ONA, EXEMPLO 203 (VIDE ESQUEMA 2)



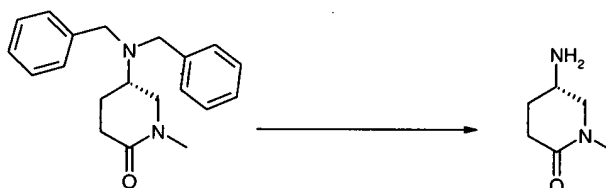
15 2.6.1. (S)-5-dibenzilamino-piperidin-2-ona:

600 mg de cloridrato de 4-(S)-amino-delta-valerolactam, 970 µl de benzilbrometo e 1,5 g de carbonato de hidrogênio de sódio são suspensos em 30 ml de etanol. A mistura reacional é em seguida agitada durante 8 horas a 80°C e em seguida evaporada até a secura. O resíduo é suspenso em água e o produto é extraído com diclorometano. O produto é em seguida purificado por cromatografia (sílica-gel, diclorometano/metanol 100/0 a 95/5). 500 mg do produto são obtidos como um óleo. HPLC-MS Analítica (método D): TR = 1,01 min.



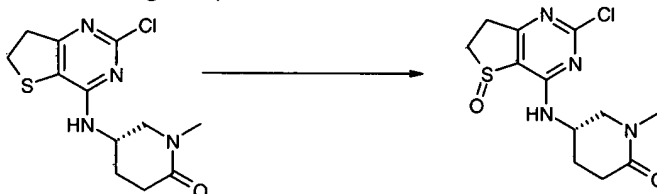
2.6.2. (S)-5-dibenzilamino-1-metil-piperidin-2-ona:

500 mg de (S)-5-dibenzilamino-piperidin-2-ona são suspensos em 15 ml de tetraidrofurano. Ao mesmo tempo que resfriando com o banho gelado, 175 mg de *terc*-butóxido de potássio são adicionados. A mistura reacional é em seguida agitada durante 30 minutos à temperatura ambiente. Ao mesmo tempo que resfriando com o banho gelado, 95 μ l de metiliodeto são adicionados. A mistura reacional é em seguida agitada durante 48 horas à temperatura ambiente e em seguida combinada com uma solução de NaCl saturada e acetato de etila. A fase orgânica é seca e evaporada até a secura. 450 mg do produto são obtidos como um óleo. HPLC-MS Analítica (método D): TR = 1,07 min.



2.6.3. (S)-5-amino-1-metil-piperidin-2-ona:

450 mg de (S)-5-dibenzilamino-1-metil-piperidin-2-ona são suspensos em 25 ml de metanol e hidrogenados com 150 mg de Pd/C a 10% sob uma pressão de 0,3 MPa (3 bar) e a uma temperatura de 60°C. Após 16 horas o catalisador é removido por filtração por sucção e o filtrado é evaporado até a secura. 190 mg do produto são obtidos como um óleo.



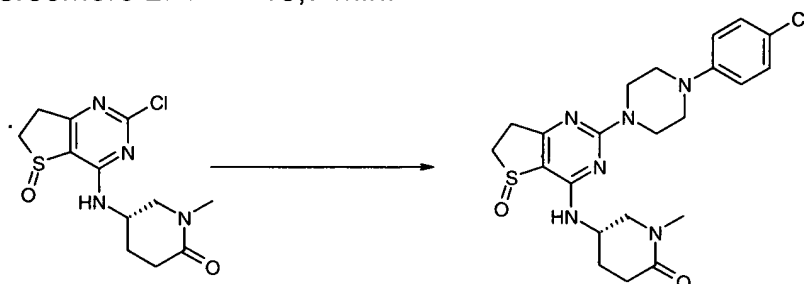
2.6.4. (S)-5-(2-cloro-5-oxo-6,7-diidro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-1-metil-piperidin-2-ona:

Iniciando de 2,4-dicloro-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidina e (S)-5-amino-1-metil-piperidin-2-ona, (S)-5-(2-cloro-5-oxo-6,7-diidro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-1-metil-piperidin-2-ona pode ser preparado

como descrito no Exemplo 28 (vide esquema 2, 2.1.2).

Os dois diastereômeros podem ser separados por HPLC quiral (coluna: Diacel AS-H, 250 x 4,6 mm, 5 µm, eluente: (hexano+cicloexilamina (0,2%))/etanol (70/30), taxa de fluxo: 1 ml/min): diastereômero 1: TR = 8,84

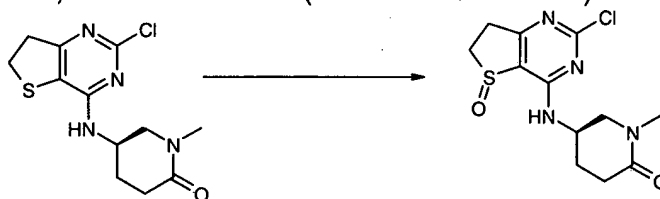
5 min; diastereômero 2: TR = 15,7 min.



2.6.5. (S)-5-{2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^{λ4}-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino}-1-metil-piperidin-2-ona:

Iniciando de (S)-5-(2-cloro-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^{λ4}-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-1-metil-piperidin-2-ona, diastereômero 1, (conforme 10 2.6.4), Exemplo 203 pode ser preparado como descrito no Exemplo 28 (vide esquema 2, etapa C, 2.1.3). HPLC-MS Analítica (método D): TR = 1,18 min.

2.7. SÍNTESE DE (R)-5-{2-[4-(4-CLORO-FENIL)-PIPERAZIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIIDRO-5H-5^{λ4}-TIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-1-METIL-PIPERIDIN-2-ONA, EXEMPLO 204 (VIDE ESQUEMA 2)

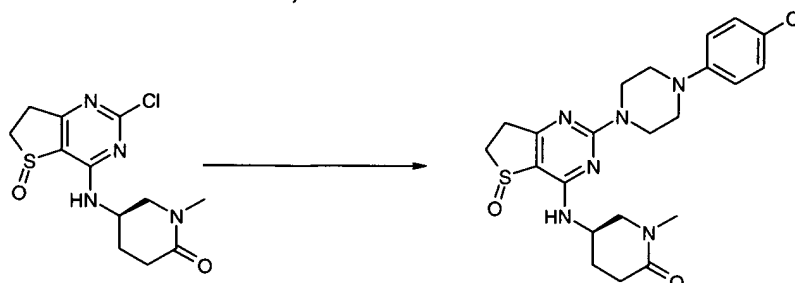


15 2.7.1. (R)-5-(2-cloro-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^{λ4}-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-1-metil-piperidin-2-ona:

Iniciando de 2,4-dicloro-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidina e (R)-5-amino-1-metil-piperidin-2-ona (preparado a partir do cloridrato de 4-(R)-amino-delta-valerolactam, como descrito no Exemplo 203 (conforme 2.6)) 20 (R)-5-(2-cloro-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^{λ4}-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-1-metil-piperidin-2-ona pode ser preparado como descrito no Exemplo 28 (vide esquema 2, 2.1.2).

Os dois diastereômeros podem ser separados por HPLC quiral

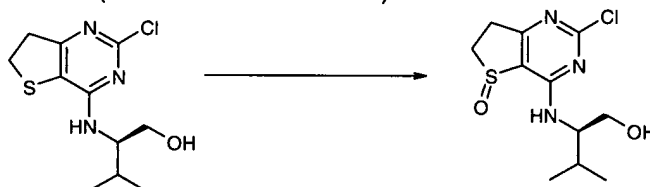
(coluna: Diacel AS-H, 250 x 4,6 mm, 5 μ m, eluente: (hexano+cicloexilamina (0,2%))/etanol (70/30), taxa de fluxo: 1 ml/min): diastereômero 1: TR = 9,4 min; diastereômero 2: TR = 21,8 min.



2.7.2. (R)-5-{2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino}-1-metil-piperidin-2-ona:

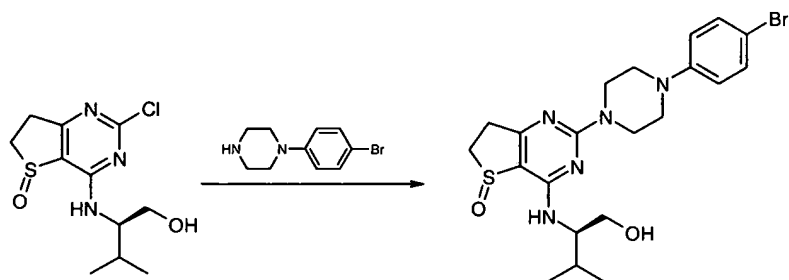
Iniciando de (R)-5-(2-cloro-5-oxo-6,7-diidro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-1-metil-piperidin-2-ona, diastereômero 1, Exemplo 204 pode ser preparado como descrito no Exemplo 28 (vide esquema 2, etapa C, 2.1.3). HPLC-MS Analítica (método D): TR = 1,19 min.

2.8. SÍNTESE DE (R)-2-{2-[4-(4-BROMO-FENIL)-PIPERAZIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIIDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-3-METIL-BUTAN-1-OL, EXEMPLO 208 (VIDE ESQUEMA 2)



2.8.1. (R)-2-(2-cloro-5-oxo-6,7-diidro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-3-metil-butan-1-ol (Esquema 2, etapa B):

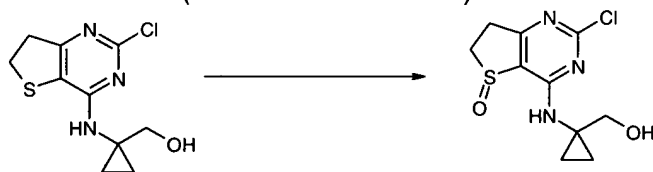
Iniciando de 2,4-dicloro-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidina e D-Valinol, os dois diastereômeros de (R)-2-(2-cloro-5-oxo-6,7-diidro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-3-metil-butan-1-ol podem ser preparados como descrito no Exemplo 28 (conforme 2.1.2). Os diastereômeros podem ser separados por HPLC preparativa (método A). HPLC-MS Analítica (método A): diastereômero 1: TR = 2,13 min; diastereômero 2: TR = 2,25 min.



2.8.2. (R)-2-{2-[4-(4-bromo-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^{λ4}-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino}-3-metil-butan-1-ol (Esquema 2, etapa C):

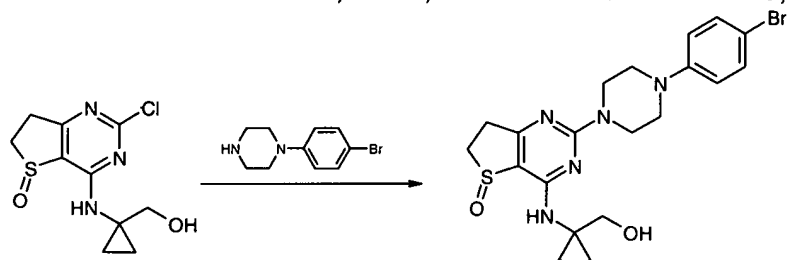
Iniciando de (R)-2-(2-cloro-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^{λ4}-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-3-metil-butan-1-ol, diastereômero 1, (conforme 2.8.1), Exemplo 208 pode ser preparado como descrito no Exemplo 28 (conforme 2.1.3). HPLC-MS Analítica (método D): TR = 1,21 min.

2.9. SÍNTESE DE (1-{2-[4-(4-BROMO-FENIL)-PIPERAZIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIIDRO-5H-5^{λ4}-TIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-CICLOPROPIL)-METANOL, EXEMPLO 211 (VIDE ESQUEMA 2)



2.9.1. [1-(2-cloro-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^{λ4}-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-ciclopropil]-metanol (Esquema 2, etapa B):

Iniciando de 2,4-dicloro-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidina e 1-amino-ciclopropanometanol, os dois enantiômeros de [1-(2-cloro-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^{λ4}-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-ciclopropil]-metanol podem ser preparados como descrito no Exemplo 28 (conforme 2.1.2). Os enantiômeros podem ser separados por HPLC quiral (coluna: Diacel IA, 250 x 4,6 mm, 5 μm, eluente: (hexano+cicloexilamina (0,2%))/etanol (80/20), taxa de fluxo: 1 ml/min): enantiômero 1: TR = 11,1 min; enantiômero 2: TR = 16,5 min.

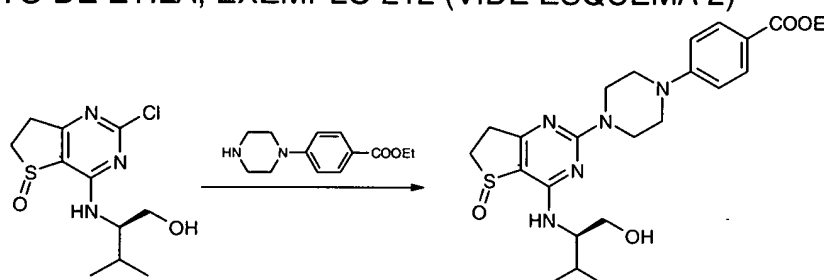


2.9.2. (1-{2-[4-(4-bromo-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^{λ4}-

tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino}-ciclopropil)-metanol (Esquema 2, etapa C):

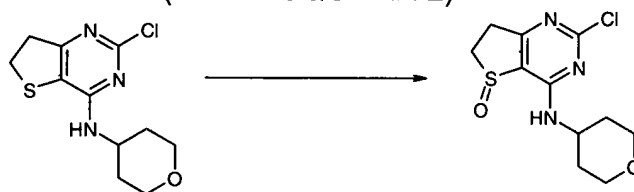
Iniciando de [1-(2-cloro-5-oxo-6,7-diidro-5*H*-5^{λ4}-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-ciclopropil]-metanol, enantiômero 1, (conforme 2.9.1), Exemplo 211 pode ser preparado como descrito no Exemplo 28 (conforme 5 2.1.3). HPLC-MS Analítica (método D): TR = 1,18 min.

2.10. SÍNTESE DE 4-{4-[4-((*R*)-1-HIDROXIMETIL-2-METIL-PROPILAMINO)-5-OXO-6,7-DIIDRO-5*H*-5^{λ4}-TIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-2-IL]-PIPERAZIN-1-IL}-BENZOATO DE ETILA, EXEMPLO 212 (VIDE ESQUEMA 2)



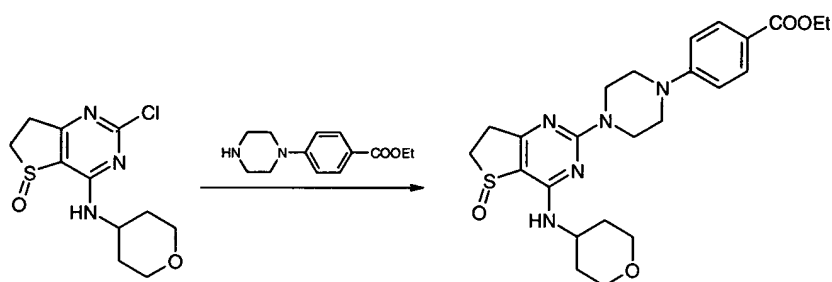
Iniciando de (*R*)-2-(2-cloro-5-oxo-6,7-diidro-5*H*-5^{λ4}-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-3-metil-butan-1-ol, diastereômero 1, (conforme Exemplo 208, 2.8.1), Exemplo 212 pode ser preparado como descrito no Exemplo 28 (conforme 2.1.3). HPLC-MS Analítica (método D): TR = 1,2 min.

2.11. SÍNTESE DE 4-{4-[5-OXO-4-(TETRAIDRO-PIRAN-4-ILAMINO)-6,7-DIIDRO-5*H*-5^{λ4}-TIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-2-IL]-PIPERAZIN-1-IL}-BENZOATO DE ETILA, EXEMPLO 214 (VIDE ESQUEMA 2)



2.11.1. (2-cloro-5-oxo-6,7-diidro-5*H*-5^{λ4}-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-(tetraidropiran-4-il)-amina (Esquema 2, etapa B):

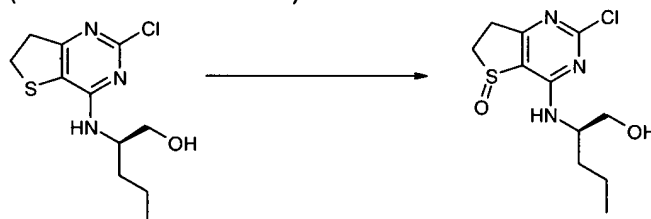
Iniciando de 2,4-dicloro-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidina e 4-aminotetraidropirano, os dois enantiômeros de (2-cloro-5-oxo-6,7-diidro-5*H*-5^{λ4}-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-(tetraidro-piran-4-il)-amina podem ser preparados como descrito no Exemplo 28 (conforme 2.1.2). Os enantiômeros podem ser separados por HPLC quiral (coluna: Diacel AS-H, 250 x 4,6 mm, 5 μm, eluente: (hexano+cicloexilamina (0,2%))/etanol (80/20), taxa de fluxo: 1 ml/min): enantiômero 1: TR = 7,51 min; enantiômero 2: TR = 12,3 min.



2.11.2. 4-{4-[5-oxo-4-(tetraidro-piran-4-ilamino)-6,7-diidro-5H-5^λ4-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-piperazin-1-il}-benzoato de etila (Esquema 2, etapa C):

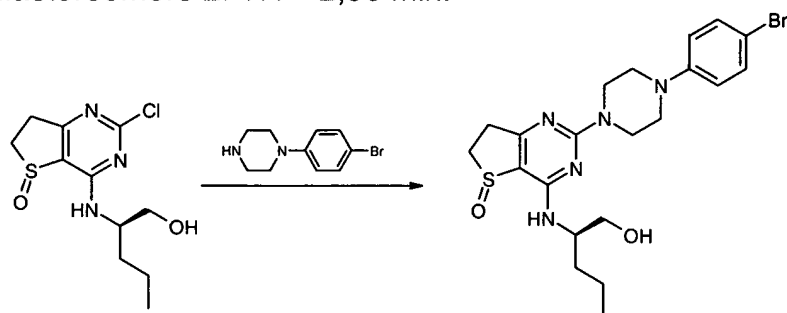
Iniciando de (2-cloro-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^λ4-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-(tetraidro-piran-4-il)-amina, enantiômero 1, (conforme 2.11.1), Exemplo 214 pode ser preparado como descrito no Exemplo 28 (conforme 2.1.3). HPLC-MS Analítica (método D): TR = 1,2 min.

2.12. SÍNTESE DE (R)-2-{2-[4-(4-BROMO-FENIL)-PIPERAZIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIIDRO-5H-5^λ4-TIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-PENTAN-1-OL, EXEMPLO 216 (VIDE ESQUEMA 2)



2.12.1. (R)-2-(2-cloro-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^λ4-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-pentan-1-ol (Esquema 2, etapa B):

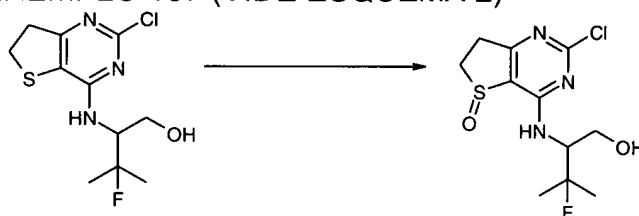
Iniciando de 2,4-dicloro-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidina e D-norvalinol, os dois diastereômeros de (R)-2-(2-cloro-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^λ4-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-pentan-1-ol são preparados como descrito no Exemplo 28 (conforme 2.1.2). Os diastereômeros são separados por HPLC preparativa (método B). HPLC Analítica (método B): diastereômero 1: TR = 2,43 min; diastereômero 2: TR = 2,56 min.



2.12.2. (R)-2-{2-[4-(4-bromo-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^{λ4}-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino}-pentan-1-ol (Esquema 2, etapa C):

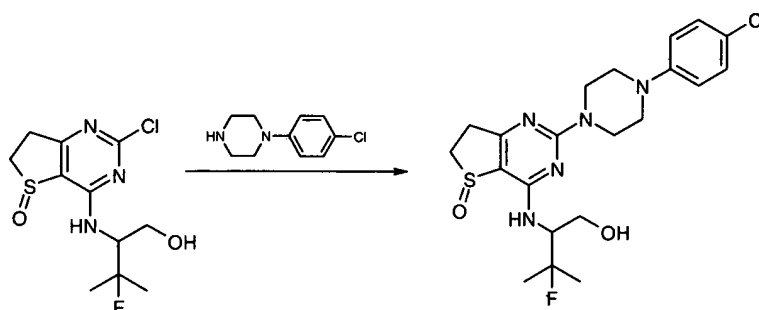
Iniciando de (R)-2-(2-cloro-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^{λ4}-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-pentan-1-ol, diastereômero 1, (conforme 2.12.1), Exemplo 216 pode ser preparado como descrito no Exemplo 28 (conforme 2.1.3). HPLC-MS Analítica (método D): TR = 1,23 min.

2.13. SÍNTESE DE 2-{2-[4-(4-CLORO-FENIL)-PIPERAZIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIIDRO-5H-5^{λ4}-TIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-3-FLÚOR-3-METIL-BUTAN-1-OL, EXEMPLO 187 (VIDE ESQUEMA 2)



2.13.1. 2-(2-cloro-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^{λ4}-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-3-flúor-3-metil-butan-1-ol (Esquema 2, etapa B):

Iniciando de 2,4-dicloro-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidina e 3-flúor-DL-valinol (*J. Org. Chem.* 2000, 5037), uma mistura de estereoisômeros de 2-(2-cloro-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^{λ4}-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-3-flúor-3-metil-butan-1-ol é preparado como descrito no Exemplo 28 (conforme 2.1.2). Os diastereômeros são separados por HPLC semipreparativa (método A). HPLC-MS Analítica (método D): diastereômero 1: TR = 0,92 min; diastereômero 2: TR = 0,99 min. Os dois diastereômeros são obtidos como racematos.

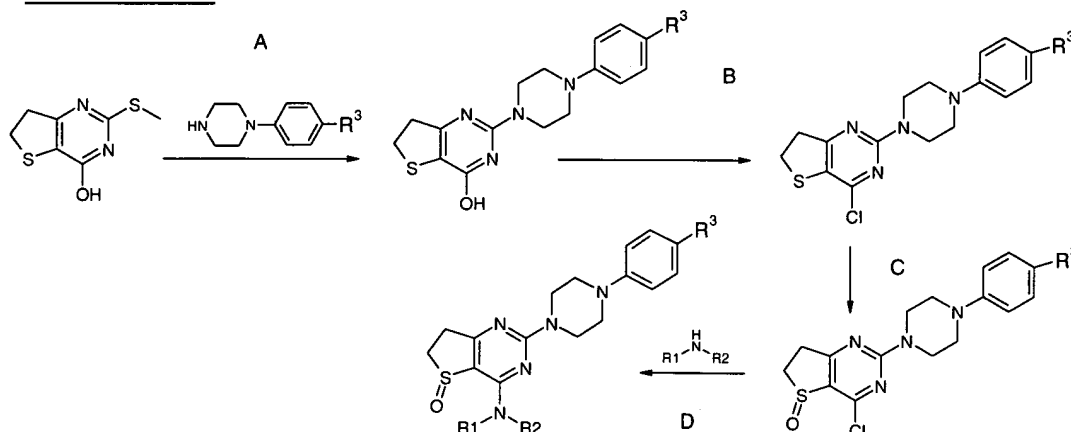


2.13.2. 2-{2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^{λ4}-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino}-3-flúor-3-metil-butan-1-ol (Esquema 2, etapa C):

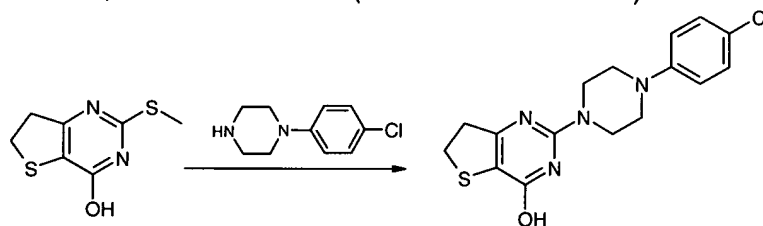
Iniciando de 2-(2-cloro-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^{λ4}-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-3-flúor-3-metil-butan-1-ol, diastereômero 2, (conforme

2.13.1), Exemplo 187 é preparado como descrito no Exemplo 28 (conforme 2.1.3). O produto é obtido como um racemato. HPLC-MS Analítica (método D): TR = 1,26 min.

3. ESQUEMA 3

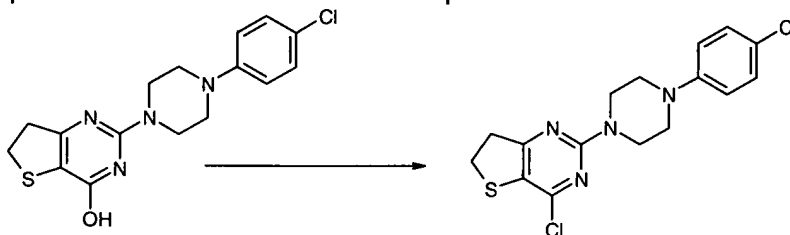


- 5 3.1. SÍNTESE DE (3R,5S)-1-[2-[4-(4-CLORO-FENIL)-PIPERAZIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIIDRO-5H-5^λ4-TIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-4-IL]-5-HIDROXIMETIL-PIRROLIDIN-3-OL, EXEMPLO 124 (VIDE ESQUEMA 3)



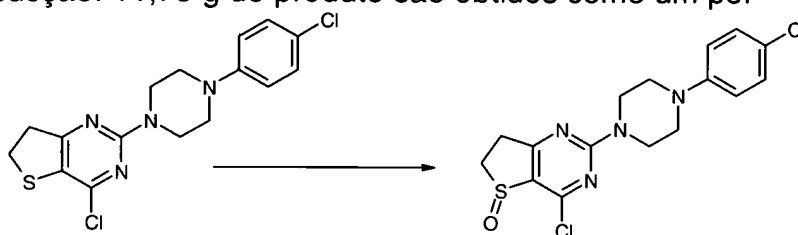
3.1.1. 2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ol (Esquema 3, etapa A):

- 10 20,45 g de 1-(4-cloro-fenil)-piperazina são colocados em 5,95 ml de (104 mmols) ácido acético glacial e aquecidos a 180°C. 8,01 g de 2-metilsulfanil-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ol são adicionados, a mistura reacional não agitada é aquecida durante 2,5 horas para 180°C. Após resfriamento, água é adicionada, o precipitado é filtrado por sucção e seco no ar.
- 15 A substância é tratada com etanol sob ultrassom, filtrada por sucção e seca. 12,95 g do produto são obtidos como um pó.



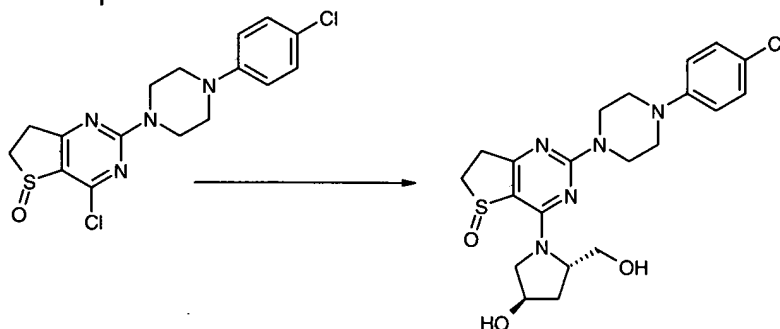
3.1.2. 4-cloro-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidina (Esquema 3, etapa B):

12,95 g de 2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ol e 50,89 ml de (546 mmols) oxicloreto de fósforo são aquecidos durante 4 horas a 120°C. Em seguida a mistura reacional é evaporada, o resíduo é misturado com água. O precipitado formado é filtrado por sucção, lavado com água e seco. O produto bruto é agitado com metanol e filtrado por sucção. 11,78 g do produto são obtidos como um pó.



3.1.3. 5-óxido de 4-cloro-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidina (Esquema 3, etapa C):

14,69 g de 4-cloro-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidina são colocados em 140 ml de ácido acético glacial e resfriados a 10°C. 3,79 ml de peróxido de hidrogênio (35%) são adicionados gota a gota, em seguida a mistura é agitada durante 2 horas. Um adicional de 1 eq. de peróxido de hidrogênio é adicionado, a mistura é agitada durante 8 horas à temperatura ambiente. Em seguida a mistura reacional é agitada em água gelada, tornada básica com solução de amônia. O precipitado formado é filtrado por sucção, lavado com água e seco. 11,90 g do produto são obtidos como um pó.

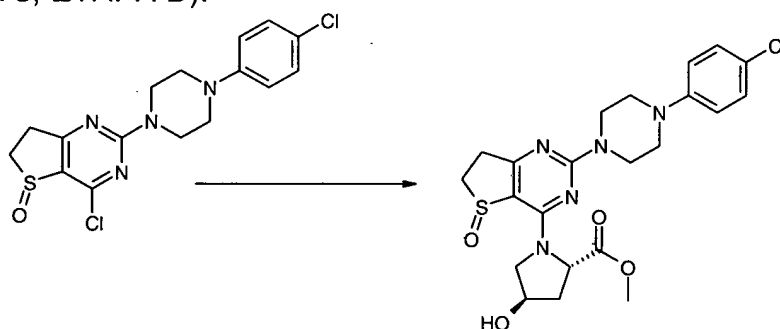


3.1.4. (3R,5S)-1-[2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^λ4-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]-5-hidroxi-metil-pirrolidin-3-ol (Esquema 3, etapa D):

220 mg de (0,57 mmol) 5-óxido de 4-cloro-2-[4-(4-cloro-fenil)-

piperazin-1-il]-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidina, 159,23 mg de (0,69 mmol) trifluoroacetato de (3R,5S)-5-hidroximetil-pirrolidin-3-ol (preparado de Boc-trans-4-hidróxi-L-prolinol comercial) e 197,52 μ l (1,15 mmol) de diisopropiletilamina são colocados em 4 ml de dioxano, e aquecidos a 120°C no microondas durante 0,3 hora. Em seguida a mistura reacional é combinada com água e diclorometano e extraída. A fase orgânica é separada utilizando-se um cartucho de separação de fase e evaporada até a secura. 200,3 mg do produto (75%) são obtidos como uma mistura racêmica. HPLC-MS Analítica (método A): TR = 2,26 min.

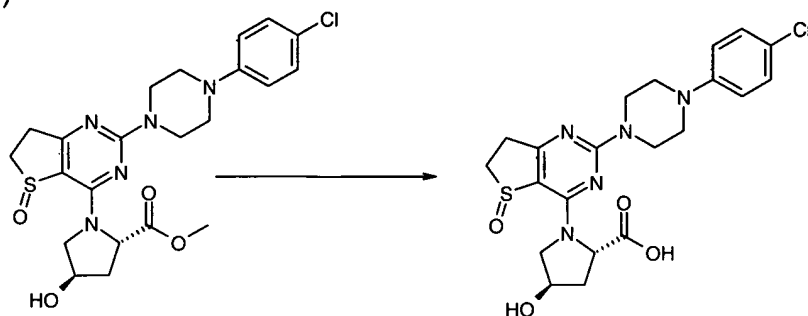
- 10 3.2. SÍNTESE DE (2S,4R)-1-{2-[4-(4-CLORO-FENIL)-PIPERAZIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIIDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-4-IL}-4-HIDRÓXI-PIRROLIDINA-2-CARBOXILATO DE METILA, EXEMPLOS 125 E 126 (VIDE ESQUEMA 3, ETAPA D):



- 15 500 mg de 5-óxido de 4-cloro-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidina (conforme Exemplo 124), 284,19 mg de (2S,4R)-4-hidróxi-pirrolidina-2-carboxilato de metila e 691,65 μ l de diisopropiletilamina são colocados em 8 ml de dioxano, aquecidos a 120°C no microondas durante 0,3 hora. Em seguida a mistura reacional é combinada com água e diclorometano e extraída. A fase orgânica é separada utilizando-se um cartucho de separação de fase e evaporada até a secura. Os diastereômeros são separados por HPLC preparativa (método B). 200 mg de diastereômero 1 (Exemplo 125) e 160 mg de diastereômero 2 (Exemplo 126) são obtidos como pós. HPLC-MS Analítica (método A): diastereômero 1, TR = 2,51 min, diastereômero 2, TR = 2,57 min.

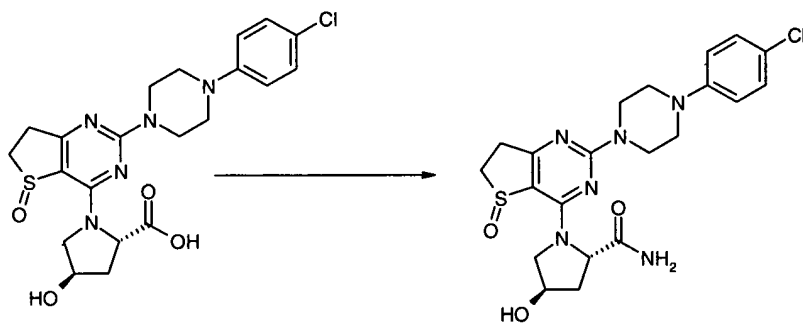
- 25 3.3. SÍNTESE DE AMIDA DE ÁCIDO (2S,4R)-1-{2-[4-(4-CLORO-FENIL)-PIPERAZIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIIDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-4-IL}-

4-HIDRÓXI-PIRROLIDINA-2-CARBOXÍLICO, EXEMPLO 128 (VIDE ESQUEMA 3)



3.3.1. Ácido (2S,4R)-1-{2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^λ4-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il}-4-hidróxi-pirrolidina-2-carboxílico:

- 5 1,12 g de (2S,4R)-1-{2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^λ4-tieno [3,2-d]pirimidin-4-il}-4-hidróxi-pirrolidina-2-carboxilato de metila como uma mistura de diastereômeros (conforme Exemplo 125) e 11,38 ml de solução de hidróxido de sódio a 1 molar são colocados em 10 ml de metanol, em seguida refluxada durante 4 horas com agitação. A suspensão resultante é evaporada, o resíduo é resfriado e acidificado com ácido clorídrico a 2 molar e a suspensão é evaporada novamente. O produto é purificado por HPLC preparativa (método A). 1,12 g do produto é obtido como um pó.

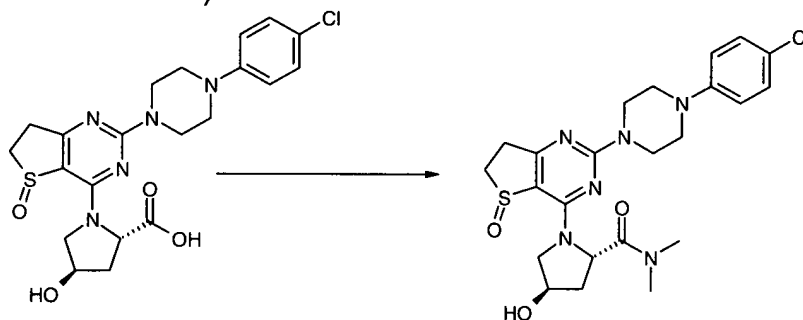


- 15 3.3.2. Amida de ácido (2S,4R)-1-{2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^λ4-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il}-4-hidróxi-pirrolidina-2-carboxílico:

- 80 mg de ácido (2S,4R)-1-{2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^λ4-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il}-4-hidróxi-pirrolidina-2-carboxílico são colocados em 2,00 ml de N,N-dimetilformamida e combinados com 86,77 mg de diisopropiltilamina e 76,20 mg de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio-hexafluoro-fosfato (HATU). A mistura é agitada durante 0,25 hora à temperatura ambiente, em seguida
- 20

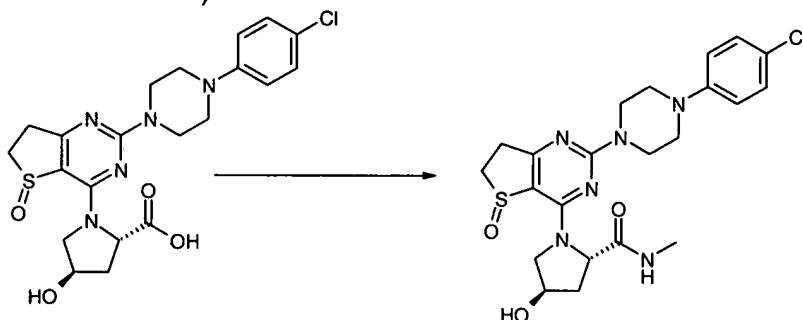
334 µl de solução de amônia (0,5 M em dioxano) são adicionados. A mistura reacional é agitada durante 3 horas à temperatura ambiente, em seguida acidificada e água é adicionada. Os diastereômeros são separados por H-PLC preparativa (método B). 11,7 mg de diastereômero 1 e 15,3 mg de diastereômero 2 (Exemplo 128) são obtidos como pós. HPLC-MS Analítica (método A): diastereômero 1, TR = 1,49 min, diastereômero 2, TR = 1,49 min.

3.4. SÍNTESE DE DIMETILAMIDA DE ÁCIDO (2S,4R)-1-{2-[4-(4-CLORO-FENIL)-PIPERAZIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIIDRO-5H-5^λ4-TIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-4-IL}-4-HIDRÓXI-PIRROLIDINA-2-CARBOXÍLICO, EXEMPLO 129 (VIDE ESQUEMA 3)



13,9 mg de diastereômero 1 e 23,9 mg de diastereômero 2 (Exemplo 129) são obtidos como pós de 80 mg de ácido (2S,4R)-1-{2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^λ4-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il}-4-hidrôxi-pirrolidina-2-carboxílico e 83,7 µl de dimetilamina, como descrito no Exemplo 128. HPLC-MS Analítica (método A): diastereômero 1, TR = 4,61 min, diastereômero 2, TR = 4,61 min.

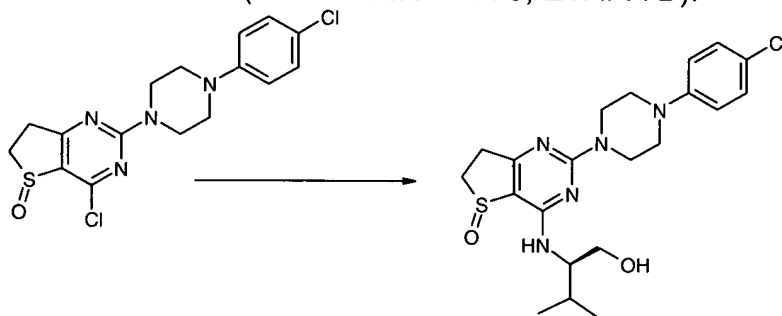
3.5. SÍNTESE DE METILAMIDA DE ÁCIDO (2S,4R)-1-{2-[4-(4-CLORO-FENIL)-PIPERAZIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIIDRO-5H-5^λ4-TIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-4-IL}-4-HIDRÓXI-PIRROLIDINA-2-CARBOXÍLICO, EXEMPLO 130 (VIDE ESQUEMA 3)



19,8 mg do produto são obtidos como um pó de 70 mg de

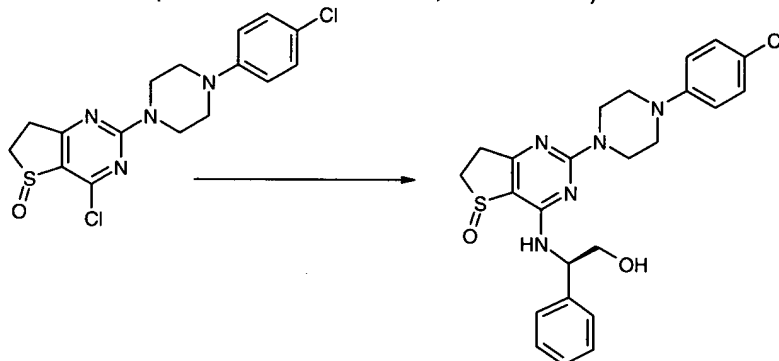
(2S,4R)-1-{2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-d]pirimidin-4-il}-4-hidr3xi-pirrolidin-2- e 73,0 μ l solu33o de metilamina (2,0 M em THF) como descrito no Exemplo 128. HPLC-MS Anal3tica, (m3todo A): TR = 1,57 min.

- 5 3.6. S3NTESE DE (R)-2-{2-[4-(4-CLORO-FENIL)-PIPERAZIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIIDRO-5H-5 λ^4 -TIENO_[3,2-D]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-3-METIL-BUTAN-1-OL, EXEMPLOS 54 E 57 (VIDE ESQUEMA 3, ETAPA D):



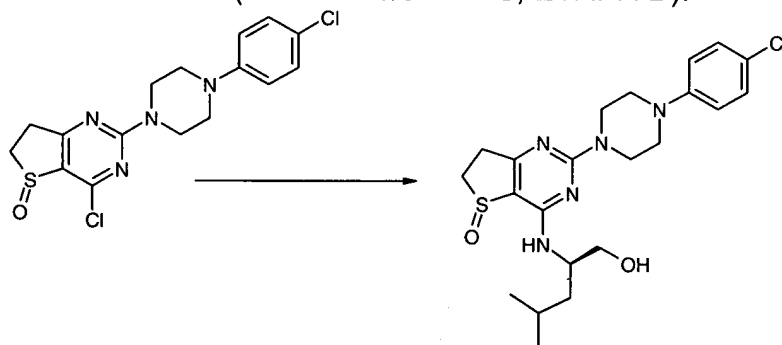
- 220 mg de 5-33ido de 4-cloro-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidina (conforme Exemplo 124), 118,43 mg de (R)-(-)-2-amino-3-metil-butan-1-ol e 197,52 μ l de diisopropiletilamina s3o colocados em 4 ml de dioxano, e a mistura 3 aquecida a 120 $^{\circ}$ C no microondas durante 0,3 hora. Em seguida a mistura reacional 3 misturada com 3gua, o precipitado formado 3 filtrado por suc333o, lavado e seco. Os diastere3meros s3o separados por HPLC preparativa (m3todo B). 25,5 mg de diastere3mero 1 (Exemplo 54) e 40,5 mg de diastere3mero 2 (Exemplo 57) s3o obtidos como um p3o. HPLC Anal3tica (m3todo A): diastere3mero 1: TR = 3,61 min; diastere3mero 2, TR = 3,71 min.

- 3.7. S3NTESE DE (R)-2-{2-[4-(4-CLORO-FENIL)-PIPERAZIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIIDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-2-FENIL-ETANOL, EXEMPLOS 49 E 56 (VIDE ESQUEMA 3, ETAPA D):



220 mg de 5-óxido de 4-cloro-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidina (conforme Exemplo 124), 157,48 mg de (R)-(-)-2-fenilglicinol e 197,52 µl de diisopropiletilamina são colocados em 4 ml de dioxano, aquecidos a 120°C no microondas durante 0,3 hora. Em seguida a mistura reacional é misturada com água, o precipitado formado é filtrado por sucção, lavado e seco. Os diastereômeros são separados por HPLC preparativa (método B). 52,8 mg de diastereômero 1 (Exemplo 49) e 42,0 mg de diastereômero 2 (Exemplo 56) são obtidos como um pó. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): diastereômero 1: 7,41 – 7,35 (m, 2H), 7,35 – 7,28 (m, 2H), 7,28 – 7,19 (m, 3H), 6,99 – 6,92 (m, 2H); diastereômero 2: 7,42 – 7,35 (m, 2H), 7,33 – 7,15 (m, 5H), 6,99 – 6,92 (m, 2H).

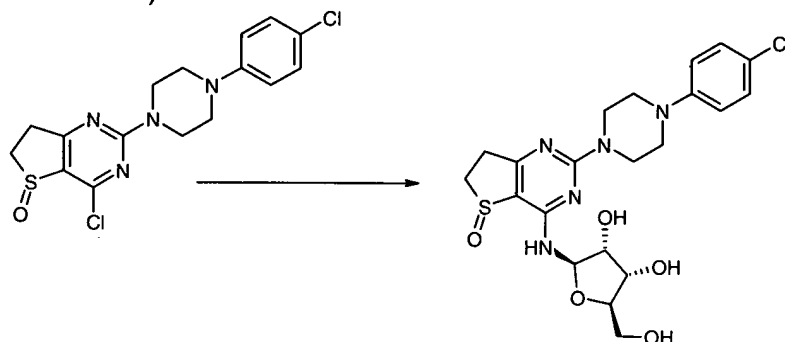
3.8. SÍNTESE DE (R)-2-{2-[4-(4-CLORO-FENIL)-PIPERAZIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIIDRO-5H-5^λ4-TIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-4-METIL-PENTAN-1-OL EXEMPLOS 53 E 69 (VIDE ESQUEMA 3, ETAPA D):



220 mg de 5-óxido de 4-cloro-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidina (conforme Exemplo 124), 134,53 mg de D-leucinol e 197,52 µl de diisopropiletilamina são colocados em 4 ml de dioxano, aquecidos a 120°C no microondas durante 0,3 hora. Em seguida a mistura reacional é misturada com água, o precipitado formado é filtrado por sucção, lavado e seco. Os diastereômeros são separados por HPLC preparativa (método B). 43,9 mg de diastereômero 1 (Exemplo 53) e 46,9 mg de diastereômero 2 (Exemplo 69) são obtidos como um óleo. HPLC-MS Analítica (método B): diastereômero 1, TR = 1,86 min, diastereômero 2, TR = 1,90 min.

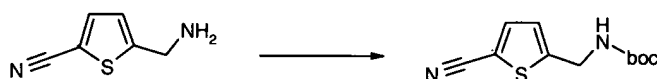
3.9. SÍNTESE DE (2R,3R,4S,5R)-2-{2-[4-(4-CLORO-FENIL)-PIPERAZIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIIDRO-5H-5^λ4-TIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-5-HIDROXIMETIL-TETRAIDRO-FURAN-3,4-DIOL, EXEMPLO 127 (VIDE ES-

QUEMA 3, ETAPA D):



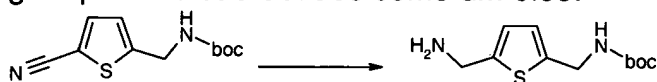
220 mg de 5-óxido de 4-cloro-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidina (conforme Exemplo 124), 414,9 mg de p-toluenossulfonato de 2,3-O-isopropilideno-beta-D-ribofuranossilamina e 395,0 µl de diisopropiletilamina são colocados em 4 ml de dioxano, aquecidos a 120°C no microondas durante 0,3 hora e durante um adicional de 0,6 horas a 130°C. Em seguida a mistura reacional é combinada com água e acetato de etila e extraída. A fase orgânica é seca e evaporada até a secura. O produto é purificado por HPLC preparativa (método B). 7 mg do produto são obtidos como um óleo. HPLC-MS (método A): TR = 2,26 min.

3.10. SÍNTESE DE [5-({2-[4-(4-CLORO-FENIL)-PIPERAZIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIIDRO-5H-5^λ4-TIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-METIL)-TIOFEN-2-ILMETIL]-CARBAMIDATO DE *TERC*-BUTILA, EXEMPLO 101 (VIDE ESQUEMA 3)



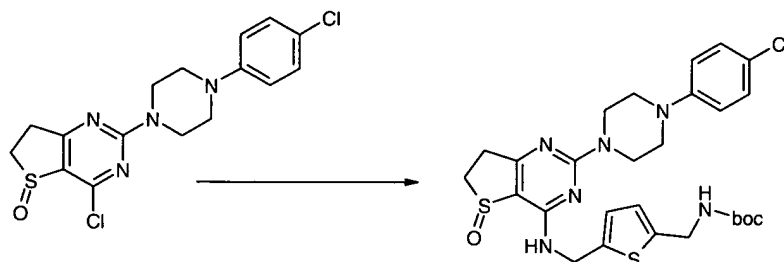
3.10.1. Cloridrato de 5-*N*-Boc-aminometil-2-cianotiofeno:

17,5 g de cloridrato de 5-aminometil-2-cianotiofeno (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002, 743) e 21,8 g de Boc-anidrido são adicionados em forma de batelada a 250 ml de clorofórmio. 50 ml de água resfriada são lentamente vertidos na suspensão. 8 g de NaOH (50%) e 25 ml de água são lentamente adicionados gota a gota à temperatura ambiente. A suspensão é em seguida agitada durante a noite. Em seguida a mistura reacional é extraída com clorofórmio. 42,10 g do produto são obtidos como um óleo.



3.10.2. Cloridrato de 5-*N*-Boc-aminometil-2-aminometiltiofeno:

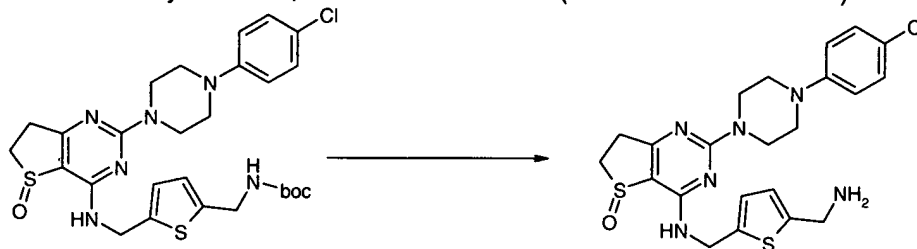
23,8 g de 5-N-Boc-aminometil-2-cianotiofeno são colocados em 1 l de etanol e 50 ml de amônia metanólica e hidrogenados com 40 g de níquel Raney sob uma pressão de 4 MPa (40 bar). O catalisador é filtrado por sucção, o filtrado evaporado. O resíduo é apreendido em *terc*-butilmetiléter e ao mesmo tempo que resfriando com gelo, cuidadosamente precipitado como o cloridrato com isopropanol/HCl. 32,8 g do produto são obtidos como um pó.



3.10.3. [5-({2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^λ4-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino}-metil)-tiofen-2-ilmetil]-carbamidato de *terc*-butila (Esquema 3, etapa D):

200 mg de 5-óxido de 4-cloro-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidina (conforme Exemplo 124), 436,6 mg de cloridrato de 5-N-Boc-aminometil-2-aminometiltiofeno e 269,4 μl de diisopropiletilamina são colocados em 4 ml de dioxano, aquecidos a 120°C no microondas durante 0,3 hora. Em seguida a mistura reacional é misturada com água. A substância precipitada é filtrada por sucção e lavada com água. O produto é purificado por HPLC semipreparativa (método A). 130 mg do produto são obtidos como um pó. HPLC-MS Analítica, (método B): TR = 2,06 min.

3.11. SÍNTESE DE (5-AMINOMETIL-TIOFEN-2-ILMETIL)-{2-[4-(4-CLORO-FENIL)-PIPERAZIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIIDRO-5H-5^λ4-TIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-4-IL}-AMINA, EXEMPLOS 122 (VIDE ESQUEMA 3)

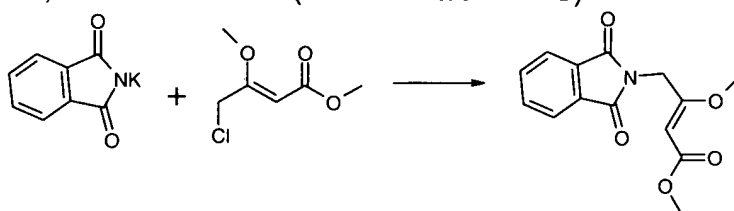


100 mg de [5-({2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^λ4-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino}-metil)-tiofen-2-ilmetil]-carbamidato de

terc-butila (conforme Exemplo 101) são suspensos em 1 ml de diclorometano, 315 µl de ácido trifluoroacético são adicionados e a mistura é agitada durante 2 dias à temperatura ambiente. Em seguida a mistura reacional é evaporada até a secura. 134 mg do produto são obtidos como um óleo. H-

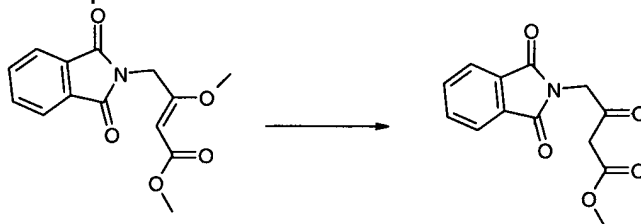
5 PLC-MS Analítica (método A): TR = 2,34 min.

3.12. SÍNTESE DE 5-({2-[4-(4-CORO-FENIL)-PIPERAZIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIIDRO-5H-5^λ4-TIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-METIL)-2-METIL-2H-PIRAZOL-3-OL, EXEMPLO 110 (VIDE ESQUEMA 3)



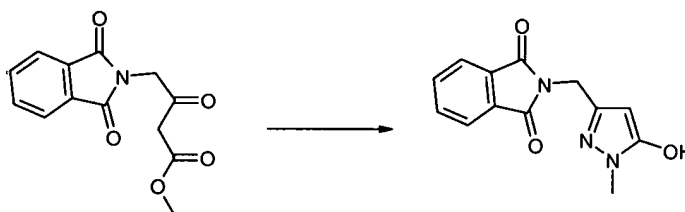
10 3.12.1. (Z)-4-(1,3-dioxo-1,3-diidro-isoindol-2-il)-3-metóxi-but-2-enoato de metila:

15 18,5 ftalimida de potássio são suspensos em 50 ml de DMF, a mistura é aquecida 60°C e 16,5 g de 4-cloro-3-metóxi-but-2-enoato de metila em 50 ml de DMF são adicionados. Após 2 dias a mistura reacional é vertida em 500 ml de água. O precipitado formado é filtrado por sucção e lavado com água. O resíduo é dissolvido em acetato de etila, seco e a solução é evaporada até a secura. O resíduo é triturado com éter. 21,77 g do produto são obtidos como um pó.



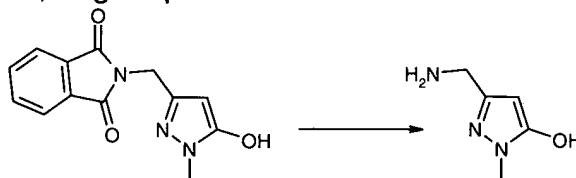
3.12.2. 4-(1,3-dioxo-1,3-diidro-isoindol-2-il)-3-oxo-butirato de metila:

20 7,4 g de ácido sulfúrico concentrado são suspensos em 100 ml de cloreto de metileno e 21,0 g de (Z)-4-(1,3-dioxo-1,3-diidro-isoindol-2-il)-3-metóxi-2-eno-butirato de metila são adicionados. A suspensão é agitada à temperatura ambiente. Após 12 horas a mistura reacional é adicionada a 1 l de éter e agitada durante 30 min. O precipitado formado é filtrado e lavado com éter. 16,69 g do produto são obtidos como um pó.



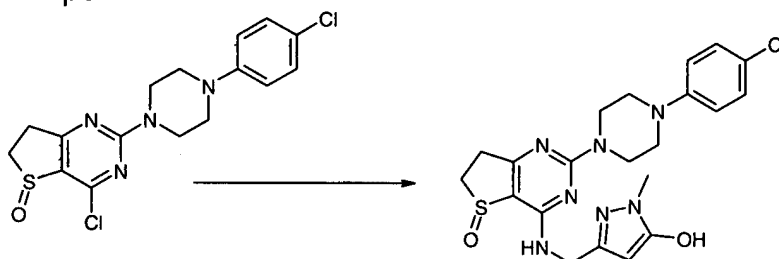
3.12.3. 2-(5-hidróxi-1-metil-1*H*-pirazol-3-ilmetil)-isoindol-1,3-diona:

10,0 g de 4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-3-oxo-butirato de metila são dissolvidos a 60°C em 200 ml de etanol e 1,94 g de metilidrazina é adicionado. A mistura reacional é resfriada e agitada também à temperatura ambiente. Após 5 horas a substância precipitada é filtrada por sucção e lavada com etanol. 7,91 g do produto são obtidos como um pó.



3.12.4. 5-aminometil-2-metil-2*H*-pirazol-3-ol:

7,88 g de 2-(5-hidróxi-1-metil-1*H*-pirazol-3-ilmetil)-isoindol-1,3-diona são suspensos em 150 ml de ácido clorídrico (a 6 M) e agitado em temperatura de refluxo. Após 4 horas a mistura reacional é resfriada e deixada descansar durante a noite a 0°C. A substância precipitada é filtrada. O filtrado é evaporado e cristalizado em éter/metanol. 4,9 g do produto são obtidos como um pó.

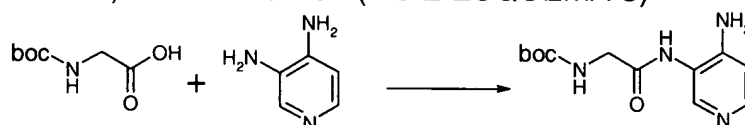


3.12.5. 5-({2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5*H*-5^λ4-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino}-metil)-2-metil-2*H*-pirazol-3-ol (Esquema 3, etapa D):

200 mg de 5-óxido de 4-cloro-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidina (conforme Exemplo 124), 313,3 mg de 5-aminometil-2-metil-2*H*-pirazol-3-ol e 359,25 µl de diisopropiletilamina são colocados em 4 ml de dioxano, aquecidos a 130°C no microondas durante 0,3 hora e durante um adicional de 0,3 hora a 130°C. Em seguida a mistura

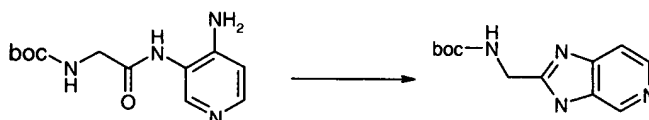
reacional é misturada com água. A substância precipitada é filtrada por sucção e lavada com água. O produto é purificado por HPLC semipreparativa (método A). 130 mg do produto são obtidos como um pó. HPLC-MS Analítica (método B): TR = 1,61 min.

5 3.13. SÍNTESE DE {2-[4-(4-CLORO-FENIL)-PIPERAZIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIIDRO-5H-5^λ4-TIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-4-IL}-(3H-IMIDAZO[4,5-C]PIRIDIN-2-ILMETIL)-AMINA, EXEMPLO 104 (VIDE ESQUEMA 3)



3.13.1 [(4-amino-piridin-3-ilcarbamoil)-metil]-carbamidato de *terc-butila*:

16,05 g de N-Boc-glicina e 16,34 g de carbonildiimidazol são dissolvidos em 100 ml de DMF sob nitrogênio e a mistura é agitada durante 15 minutos à temperatura ambiente. 10,0 g de 3,4-diaminopiridina e 22,16 ml de N-metilmorfolina são adicionados. Após 2 dias a mistura reacional é evaporada e o resíduo é combinado com água e diclorometano e extraído. A fase de água é evaporada. O produto bruto é purificado por cromatografia (sílica-gel, CH₂Cl₂/EtOH 95/5 a 60/40). 23,46 g do produto (70%) são obtidos como um óleo.



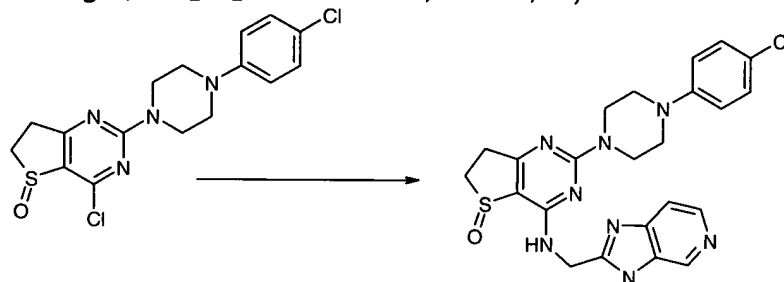
3.13.2 (3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilmetil)-carbamidato de *terc-butila*:

23,0 g de [(4-amino-piridin-3-ilcarbamoil)-metil]-carbamidato *terc-butila* são suspensos em 80 ml de DMF e 3,45 ml de ácido acético glacial são adicionados. Sob argônio a mistura reacional é refluxada com agitação. Após 4 horas a suspensão é resfriada ligeiramente e 3 ml de ácido acético são adicionados. A mistura reacional é refluxada com agitação. Após 12 horas a mistura reacional é evaporada. O produto bruto é purificado por cromatografia (sílica-gel, CH₂Cl₂/EtOH 100/0 a 70/30). 14,15 g do produto são obtidos.



3.13.3 C-(3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-metilamina:

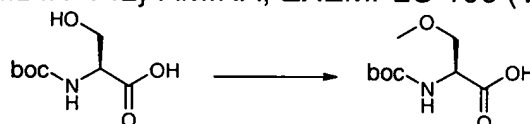
14,15 g de (3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ilmetil)-carbamidato de *tert*-butila são suspensos em 100 ml de HCl etanólico e agitados à temperatura ambiente. A mistura reacional é evaporada. 12,8 g do produto são obtidos. TLC (sílica-gel, CH₂Cl₂/EtOH 80/20, R_f = 0,07).



- 5 3.13.4. {2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5*H*-5^{λ4}-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il}-(3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ilmetil)-amina (Esquema 3, etapa D):

200 mg de 5-óxido de 4-cloro-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidina (conforme Exemplo 124), 346,22 mg de C-
 10 (3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il)-metilamina e 359,24 µl de diisopropiletilamina são colocados em 4 ml de dioxano, aquecidos a 120°C no microondas durante 0,3 hora e aquecidos durante mais 0,3 horas a 120°C. Em seguida a mistura reacional é misturada com água. A substância precipitada é filtrada por sucção e lavada com água. O produto é purificado por HPLC semipreparativa (método A). 50 mg do produto são obtidos como um pó. HPLC-MS Analítica (método B): TR = 1,55 min.

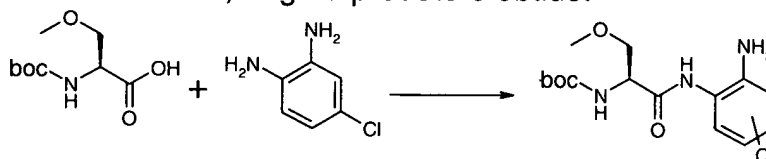
15 3.14. SÍNTESE DE [(*R*)-1-(6-CLORO-1*H*-BENZIMIDAZOL-2-IL)-2-METÓXI-ETIL]-{2-[4-(4-CLORO-FENIL)-PIPERAZIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIIDRO-5*H*-5^{λ4}-TIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-4-IL}-AMINA, EXEMPLO 106 (VIDE ESQUEMA 3)



- 20 3.14.1. ácido (*S*)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metóxi-propiónico:

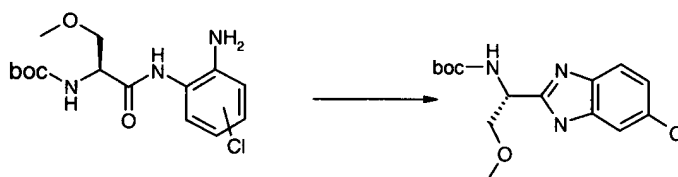
Sob nitrogênio uma mistura de 74 ml de THF absoluto e 6 ml de metanol absoluto é resfriada -70°C e 2 g de hidreto de sódio (55-65% de dispersão) são adicionados. A suspensão é agitada durante 0,4 hora à temperatura ambiente. Sob nitrogênio, 2,05 g de *N*-Boc-*L*-serina são suspensos
 25 em 100 ml de THF absoluto e 40 ml da solução de etóxido de sódio prepara-

da são adicionados. A suspensão é agitada durante 1 hora à temperatura ambiente e 1 ml de metiliodeto é adicionado. Após 1 hora o restante da solução de etóxido de sódio e mais 2 ml de metiliodeto são adicionados. Após 18 horas a mistura reacional é evaporada até a secura. O resíduo é lavado com água e éter e extraído. A fase de água é acidificada e extraída com acetato de etila e diclorometano. 0,52 g do produto é obtido.



3.14.2. [(S)-1-(2-amino-4/5-cloro-fenilcarbamoil)-2-metóxi-etil]-carbamidato de *terc-butila*:

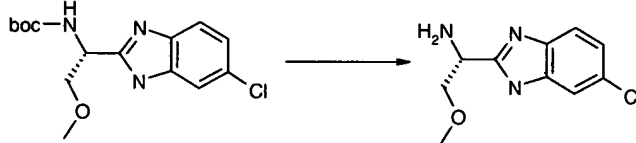
Sob nitrogênio 6,65 g de ácido (S)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metóxi-propiónico e 4,33 g de 4-cloro-1,2-fenilendiamina são suspensos em 100 ml de THF absoluto e resfriados 5°C. 6,26 g de dicicloexilcarbodiimida em 50 ml de THF absoluto são lentamente adicionados gota a gota. A mistura reacional é agitada durante 0,5 hora a 5°C e em seguida à temperatura ambiente. Após 18 horas a dicicloexiluréia precipitada é filtrada e o filtrado é evaporado até a secura. O produto bruto é purificado por cromatografia (sílica-gel, éter de petróleo em seguida éter de petróleo/acetato de etila (90/10), (80/20), (50/50) e (30/70)). 1,85 g do produto é obtido como uma mistura de isômeros.



3.14.2. [(R)-1-(6-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-2-metóxi-etil]-carbamidato de *terc-butila*:

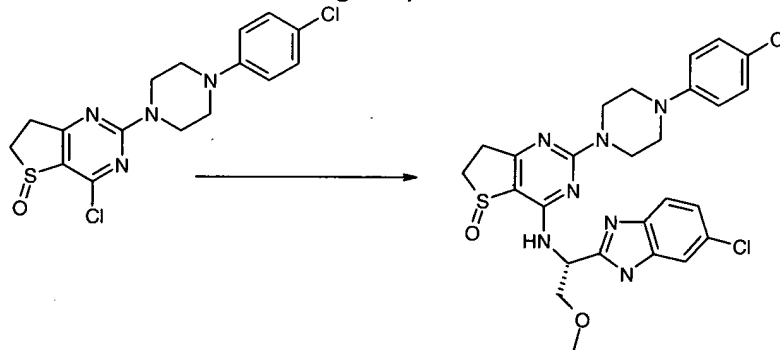
5,0 g de [(S)-1-(2-amino-4/5-cloro-fenilcarbamoil)-2-metóxi-etil]-carbamidato de *terc-butila* como uma mistura de isômeros são suspensos em 60 ml de ácido acético glacial e agitados a 55°C. Após 4 horas o ácido acético glacial é destilado para restar ¼ do volume. A suspensão é resfriada e tornada básica (pH 8) com amônia (a 2N). O produto precipitado é filtrado, lavado com água e agitado com 40 ml de etanol/acetato de etila/éter/éter de

petróleo (1/1/1/1). 3,95 g do produto são obtidos como um pó.



3.14.3. (R)-1-(6-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-2-metóxi-etilamina:

1,4 g de [(R)-1-(6-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-2-metóxi-etil]-
 5 carbamidato de *terc-butila* é suspenso em 10 ml de diclorometano e ao
 mesmo tempo que resfriando com um banho gelado, combinado com 3,5 ml
 de ácido trifluoroacético. A mistura reacional é agitada à temperatura ambi-
 ente e após 2 horas é combinada com 50 ml de diclorometano e 200 ml de
 água e extraída. A fase de água é extraído com 50 ml de éter, tornada básici-
 ca (pH 9,5) com amônia (conc.) e extraída com 150 ml de acetato de etila. O
 10 resíduo é triturado em éter. 450 mg do produto são obtidos como um pó.



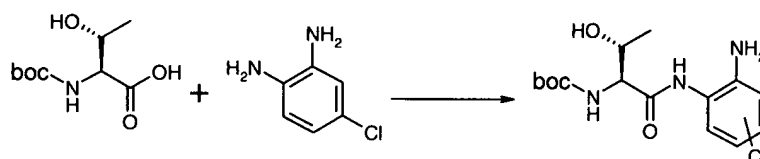
3.14.4. [(R)-1-(6-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-2-metóxi-etil]-{2-[4-(4-cloro- fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^λ4-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il}-amina (Esquema 3, etapa D):

200 mg de 5-óxido de 4-cloro-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-
 15 6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidina (conforme Exemplo 124), 235 mg de (R)-1-
 (6-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-2-metóxi-etilamina e 179,62 µl de diisopropile-
 tilamina são colocados em 4 ml de dioxano, e a mistura é aquecida a 120°C
 no microondas durante 0,3 hora. Em seguida a mistura reacional é combina-
 da com água e diclorometano e extraída. O produto é purificado por HPLC
 20 semipreparativa (método A). 113 mg do produto são obtidos como um pó.
 HPLC-MS Analítica, (método B): TR = 1,88 min.

3.15. SÍNTESE DE (1R,2R)-1-(6-CLORO-1H-BENZIMIDAZOL-2-IL)-1-{2-[4-(4- CLORO-FENIL)-PIPERAZIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIIDRO-5H-5^λ4-TIENO[3,2-

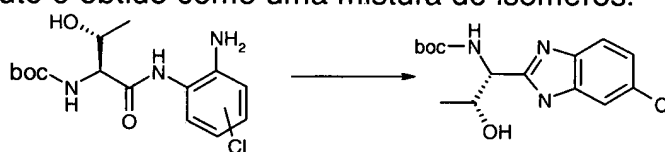
D]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-PROPAN-2-OL, EXEMPLO 107 (VIDE ESQUEMA

3)



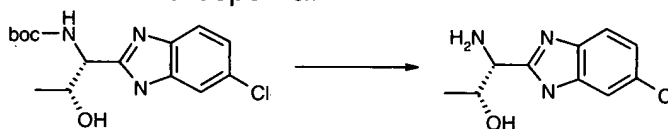
3.15.1. [(1S,2R)-1-(2-amino-4/5-cloro-fenilcarbamoil)-2-hidr3xi-propil]-carbami-
midato de *terc-butila*:

- 5 3,48 g de (L)-treonina e 2,15 g de 4-cloro-1,2-fenilenodiamina
s3o suspensos em 50 ml de THF, 6,27 ml de trietilamina e 5,14 g de tetraflu-
oroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilur3nio (TBTU) s3o a-
dicionados. A mistura reacional 3 agitada durante a noite 3 temperatura
ambiente e evaporada at3 a secura. O res3duo 3 dissolvido em 150 ml de aceta-
10 to de etila e lavado com 2x50 ml de 3cido c3trico (5%) e 2x50 ml de NaOH (a
2M). O produto bruto 3 recristalizado de *terc*-butilmetil3ter/3ter de petr3leo.
1,93 g do produto 3 obtido como uma mistura de is3meros.



3.15.2. [(1R,2R)-1-(6-cloro-1*H*-benzimidazol-2-il)-2-hidr3xi-propil]-carbami-
dato de *terc-butila*:

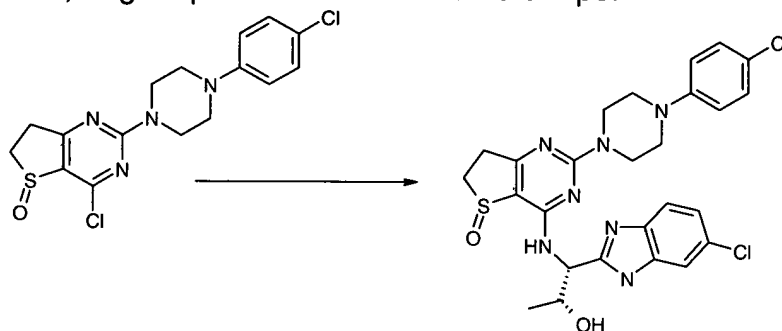
- 15 1,80 g de [(1S,2R)-1-(2-amino-4/5-cloro-fenilcarbamoil)-2-hidr3xi-
propil]-carbamidato de *terc-butila* como uma mistura de is3meros 3 suspenso
em 15 ml de 3cido ac3tico glacial e agitado a 60°C. Ap3s 1 hora a mistura
reacional 3 adicionada a uma solu33o de NaOH (10 g de NaOH em 100 ml
de 3gua). O produto bruto 3 extra3do com acetato de etila e purificado por
20 cromatografia (s3lica-gel, acetato de etila/3ter de petr3leo (50/50)). 1,7 g do
produto 3 obtido como uma espuma.



3.15.3. (1R,2R)-1-amino-1-(6-cloro-1*H*-benzimidazol-2-il)-propan-2-ol:

1,65 g de [(1R,2R)-1-(6-cloro-1*H*-benzimidazol-2-il)-2-hidr3xi-
propil]-carbamidato de *terc-butila* 3 suspenso em 5 ml de diclorometano e

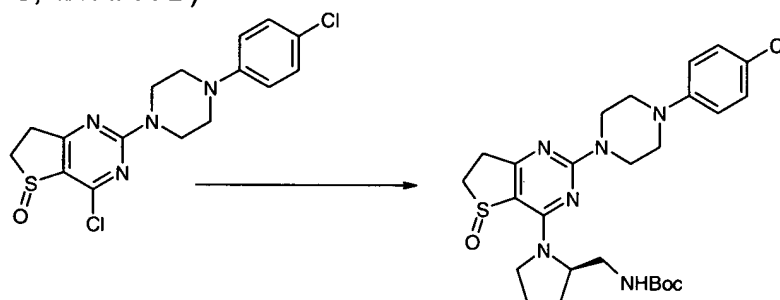
combinado com 5,0 ml de ácido trifluoroacético. A mistura reacional é agitada à temperatura ambiente e após 3 horas misturada com água. A fase aquosa é tornada básica com NaOH e o produto é extraído com *tert*-butilmetiléter. 1,04 g do produto é obtido como um pó.



- 5 3.15.4. (1R,2R)-1-(6-cloro-1*H*-benzimidazol-2-il)-1-{2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5*H*-5^{λ4}-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino}-propan-2-ol (Esquema 3, etapa D):

200 mg de 5-óxido de 4-cloro-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-diidro-tieno[3,2-*d*]pirimidina (conforme Exemplo 124), 353,41 mg de (R)-1-(6-cloro-1*H*-benzimidazol-2-il)-2-metóxi-etilamina e 179,62 μl de diisopropil-etilamina são colocados em 4 ml de dioxano, aquecidos a 120°C no micro-ondas durante 2 x 0,3 hora. Em seguida a mistura reacional é combinada com água e diclorometano e extraída. O produto é purificado por HPLC semipreparativa (método A). 150 mg do produto são obtidos como um pó. H-PLC-MS Analítica (método B): TR = 1,90 min.

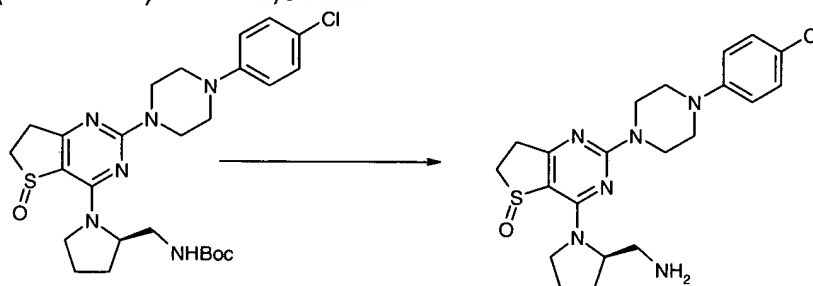
3.16. SÍNTESE DE TRIFLUOROACETATO DE C-((R)-1-{2-[4-(4-CLORO-FENIL)-PIPERAZIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIIDRO-5*H*-5^{λ4}-TIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-4-IL)-PIRROLIDIN-2-IL)-METILAMINA, EXEMPLO 224 (VIDE ESQUEMA 3, ETAPA D)



- 20 3.16.1. ((R)-1-{2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5*H*-5^{λ4}-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-pirrolidin-2-ilmetil)-carbamidato de *tert*-butila, E-

xemplo 219 (Esquema 3, etapa D):

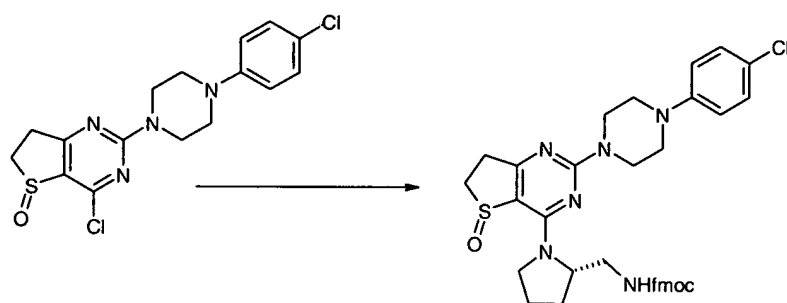
- 200 mg de 5-óxido de 4-cloro-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidina (conforme Exemplo 124), 314 mg de (R)-2-N-BOC-aminometilpirrolidina e 179,6 µl de diisopropiletilamina são colocados em 4 ml de DMF e aquecidos a 120°C no microondas durante 0,3 hora. Em seguida a mistura reacional é acidificada com ácido trifluoroacético e misturada com água. O produto é separado por HPLC semipreparativa (método A). 68 mg de produto (Exemplo 219) são obtidos como um pó. HPLC-MS Analítica (método B): TR = 2,0 min.



- 10 3.16.2. Trifluoroacetato de C-((R)-1-{2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^λ4-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il}-pirrolidin-2-il)-metilamina:

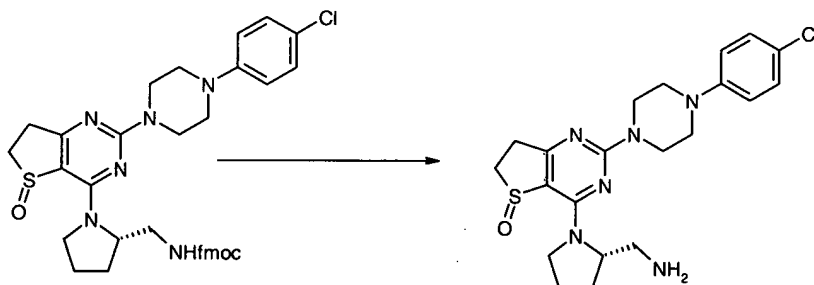
- 38 mg de ((R)-1-{2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^λ4-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il}-pirrolidin-2-il)-metilamina de *tert-butila* são suspensos em 1 ml de diclorometano e 86 µl de ácido trifluoroacético são adicionados. A mistura reacional é agitada à temperatura ambiente e após 12 horas evaporada até a *secura*. Os diastereômeros são separados por HPLC semipreparativa (método A). 7,6 mg de diastereômero 1 (Exemplo 224) e 8,3 mg de diastereômero 2 são obtidos como o trifluoroacetato. HPLC-MS Analítica (método B): diastereômero 1: TR = 1,56 min; diastereômero 2: TR = 1,61 min.

3.17. SÍNTESE DE C-((S)-1-{2-[4-(4-CLORO-FENIL)-PIPERAZIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIIDRO-5H-5^λ4-TIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-4-IL}-PIRROLIDIN-2-IL)-METILAMINA, EXEMPLOS 225 E 226 (VIDE ESQUEMA 3, ETAPA D)



3.17.1. ((S)-1-{2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^{λ4}-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il}-pirrolidin-2-ilmetil)-carboxilato de 9H-fluoren-9-ilmetila (Esquema 3, etapa D):

3,0 g de 5-óxido de 4-cloro-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidina (conforme Exemplo 124), 2,8 g de (S)-2-N-FMOC-aminometilpirrolidina e 2,7 ml de diisopropiletilamina são colocados em 24 ml de DMF. A mistura reacional é dividida em 3 e aquecida a 120°C no microondas durante 0,3 hora. Em seguida a mistura reacional é diluída com diclorometano e filtrada. O filtrado é evaporado até a secura. 6,6 g de produto são obtidos como um óleo.

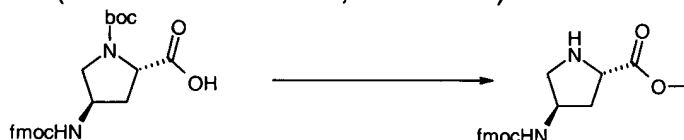


3.17.2. Trifluoroacetato de C-((S)-1-{2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^{λ4}-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il}-pirrolidin-2-il)-metilamina (vide esquema 3):

6,6 g de ((S)-1-{2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^{λ4}-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il}-pirrolidin-2-ilmetil)-carboxilato de 9H-fluoren-9-ilmetila são suspensos em 80 ml de diclorometano e 5,5 ml de piperidina são adicionados. A mistura reacional é agitada durante 5 horas à temperatura ambiente e em seguida combinada com água e uma solução de NaCl saturada. A fase orgânica é seca e evaporada até a secura. Os diastereômeros são separados por HPLC semipreparativa (método B). 880 mg de diastereômero 1 (Exemplo 225) e 880 mg de diastereômero 2 (Exemplo 226) são obtidos como o trifluoroacetato. HPLC-MS Analítica (método D): diaste-

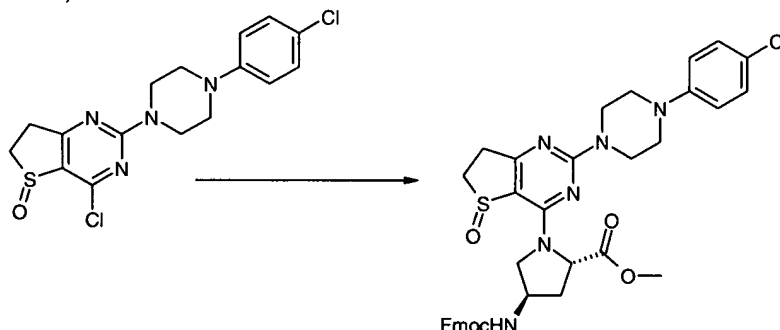
reômero 1: TR = 1,07 min; diastereômero 2: TR = 1,12 min.

3.18. SÍNTESE DE TRIFLUOROACETATO DE (2S,4R)-4-AMINO-1-{2-[4-(4-CLORO-FENIL)-PIPERAZIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIIDRO-5H-5^λ4-TIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-4-IL}-PIRROLIDINA-2-CARBOXILATO DE METILA, EXEMPLOS 229 E 230 (VIDE ESQUEMA 3, ETAPA D)



3.18.1. Sulfato de (2S,4R)-4-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-pirrolidina-2-carboxilato de metila:

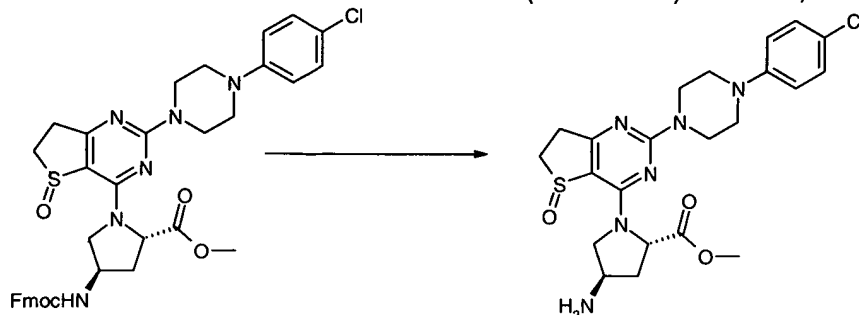
850 mg de (2S,4R)-4-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc-butila* e 60 µl de ácido sulfúrico são colocados em 12 ml de metanol absoluto. A mistura reacional é em seguida refluxada durante 48 horas com agitação e em seguida evaporada até a secura. 1,0 g de produto é obtido como uma espuma. HPLC-MS Analítica (método B): TR = 1,80 min.



3.18.2. Trifluoroacetato de (2S,4R)-1-{2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^λ4-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il}-4-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-pirrolidina-2-carboxilato de metila (Esquema 3, etapa D):

280 mg de 5-óxido de 4-cloro-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidina (conforme Exemplo 124), 600 mg de (2S,4R)-4-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-pirrolidina-2-carboxilato de metila e 450 µl de diisopropiletilamina são colocados em 3 ml de dioxano e aquecidos a 120°C no microondas durante 0,3 hora. Em seguida a mistura reacional é misturada com água. O precipitado formado é filtrado por sucção e purificado por HPLC preparativa (método B). 200 mg de produto são obti-

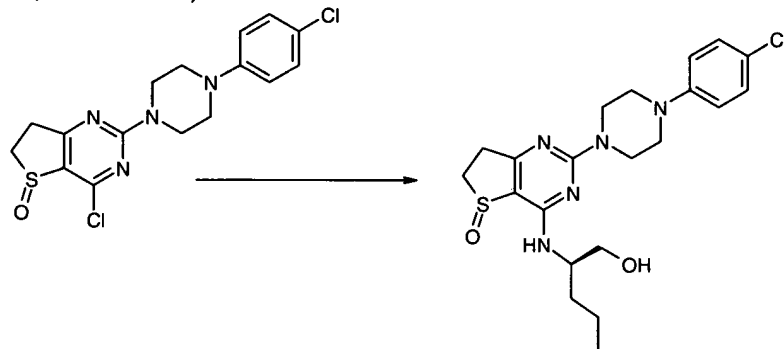
dos como o trifluoroacetato. HPLC Analítica (método B): TR = 3,6 min.



3.18.3. Síntese de trifluoroacetato de (2S,4R)-4-amino-1-{2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^{λ4}-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]-pirrolidina-2-carboxilato de metila:

- 5 200 mg de (2S,4R)-1-{2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^{λ4}-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]-4-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-pirrolidina-2-carboxilato de metila são suspensos em 5 ml de diclorometano e combinados com 300 µl de piperidina. A mistura reacional é agitada à temperatura ambiente e após 4 horas evaporada até a
- 10 a secura. Os diastereômeros são separados por HPLC preparativa (método B). 52,8 mg de diastereômero 1 (Exemplo 229) e 49,5 mg de diastereômero 2 (Exemplo 230) são obtidos como o trifluoroacetato. HPLC Analítica (método B): diastereômero 1: TR = 2,79 min; diastereômero 2: TR = 2,83 min.

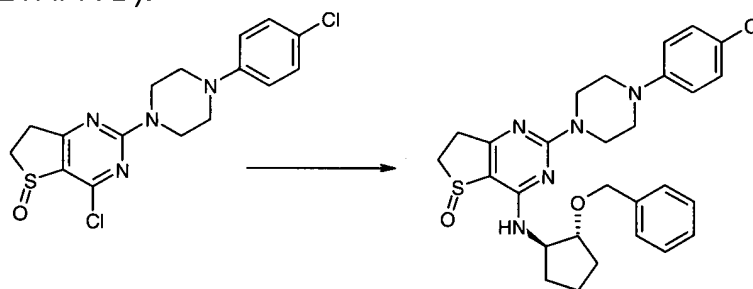
- 3.19. SÍNTESE DE TRIFLUOROACETATO DE (R)-2-{2-[4-(4-CLORO-FENIL)-PIPERAZIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIIDRO-5H-5^{λ4}-TIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-PENTAN-1-OL, EXEMPLOS 143 E 144 (VIDE ESQUEMA 3, ETAPA D):
- 15



- 400 mg de 5-óxido de 4-cloro-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidina (conforme Exemplo 124), 321,9 mg de (R)-(-)-2-amino-1-pentanol e 362,3 µl de diisopropiletilamina são colocados em 10
- 20

ml de dioxano, aquecidos a 120°C durante 0,3 hora no microondas. Em seguida a mistura reacional é misturada com água, o precipitado formado é filtrado por sucção, lavado e seco. Os diastereômeros são separados por HPLC semipreparativa (método B). 180 mg de diastereômero 1 (Exemplo 143) e 110 mg de diastereômero 2 (Exemplo 144) são obtidos como o trifluoroacetato. HPLC-MS Analítica (método D): diastereômero 1: TR = 1,21 min; diastereômero 2: TR = 1,22 min.

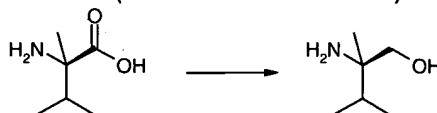
3.20. SÍNTESE DE ((1R,2R)-2-BENZILÓXI-CICLOPENTIL)-{2-[4-(4-CLORO-FENIL)-PIPERAZIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIIDRO-5H-5^λ4-TIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-4-IL}-AMINA, EXEMPLOS 61 (MISTURA DE DIASTEREÔMEROS), 151 (DIASTEREÔMERO 1) E 152 (DIASTEREÔMERO 2) (VIDE ESQUEMA 3, ETAPA D):



Iniciando de 5-óxido de 4-cloro-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidina (conforme Exemplo 124) e (1R,2R)-2-benziloxiciclopentilamina, ((1R,2R)-2-benzilóxi-ciclopentil)-{2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^λ4-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il}-amina é preparado como descrito no Exemplo 124. O produto é purificado por HPLC preparativa (método A). HPLC-MS Analítica (método A): TR = 3,09 min.

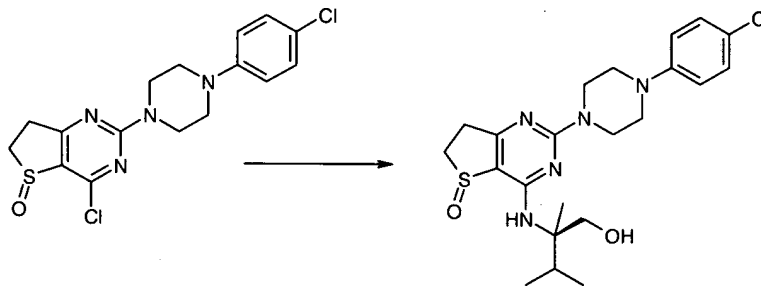
Os dois diastereômeros podem ser separados por HPLC quiral (coluna: Diacel IB, 250 x 4,6 mm, 5 µm, eluente: (hexano+cicloexilamina (0,2%))/EtOH (60/40), taxa de fluxo: 1 ml/min): diastereômero 1: TR = 5,97 min (Exemplo 151); diastereômero 2: TR = 7,92 min (Exemplo 152).

3.21. SÍNTESE DE (R)-2-{2-[4-(4-CLORO-FENIL)-PIPERAZIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIIDRO-5H-5^λ4-TIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-2,3-DIMETIL-BUTAN-1-OL, EXEMPLO 153 (VIDE ESQUEMA 3):



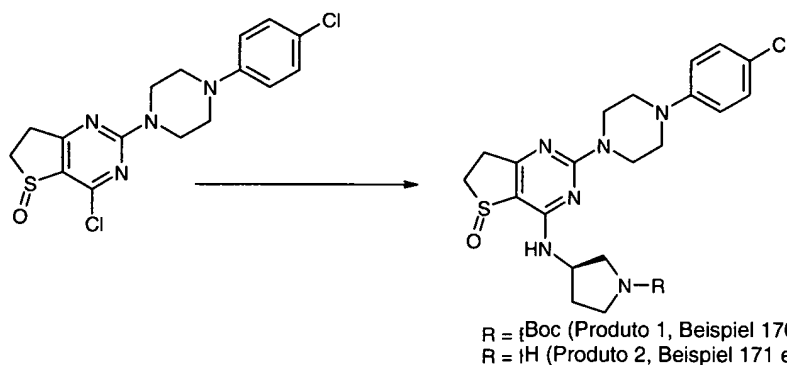
3.21.1. (R)-2-amino-2,3-dimetil-butan-1-ol:

Sob argônio 140 mg de boroidreto de sódio são colocados em 4 ml de tetraidrofurano, em seguida 200 mg de H- α -metil-D-valinol são adicionados. Ao mesmo tempo que resfriando com o banho gelado, 390 mg de iodo em 2 ml de THF são lentamente adicionados gota a gota. A mistura reacional é refluxada com agitação, após 12 horas metanol é adicionado e a mistura é em seguida evaporada até a secura. O resíduo é suspenso em uma solução de KOH aquosa (20%) e agitado durante 2 horas à temperatura ambiente. O produto é em seguida extraído com diclorometano. A fase orgânica é seca e evaporada até a secura. 160 mg de produto são obtidos como um óleo.

3.21.2. (R)-2-{2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino}-2,3-dimetil-butan-1-ol (Esquema 3, etapa D):

Iniciando de 5-óxido de 4-cloro-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidina (conforme Exemplo 124) e (R)-2-amino-2,3-dimetil-butan-1-ol, (R)-2-{2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino}-2,3-dimetil-butan-1-ol é preparado como uma mistura de diastereômeros. HPLC-MS Analítica (método D): TR = 1,27 min (Exemplo 153).

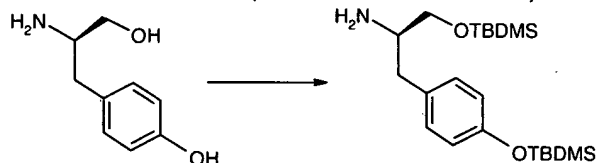
3.22. SÍNTESE DE (R)-3-{2-[4-(4-CLORO-FENIL)-PIPERAZIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIIDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-PIRROLIDIN-1-CARBOXILATO DE *TERC-BUTILA*, EXEMPLO 170 E {2-[4-(4-CLORO-FENIL)-PIPERAZIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIIDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-4-IL}-(R)-PIRROLIDIN-3-IL-AMINA, EXEMPLOS 171 E 172 (VIDE ESQUEMA 3, ETAPA D):



400 mg de 5-óxido de 4-cloro-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidina (conforme Exemplo 124), 320 mg de (R)-(+)-1-BOC-3-aminopirrolidina e 370 μl de diisopropiletilamina são colocados em 4 ml de dioxano, aquecidos a 120°C no microondas durante 0,3 hora. Em seguida a mistura reacional é misturada com água. O precipitado formado é filtrado por sucção, lavado e seco. 80 mg do produto 1 (Exemplo 170) são obtidos como uma mistura de diastereômeros. HPLC-MS Analítica (método D): TR = 1,39 min.

O Produto 1 é suspenso em 2 ml de diclorometano, em seguida 1,5 ml de ácido trifluoroacético é adicionado. A mistura reacional é agitada durante 2 horas à temperatura ambiente e em seguida evaporada até a secura. Os diastereômeros são separados por HPLC preparativa (método B). 96 mg de diastereômero 1 (Exemplo 171) e 85 mg de diastereômero 2 (Exemplo 172) são obtidos como o trifluoroacetato. HPLC Analítica (método B): diastereômero 1: TR = 2,62 min; diastereômero 2: TR = 2,66 min.

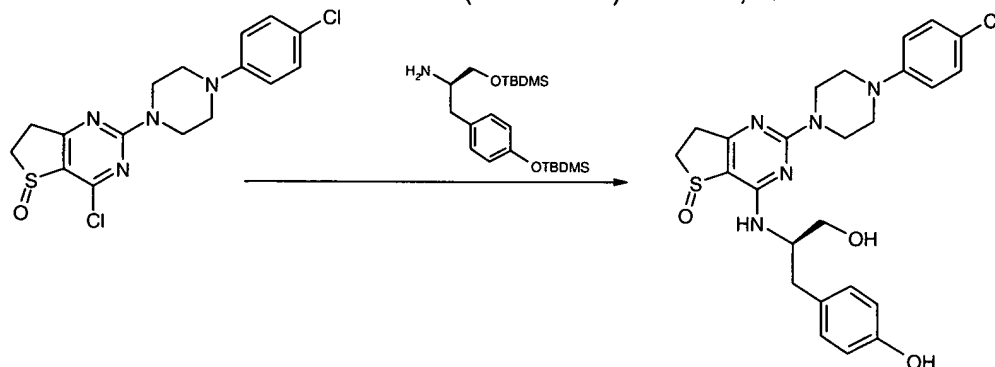
3.23. SÍNTESE DE 4-((R)-2-{2-[4-(4-CLORO-FENIL)-PIPERAZIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIIDRO-5H-5^λ4-TIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-3-HIDRÓXI-PROPIL)-FENOL, EXEMPLO 175 (VIDE ESQUEMA 3)



3.23.1. (R)-1-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-[4-(*terc*-butil-dimetil-silanilóxi)-fenil]-etilamina:

100 mg de cloridrato de D-Tirosinol são colocados em 2 ml de dimetilformamida, em seguida 135 mg de imidazol são adicionados. A mistura reacional é agitada durante 30 minutos à temperatura ambiente. Ao mes-

mo tempo que resfriando com o banho gelado, 187 mg de *tert*-butildimetilclorosilano são em seguida adicionados. A mistura reacional é agitada durante 4 horas à temperatura ambiente e em seguida combinada com água e éter dietílico. A fase orgânica é lavada com uma solução de Na-Cl saturada, seca e evaporada até a secura. 208 mg do produto são obtidos como um óleo. HPLC-MS Analítica (método D): TR = 1,76 min.



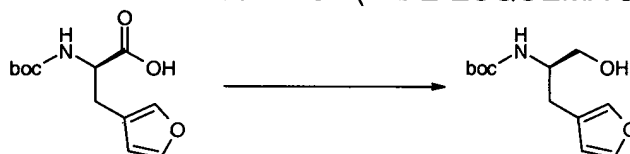
3.23.2. 4-((R)-2-{2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^λ4-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino}-3-hidróxi-propil)-fenol (Esquema 3, etapa D):

350 mg de 5-óxido de 4-cloro-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidina (conforme Exemplo 124), 600 mg de (R)-1-*(tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-[4-*(tert*-butil-dimetil-silanilóxi)-fenil]-etilamina e 350 µl de diisopropiletilamina são colocados em 4 ml de dioxano, aquecidos a 120°C no microondas durante 0,2 hora. Em seguida a mistura reacional é evaporada até a secura. O resíduo é suspenso em água/acetoneitrila/ácido trifluoroacético e agitado durante 3 horas à temperatura ambiente. A mistura reacional é evaporada até a secura e os diastereômeros são separados por HPLC preparativa (método D). HPLC-MS Analítica (método E): diastereômero 1: TR = 1,20 min; diastereômero 2: TR = 1,25 min.

As frações cromatográficas do diastereômero 1 são combinadas, a acetoneitrila é evaporada e 600 µl de ácido trifluoroacético são adicionados. A mistura reacional é agitada durante 3 horas à temperatura ambiente, tornada básica com amônia e combinada com diclorometano. A fase orgânica é seca e evaporada até a secura. 145 mg do produto (Exemplo 175) são obtidos como um sólido. HPLC-MS Analítica (método E): TR = 0,60 min.

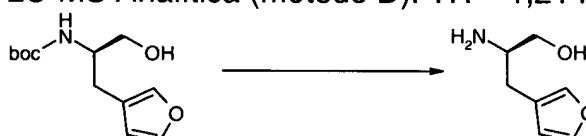
3.24. SÍNTESE DE (R)-2-{2-[4-(4-CLORO-FENIL)-PIPERAZIN-1-IL]-5-OXO-

6,7-DIIDRO-5H-5^λ4-TIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-3-FURAN-3-IL-PROPAN-1-OL, EXEMPLOS 206 E 207 (VIDE ESQUEMA 3)



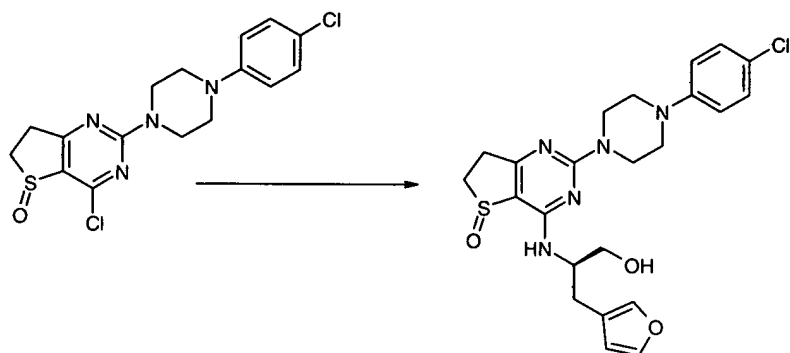
3.24.1. ((R)-1-furan-3-ilmetil-2-hidróxi-etil)-carboxilato de *terc*-butila:

Iniciando de ácido (R)-2-amino-3-furan-3-il-propiónico
 5 (DE3829451), ácido (R)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-furan-3-il-propiónico é preparado. Sob argônio 420 mg de ácido (R)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-furan-3-il-propiónico são suspensos em 2,5 ml de dimetoxietano suspensos. A mistura reacional é resfriada para -30°C. 220 µl de N-metilmorfolina são adicionados e em seguida 240 µl de isobutilcloroformiato em 1,5 ml de dime-
 10 toxietano são adicionados gota a gota. A mistura reacional é deixada chegar a -5°C e o precipitado é rapidamente filtrado. O filtrado é resfriado -15°C. 100 mg de boroidreto de sódio e algumas gotas de água são adicionados. A mistura reacional é agitada durante 1 hora à temperatura ambiente e evapora-
 15 da até a secura. O resíduo é suspenso em acetato de etila. A mistura reacional é seca e evaporada até a secura. 370 mg do produto são obtidos como um sólido. HPLC-MS Analítica (método D): TR = 1,21 min.



3.24.2. Trifluoroacetato de (R)-2-amino-3-furan-3-il-propan-1-ol:

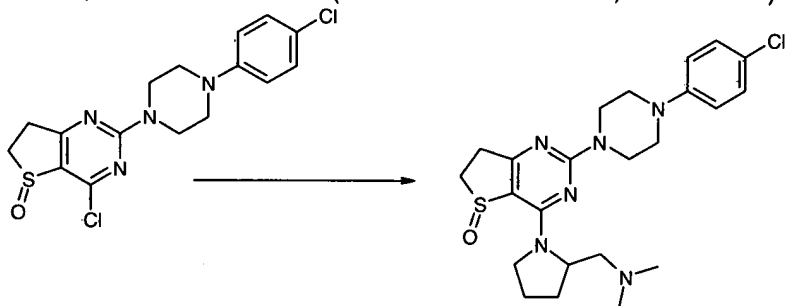
970 mg de ((R)-1-furan-3-ilmetil-2-hidróxi-etil)-carboxilato de
 20 *terc*-butila são colocados em 3 ml de diclorometano e 3 ml de ácido trifluoroacético são adicionados. A mistura reacional é agitada durante 5 horas à temperatura ambiente e em seguida evaporada até a secura. 830 mg do produto são obtidos como um óleo. HPLC-MS Analítica (método D): TR = 0,28 min.



3.24.3. (R)-2-{2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^{λ4}-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino}-3-furan-3-il-propan-1-ol (Esquema 3, etapa D):

Iniciando de 5-óxido de 4-cloro-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidina (conforme Exemplo 124, 3,1,3) e trifluoroacetato de (R)-2-amino-3-furan-3-il-propan-1-ol, os dois diastereômeros de (R)-2-{2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^{λ4}-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino}-3-furan-3-il-propan-1-ol são preparados como descrito no Exemplo 124 (conforme 3,1,4). Os diastereômeros são separados por HPLC preparativa (método B). HPLC-MS Analítica (método D): diastereômero 1: TR = 1,23 min (Exemplo 206); diastereômero 2: TR = 1,24 min (Exemplo 207).

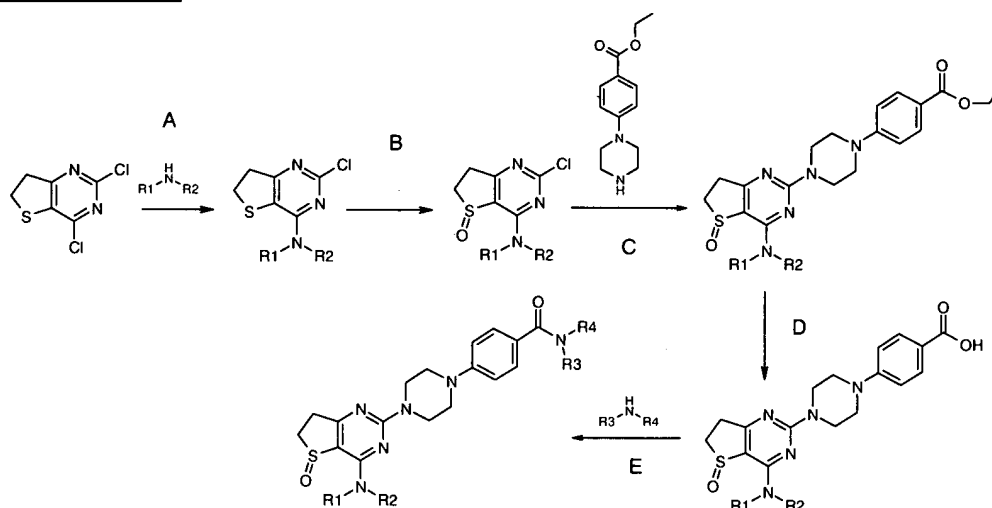
3.25. SÍNTESE DE (1-{2-[4-(4-CLORO-FENIL)-PIPERAZIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIIDRO-5H-5^{λ4}-TIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-4-IL}-PIRROLIDIN-2-ILMETIL)-DIMETIL-AMINA, EXEMPLO 223 (VIDE ESQUEMA 3, ETAPA D)



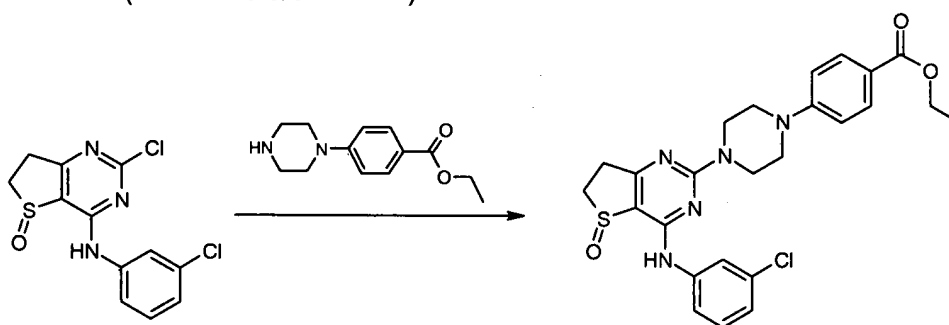
Iniciando de 5-óxido de 4-cloro-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidina (conforme Exemplo 124, 3,1,3) e dimetilpirrolidin-2-ilmetil-amina (*Chem. Pharm. Bull.* 1970, 1731) uma mistura de estereoisômeros de (1-{2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^{λ4}-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il}-pirrolidin-2-ilmetil)-dimetil-amina é preparado

como descrito no Exemplo 124 (conforme 3,1,4). Os diastereômeros são separados por HPLC semipreparativa (método A). HPLC-MS Analítica (método A): diastereômero 1: TR = 2,29 min; diastereômero 2: TR = 2,38 min (Exemplo 223). Exemplo 223 é obtido como um racemato.

5 4. ESQUEMA 4



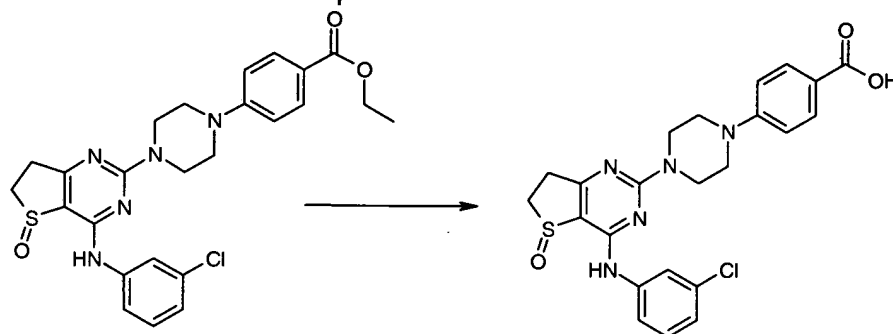
4.1. SÍNTESE DE TRIFLUOROACETATO DE 4-{4-[4-(3-CLORO-FENILAMINO)-5-OXO-6,7-DIIDRO-5H-5^λ4-TIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-2-IL]-PIPERAZIN-1-IL}-N-METIL-N-(1-METIL-PIPERIDIN-4-IL)-BENZAMIDA, EXEMPLO 11 (VIDE ESQUEMA 4)



10 4.1.1. 4-{4-[4-(3-cloro-fenilamino)-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^λ4-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-piperazin-1-il}-benzoato de etila (Esquema 4, etapa C):

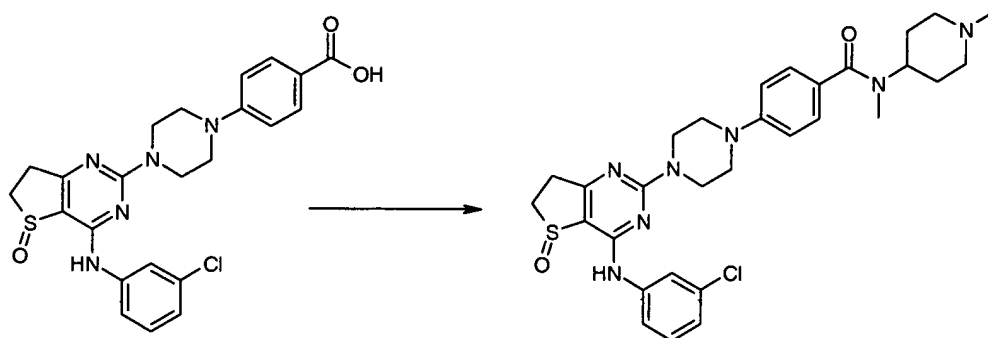
5,44 g de (2-cloro-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^λ4-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-(3-cloro-fenil)-amina (preparado de 2,4-dicloro-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidina e 3-cloroanilina como descrito no Exemplo 28, vide esquema 2),
15 8,00 g de 4-piperazin-1-il-benzoato de etila e 4,80 ml de diisopropiletilamina são colocados em 54 ml de dioxano, em seguida aquecidos 160°C no microondas durante 0,7 hora. Em seguida a mistura reacional é resfriada e mistu-

rada com água. O precipitado formado é filtrado por sucção e agitado com éter de petróleo/acetato de etila 1:1, filtrado por sucção e seco. 6,90 g do produto são obtidos como um pó.



4.1.2. Ácido 4-{4-[4-(3-cloro-fenilamino)-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^{λ4}-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-piperazin-1-il}-benzóico (Esquema 4, etapa D):

6,90 g de 4-{4-[4-(3-cloro-fenilamino)-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^{λ4}-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-piperazin-1-il}-benzoato de etila e 70 ml de solução de hidróxido de sódio a 1 molar são colocados em 40 ml de metanol e 40 ml de tetraidrofurano, em seguida refluxados durante 1,5 hora com agitação. A solução resultante é evaporada, o resíduo é resfriado e acidificado ligeiramente com ácido clorídrico a 2 molares. O precipitado formado é filtrado por sucção, lavado e seco. A substância é agitada com acetato de etila/metanol 9:1, filtrada por sucção e seca. 3,90 g do produto são obtidos como um pó.

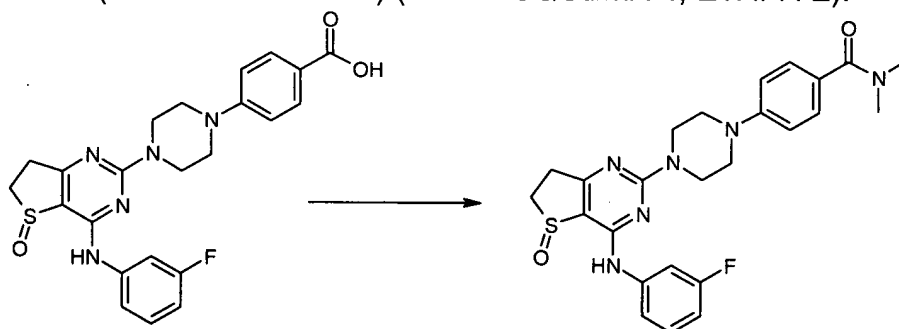


4.1.3. Trifluoroacetato de 4-{4-[4-(3-cloro-fenilamino)-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^{λ4}-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-piperazin-1-il}-N-metil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida (Esquema 4, etapa E):

241,99 mg de ácido 4-{4-[4-(3-cloro-fenilamino)-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^{λ4}-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-piperazin-1-il}-benzóico são colocados em 4 ml de dimetilformamida, 69,31 µl de trietilamina e 190,10 mg de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio-hexafluorofosfato (HATU)

são adicionados. A mistura é agitada durante 0,25 hora à temperatura ambiente, em seguida uma solução de 96,16 mg de metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amina em 1 ml de dimetilformamida é adicionada. A mistura reacional é agitada durante 16 horas à temperatura ambiente. Em seguida é evaporada. O produto é purificado por HPLC preparativa (método C). 213,9 mg do produto (60%) são obtidos como o trifluoroacetato. ^1H RMN (400 MHz, DMSO): 7,94 – 7,88 (m, 1H), 7,70 – 7,62 (m, 1H), 7,41 – 7,27 (m, 3H), 7,17 – 7,10 (m, 1H), 7,04 – 6,95 (m, 2H).

4.2. TRIFLUOROACETATO DE 4-{4-[4-(3-FLÚOR-FENILAMINO)-5-OXO-6,7-DIIDRO-5H-5 $^{\lambda 4}$ -TIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-2-IL]-PIPERAZIN-1-IL}-N,N-DIMETIL-BENZAMIDA, EXEMPLOS 81 (RACEMATO), 145 (ENANTIÔMERO 2) E 146 (ENANTIÔMERO 1) (VIDE ESQUEMA 4, ETAPA E):

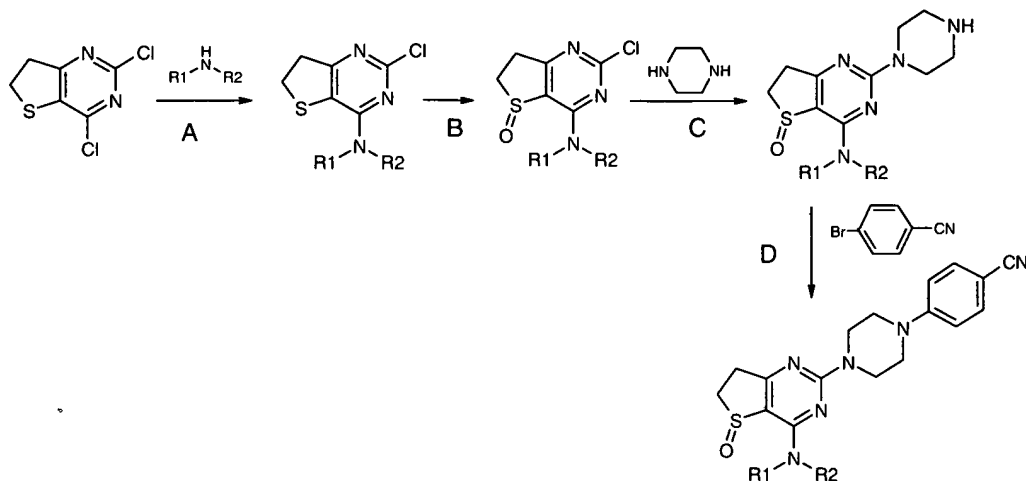


50 mg de ácido 4-{4-[4-(3-flúor-fenilamino)-5-oxo-6,7-diidro-5H-5 $^{\lambda 4}$ -tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-piperazin-1-il}-benzóico (preparados de uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 11), 44,39 μl de diisopropiletilamina e 39,24 mg de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio-hexafluorofosfato (HATU) são colocados em 2 ml de tetraidrofurano e 1 ml de dimetilsulfóxido é adicionado. Em seguida 43 μl de solução de dimetilamina (2 molares em tetraidrofurano) são adicionados. A mistura reacional é agitada durante 16 horas à temperatura ambiente. Em seguida é evaporada e o resíduo é extraído com água e diclorometano. A fase orgânica é separada utilizando-se um cartucho de transferência de fase e evaporada até a secura. O produto bruto é purificado por HPLC semipreparativa (método A). 13,2 mg do produto são obtidos como o trifluoroacetato. HPLC-MS Analítica, (método B): TR = 1,72 min.

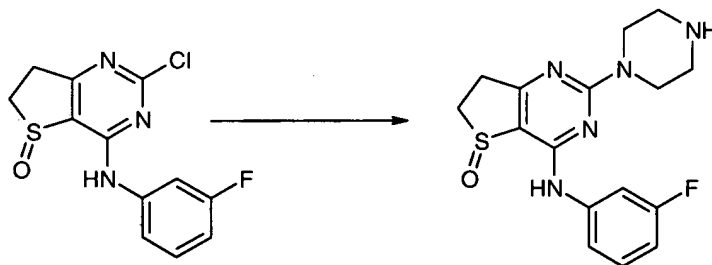
Os dois enantiômeros podem ser separados por HPLC quiral

(coluna: Diacel IA, 250 x 4,6 mm, 5 μ m, eluente: *t*BuOMe/EtOH (75/25), taxa de fluxo: 1 ml/min): enantiômero 1: TR = 20,4 min (Exemplo 146); enantiômero 2: TR = 24,3 min (Exemplo 145)

5. ESQUEMA 5

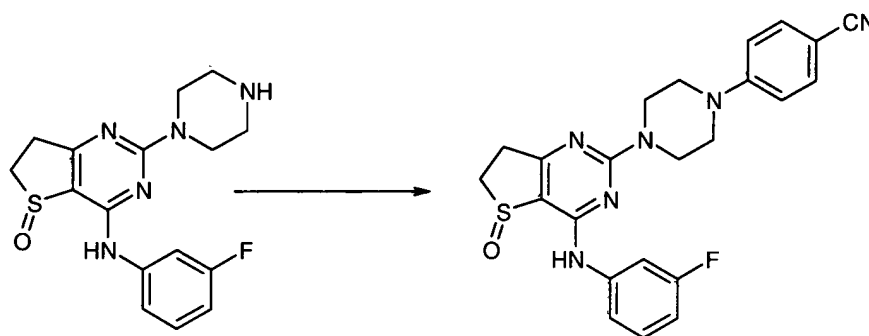


- 5 5.1. SÍNTESE DE 4-{4-[4-(3-FLÚOR-FENILAMINO)-5-OXO-6,7-DIIDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-2-IL]-PIPERAZIN-1-IL}-BENZONITRILÓ E-
XEMPLO 32 (VIDE ESQUEMA 5)



5.1.1. (3-flúor-fenil)-(5-oxo-2-piperazin-1-il-6,7-diidro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-amina (Esquema 5, etapa C):

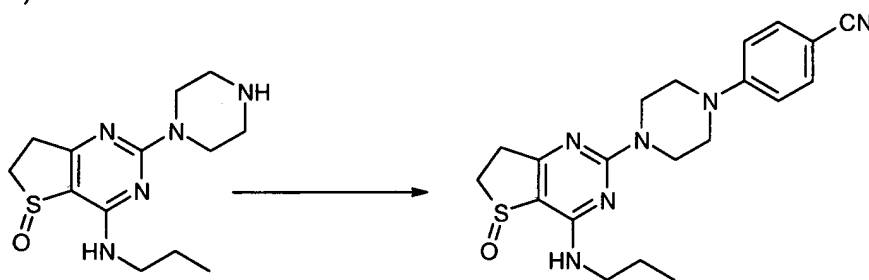
- 10 0,500 g de 2-cloro-5-oxo-6,7-diidro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-(3-flúor-fenil)-amina (conforme Exemplo 28, Esquema 2) e 1,30 g de piperazina é colocado em 5 ml de dioxano, em seguida aquecidos 130°C no microondas durante 0,3 hora. Em seguida a mistura reacional é resfriada e misturada com água. O precipitado formado é filtrado por sucção, lavado e
- 15 seco. Qualquer produto contido no líquido-mãe é obtido por extração com diclorometano. Os dois produtos crus são combinados e purificados por H-PLC preparativa (método A). 360 mg do produto são obtidos como um pó.



5.1.2. 4-[4-[4-(3-flúor-fenilamino)-5-oxo-6,7-diidro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-piperazin-1-il]-benzonitrilo (Esquema 5, etapa D):

Sob uma atmosfera de argônio 315 mg de (3-flúor-fenil)-(5-oxo-2-piperazin-1-il-6,7-diidro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-amina, 165 mg de 4-bromo-benzonitrila, 21 mg de acetato de paládio(II), 80 mg de Xantphos e 415 mg de carbonato de cézio são agitados em 2,50 ml de tolueno desgaseificado durante 24 horas a 80°C. Após resfriamento a mistura reacional é extraída com acetato de etila e solução de cloreto de sódio saturada. A fase orgânica é seca e evaporada até a secura. O resíduo é purificado por HPLC preparativa (método A). 146 mg do produto (36%) são obtidos. HPLC (método A): TR = 3,83 min.

5.2. SÍNTESE DE 4-[4-(5-OXO-4-PROPILAMINO-6,7-DIIDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-2-IL)-PIPERAZIN-1-IL]-BENZONITRILA, EXEMPLOS 34 (RACEMATO) E 148 (ENANTIÔMERO 1) (VIDE ESQUEMA 5, ETAPA D):

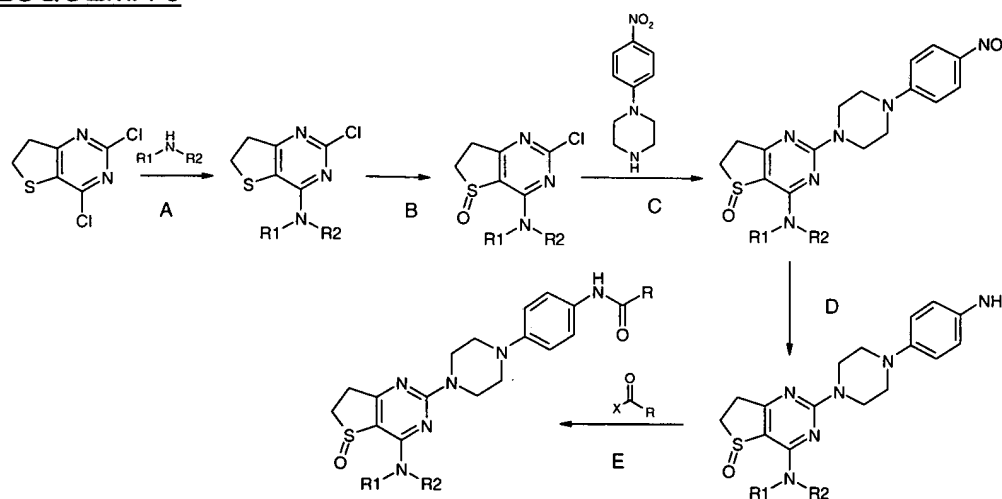


Sob uma atmosfera de argônio 400 mg de (5-oxo-2-piperazin-1-il-6,7-diidro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-propilamina (preparado de uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 32), 245 mg de 4-bromobenzonitrila, 321 mg de acetato de paládio(II), 120 mg de Xantphos e 620 mg de carbonato de cézio são agitados em 2,50 ml de tolueno desgaseificado durante 5 horas a 80°C. Após resfriamento a mistura reacional é ex-

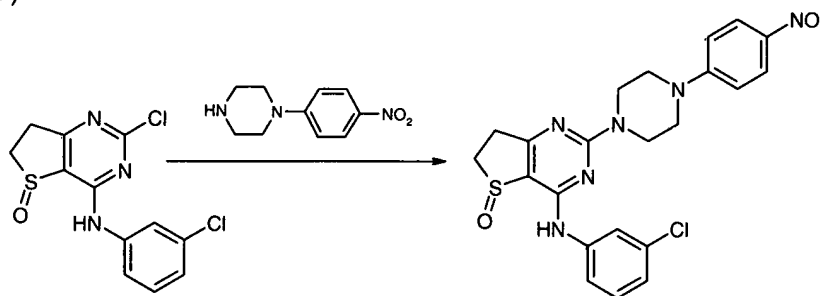
traída com acetato de etila e solução de cloreto de sódio saturada. A fase orgânica é seca e evaporada até a secura. O resíduo é purificado por HPLC preparativa (método A). 282 mg do produto são obtidos como um pó. HPLC-MS Analítica (método A): TR = 2,37 min.

- 5 Os dois enantiômeros podem ser separados por HPLC quiral (coluna: Diacel OD-H, 250 x 4,6 mm, 5 µm, eluente: (hexano+cicloexilamina (0,2%))/EtOH (65/35), taxa de fluxo: 1 ml/min): enantiômero 1: TR = 7,9 min (Exemplo 148); enantiômero 2: TR = 9,6 min.

6. ESQUEMA 6



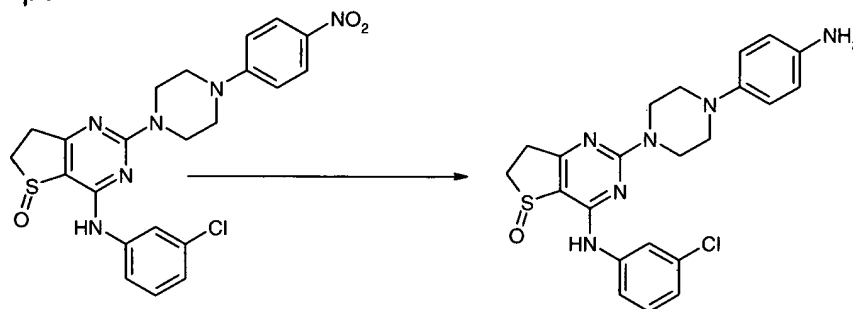
- 10 6.1. SÍNTESE DE TRIFLUOROACETATO DE 6-AMINO-N-(4-{4-[4-(3-CLORO-FENILAMINO)-5-OXO-6,7-DIIDRO-5H-5^λ₄-TIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-2-IL]-PIPERAZIN-1-IL}-FENIL)-NICOTINAMIDA, EXEMPLO 114 (VIDE ESQUEMA 6)



- 6.1.1. (3-cloro-fenil)-{2-[4-(4-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^λ₄-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il}-amina (Esquema 6, etapa D):

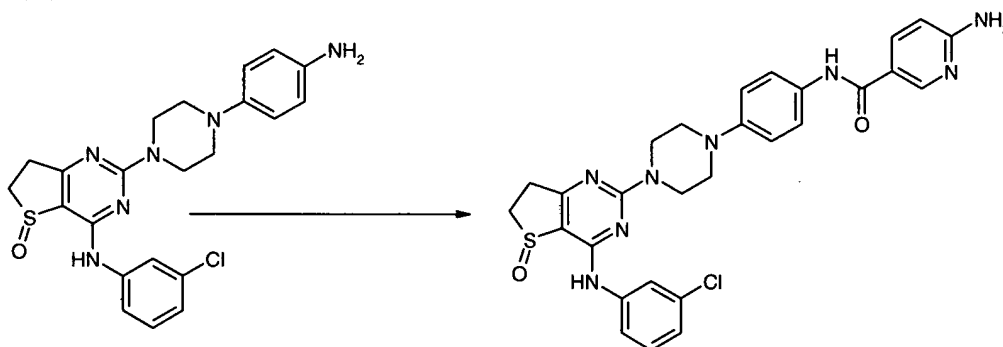
15 1,60 g de (2-cloro-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^λ₄-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-(3-cloro-fenil)-amina (preparado de 2,4-dicloro-6,7-diidro-tieno[3,2-d]pirimidina e 3-cloroanilina como descrito no Exemplo 28, vide esquema 2),

2,30 g de 1-(4-nitro-fenil)-piperazina e 1,00 ml de diisopropiletilamina são colocados em 10 ml de dioxano, em seguida aquecidos 160°C no microondas durante 0,75 hora. Em seguida a mistura reacional é misturada com água, o precipitado formado é filtrado por sucção. O precipitado é extraído primeiro com água, em seguida com etanol. 2,47 g do produto são obtidos como um pó.



6.1.2. Trifluoroacetato de {2-[4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^{λ4}-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il}-(3-cloro-fenil)-amina (Esquema 6, etapa C):

1,00 g de (3-cloro-fenil)-{2-[4-(4-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^{λ4}-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il}-amina são colocados em 20 ml de metanol e 40 ml de tetraidrofurano, e hidrogenados com 100 mg de níquel Raney durante 7 horas à temperatura ambiente sob uma pressão de 3,51 Kg/cm² (50 psi). O catalisador é filtrado por sucção, o filtrado é evaporado. O resíduo é dissolvido em acetonitrila/água e ácido trifluoroacético e purificado por HPLC preparativa (método A). 0,60 g do produto é obtido como o trifluoroacetato.

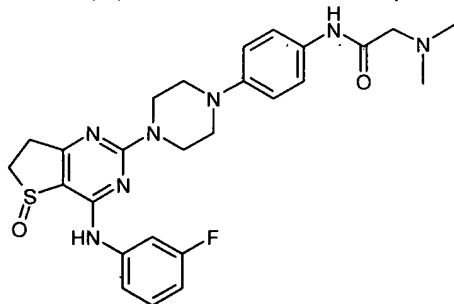


6.1.3. Trifluoroacetato de 6-amino-N-(4-[4-(3-cloro-fenilamino)-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^{λ4}-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-piperazin-1-il)-fenil)-nicotinamida (Esquema 6, etapa E):

200 mg de trifluoroacetato de {2-[4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-il]-

5-oxo-6,7-diidro-5H-5^{λ4}-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-(3-cloro-fenil)-amina são colocados em 2,50 ml de dimetilsulfóxido e combinados com 100 µl de diisopropiletilamina e 150 mg de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio-hexafluorofosfato (HATU). A mistura é agitada durante 0,25 hora à temperatura ambiente, em seguida 50 mg de ácido 6-aminonicotínico em 100 µl de diisopropiletilamina são adicionados. A mistura reacional é agitada durante 16 horas à temperatura ambiente, em seguida acidificada com ácido trifluoroacético e 2 ml de água são adicionados. O sal resultante é purificado por HPLC preparativa (método A). 140 mg do produto são obtidos como o trifluoroacetato. HPLC Analítica (método B): TR = 2,74 min.

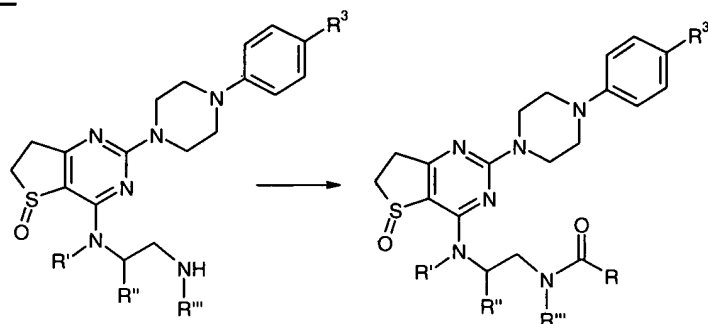
6.2. SÍNTESE DE 2-DIMETILAMINO-N-(4-{4-[4-(3-FLÚOR-FENILAMINO)-5-OXO-6,7-DIIDRO-5H-5^{λ4}-TIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-2-IL]-PIPERAZIN-1-IL}-FENIL)-ACETAMIDA, EXEMPLOS 133 (RACEMATO), 149 (ENANTIÔMERO 2) E 150 (ENANTIÔMERO 1) (VIDE ESQUEMA 6):



15 2-dimetilamino-N-(4-{4-[4-(3-flúor-fenilamino)-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^{λ4}-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-piperazin-1-il}-fenil)-acetamida pode ser preparado como descrito no Exemplo 114. O produto pode ser purificado por HPLC preparativa (método B). HPLC Analítica (método B): TR = 2,60 min.

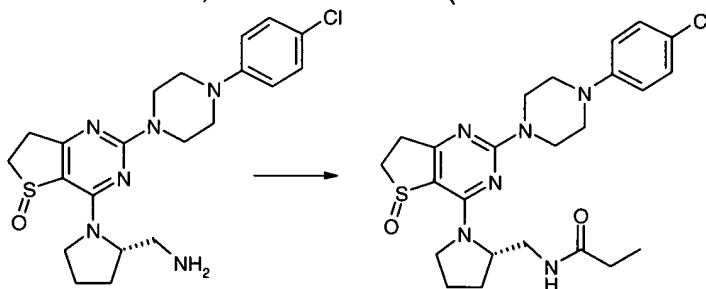
Os dois enantiômeros podem ser separados por HPLC quiral
20 (coluna: Diacel AD-H, 250 x 4,6 mm, 5 µm, eluente: (hexano+cicloexilamina (0,2%))/EtOH (35/65), taxa de fluxo: 1 ml/min): enantiômero 1: TR = 17,9 min (Exemplo 150); enantiômero 2: TR = 37,1 min (Exemplo 149).

7. ESQUEMA 7



R' e R'' ou R'' e R''' juntos podem formar um 5-anel

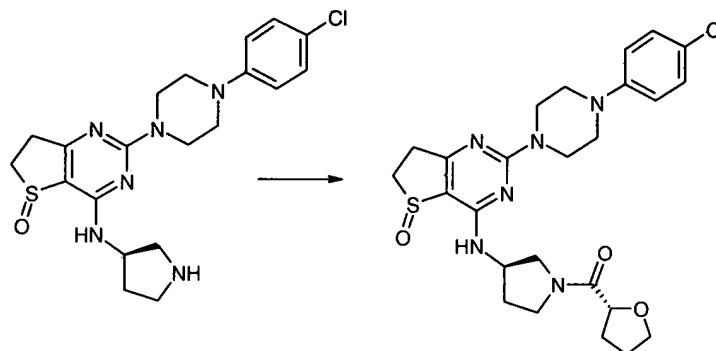
7.1. SÍNTESE DE *N*-((*S*)-1-{2-[4-(4-CLORO-FENIL)-PIPERAZIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIIDRO-5*H*-5^{λ4}-TIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-4-IL}-PIRROLIDIN-2-ILMETIL)-PROPIONAMIDA, EXEMPLO 231 (VIDE ESQUEMA 7):



- 5 17 µl de ácido propiônico são colocados em 800 µl de dimetilsulfoxido, e 78 µl de diisopropiletilamina e 94 mg de hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio (HATU) são adicionados. A mistura é agitada durante 0,3 hora à temperatura ambiente, em seguida uma
- 10 solução de 100 mg de trifluoroacetato de *C*-((*S*)-1-{2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5*H*-5^{λ4}-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il}-pirrolidin-2-il)-metilamina, diastereômero 2 (Exemplo 226) (vide esquema 3, 3.17.2), em 700 µl de dimetilsulfoxido são adicionados. A mistura reacional é agitada durante 15 horas à temperatura ambiente e em seguida combinada com água e diclorometano. A fase orgânica é seca e evaporada até a secura. O
- 15 produto é purificado por HPLC preparativa (método A). 84 mg do produto são obtidos como um óleo. HPLC-MS Analítica (método D): TR = 1,19 min.

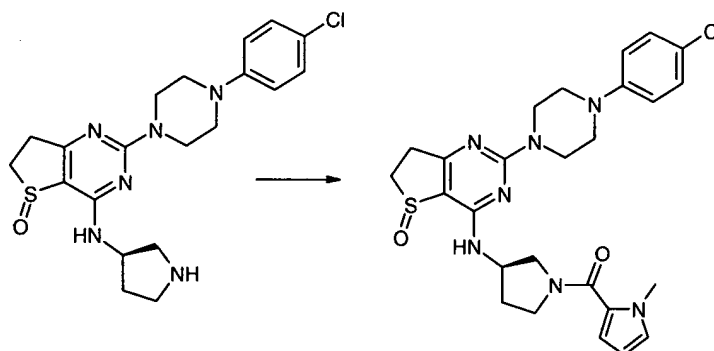
7.2. SÍNTESE DE ((*R*)-3-{2-[4-(4-CLORO-FENIL)-PIPERAZIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIIDRO-5*H*-5^{λ4}-TIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-PIRROLIDIN-1-IL)-(R)-TETRAIDRO-FURAN-2-IL-METANONA, EXEMPLO 196 (VIDE ESQUE-

MA 7):



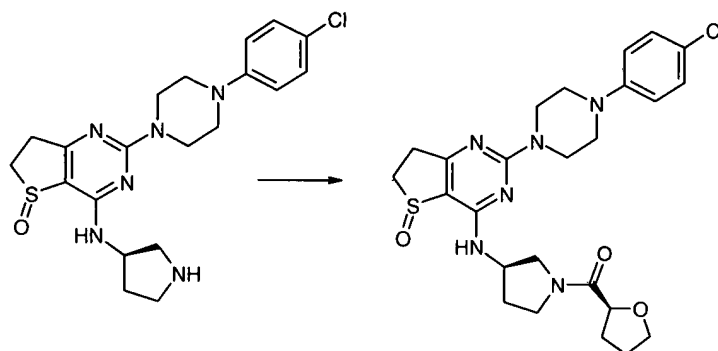
Iniciando de {2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^λ4-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il}-(R)-pirrolidin-3-il-amina, diastereômero 1 (Exemplo 171) (vide esquema 3, 3.22) e ácido (R)-(+)-tetraidrofuran-2-carboxílico, Exemplo 196 é preparado como descrito no Exemplo 231 (vide esquema 7). O produto é purificado por HPLC preparativa (método B). HPLC-MS Analítica (método D): TR = 1,18 min.

7.3. SÍNTESE DE ((R)-3-{2-[4-(4-CLORO-FENIL)-PIPERAZIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIIDRO-5H-5^λ4-TIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-PIRROLIDIN-1-IL)-(1-METIL-1H-PIRROL-2-IL)-METANONA, EXEMPLO 197 (VIDE ESQUEMA 7):



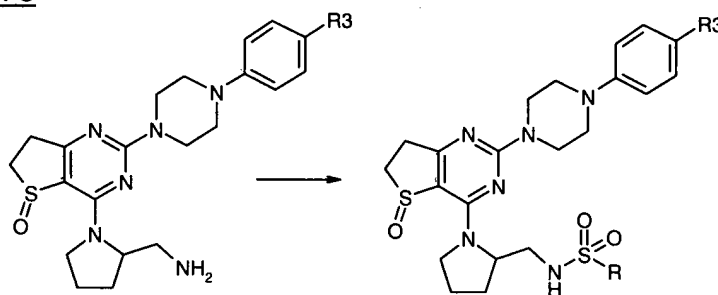
Iniciando de {2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^λ4-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il}-(R)-pirrolidin-3-il-amina, diastereômero 1 (Exemplo 171) (vide esquema 3, 3.22) e ácido 1-metilpirrol-2-carboxílico, ((R)-3-{2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^λ4-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino}-pirrolidin-1-il)-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-metanona é preparado como descrito no Exemplo 231 (vide esquema 7). O produto é purificado por HPLC preparativa (método B). HPLC-MS Analítica (método D): TR = 1,25 min.

7.4. SÍNTESE DE ((R)-3-{2-[4-(4-CLORO-FENIL)-PIPERAZIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIIDRO-5H-5^{λ4}-TIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-PIRROLIDIN-1-IL)-(S)-TETRAIDRO-FURAN-2-IL-METANONA, EXEMPLO 198 (VIDE ESQUEMA 7):

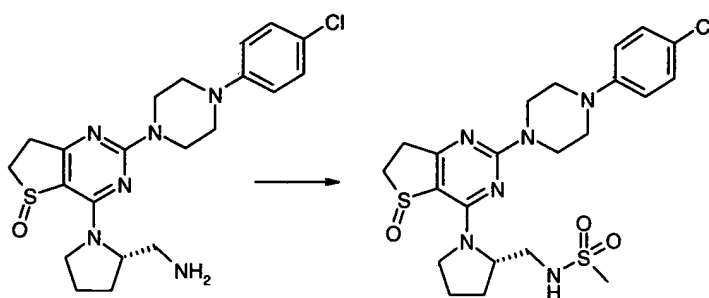


- 5 Iniciando de {2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^{λ4}-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il}-(R)-pirrolidin-3-il-amina, diastereômero 1 (Exemplo 171) (vide esquema 3, 3.22) e ácido (S)-(-)-tetraidrofurano-2-carboxílico, ((R)-3-{2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^{λ4}-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino}-pirrolidin-1-il)-(S)-tetraidro-furano-2-il-
- 10 metanona é preparado como descrito no Exemplo 231 (vide esquema 7). O produto é purificado por HPLC preparativa (método B). HPLC-MS Analítica (método D): TR = 1,17 min.

8. ESQUEMA 8

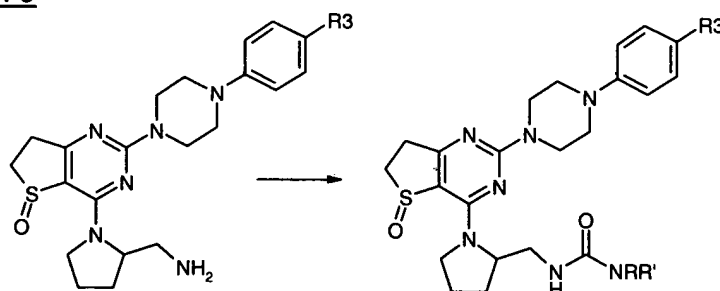


8. SÍNTESE DE N-((S)-1-{2-[4-(4-CLORO-FENIL)-PIPERAZIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIIDRO-5H-5^{λ4}-TIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-4-IL}-PIRROLIDIN-2-ILMETIL)-METANOSSULFONAMIDA, EXEMPLO 234 (VIDE ESQUEMA 8):
- 15

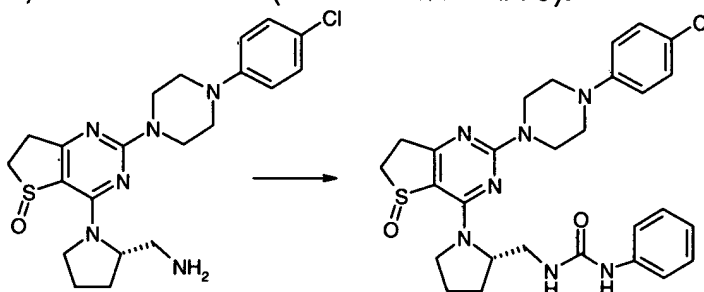


100 mg de trifluoroacetato de C-((S)-1-{2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^λ4-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il}-pirrolidin-2-il)-metilamina, diastereômero 2 (Exemplo 226) (vide esquema 3, 3.17.2) são colocados em 2 ml de diclorometano. Ao mesmo tempo que resfriando com o banho gelado, 38 µl de trietilamina e, após 5 minutos, 18 µl de cloreto de metanossulfonila são adicionados. A mistura reacional é agitada durante 12 horas à temperatura ambiente e em seguida misturada com água. A fase orgânica é seca e evaporada até a secura. 120 mg do produto são obtidos como um pó. HPLC-MS Analítica (método D): TR = 1,20 min.

10 9. ESQUEMA 9



9. SÍNTESE DE 1-((S)-1-{2-[4-(4-CLORO-FENIL)-PIPERAZIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIIDRO-5H-5^λ4-TIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-4-IL}-PIRROLIDIN-2-ILMETIL)-3-FENILURÉIA, EXEMPLO 237 (VIDE ESQUEMA 9):

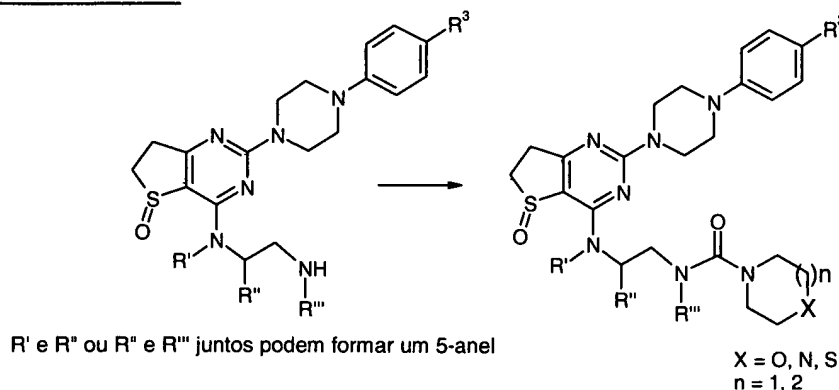


100 mg de trifluoroacetato de C-((S)-1-{2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^λ4-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il}-pirrolidin-2-il)-metilamina, diastereômero 2 (Exemplo 226) (vide esquema 3, 3.17.2) são

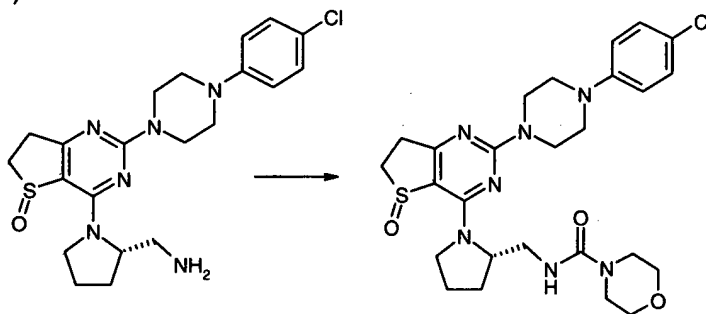
colocados em 2 ml de diclorometano e 30 µl de fenilisocianato são adicionados. A mistura reacional é agitada durante 4 horas à temperatura ambiente e em seguida evaporada até a secura. O produto é purificado por HPLC preparativa (método A). 64 mg do produto são obtidos como um pó. HPLC-MS

5 Analítica (método D): TR = 1,33 min.

10. ESQUEMA 10

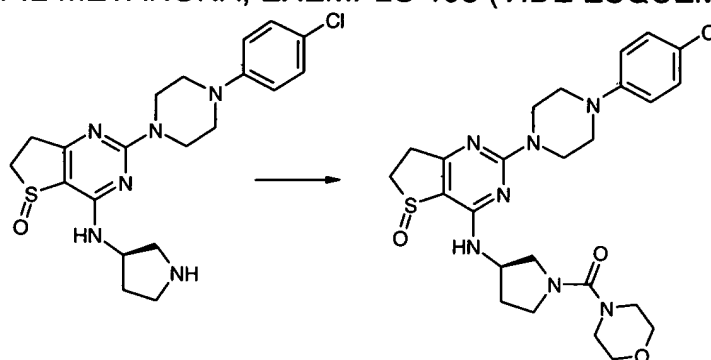


10.1. SÍNTESE DE ((S)-1-{2-[4-(4-CLORO-FENIL)-PIPERAZIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIIDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-4-IL}-PIRROLIDIN-2-ILMETIL)-AMIDA DE ÁCIDO MORFOLINA-4-CARBOXÍLICO, EXEMPLO 239 (VIDE ESQUEMA 10):



15 100 mg de trifluoroacetato de C-((S)-1-{2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-d]pirimidin-4-il}-pirrolidin-2-il)-metilamina, diastereômero 2 (Exemplo 226) (vide esquema 3, 3.17.2) são colocados em 2 ml de diclorometano. Ao mesmo tempo que resfriando com o banho gelado, 38 µl de trietilamina e 28 µl de cloreto de 4-morfolinacarbonila são adicionados. A mistura reacional é agitada durante 12 horas à temperatura ambiente e em seguida misturada com água. A fase orgânica é seca e evaporada até a secura. 121 mg do produto são obtidos como um sólido. HPLC-MS Analítica (método D): TR = 1,18 min.

10.2. SÍNTESE DE ((R)-3-{2-[4-(4-CLORO-FENIL)-PIPERAZIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIIDRO-5H-5^{λ4}-TIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-PIRROLIDIN-1-IL)-MORFOLIN-4-IL-METANONA, EXEMPLO 193 (VIDE ESQUEMA 10):



Iniciando de {2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^{λ4}-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il}-(R)-pirrolidin-3-il-amina, diastereômero 1 (Exemplo 171) (vide esquema 3, 3.22) e cloreto de 4-morfolincarbonila, ((R)-3-{2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-diidro-5H-5^{λ4}-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino}-pirrolidin-1-il)-morfolin-4-il-metanona é preparado como descrito no Exemplo 239 (vide esquema 10). O produto é purificado por H-PLC preparativa (método A). HPLC-MS Analítica (método D): TR = 1,16 min.

MÉTODOS CROMATOGRÁFICOS:

Os compostos de exemplo preparados de acordo com os esquemas descritos acima foram caracterizados determinando-se seus pontos de fusão (vide tabela 1) ou utilizando-se os seguintes métodos cromatográficos que – se realizados - são especificados na tabela 1.

HPLC-MS Analítica, Método A:

Condições:

Waters ZMD, Alliance 2690/2695 HPLC, Autoamostrador Waters 2700, detector de disposição de diodo Waters 996/2996. A fase móvel utilizada foi:

A: água com TFA a 0,10%

B: acetonitrila com TFA a 0,10%

Tempo em min	%A	%B	taxa de fluxo em ml/min
0,0	95	5	1,00
0,1	95	5	1,00
3,1	2	98	1,00

4,5	2	98	1,00
5,0	95	5	1,00

A fase estacionária utilizada foi uma coluna XTerra[®], MS C₁₈ 2,5 µm, 4,6 mm x 30 mm (temperatura da coluna: constante em 25°C). Detecção de disposição de diodo ocorre na faixa de comprimento de onda de 210-400 nm.

HPLC-MS Analítica, Método B:

Condições:

Waters ZMD, Alliance 2690/2695 HPLC, Autoamostrador Waters 2700, detector de disposição de diodo Waters 996/2996. A fase móvel utilizada foi:

A: água com TFA a 0,10%

B: acetonitrila com TFA a 0,10%

	Tempo em min	%A	%B	taxa de fluxo em ml/min
15	0,00	95	5	2,00
	0,10	95	5	2,00
	2,10	2	98	2,00
	3,00	2	98	2,00
	3,25	95	5	2,00

A fase estacionária utilizada foi uma coluna Merck Chromolith[®] SpeedROD RP-18e, 4,6 mm x 50 mm (temperatura da coluna: constante em 25°C). Detecção de disposição de diodo ocorre na faixa de comprimento de onda de 210-400 nm.

HPLC-MS Analítica, Método C:

25 Condições:

Espectrômetro de massa Waters ZMD, Autoamostrador Alliance 2790 + 996 DAD, 2700

Parâmetros de Ajuste: **ES+**

Agulha 3.0 kVolts

Cone: 30 Volts

HPLC Parâmetros

Gradient:

<u>Fase Estacionária:</u>	tempo [min]	A%	B%	Fluxo
A% H ₂ O com 0.1% TFA	0,00	95,00	5,00	1,000
B% ACN com 0.1% TFA	0,10	95,00	5,00	1,000

Espectrômetro de massa Waters ZMD, Autoamostrador Alliance 2790 + 996 DAD, 2700

<i>Fase Estacionária:</i>	5,10	2,00	98,00	1,000
X-Terra MS C18 4.6x50mm, 3.5µm	6,50	2,00	98,00	1,000
Temperatura da Coluna (°C) 40.0	7,00	95,00	5,00	1,000

Parâmetros de Preparação:

Faixa de tempo de retenção utilizada para integração de MS e dados de DAD: 1.00 - 7.00 minutos

Faixa de comprimento de onda utilizada para medir % de áreas: 210 - 500 nm

Fixação para Amplitude de Pico a Pico de MS e UV: 2000;

Dois "Smooth" (Savitzky Golay) com tamanho de janela (varreduras) ± 2 para DAD e MS; Cromatograma.

HPLC-MS Analítica, Método D:

Condições:

Waters ZMD, Alliance 2690/2695 HPLC, Autoamostrador Waters 2700, detector de disposição de diodo Waters 996/2996. A fase móvel utilizada foi:

5 A: água com TFA a 0,10%

B: acetonitrila com TFA a 0,10%

	Tempo em min	%A	%B	Taxa de fluxo em ml/min
	0,00	95	5	2,50
	0,20	95	5	2,50
10	1,50	2	98	2,50
	1,70	2	98	2,50
	1,90	95	5	2,50
	2,20	95	5	2,50

A fase estacionária utilizada foi uma coluna Merck Chromolith®

15 Flash RP-18e, 4,6 mm x 25 mm (temperatura da coluna: constante a em 25°C). Detecção de disposição de diodo ocorre na faixa de comprimento de onda de 210-400 nm.

HPLC-MS Analítica, Método E:

Condições:

HPLC-MS Analítica, Método E

Instrumento	Waters Alliance 2695
	PDA Detector 2996
	Waters Micro-

HPLC-MS Analítica, Método E
mass ZQ

Gradiente

Tempo	% de água + 0,13% de TFA	% Acetonitrila	Fluxo [ml/min.]	Kurvenform
0,00	95	5	4,25	1
0,01	95	5	4,25	6
0,89	2	98	4,25	6
0,90	2	98	4,25	6
0,95	95	5	4,25	6
1,05	95	5	4,25	6
1,10	95	5	0,1	6
Parâmetro	Detector	coluna		
início de comprimento de onda	210	Waters Xbridge C18		
fim de comprimento de onda	380	Tamanho de partícula 3,5 µm		
Taxa de Amostragem	20	Comprimento 20 mm		
Resolução	1,2	Diâmetro interno 4,6 mm		
Resposta ao Filtro	0			
Autoexposição	Sim			
656 nm Interpolador	Sim			
Parâmetro	Integração			
Pico Com	15			
Limiar	465			
Área Mínima	0			
Peso Mínimo	0			
Massa (m/z)	120-850			

HPLC Analítica, Método A:

Condições:

HP1090, Standardmethode

coluna: Varian Microsorb, RP C18, 3 µm, 100Å
detector DAD: de 210 nm a 380 nm
Fluxo: 1ml/min

HP1090, Standardmethode

coluna: Varian Microsorb, RP C18, 3 µm, 100Å
detector DAD: de 210 nm a 380 nm

fluxo [ml/min]	tempo de morte [min.]	ID da coluna [mm]	4,6
1,0	0,750	comprimento da coluna [mm]	50
		volume da coluna [ml]	0,83

Fluxo [ml/min.] 1

tempo [min.]	% de Acetonitrilo + 0,1% de TFA	% de água + 0,13% de TFA
0,0	5	95
0,8	5	95
5,0	98	2
5,5	98	2
5,8	5	95
6,7	5	95

intensidade [%/min]	22,1
volume de gradiente Vg [ml]	4,2
volume de coluna Vs [ml]	0,83
relação de Vg/Vs	5,06

HPLC Analítica, Método B:

Condições:

HP1100, Standardmethode-1

coluna: Varian Microsorb, RP C18, 3 µm, 100Å
detector DAD: de 210 nm a 380 nm
fluxo: 1,5 ml/min

fluxo [ml/min]	tempo de morte [min.]	ID de coluna [mm]	4,6
1,5	0,500	comprimento da coluna [mm]	50

HP1100, Standardmethode-1

coluna: Varian Microsorb, RP C18, 3 μ m, 100Å	
detector DAD: de 210 nm a 380 nm	
fluxo: 1,5 ml/min	
volume da coluna [ml]	0,83

Fluxo [ml/min.] 1,5

tempo [min.]	% de acetoni- trilo + 0,1% de TFA	% de água + 0,13% de TFA
0,0	5	95
0,6	5	95
3,4	98	2
3,9	98	2
4,2	5	95
4,9	5	95

intensidade [%/min]	33,2
Volume de gradiente Vg [ml]	4,2
Volume de coluna Vs [ml]	0,83
relação Vg/Vs	5,06

HPLC Preparativa, Método A:

Condições:

HPLC Preparativa Gradiente	Fluxo [ml/min]	tempo de morte [min.]	ID de coluna [mm]	41,4
Método A	120,0	3,500	comprimento da coluna [mm]	250
			volume da coluna [ml]	336,4

material da coluna: Microsorb RP 18, 60Å, 8 μ m

Eluente: Acetonitrilo + 0,1% de TFA, água + 0,13% de TFA

Fluxo [ml/min.] 120	
tempo [min.]	% de acetonitrilo
0,0	10
3,6	10
17,8	100
22,0	100
23,0	10
26,5	10

Intensidade [%/min] 6,3

Volume de gradiente V_g [ml] 1704

volume da coluna V_s [ml] 336,4

Verhältnis V_g/V_s 5,07

HPLC Preparativa, Método B:

O material da coluna e dados eluentes são os mesmos como no método A. O padrão de gradiente é baseado no método A, porém uma etapa isocrática é inclusa a qual é determinada pelo tempo de retenção analítico da substância particular a ser separada.

5

HPLC Preparativa, Método C:

Condições:

Gilson-HPLC-System, Gilson 170 DAD and Gilson 215 Autosampler

Solvente:

A% de H₂O com 0,1% de TFA

B% de ACN com 0,1% de TFA

Gradiente:

Tempo [min]	A%	B%	Taxa de fluxo (ml/min)
0,00	95,00	5,00	0
0,30	95,00	5,00	0
0,40	95,00	5,00	5
0,45	95,00	5,00	40
1,00	95,00	5,00	40
16,00	40,00	60,00	40

Gradiente:

Tempo [min]	A%	B%	Taxa de fluxo (ml/min)
17,00	5,00	95,00	40
20,00	5,00	95,00	40
22,00	95,00	5,00	40
25,00	95,00	5,00	40

Fase Estacionária:

50g YMC-Gel ODS-A RP-18 10µm

embalada com uma coluna MODCOL spring com 25 mm i.d.

temperatura da coluna 22°C

Parâmetros de preparação

comprimento de onda utilizado para detecção: 215 nm & 254 nm

HPLC Preparativa, Método D:

Material da coluna: Xbridge RP C18, 5 µm

Eluente: Acetonitrilo, água + 0,13% de TFA

Fluxo: 120 ml/min

ID de coluna	50
comprimento da coluna [mm]	162
volume da coluna [ml]	317,9

Gradiente

tempo [min.]	% de Acetonitrilo
0,0	10
3,0	10
22,0	100
25,5	100
26,5	10
30,0	10

HPLC Semipreparativa, Método A:Condições:

HPLC Semipreparativa Gradiente

Método A

Fluxo [ml/min]	ID de coluna [mm]	21,4
25,0	comprimento da coluna [mm]	250
	volume da coluna [ml]	89,9

material da coluna: Microsorb RP 18, 300Å, 10 µm

eluente: acetonitrilo + 0,1% de TFA, água + 0,13% de TFA

Fluxo [ml/min.]	25
tempo [min.]	% de acetonitrilo
0,0	10
4,5	10
22,7	100
26,7	100
27,7	10
32,0	10

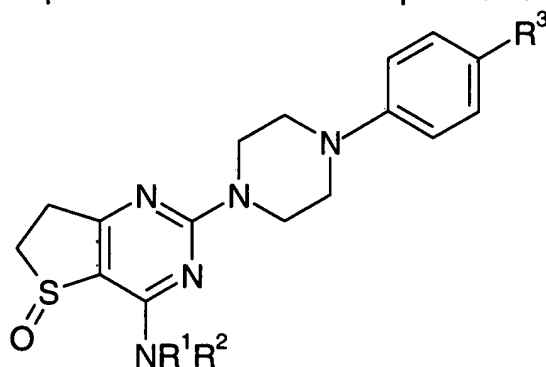
intensidade [%/min]	4,9
volume de Gradiente Vg [ml]	455
volume da coluna Vs [ml]	89,9
relação Vg/Vs	5,06

EXEMPLOS

Os seguintes Exemplos foram preparados analogamente aos métodos de síntese descritos anteriormente (como especificado na tabela). Estes compostos são adequados como inibidores de PDE4 e têm valores de

5 IC₅₀ de menos do que ou igual a 1 µmol.



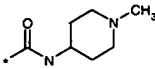


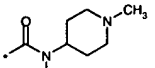


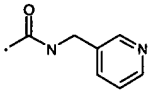


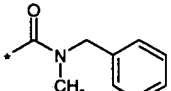


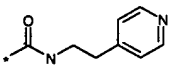


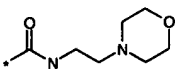


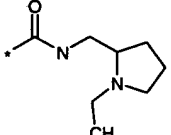
Os Exemplos referem-se aos compostos da seguinte fórmula 3,



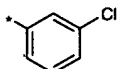
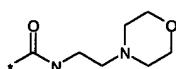
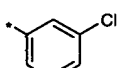
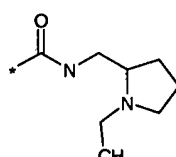
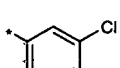
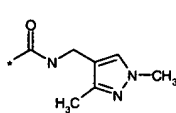
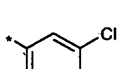
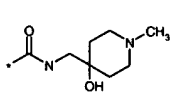
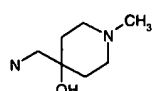
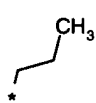
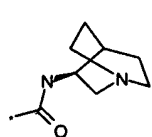

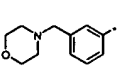
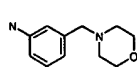
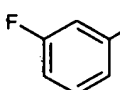
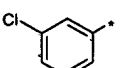
3,

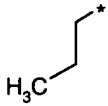
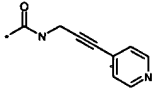
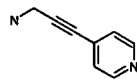
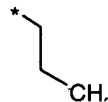
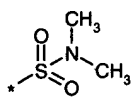
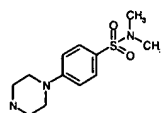
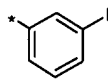
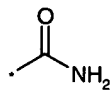
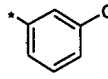
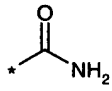
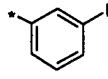
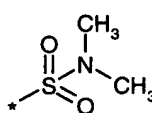
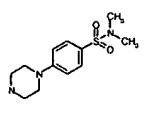
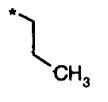
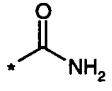
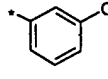
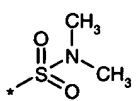
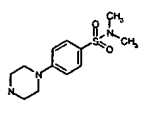
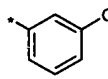

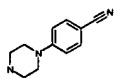
em que as variáveis R¹, R² e R³ têm os significados fornecidos na tabela 1. Os compostos foram preparados de acordo com o Esquema 1 a Esquema 10, de acordo com o que é especificado na tabela 1.

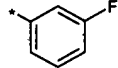

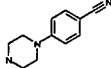
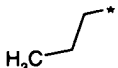
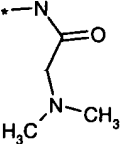
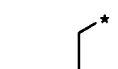

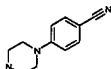
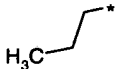
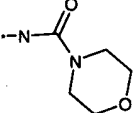
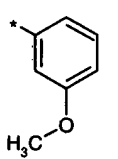
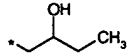
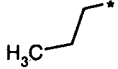
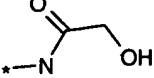
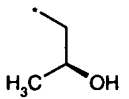
Tabela 1:

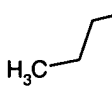

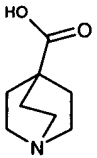
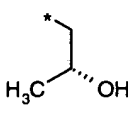
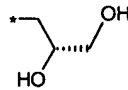
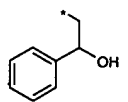
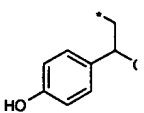
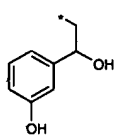
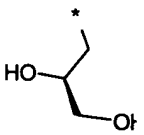
nº	R ¹	R ²	R ³	esquema de síntese/ quiralidade (com base em toda a molécula)	componentes não-comerciais (preparação descrita na literatura)	ponto de fusão (°C)	tempo de retenção [min] (com HPLC-MS ou HPLC)
H				esquema 3/ racemato	-	-	2,62 HPLC-MS analítica método C
H				esquema 4/ racemato	-	-	2,59 HPLC-MS analítica método C
H				esquema 4/ racemato	-	-	2,64 HPLC-MS analítica método C
H				esquema 4/ racemato	-	-	2,66 HPLC-MS analítica método C
H				esquema 4/ racemato	-	-	2,66 HPLC-MS analítica método C
H				esquema 4/ racemato	-	-	2,64 HPLC-MS analítica método C
H				esquema 4/ racemato	-	-	2,77 HPLC-MS analítica método C

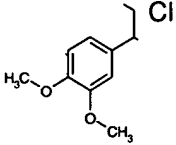
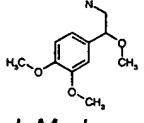
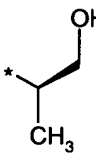
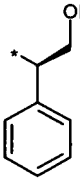
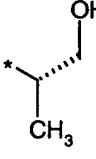
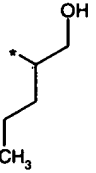
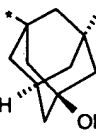
nº	R ¹	R ²	R ³	esquema de síntese/ quiralidade (com base em toda a molécula)	componentes não-comerciais (preparação descrita na literatura)	ponto de fusão (°C)	tempo de retenção [min] (com HPLC-MS ou HPLC)
H				esquema 4/ racemato	-	-	2,9 HPLC-MS analítica método C
H				esquema 4/ racemato		-	2,6 HPLC-MS analítica método C
					<i>JACS</i> 1954, 3536 <i>J. Med. Chem.</i> 1970, 305		
H				esquema 4/ racemato	-	-	3,21 HPLC-MS analítica método C
H				esquema 4/ racemato	-	-	3,18 HPLC-MS analítica método C
H				esquema 4/ racemato	-	-	3,24 HPLC-MS analítica método C
H				esquema 4/ racemato	-	-	3,24 HPLC-MS analítica método C
H				esquema 4/ racemato	-	-	3,23 HPLC-MS analítica método C

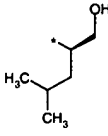
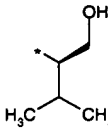
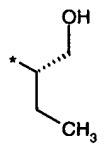
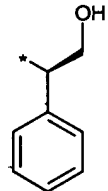
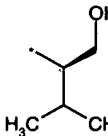
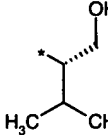
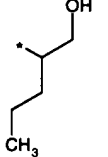
nº	R ¹	R ²	R ³	esquema de síntese/ quiralidade (com base em toda a molécula)	componentes não-comerciais (preparação descrita na literatura)	ponto de fusão (°C)	tempo de retenção [min] (com HPLC-MS ou HPLC)
H		Cl		esquema 4/ racemato	-	-	3,23 HPLC-MS analítica método C
H		Cl		esquema 4/ mistura de estereoisômeros	-	-	3,38 HPLC-MS analítica método C
H		Cl		esquema 4/ racemato	-	-	3,55 HPLC-MS analítica método C
H		Cl		esquema 4/ racemato	 <i>JACS</i> 1954, 3536 <i>J. Med. Chem.</i> 1970, 305	-	3,18 HPLC-MS analítica método C
H		CH ₃		esquema 4/ mistura de diastereômeros	-	-	2,83 HPLC analítica método A
H		Cl	Cl	esquema 1/ racemato	-	245-247	
H		Cl	Cl	esquema 1/ racemato	 conforme seção experim.	244-248	
H		Cl	Cl	esquema 1/ racemato	-	244-246	
H		Cl	Cl	esquema 1/ racemato	-	244-245	

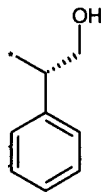
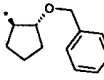
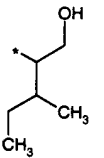
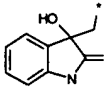
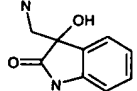
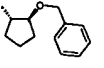
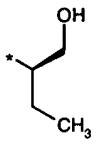
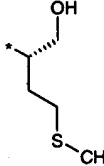
nº	R ¹	R ²	R ³	esquema de síntese/ quiralidade (com base em toda a molécula)	componentes não-comerciais (preparação descrita na literatura)	ponto de fusão (°C)	tempo de retenção [min] (com HPLC-MS ou HPLC)
H				esquema 4/ racemato	 <i>Tet. Lett.</i> 2004, 7069	-	2,86 HPLC-MS analítica método C
H				esquema 2/ racemato	 WO 2003/105853	-	2,42 HPLC-MS método A
H				esquema 2/ racemato	-	-	2,29 HPLC-MS método A
H				esquema 2/ racemato	-	-	2,39 HPLC-MS método A
H				esquema 2/ racemato	 WO 2003/105853	-	3,73 HPLC analítica método A
H				esquema 2/ racemato	-	-	2,88 HPLC analítica método A
H				esquema 2/ racemato	 WO 2003/105853	-	2,9 HPLC-MS método A
H				esquema 5/ racemato	 conforme seção experim.	-	3,99 HPLC analítica método A

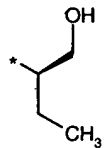
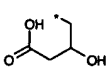
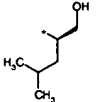
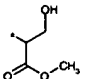
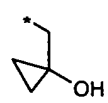
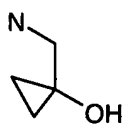
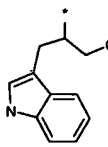
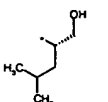
nº	R ¹	R ²	R ³	esquema de síntese/ quiralidade (com base em toda a molécula)	componentes não-comerciais (preparação descrita na literatura)	ponto de fusão (°C)	tempo de retenção [min] (com HPLC-MS ou HPLC)
H				esquema 5/ racemato	 conforme seção experim.	-	3,83 HPLC analítica método A
H				esquema 6/ racemato		-	1,92 HPLC-MS método A
H				esquema 5/ racemato	 conforme seção experim.	-	2,37 HPLC-MS método A
H				esquema 6/ racemato	-	274-276	-
H		Cl		esquema 3/ racemato	-	238-241	-
H		Cl		esquema 3/ mistura de estereoisômeros	-	222-224	-
H				esquema 6/ racemato	-	235-237	-
H		Cl		esquema 3/ mistura de diastereômeros	-	-	2,39 HPLC-MS método A


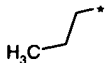
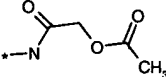
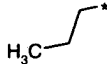
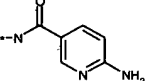
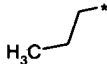
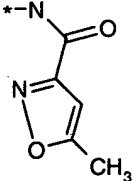
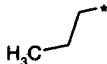
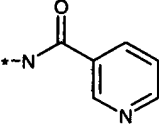
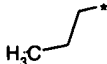
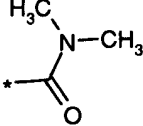
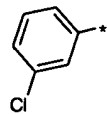
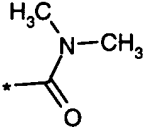
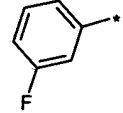
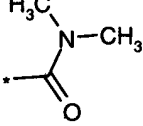
n°	R ¹	R ²	R ³	esquema de síntese/ quiralidade (com base em toda a molécula)	componentes não-comerciais (preparação descrita na literatura)	ponto de fusão (°C)	tempo de retenção [min] (com HPLC-MS ou HPLC)
H					 <i>Helv. Chim. Acta</i> 1974, 2332	-	1,96 HPLC-MS método A
H			Cl	esquema 3/ mistura de diastereômeros	-	238	-
H			Cl	esquema 3/ mistura de diastereômeros	-	241	-
H			Cl	esquema 3/ mistura de estereoisômeros	-	240	-
H			Cl	esquema 3/ mistura de estereoisômeros	-	189	-
H			Cl	esquema 3/ mistura de estereoisômeros	-	294	-
H			Cl	esquema 3/ mistura de diastereômeros	-	-	2,2 HPLC-MS método A

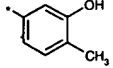
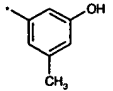
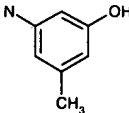
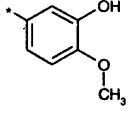
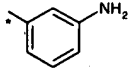

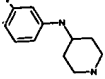
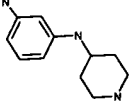
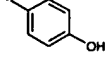
n ^o	R ¹	R ²	R ³	esquema de síntese/ quiralidade (com base em toda a molécula)	componentes não-comerciais (preparação descrita na literatura)	ponto de fusão (°C)	tempo de retenção [min] (com HPLC-MS ou HPLC)
H			Cl	esquema 3/ mistura de estereoisômeros	 <i>J. Med. Chem.</i> 1983, 174	-	2,69 HPLC-MS método A
H			Cl	esquema 3/ diastereomer	-	-	2,32 HPLC-MS método A
H			Cl	esquema 3/ diastereômero (outro diastereômero é Ex. 56)	-	-	3,04 HPLC analítica método A
H			Cl	esquema 3/ diastereômero	-	-	2,37 HPLC-MS método A
H			Cl	esquema 3/ racemato (mistura racêmica corr. de diastereômeros é Ex. 59)	-	-	2,5 HPLC-MS método A
H			Cl	esquema 3/ racemato	-	-	2,62 HPLC-MS método A

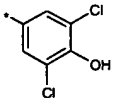
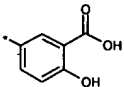
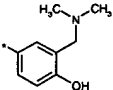

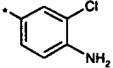
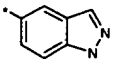
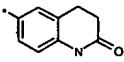
nº	R ¹	R ²	R ³	esquema de síntese/ quiralidade (com base em toda a molécula)	componentes não-comerciais (preparação descrita na literatura)	ponto de fusão (°C)	tempo de retenção [min] (com HPLC-MS ou HPLC)
H			Cl	esquema 3/ diastereômero (outro diastereômero é Ex. 69)	-	-	1,86 HPLC-MS HPLC-MS método B
H			Cl	esquema 3/ diastereômero (outro diastereômero é Ex. 57)	-	-	1,76 HPLC-MS método B
H			Cl	esquema 3/ diastereômero	-	-	2,47 HPLC-MS método A
H			Cl	esquema 3/ diastereômero (outro diastereômero é Ex. 49)	-	-	3,1 HPLC analítica método A
H			Cl	esquema 3/ diastereômero	-	-	1,81 HPLC-MS método B
H			Cl	esquema 3/ diastereômero	-	-	2,57 HPLC-MS método A
H			Cl	esquema 3/ racemato (mistura racêmica corr. de diastereômeros é Ex. 51)	-	-	2,57 HPLC-MS método A


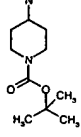
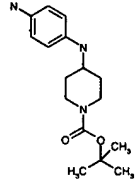
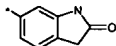

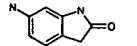
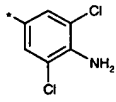
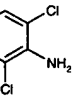
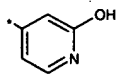

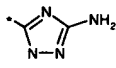

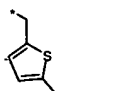

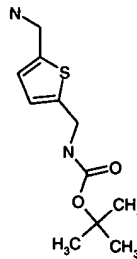
n ^o	R ¹	R ²	R ³	esquema de síntese/ quiralidade (com base em toda a molécula)	componentes não-comerciais (preparação descrita na literatura)	ponto de fusão (°C)	tempo de retenção [min] (com HPLC-MS ou HPLC)
	H		Cl	esquema 3/ diastereômero	-	-	2,65 HPLC-MS método A
	H		Cl	esquema 3/ mistura de diastereômeros	-	-	3,09 HPLC-MS método A
	H		Cl	esquema 3/ racemato	-	-	2,66 HPLC-MS método A
	H		Cl	esquema 3/ mistura de estereoisômeros	 JACS 1936, 1236	-	2,44 HPLC-MS método A
	H		Cl	esquema 3/ mistura de diastereômeros	-	-	2,99 HPLC-MS método A
	H		Cl	esquema 3/ diastereômero (outro diastereômero é Ex. 67)	-	-	2,4 HPLC-MS método A
	H		Cl	esquema 3/ diastereômero (outro diastereômero é Ex. 69)	-	-	2,55 HPLC-MS método A


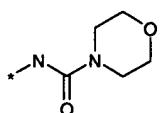
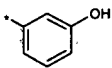
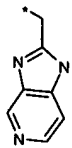
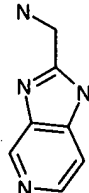
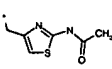
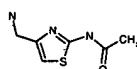
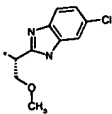
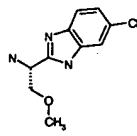
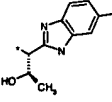
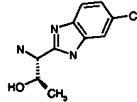
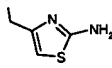
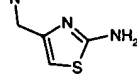
n ^o	R ¹	R ²	R ³	esquema de síntese/ quiralidade (com base em toda a molécula)	componentes não-comerciais (preparação descrita na literatura)	ponto de fusão (°C)	tempo de retenção [min] (com HPLC-MS ou HPLC)
H			Cl	esquema 3/ diastereômero (outro diastereômero é Ex. 65)	-	-	2,46 HPLC-MS método A
H			Cl	esquema 3/ mistura de estereoisômeros	-	-	3,08 HPLC-MS método A
H			Cl	esquema 3/ diastereômero (outro diastereômero é Ex. 66)	-	-	1,9 HPLC-MS método B
H			Cl	esquema 3/ mistura de estereoisômeros	-	-	2,45 HPLC-MS método A
H			Cl	esquema 3/ racemato	 <i>Russ. J. Chem.</i> 2001,1238	-	2,41 HPLC-MS método A
H			Cl	esquema 3/ mistura de estereoisômeros	-	-	2,63 HPLC-MS método A
H			Cl	esquema 3/ diastereômero	-	-	2,59 HPLC-MS método A

nº	R ¹	R ²	R ³	esquema de síntese/ quiralidade (com base em toda a molécula)	componentes não-comerciais (preparação descrita na literatura)	ponto de fusão (°C)	tempo de retenção [min] (com HPLC-MS ou HPLC)
H			Cl	esquema 3/ mistura de estereoisômeros	-	-	2,25 HPLC-MS método A
H				esquema 6 racemato	-	-	2,15 HPLC-MS método A
H				esquema 6 racemato	--	-	2,01 HPLC-MS método A
H				esquema 6 racemato	-	-	2,43 HPLC-MS método A
H				esquema 6 racemato	-	-	2,03 HPLC-MS método A
H				esquema 4 racemato	-	-	2,18 HPLC-MS método A
H				esquema 4 racemato	-	-	2,55 HPLC-MS método A
H				esquema 4 racemato	-	-	1,72 HPLC-MS método A

n ^o	R ¹	R ²	R ³	esquema de síntese/ quiralidade (com base em toda a molécula)	componentes não-comerciais (preparação descrita na literatura)	ponto de fusão (°C)	tempo de retenção [min] (com HPLC-MS ou HPLC)
H		Cl		esquema 3 racemato	-	-	1,93 HPLC-MS método B
H		Cl		esquema 3 racemato	 <i>Ber. Deutsch. Chem. Ges.</i> 1882, 2831	-	1,89 HPLC-MS método B
H		Cl		esquema 3 racemato	-	-	1,79 HPLC-MS método B
H		Cl		esquema 3 racemato	-	-	1,64 HPLC-MS método B
H		Cl		esquema 3 racemato	-	-	2 HPLC-MS método B
H		Cl		esquema 3 racemato	 <i>Org. Lett.</i> 2001, 1745 WO 2005/035499	-	1,99 HPLC-MS método B
H		Cl		esquema 3 racemato	-	-	1,78 HPLC-MS método B

n°	R ¹	R ²	R ³	esquema de síntese/ quiralidade (com base em toda a molécula)	componentes não-comerciais (preparação descrita na literatura)	ponto de fusão (°C)	tempo de retenção [min] (com HPLC-MS ou HPLC)
H		Cl		esquema 3 racemato	-	-	2,02 HPLC-MS método B
H		Cl		esquema 3 racemato	-	-	1,84 HPLC-MS método B
H		Cl		esquema 3 racemato	-	-	2,88 HPLC analítica, método B
H		Cl		esquema 3 racemato	-	-	1,88 HPLC-MS método B
H		Cl		esquema 3 racemato	-	-	1,89 HPLC-MS método B
H		Cl		esquema 3 racemato	-	-	1,76 HPLC-MS método B
H		Cl		esquema 3 racemato	-	-	1,75 HPLC-MS método B

nº	R ¹	R ²	R ³	esquema de síntese/ quiralidade (com base em toda a molécula)	componentes não-comerciais (preparação descrita na literatura)	ponto de fusão (°C)	tempo de retenção [min] (com HPLC-MS ou HPLC)
H			Cl	esquema 3 racemato	 <i>Org. Lett.</i> 2001,1745 WO 2005/035499	-	1,95 HPLC-MS método B
H			Cl	esquema 3 racemato	 <i>Hel. Chim. Acta</i> 1937, 373	-	1,76 HPLC-MS método B
H			Cl	esquema 3 racemato	-	-	2,08 HPLC-MS método B
H			Cl	esquema 3 racemato	-	-	2,91 HPLC analítica, método B
H			Cl	esquema 3 racemato	-	-	2,98 HPLC analítica, método B
H			Cl	esquema 3 racemato	 conforme seção exp.	-	2,06 HPLC-MS método B

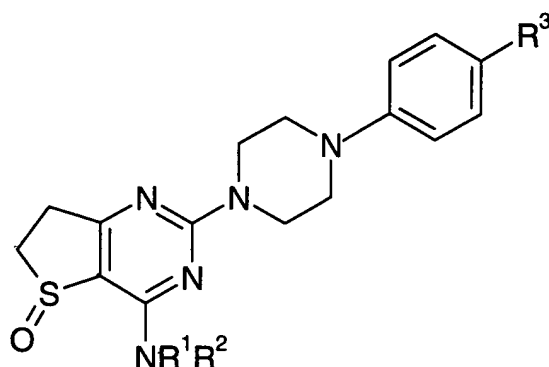
n°	R ¹	R ²	R ³	esquema de síntese/ quiralidade (com base em toda a molécula)	componentes não-comerciais (preparação descrita na literatura)	ponto de fusão (°C)	tempo de retenção [min] (com HPLC-MS ou HPLC)
H				esquema 6 racemato	-	-	2,39 HPLC-MS método A
H		Cl		esquema 3 racemato	-	-	1,83 HPLC-MS método B
H		Cl		esquema 3 racemato	 conforme seção exp.	-	1,55 HPLC-MS método B
H		Cl		esquema 3 racemato	 <i>J. Med. Chem.</i> 1997, 3726	-	1,74 HPLC-MS método B
H		Cl		esquema 3 mistura de diastereômeros	 conforme seção exp.	-	1,88 HPLC-MS método B
H		Cl		esquema 3 mistura de diastereômeros	 conforme seção exp.	-	1,9 HPLC-MS método B
H		Cl		esquema 3 racemato	 <i>J. Med. Chem.</i> 1997, 3726	-	1,64 HPLC-MS método B

n ^o	R ¹	R ²	R ³	esquema de síntese/ quiralidade (com base em toda a molécula)	componentes não-comerciais (preparação descrita na literatura)	ponto de fusão (°C)	tempo de retenção [min] (com HPLC-MS ou HPLC)
H			Cl	esquema 3 racemato	-	-	1,93 HPLC-MS método B
H			Cl	esquema 3 racemato	 conforme seção exp.	-	1,61 HPLC-MS método B
H			Cl	esquema 3 racemato	 WO 2000/018734	-	1,65 HPLC-MS método B
H			Cl	esquema 3 racemato	-	-	1,74 HPLC-MS método B
H			Cl	esquema 3 racemato	-	-	1,65 HPLC-MS método A
H				esquema 6 racemato	-	-	2,74 HPLC analítica- método B
H			Cl	esquema 3 racemato	-	-	2,68 HPLC-MS método C

n°	R ¹	R ²	R ³	esquema de síntese/ quiralidade (com base em toda a molécula)	componentes não-comerciais (preparação descrita na literatura)	ponto de fusão (°C)	tempo de retenção [min] (com HPLC-MS ou HPLC)
H		Cl		esquema 3 racemato	-	-	1,63 HPLC-MS método C
H		Cl		esquema 3 mistura de diastereômeros	-	-	1,88 HPLC-MS método B
H		Cl		esquema 3 racemato	-	-	2,33 HPLC-MS método A
H		Cl		esquema 3 racemato	-	-	1,71 HPLC-MS, método B
H				esquema 6 racemato	-	-	3,15 HPLC analítica método B
H		Cl		esquema 3 racemato	-	-	2,29 HPLC-MS método A
H		Cl		esquema 3 racemato		-	2,34 HPLC-MS, método A
H				esquema 6 racemato	conforme seção exp.		2,72 HPLC analítica método B

Outros Exemplos referem-se aos compostos da seguinte fórmula

3,



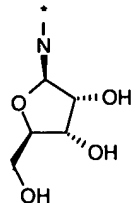
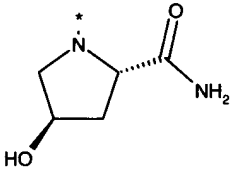
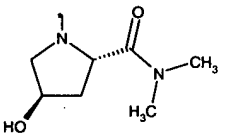
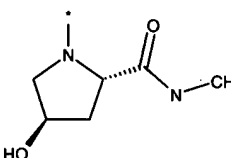
3,

em que as variáveis R^1 , R^2 e R^3 têm os significados mostrados na tabela 1.

Os compostos foram cada qual preparados de acordo com o Esquema 1 a

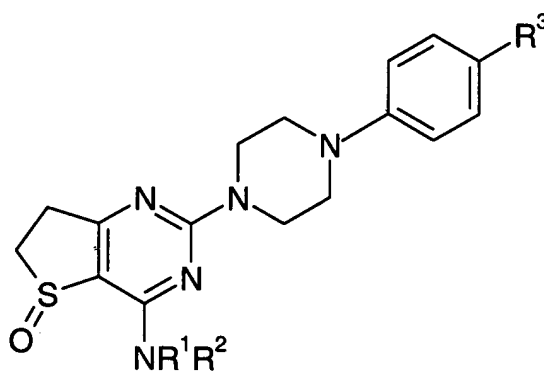
5 Esquema 10, como especificado na tabela 1.

n ^o	NR ¹ R ²	R ³	esquema de síntese/ quiralidade (com base em toda a molécula)	Componentes não- comerciais (preparação descrita na literatura)	ponto de fusão. (°C)	tempo de re- tenção [min] (com HPLC- MS ou HPLC)
		Cl	esquema 3 mistura de dias- tereômeros	-	-	2,26 HPLC-MS método A
		Cl	esquema 3 diastereômero	-	-	2,51 HPLC-MS método A
		Cl	esquema 3 diastereômero	-	-	2,57 HPLC-MS método A

n ^o	NR ¹ R ²	R ³	esquema de síntese/ quiralidade (com base em toda a molécula)	Componentes não- comerciais (preparação descrita na literatura)	ponto de fusão. (°C)	tempo de re- tenção [min] (com HPLC- MS ou HPLC)
		Cl	esquema 3 mistura de diastereômeros	-	-	2,26 HPLC-MS método A
		Cl	esquema 3 diastereômero	-	-	1,49 HPLC-MS método B
		Cl	esquema 3 diastereômero	-	-	4,61 HPLC-MS método B
		Cl	esquema 3 mistura de diastereômeros	-	-	1,57 HPLC-MS método B

Outros Exemplos referem-se aos compostos da seguinte fórmula

3,

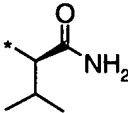
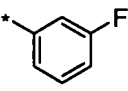
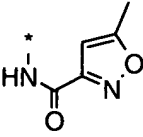
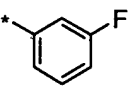
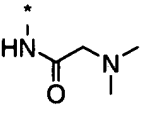
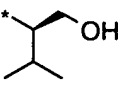
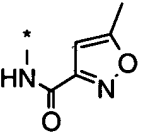
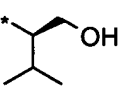
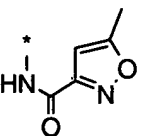
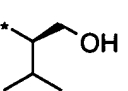
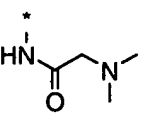
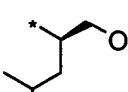
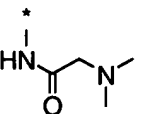
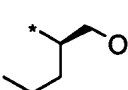
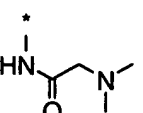


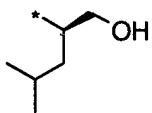
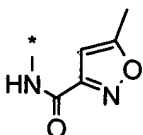
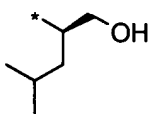
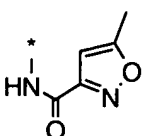
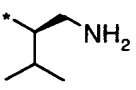
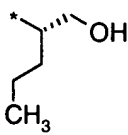
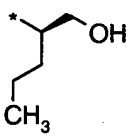
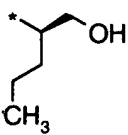
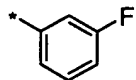
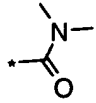
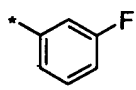
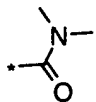
3,

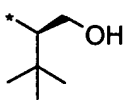

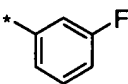
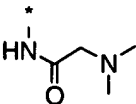
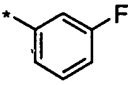
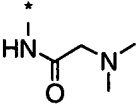
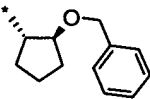
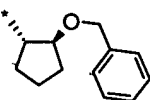
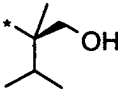
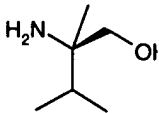
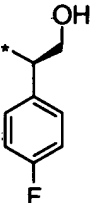
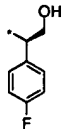
em que as variáveis R¹, R² e R³ têm os significados fornecidos na tabela 1.

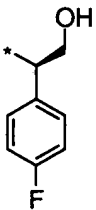
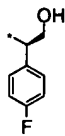
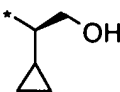
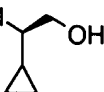
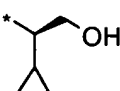
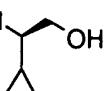
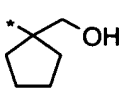
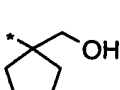
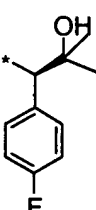
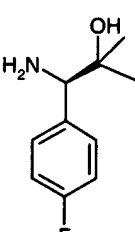
Os compostos foram em cada caso preparados de acordo com o Esquema 1

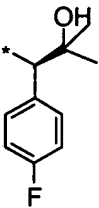
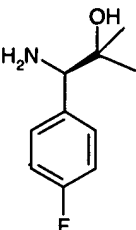
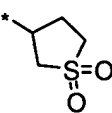
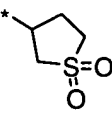
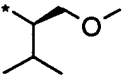
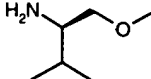
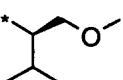
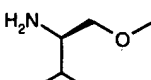
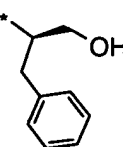
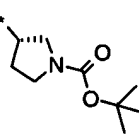
5 a Esquema 10, como especificado na tabela 1.

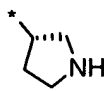
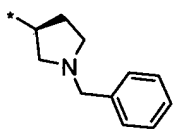
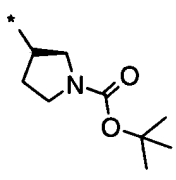
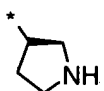
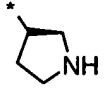
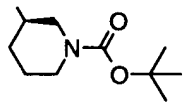
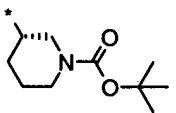
n°	R ¹	R ²	R ³	esquema de síntese/quiralidade e (com base em toda a molécula)	componentes não-comerciais (preparação descrita na literatura)	tempo de retenção [min] (com HPLC-MS ou HPLC)
131	H		Cl	esquema 3 (conforme seção experim.) 1 diastereômero		2,78 H-PLC, método B
132	H			esquema 6 racemato		1,85 H-PLC-MS, método B
133	H			esquema 6 racemato		2,6 HPLC, método B
134	H			esquema 6 1 diastereômero		1,66 H-PLC-MS, método B
135	H			esquema 6 1 diastereômero		2,73 H-PLC, método B
136	H			esquema 6 1 diastereômero		2,28 H-PLC, método B
137	H			esquema 6 1 diastereômero		2,49 H-PLC, método B
138	H			esquema 6 1 diastereômero		2,39 H-PLC, método B

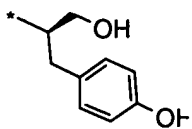
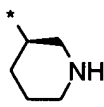
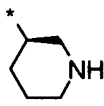
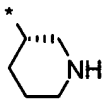
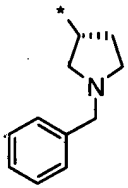
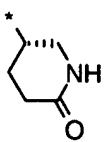
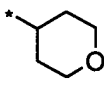
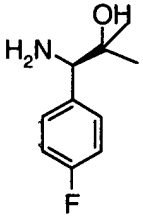
nº	R ¹	R ²	R ³	esquema de síntese/quiralidade e (com base em toda a molécula)	componentes não-comerciais (preparação descrita na literatura)	tempo de retenção [min] (com HPLC-MS ou HPLC)
139	H			esquema 6 1 diastereômero		2,91 H-PLC, método B
140	H			esquema 6 1 diastereômero		2,85 H-PLC, método B
141	H		Cl	esquema 1 (conforme seção experim.) 1 diastereômero		2,75 H-PLC, método B
142	H		Cl	esquema 2 1 diastereômero		3,04 H-PLC, método B
143	H		Cl	esquema 3 (conforme seção experim.) 1 diastereômero		1,21 H-PLC-MS, método D
144	H		Cl	esquema 3 (conforme seção experim.) 1 diastereômero		1,22 H-PLC-MS, método D
145	H			esquema 4 (conforme seção experim.) 1 enantiômero		1,17 H-PLC-MS, método D
146	H			esquema 4 (conforme seção experim.) 1 enantiômero		1,17 H-PLC-MS, método D

nº	R ¹	R ²	R ³	esquema de síntese/quiralidade e (com base em toda a molécula)	componentes não-comerciais (preparação descrita na literatura)	tempo de retenção [min] (com HPLC-MS ou HPLC)
147	H		Cl	esquema 3 1 diastereômero		1,26 H-PLC-MS, método D
148	H		CN	esquema 5 (conforme seção experim.) 1 enantiômero		1,16 H-PLC-MS, método D
149	H			esquema 6 (conforme seção experim.) 1 enantiômero		1,05 H-PLC-MS, método D
150	H			esquema 6 (conforme seção experim.) 1 enantiômero		1,07 H-PLC-MS, método D
151	H		Cl	esquema 3 (conforme seção experim.) 1 diastereômero		1,45 H-PLC-MS, método D
152	H		Cl	esquema 3 (conforme seção experim.) 1 diastereômero		1,44 H-PLC-MS, método D
153	H		Cl	esquema 3 (conforme seção experim.) mistura de diastereômeros	 Componente do Experimento de Siehe	1,27 H-PLC-MS, método D
154	H		Cl	esquema 3 1 diastereômero		1,27 H-PLC-MS, método D

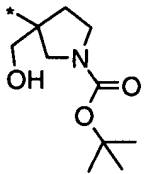
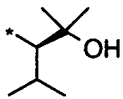
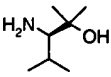
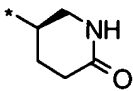
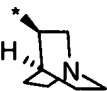
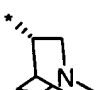
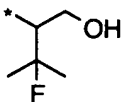

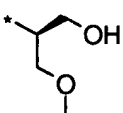
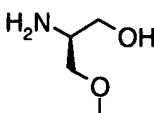
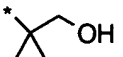
nº	R ¹	R ²	R ³	esquema de síntese/quiralidade e (com base em toda a molécula)	componentes não-comerciais (preparação descrita na literatura)	tempo de retenção [min] (com HPLC-MS ou HPLC)
155	H		Cl	esquema 3 1 diastereômero	 <i>J. Med. Chem.</i> 1999	1,28 H-PLC-MS, método D
156	H		Cl	esquema 3 1 diastereômero	 siehe # 153	2,9 HPLC, método B
157	H		Cl	esquema 3 1 diastereômero	 siehe # 153	2,94 H-PLC, método B
158	H		Cl	esquema 1 (conforme seção experim.) 1 enantiômero		1,29 H-PLC-MS, método D
159	H		Cl	esquema 1 (conforme seção experim.) 1 enantiômero		1,28 H-PLC-MS, método D
160	H		Cl	esquema 2 (conforme seção experim.) 1 diastereômero	 siehe experim. Te	1,31 H-PLC-MS, método D

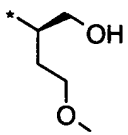
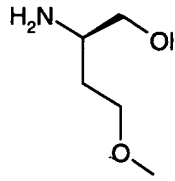
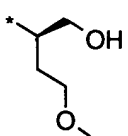
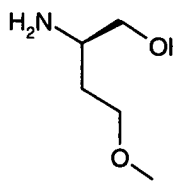
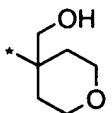
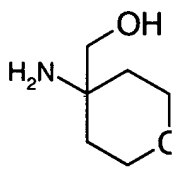
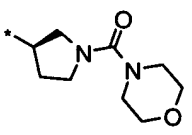
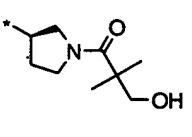
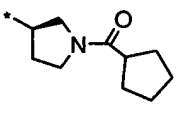
nº	R ¹	R ²	R ³	esquema de síntese/quiralidade e (com base em toda a molécula)	componentes não-comerciais (preparação descrita na literatura)	tempo de retenção [min] (com HPLC-MS ou HPLC)
161	H		Cl	esquema 2 (conforme seção experim.) 1 diastereômero	 siehe experim. Te	1,40 H-PLC-MS, método D
162	H		Cl	esquema 1 mistura de diastereômeros		1,23 H-PLC-MS, método D
163	H		Cl	esquema 1 mistura de diastereômeros		1,23 H-PLC-MS, método D
164	H		Cl	esquema 3 1 diastereômero	 <i>J. Org. Chem.</i> 1978 892	1,34 H-PLC-MS, método D
165	H		Cl	esquema 3 1 diastereômero	 <i>J. Org. Chem.</i> 1978 892	1,36 H-PLC-MS, método D
166	H		Cl	esquema 3 1 diastereômero		1,32 H-PLC-MS, método D
167	H		Cl	esquema 3 (conforme nº 170) mistura de diastereômeros		1,40 H-PLC-MS, método D

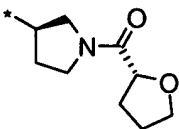
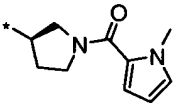
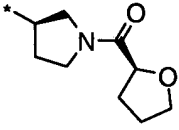
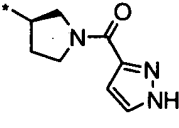
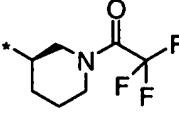
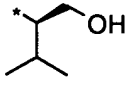
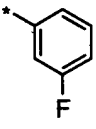

nº	R ¹	R ²	R ³	esquema de síntese/quiralidade e (com base em toda a molécula)	componentes não-comerciais (preparação descrita na literatura)	tempo de retenção [min] (com HPLC-MS ou HPLC)
168	H		Cl	esquema 3 (conforme nº 171/172) 1 diastereômero		2,67 H-PLC, método B
169	H		Cl	esquema 3 mistura de diastereômeros		1,26 H-PLC-MS, método D
170	H		Cl	esquema 3 (conforme seção experim.) mistura de diastereômeros		1,39 H-PLC-MS, método D
171	H		Cl	esquema 3 (conforme seção experim.) 1 diastereômero		2,62 H-PLC, método B
172	H		Cl	esquema 3 (conforme seção experim.) 1 diastereômero		2,66 H-PLC, método B
173	H		Cl	esquema 3 (conforme nº 170) mistura de diastereômeros		1,46 H-PLC-MS, método D
174	H		Cl	esquema 3 (conforme nº 170) mistura de diastereômeros		1,45 H-PLC-MS, método D

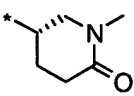
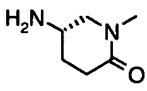
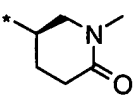
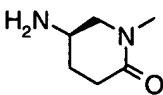
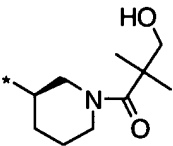
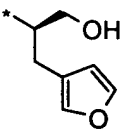
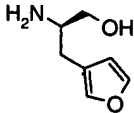
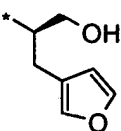
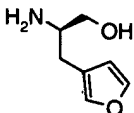
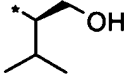
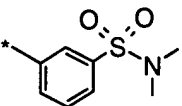
nº	R ¹	R ²	R ³	esquema de síntese/quiralidade e (com base em toda a molécula)	componentes não-comerciais (preparação descrita na literatura)	tempo de retenção [min] (com HPLC-MS ou HPLC)
175	H		Cl	esquema 3 (conforme seção experim.) 1 diastereômero		0,60 H-PLC-MS, método E
176	H		Cl	esquema 3 (conforme nº 171/172) 1 diastereômero		1,08 H-PLC-MS, método D
177	H		Cl	esquema 3 (conforme nº 171/172) 1 diastereômero		1,11 H-PLC-MS, método D
178	H		Cl	esquema 3 (conforme nº 171/172) 1 diastereômero		1,13 H-PLC-MS, método D
179	H		Cl	esquema 3 mistura de diastereômeros		1,25 H-PLC-MS, método D
180	H		Cl	esquema 3 mistura de diastereômeros		1,18 H-PLC-MS, método D
181	H			esquema 2 (conforme seção experim.) 1 enantiômero		1,23 H-PLC-MS, método D

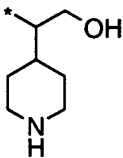
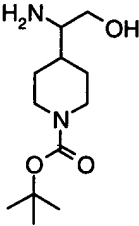
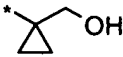
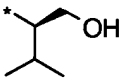
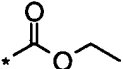
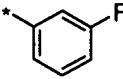
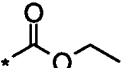
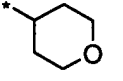
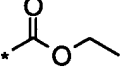
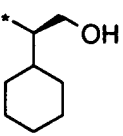
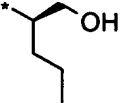
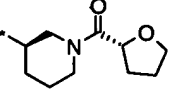
Componente do Experimento de Siehe

n ^o	R ¹	R ²	R ³	esquema de síntese/quiralidade e (com base em toda a molécula)	componentes não-comerciais (preparação descrita na literatura)	tempo de retenção [min] (com HPLC-MS ou HPLC)
182	H		Cl	esquema 1 mistura de estereoisômeros		1,30 H-PLC-MS, método D
183	H		Cl	esquema 3 mistura de diastereômeros	 <i>Tet. Lett.</i> 2003, 1129	1,31 H-PLC-MS, método D
184	H		Cl	esquema 3 mistura de diastereômeros		1,16 H-PLC-MS, método D
185	H		Cl	esquema 3 1 diastereômero		1,13 H-PLC-MS, método D
186	H		Cl	esquema 3 1 diastereômero		1,08 H-PLC-MS, método D
187	H		Cl	esquema 2 (conforme seção experim.) racemato	 <i>J. Org. Chem.</i> 2000, 50	1,26 H-PLC-MS, método D
188	H		Cl	esquema 3 1 diastereômero	 EP1348709	1,23 H-PLC-MS, método D
189	H		Cl	esquema 2 (conforme seção experim.) 1 enantiômero		1,20 H-PLC-MS, método D

nº	R ¹	R ²	R ³	esquema de síntese/quiralidade e (com base em toda a molécula)	componentes não-comerciais (preparação descrita na literatura)	tempo de retenção [min] (com HPLC-MS ou HPLC)
190	H		Cl	esquema 3 1 diastereômero	 siehe # 153	1,14 H-PLC-MS, método D
191	H		Cl	esquema 3 1 diastereômero	 siehe # 153	1,16 H-PLC-MS, método D
192	H		Cl	esquema 3 racemato	 siehe # 153	1,13 H-PLC-MS, método D
193	H		Cl	esquema 10 (conforme seção experim.) 1 diastereômero		1,16 H-PLC-MS, método D
194	H		Cl	esquema 7 (conforme nº 196) 1 diastereômero		1,18 H-PLC-MS, método D
195	H		Cl	esquema 7 (conforme nº 196) 1 diastereômero		1,26 H-PLC-MS, método D

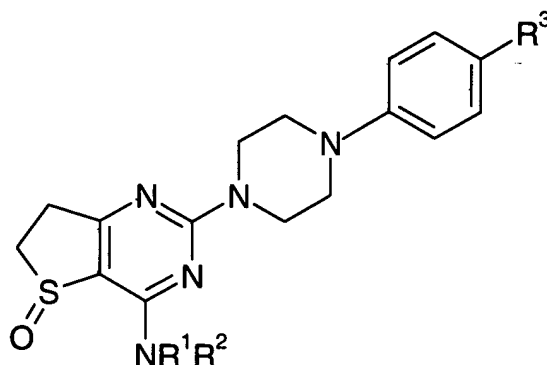
nº	R ¹	R ²	R ³	esquema de síntese/quiralidade (com base em toda a molécula)	componentes não-comerciais (preparação descrita na literatura)	tempo de retenção [min] (com HPLC-MS ou HPLC)
196	H		Cl	esquema 7 (conforme seção experim.) 1 diastereômero		1,18 H-PLC-MS, método D
197	H		Cl	esquema 7 (conforme seção experim.) 1 diastereômero		1,25 H-PLC-MS, método D
198	H		Cl	esquema 7 (conforme seção experim.) 1 diastereômero		1,17 H-PLC-MS, método D
199	H		Cl	esquema 7 (conforme nº 196) 1 diastereômero		1,15 H-PLC-MS, método D
200	H		Cl	esquema 7 (conforme nº 196) 1 diastereômero		1,28 H-PLC-MS, método D
201	H		OH	esquema 2 1 diastereômero		0,95 H-PLC-MS, método D
202	H			esquema 2 (conforme seção experim.) 1 enantiômero		1,24 H-PLC-MS, método D

n ^o	R ¹	R ²	R ³	esquema de síntese/quiralidade e (com base em toda a molécula)	componentes não-comerciais (preparação descrita na literatura)	tempo de retenção [min] (com HPLC-MS ou HPLC)
203	H		Cl	esquema 2 (conforme seção experim.) 1 diastereômero	 siehe experim. Te	1,18 H-PLC-MS, método D
204	H		Cl	esquema 2 (conforme seção experim.) 1 diastereômero	 siehe # 203	1,19 H-PLC-MS, método D
205	H		Cl	esquema 7 (conforme n ^o 196) 1 diastereômero		1,20 H-PLC-MS, método D
206	H		Cl	esquema 3 (conforme seção experim.) 1 diastereômero	 siehe experim. Te	1,23 H-PLC-MS, método D
207	H		Cl	esquema 3 (conforme seção experim.) 1 diastereômero	 siehe experim. Te	1,24 H-PLC-MS, método D
208	H		Br	esquema 2 (conforme seção experim.) 1 diastereômero		1,21 H-PLC-MS, método D
209	H		Cl	esquema 2 racemato		1,42 H-PLC-MS, método D

nº	R ¹	R ²	R ³	esquema de síntese/quiralidade e (com base em toda a molécula)	componentes não-comerciais (preparação descrita na literatura)	tempo de retenção [min] (com HPLC-MS ou HPLC)
210	H		Cl	esquema 2 racemato		1,04 H-PLC-MS, método D
					siehe # 153	
211	H		Br	esquema 2 (conforme seção experim.) 1 diastereômero		1,18 H-PLC-MS, método D
212	H			esquema 2 (conforme seção experim.) 1 diastereômero		1,2 HPLC-MS, método D
213	H			esquema 2 (conforme nº 202) 1 enantiômero		1,4 HPLC-MS, método D
214	H			esquema 2 (conforme seção experim.) 1 enantiômero		1,2 HPLC-MS, método D
215	H		Cl	esquema 3 1 diastereômero		1,29 H-PLC-MS, método D
216	H		Br	esquema 2 (conforme seção experim.) 1 diastereômero		1,23 H-PLC-MS, método D
217	H		Cl	esquema 7 (conforme nº 196) 1 diastereômero		1,22 H-PLC-MS, método D

Outros Exemplos referem-se aos compostos da seguinte fórmula

3,



3,

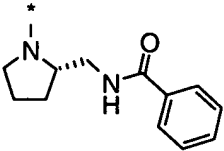
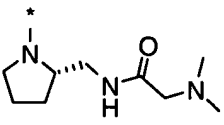
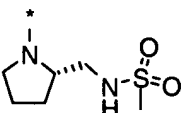
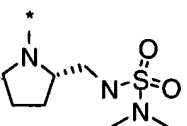
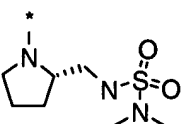
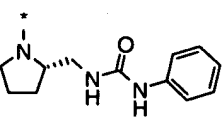
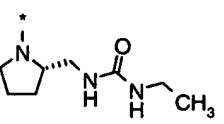
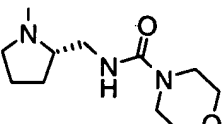
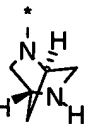
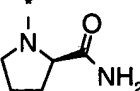
em que as variáveis R^1 , R^2 e R^3 têm os significados mostrados na tabela 1.

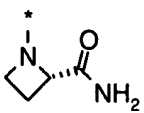
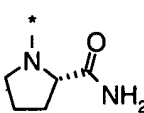
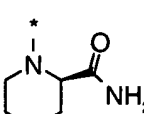
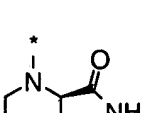
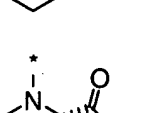
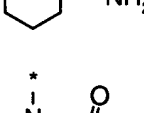
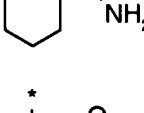
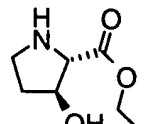
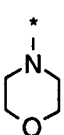
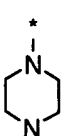
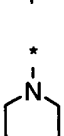
Os compostos foram cada qual preparados de acordo com o Esquema 1 a

5 Esquema 10, como especificado na tabela 1.

nº	NR ¹ R ²	R ³	esquema de síntese/quiralidade (com base em toda a molécula)	componentes não-comerciais (preparação descrita na literatura)	tempo de retenção [min] (com HPLC-MS ou HPLC)
218		Cl	esquema 3 1 diastereômero		1,59 H-PLC-MS, método B
219		Cl	esquema 3 (conforme seção experim.) mistura de diastereômeros		2,00 H-PLC-MS, método B
220		Cl	esquema 3 (conforme nº 219) mistura de diastereômeros		2,01 H-PLC-MS, método B
221		Cl	esquema 3 mistura de diastereômeros		2,28 H-PLC-MS, método A
222		Cl	esquema 3 mistura de diastereômeros		2,28 H-PLC-MS, método A

nº	NR ¹ R ²	R ³	esquema de síntese/quiralidade (com base em toda a molécula)	componentes não-comerciais (preparação descrita na literatura)	tempo de retenção [min] (com HPLC-MS ou HPLC)
223		Cl	esquema 3 (conforme seção experim.) racemato	 <i>Chem. Pharm. Bull.</i> 1970, 1731	2,38 H-PLC-MS, método A
224		Cl	esquema 3 (conforme seção experim.) 1 diastereômero		1,56 H-PLC-MS, método B
225		Cl	esquema 3 (conforme nº 224) 1 diastereômero		1,07 H-PLC-MS, método D
226		Cl	esquema 3 (conforme nº 224) 1 diastereômero		1,12 H-PLC-MS, método D
227		Cl	esquema 3 mistura de diastereômeros		1,56 H-PLC-MS, método B
228		Cl	esquema 3 mistura de diastereômeros		2,23 H-PLC-MS, método B
229		Cl	esquema 3 (conforme seção experim.) 1 diastereômero		2,79 H-PLC, método B
230		Cl	esquema 3 (conforme seção experim.) 1 diastereômero		2,83 H-PLC, método B
231		Cl	esquema 7 (conforme seção experim.) 1 diastereômero		1,19 H-PLC-MS, método D

nº	NR ¹ R ²	R ³	esquema de síntese/quiralidade (com base em toda a molécula)	componentes não-comerciais (preparação descrita na literatura)	tempo de retenção [min] (com HPLC-MS ou HPLC)
232		Cl	esquema 7 (conforme nº 231) 1 diastereômero		1,27 H-PLC-MS, método D
233		Cl	esquema 7 (conforme nº 231) 1 diastereômero		1,11 H-PLC-MS, método D
234		Cl	esquema 8 (conforme seção experim.) 1 diastereômero		1,20 H-PLC-MS, método D
235		Cl	esquema 8 (conforme nº 235) 1 diastereômero		1,24 H-PLC-MS, método D
236		Cl	esquema 8 (conforme nº 235) 1 diastereômero		1,24 H-PLC-MS, método D
237		Cl	esquema 9 (conforme seção experim.) 1 diastereômero		1,33 H-PLC-MS, método D
238		Cl	esquema 9 (conforme nº 237) 1 diastereômero		1,19 H-PLC-MS, método D
239		Cl	esquema 10 (conforme seção experim.) 1 diastereômero		1,18 H-PLC-MS, método D
240		Cl	esquema 3 1 diastereômero		1,15 H-PLC-MS, método D
241		Cl	esquema 3 1 diastereômero		1,04 H-PLC-MS, método D

n°	NR ¹ R ²	R ³	esquema de síntese/quiralidade (com base em toda a molécula)	componentes não-comerciais (preparação descrita na literatura)	tempo de retenção [min] (com HPLC-MS ou HPLC)
242		Cl	esquema 3 (conforme n° 128) 1 diastereômero		1,12 H-PLC-MS, método D
243		Cl	esquema 3 1 diastereômero		1,11 H-PLC-MS, método D
244		Cl	esquema 3 (conforme n° 128) 1 diastereômero		1,13 H-PLC-MS, método D
245		Cl	esquema 3 (conforme n° 128) 1 diastereômero		1,20 H-PLC-MS, método D
246		Cl	esquema 3 (conforme n° 128) 1 diastereômero		1,17 H-PLC-MS, método D
247		Cl	esquema 3 (conforme n° 128) 1 diastereômero		1,19 H-PLC-MS, método D
248		Cl	esquema 3 1 diastereômero		1,30 H-PLC-MS, método D
WO 2004/112793					
249		Cl	esquema 1 racemato		1,24 H-PLC-MS, método D
250		Cl	esquema 1 racemato		1,16 H-PLC-MS, método D
251		Cl	esquema 1 racemato		1,13 H-PLC-MS, método D

INDICAÇÕES

Como foi descoberto, os compostos de fórmula 1 são caracterizados por sua ampla faixa de aplicações no campo terapêutico. Menção particular deve ser feita àquelas aplicações para as quais os compostos de acordo com a invenção de fórmula 1 são preferivelmente apropriados por causa de sua eficácia farmacêutica como inibidores de PDE4. Exemplos incluem doenças ou enfermidades respiratórias ou gastrointestinais, doenças inflamatórias das articulações, pele ou olhos, cânceres, e também doenças do sistema nervoso central ou periférico.

Menção particular deve ser feita à prevenção e tratamento de doenças das vias aéreas e do pulmão que são acompanhadas por produção de muco aumentada, inflamações e/ou doenças obstrutivas das vias aéreas. Exemplos incluem bronquite aguda, alérgica ou crônica, bronquite obstrutiva crônica (COPD), tosse, enfisema pulmonar, rinite ou sinusite alérgica ou não alérgica, rinite ou sinusite crônica, asma, alveolite, doença de Farmer, vias aéreas hiper-reativas, bronquite infecciosa ou pneumonite, asma pediátrica, bronquiectasias, fibrose pulmonar, ARDS (síndrome da angústia respiratória do adulto aguda), edema brônquico, edema pulmonar, bronquite, pneumonia ou pneumonia intersticial disparada por várias causas, tais como aspiração, inalação de gases tóxicos, ou bronquite, pneumonia ou pneumonia intersticial como um resultado de insuficiência cardíaca, irradiação, quimioterapia, fibrose cística ou mucoviscidose, ou deficiência de alfa1-antitripsina.

Também merecendo especial menção é o tratamento de doenças inflamatórias do trato gastrointestinal. Exemplos incluem alterações inflamatórias agudas ou crônicas em inflamação de vesícula biliar, doença de Crohn, colite ulcerativa, pseudopólipos inflamatórios, pólipos juvenis, colite cística profunda, pneumatoses cistóides intestinais, doenças do ducto biliar e vesícula biliar, por exemplo, cálculos biliares e conglomerados, para o tratamento de doenças inflamatórias das articulações tais como artrite reumatóide ou doenças inflamatórias da pele e olhos.

Menção preferencial deve também ser feita ao tratamento de cânceres. Exemplos incluem todas as formas de leucemias aguda e crônica

tais como leucemia mielóide aguda e linfática aguda, leucemia mielóide crônica e linfática crônica, e tumores ósseos tais como osteossarcoma e todos os tipos de glioma tais como oligodendroglioma e glioblastoma.

Menção preferencial deve também ser feita à prevenção e tratamento de doenças do sistema nervoso central ou periférico. Exemplos destas incluem depressão, depressão maníaca ou bipolar, estados de ansiedade aguda e crônica, esquizofrenia, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose múltipla aguda e crônica ou dores aguda e crônica bem como danos ao cérebro causados por acidente vascular cerebral, hipóxia, ou trauma craniocerebral.

Particularmente preferivelmente a presente invenção refere-se ao uso de compostos de fórmula 1 para preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de doenças obstrutivas ou inflamatórias do trato respiratório superior e inferior incluindo os pulmões, tais como, por exemplo, rinite alérgica, rinite crônica, bronquiectasia, fibrose cística, fibrose pulmonar idiopática, alveolite fibrosante, COPD, bronquite crônica, sinusite crônica, asma, doença de Crohn, colite ulcerativa, particularmente COPD, bronquite crônica e asma.

É mais preferível utilizar os compostos de fórmula 1 para o tratamento de doenças inflamatórias e obstrutivas tais como COPD, bronquite crônica, sinusite crônica, asma, doença de Crohn, colite ulcerativa, particularmente COPD, bronquite crônica e asma.

É também preferível utilizar os compostos de fórmula 1 para o tratamento de doenças do sistema nervoso central ou periférico tais como depressão, depressão maníaca ou bipolar, estados de ansiedade aguda e crônica, esquizofrenia, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose múltipla aguda e crônica ou dores aguda e crônica bem como danos ao cérebro causados por acidente vascular cerebral, hipóxia, ou trauma craniocerebral.

Um importante aspecto da presente invenção é o perfil reduzido de efeitos colaterais. Este método, dentro do escopo da invenção, sendo capaz de administrar uma dose de uma composição farmacêutica sem indu-

zir vômito, preferivelmente náusea e mais preferivelmente mal-estar no paciente. É particularmente preferível ser capaz de administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de substância sem induzir êmese ou náusea, em todos os estágios da doença.

5 COMBINAÇÕES

Os compostos de fórmula 1 podem ser utilizados sozinhos ou em conjunto com outras substâncias ativas de fórmula 1 de acordo com a invenção. Se desejado, os compostos de fórmula 1 podem também ser utilizados em combinação com outras substâncias farmacologicamente ativas. É preferível utilizar para este propósito substâncias ativas selecionadas, por exemplo, dentre betamiméticos, anticolinérgicos, corticoesteróides, outros inibidores de PDE4, antagonistas de LTD4, inibidores de EGFR, inibidores de MRP4, agonistas de dopamina, anti-histaminas H1, antagonistas de PAF e inibidores de PI3-cinase ou combinações duplas ou triplas destes, tais como, por exemplo, combinações de compostos de fórmula 1 com um ou dois compostos selecionados dentre

- betamiméticos, corticoesteróides, inibidores de PDE4, inibidores de EGFR e antagonistas de LTD4,
- anticolinérgicos, betamiméticos, corticoesteróides, inibidores de PDE4, inibidores de EGFR e antagonistas de LTD4,
- inibidores de PDE4, corticoesteróides, inibidores de EGFR e antagonistas de LTD4
- inibidores de EGFR, inibidores de PDE4 e antagonistas de LTD4
- inibidores de EGFR e antagonistas de LTD4
- inibidores de CCR3, inibidores de iNOS (inibidores de óxido nítrico sintase induzíveis), (6R)-L-eritro-5,6,7,8-tetraidrobiopterina (posteriormente referido como "BH4") e os derivados destes como mencionado em WO 2006/120176 e inibidores de SYK (inibidores de tirosina cinase de baço)
- anticolinérgicos, betamiméticos, corticoesteróides, inibidores de PDE4 e inibidores de MRP4.

A invenção também abrange combinações de três substâncias

ativas, cada uma selecionada de uma das categorias mencionadas acima de compostos.

Os betamiméticos utilizados são preferivelmente compostos selecionados dentre albuterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, 5 clenbuterol, fenoterol, formoterol, arformoterol, zinterol, hexoprenalina, ibuterol, isoetarina, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, metaproterenol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, rimiterol, ritodrina, salmeterol, salmefamol, soterenol, sulfonterol, tiaramida, terbutalina, tolubuterol, CHF-1035, HOKU-81, KUL-1248, 3-(4-{6-[2-hidróxi-2-(4-hidróxi-3-
10 hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexilóxi}-butil)-benzil-sulfonamida, 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona, 4-hidróxi-7-[2-{{2-{{3-(2-feniletóxi)propil}sulfonil}etil}-amino}etil]-2(3H)-benzotiazolona, 1-(2-flúor-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-benzimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[3-(4-metoxibenzil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-benzimidazolil)-2-metil-2-
15 butilamino]etanol, 1-[2H-5-hidróxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidróxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidróxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidróxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[4-[3-(4-
20 metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino]etanol, 5-hidróxi-8-(1-hidróxi-2-isopropilaminobutil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-*terc*-butilamino]etanol, 6-hidróxi-8-{1-hidróxi-2-[2-(4-metóxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidróxi-8-{1-hidróxi-2-[2-(4-fenóxi-acetato de etila)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-
25 4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidróxi-8-{1-hidróxi-2-[2-(ácido 4-fenóxi-acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[1,1-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidróxi-8-{1-hidróxi-2-[2-(4-hidróxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidróxi-8-{1-hidróxi-2-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-
30 benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[2-(4-etóxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-

etil)-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, ácido 4-(4-{2-[2-hidróxi-2-(6-hidróxi-3-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-2-metil-propil}-fenóxi)-butírico, 8-{2-[2-(3,4-diflúor-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona e 1-(4-etóxi-carbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(*terc*-butilamino)etanol, opcionalmente na forma dos racematos, enantiômeros, diastereômeros destes e opcionalmente na forma dos sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis, solvatos ou hidratos destes.

Preferivelmente os beta miméticos são selecionados dentre bambuterol, bitolterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, pirbuterol, procateterol, reproterol, salmeterol, sulfoneterol, terbutalina, tolubuterol, 3-(4-{6-[2-hidróxi-2-(4-hidróxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexilóxi}-butil)-benzenossulfonamida, 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona, 4-hidróxi-7-[2-{{2-{{3-(2-feniletóxi)propil}sulfonil}etil}-amino}etil]-2(3H)-benzotiazolona, 1-(2-flúor-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-benzimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[3-(4-metoxibenzil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-benzimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2H-5-hidróxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidróxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidróxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidróxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-{4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino}etanol, 5-hidróxi-8-(1-hidróxi-2-isopropilaminobutil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-*terc*-butilamino)etanol, 6-hidróxi-8-{1-hidróxi-2-[2-(4-metóxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidróxi-8-{1-hidróxi-2-[2-(4-fenóxi-acetato de etila)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidróxi-8-{1-hidróxi-2-[2-(ácido 4-fenóxi-acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[1,1-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidróxi-8-{1-hidróxi-2-[2-(4-hidróxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidróxi-8-{1-hidróxi-2-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1 dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-

- [2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil]-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[2-(4-etóxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil]-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, ácido 4-(4-{2-[2-hidróxi-2-(6-hidróxi-3-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-2-metil-propil}-fenóxi)-butírico, 8-{2-[2-(3,4-diflúor-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil]-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona e 1-(4-etoxicarbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(*terc*-butilamino)etanol, opcionalmente na forma dos racematos, enantiômeros, diastereômeros destes e opcionalmente na forma dos sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis, solvatos ou hidratos destes.
- 10 Betamiméticos particularmente preferidos são selecionados dentre fenoterol, formoterol, salmeterol, 3-(4-{6-[2-hidróxi-2-(4-hidróxi-3-hidroxi-metil-fenil)-etilamino]-hexilóxi}-butil)-benzenossulfonamida, 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona, 1-[3-(4-metoxibenzil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-benzimidazolil)-2-metil-2-
- 15 butilamino]etanol, 1-[2H-5-hidróxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidróxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidróxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 6-hidróxi-8-{1-hidróxi-2-[2-(4-metóxi-fenil)-1,1-dimetil-
- 20 etilamino]-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidróxi-8-{1-hidróxi-2-[2-(4-fenóxi-acetato de etila)-1,1-dimetil-etilamino]-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidróxi-8-{1-hidróxi-2-[2-(ácido 4-fenóxi-acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[1,1-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamino]-1-hidróxi-etil]-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidróxi-8-{1-
- 25 hidróxi-2-[2-(4-hidróxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidróxi-8-{1-hidróxi-2-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil]-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[2-(4-etóxi-fenil)-1,1-
- 30 dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil]-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, ácido 4-(4-{2-[2-hidróxi-2-(6-hidróxi-3-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-2-metil-propil}-fenóxi)-butírico, 8-{2-[2-(3,4-diflúor-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil]-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona e 1-[2H-5-

hidróxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-{4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino}etanol, opcionalmente na forma dos racematos, enantiômeros, diastereômeros destes e opcionalmente na forma dos sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis, solvatos ou hidratos destes.

- 5 Destes betamiméticos aqueles que são particularmente preferidos de acordo com a invenção são formoterol, salmeterol, 3-(4-{6-[2-hidróxi-2-(4-hidróxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexilóxi}-butil)-benzenossulfonamida, 6-hidróxi-8-{1-hidróxi-2-[2-(4-metóxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidróxi-8-{1-hidróxi-2-[2-(4-fenóxi-acetato de etila)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidróxi-8-{1-hidróxi-2-[2-(ácido 4-fenóxi-acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[1,1-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidróxi-8-{1-hidróxi-2-[2-(4-hidróxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidróxi-8-{1-hidróxi-2-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1 dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[2-(4-etóxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, ácido 4-(4-{2-[2-hidróxi-2-(6-hidróxi-3-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-2-metil-propil}-fenóxi)-butírico, 8-{2-[2-(3,4-diflúor-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona e 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona, opcionalmente na forma dos racematos, enantiômeros, diastereômeros destes e opcionalmente na forma dos sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis, solvatos ou hidratos destes.

De acordo com a invenção os sais de adição de ácido dos betamiméticos são preferivelmente selecionados dentre cloridrato, bromidreto, iodidreto, hidrossulfato, hidrofosfato, hidrometanossulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenzoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartarato, hidroxalato, hidrossucinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenossulfonato, preferivelmente cloridrato, bromidreto, hidrossulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometanossulfonato. Dos sais de adição de

ácido mencionados acima os sais de ácido clorídrico, ácido metanossulfônico, ácido benzóico e ácido acético são particularmente preferidos de acordo com a invenção.

Os anticolinérgicos utilizados são preferivelmente compostos selecionados em meio dos sais de tiotrópio, sais de oxitrópio, sais de flutrópio, sais de ipratrópio, sais de glicopirrônio, sais de tróspio, metobrometo de 2,2-difenilpropionato de tropenol, metobrometo de 2,2-difenilpropionato de escopina, metobrometo de 2-flúor-2,2-difenilacetato de escopina, metobrometo de 2-flúor-2,2-difenilacetato de tropenol, metobrometo de 3,3',4,4'-tetrafluorobenzilato de tropenol, metobrometo de 3,3',4,4'-tetrafluorobenzilato de escopina, metobrometo de 4,4'-difluorobenzilato de tropenol, metobrometo de 4,4'-difluorobenzilato de escopina, metobrometo de 3,3'-difluorobenzilato de tropenol, metobrometo de 3,3'-difluorobenzilato de escopina, metobrometo de 9-hidróxi-fluoreno-9-carboxilato de tropenol, metobrometo de 9-flúor-fluoreno-9-carboxilato de tropenol, metobrometo de 9-hidróxi-fluoreno-9-carboxilato de escopina, metobrometo de 9-flúor-fluoreno-9-carboxilato de escopina, metobrometo de 9-metil-fluoreno-9-carboxilato de tropenol, metobrometo de 9-metil-fluoreno-9-carboxilato de escopina, metobrometo de benzilato de ciclopropiltropina, metobrometo de 2,2-difenilpropionato de ciclopropiltropina, metobrometo de 9-hidróxi-xanteno-9-carboxilato de ciclopropiltropina, metobrometo de 9-metil-fluoreno-9-carboxilato de ciclopropiltropina, metobrometo de 9-metil-xanteno-9-carboxilato de ciclopropiltropina, metobrometo de 9-hidróxi-fluoreno-9-carboxilato de ciclopropiltropina, metobrometo de 4,4'-difluorobenzilato de metil ciclopropiltropina, metobrometo de 9-hidróxi-xanteno-9-carboxilato de tropenol, metobrometo de 9-hidróxi-xanteno-9-carboxilato de escopina, metobrometo de 9-metil-xanteno-9-carboxilato de tropenol, metobrometo de 9-metil-xanteno-9-carboxilato de escopina, metobrometo de 9-etil-xanteno-9-carboxilato de tropenol, metobrometo de 9-difluorometil-xanteno-9-carboxilato de tropenol, metobrometo de 9-hidroximetil-xanteno-9-carboxilato de escopina, opcionalmente na forma dos solvatos ou hidratos destes.

Nos sais mencionados acima os cátions tiotrópio, oxitrópio, flu-

trópico, ipratrópio, glicopirrônio e tróspio são os ingredientes farmacologicamente ativos. Como ânions, os sais mencionados acima podem preferivelmente conter cloreto, brometo, iodeto, sulfato, fosfato, metanossulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartarato, oxalato, succinato, benzoato ou p-toluenossulfonato, ao mesmo tempo que cloreto, brometo, iodeto, sulfato, metanossulfonato ou p-toluenossulfonato são preferidos como contra-íons. De todos os sais, os cloretos, brometos, iodetos e metanossulfonato são particularmente preferidos.

De particular importância é brometo de tiotrópio. No caso de brometo de tiotrópio as combinações farmacêuticas de acordo com a invenção preferivelmente o contêm na forma do monohidrato de brometo de tiotrópio cristalino, que é conhecido de WO 02/30928. Se o brometo de tiotrópio é utilizado em forma anidrosa nas combinações farmacêuticas de acordo com a invenção, é preferível utilizar brometo de tiotrópio cristalino anidro, que é conhecido de WO 03/000265.

Corticoesteróides utilizados aqui são preferivelmente compostos selecionados dentre prednisolona, prednisona, butixocortpropionato, flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, rofleponida, dexametasona, betametasona, deflazacort, RPR-106541, NS-126, 6,9-diflúor-17-[(2-furanilcarbonil)óxi]-11-hidróxi-16-metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17-carbotionato de (S)-fluorometila e (S)-(2-oxo-tetraidro-furan-3S-il)-6,9-diflúor-11-hidróxi-16-metil-3-oxo-17-propionilóxi-androsta-1,4-dieno-17-carbotionato, opcionalmente na forma dos racematos, enantiômeros ou diastereômeros destes e opcionalmente na forma dos sais e derivados, solvatos e/ou hidratos destes.

Particularmente preferidos são os esteróides selecionados dentre flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, rofleponida, dexametasona, NS-126, 6,9-diflúor-17-[(2-furanilcarbonil)óxi]-11-hidróxi-16-metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17-carbotionato de (S)-fluorometila e (S)-(2-oxo-tetraidro-furan-3S-il) 6,9-diflúor-11-hidróxi-16-metil-3-oxo-17-propionilóxi-androsta-1,4-dieno-17-carbotionato, opcionalmente na forma dos racematos, enantiômeros ou diastereômeros

destes e opcionalmente na forma dos sais e derivados, solvatos e/ou hidratos destes.

Particularmente preferidos é o esteróide selecionado dentre budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida e 6,9-diflúor-17-[(2-furanilcarbonil)óxi]-11-hidróxi-16-metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17-carbotionato de (S)-fluorometila, opcionalmente na forma dos racematos, enantiômeros ou diastereômeros destes e opcionalmente na forma dos sais e derivados, solvatos e/ou hidratos destes.

Qualquer referência a esteróides inclui uma referência a quaisquer sais ou derivados, hidratos ou solvatos destes que podem existir. Exemplos de possíveis sais e derivados dos esteróides podem ser: sais de metal de alcali, tais como, por exemplo, sais de sódio ou potássio, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, fosfatos de diidrogênio, palmitatos, pivalatos ou furoatos destes.

Outros inibidores de PDE4 que podem ser utilizados são preferivelmente compostos selecionados dentre enprofilina, teofilina, roflumilast, ariflo (cilomilast), tofimidilast, pumafentrina, lirimilast, arofilina, atizoram, D-4396 (Sch-351591), AWD-12-281 (GW-842470), NCS-613, CDP-840, D-4418, PD-168787, T-440, T-2585, V-11294A, CI-1018, CDC-801, CDC-3052, D-22888, YM-58997, Z-15370, N-(3,5-dicloro-1-oxo-piridin-4-il)-4-difluorometóxi-3-ciclopropilmetóxi benzamida, (-)p-[(4aR*,10bS*)-9-etóxi-1,2,3,4,4a,10b-hexaidro-8-metóxi-2-metilbenzo[s][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida, (R)-(+)-1-(4-bromobenzil)-4-[(3-ciclopentilóxi)-4-metoxifenil]-2-pirrolidona, 3-(ciclopentilóxi-4-metoxifenil)-1-(4-N'-[N-2-ciano-S-metil-isotioureído]benzil)-2-pirrolidona, cis[ácido 4-ciano-4-(3-ciclopentilóxi-4-metoxifenil)cicloexano-1-carboxílico], 2-carbometóxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetóxi-4-difluorometoxifenil)cicloexano-1-ona, cis[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetóxi-4-difluorometoxifenil)cicloexano-1-ol], (R)-(+)-etil[4-(3-ciclopentilóxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ilideno]acetato, (S)-(-)-etil[4-(3-ciclopentilóxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ilideno]acetato, 9-ciclopentil-5,6-diidro-7-etil-3-(2-tienil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina e 9-ciclopentil-5,6-diidro-7-etil-3-(terc-butil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina,

opcionalmente na forma dos racematos, enantiômeros ou diastereômeros e opcionalmente na forma dos sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis, solvatos e/ou hidratos destes.

Particularmente preferivelmente o inibidor de PDE4 é selecionado dentre enprofilina, roflumilast, ariflo (cilomilast), arofilina, atizoram, AWD-12-281 (GW-842470), T-440, T-2585, PD-168787, V-11294A, CI-1018, CDC-801, D-22888, YM-58997, Z-15370, N-(3,5-dicloro-1-oxo-piridin-4-il)-4-difluorometóxi-3-ciclopropilmetóxi benzamida, cis[ácido 4-ciano-4-(3-ciclopentilóxi-4-metoxifenil)cicloexano-1-carboxílico], 2-carbometóxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetóxi-4-difluorometoxifenil)cicloexan-1-ona, cis[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetóxi-4-difluorometoxifenil)cicloexan-1-ol], 9-ciclopentil-5,6-diidro-7-etil-3-(2-tienil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina e 9-ciclopentil-5,6-diidro-7-etil-3-(terc-butil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina, opcionalmente na forma dos racematos, enantiômeros ou diastereômeros e opcionalmente na forma dos sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis, solvatos e/ou hidratos destes.

Particularmente preferivelmente o inibidor de PDE4 é selecionado dentre roflumilast, ariflo (cilomilast), arofilina, AWD-12-281 (GW-842470), 2-carbometóxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetóxi-4-difluorometoxifenil)cicloexan-1-ona, cis[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetóxi-4-difluorometoxifenil)cicloexan-1-ol], atizoram, Z-15370, 9-ciclopentil-5,6-diidro-7-etil-3-(2-tienil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina e 9-ciclopentil-5,6-diidro-7-etil-3-(terc-butil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina, opcionalmente na forma dos racematos, enantiômeros ou diastereômeros e opcionalmente na forma dos sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis, solvatos e/ou hidratos destes.

Por sais de adição de ácido com ácidos farmacologicamente aceitáveis, que os inibidores de PDE4 mencionados acima podem estar em uma posição para formar-se, entende-se, por exemplo, sais selecionados em meio do cloridrato, bromidreto, iodidreto, hidrossulfato, hidrofosfato, hidrometanossulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenzoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartarato, hidrooxalato, hidrossucinato, hidro-

benzoato e hidro-p-toluenossulfonato, preferivelmente cloridrato, bromidreto, hidrossulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometanossulfonato.

Antagonistas de LTD4 que podem ser utilizados são preferivelmente compostos selecionados dentre montelukast, pranlukast, zafirlukast, MCC-847 (ZD-3523), MN-001, MEN-91507 (LM-1507), VUF-5078, VUF-K-8707, L-733321, ácido 1-(((R)-(3-(2-(6,7-difluór-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-(2-(2-hidróxi-2-propil)fenil)tio)metil)ciclopropano-acético, ácido 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-diclorotieno[3,2-b]piridin-5-il)-(E)-etenil)fenil)-3-(2-(1-hidróxi-1-metiletil)fenil)propil)tio)metil)ciclopropano-acético e ácido [2-[[2-(4-terc-butil-2-tiazolil)-5-benzofuranil]oximetil]fenil]acético, opcionalmente na forma dos racematos, enantiômeros ou diastereômeros, opcionalmente na forma dos sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis e opcionalmente na forma dos sais e derivados, solvatos e/ou hidratos destes.

Preferivelmente o antagonista de LTD4 é selecionado dentre montelukast, pranlukast, zafirlukast, MCC-847 (ZD-3523), MN-001, MEN-91507 (LM-1507), VUF-5078, VUF-K-8707 e L-733321, opcionalmente na forma dos racematos, enantiômeros ou diastereômeros, opcionalmente na forma dos sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis e opcionalmente na forma dos sais e derivados, solvatos e/ou hidratos destes.

Particularmente preferivelmente o antagonista de LTD4 é selecionado dentre montelukast, pranlukast, zafirlukast, MCC-847 (ZD-3523), MN-001 e MEN-91507 (LM-1507), opcionalmente na forma dos racematos, enantiômeros ou diastereômeros, opcionalmente na forma dos sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis e opcionalmente na forma dos sais e derivados, solvatos e/ou hidratos destes.

Por sais de adição de ácido com ácidos farmacologicamente aceitáveis, que os antagonistas de LTD4 podem ser capazes de formar, entende-se, por exemplo, sais selecionados em meio do cloridrato, bromidreto, iodidreto, hidrossulfato, hidrofosfato, hidrometanossulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenzoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartarato, hidrooxalato, hidrossucinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenossulfonato, preferivelmente cloridrato, bromidreto, hidrossulfato, hi-

drofosfato, hidrofumarato e hidrometanossulfonato. Por sais ou derivados que os antagonistas de LTD4 podem ser capazes de formar, entende-se, por exemplo: sais de metal de alcáli, tais como, por exemplo, sais de sódio ou potássio, sais de metal alcalinos terrosos, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, fosfatos de diidrogênio, palmitatos, pivalatos ou furoatos.

Os inibidores de EGFR utilizados são preferivelmente compostos selecionados dentre 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina, 4-[[R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentilóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetraidrofuran-3-il)óxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-[[4-((R)-2-metoximetil-6-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-[[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etóxi]-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[N-(2-metóxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentilóxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(N,N-bis-(2-metóxi-etil)-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-[N-(2-metóxi-etil)-N-etil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-[N-(2-metóxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-[N-(tetraidropiran-4-il)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((R)-tetraidrofuran-3-ilóxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-

- buten-1-il]amino)-7-((S)-tetrahydrofuran-3-ilóxi)-quinazolína, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-({4-[N-(2-metóxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopentilóxi-quinazolína, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-(N-ciclopropil-N-metil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopentilóxi-
- 5 quinazolína, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-il)metóxi]-quinazolína, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-il)metóxi]-quinazolína, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6,7-bis-(2-metóxi-etóxi)-quinazolína, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[3-(morfolin-4-il)-propilóxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolína, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-(4-hidróxi-fenil)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin, 3-ciano-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-etóxi-quinolína, 4-{{3-cloro-4-(3-flúor-benzilóxi)-fenil}amino}-6-(5-{{(2-metanossulfonil-etil)amino}metil}-furan-2-il)quinazolína, 4-[(R)-(1-fenil-
- 15 etil)amino]-6-{{4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-[(tetrahydrofuran-2-il)metóxi]-quinazolína, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-({4-[N,N-bis-(2-metóxi-etil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-[(tetrahydrofuran-2-il)metóxi]-quinazolína, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-
- 20 {{4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-quinazolína, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etóxi]-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etóxi]-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-il)metóxi]-quinazolína, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-7-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etóxi]-6-[(S)-
- 25 (tetrahydrofuran-2-il)metóxi]-quinazolína, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-{2-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-etóxi}-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-[1-(*terc-butiloxicarbonil*)-piperidin-4-ilóxi]-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(trans-4-amino-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(trans-4-
- 30 metanossulfonilamino-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-3-ilóxi)-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-

cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-ilóxi}-7-
 metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-{1-
 [(metoximetil)carbonil]-piperidin-4-ilóxi}-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-
 flúor-fenil)amino]-6-(piperidin-3-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-
 5 fenil)amino]-6-[1-(2-acetilamino-etil)-piperidin-4-ilóxi]-7-metóxi-quinazolina, 4-
 [(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(tetraidropiran-4-ilóxi)-7-etóxi-quinazolina, 4-
 [(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-((S)-tetraidrofuran-3-ilóxi)-7-hidróxi-
 quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(tetraidropiran-4-ilóxi)-7-(2-
 metóxi-etóxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-{trans-4-
 10 [(dimetilamino)sulfonilamino]-cicloexan-1-ilóxi}-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-
 cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-cicloexan-1-
 ilóxi}-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-{trans-4-
 [(morfolin-4-il)sulfonilamino]-cicloexan-1-ilóxi}-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-
 cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(tetraidropiran-4-ilóxi)-7-(2-acetilamino-etóxi)-
 15 quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(tetraidropiran-4-ilóxi)-7-(2-
 metanossulfonilamino-etóxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-{1-
 [(piperidin-1-il)carbonil]-piperidin-4-ilóxi}-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-
 flúor-fenil)amino]-6-(1-aminocarbonilmetil-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-
 quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(tetraidropiran-4-
 20 il)carbonil]-N-metil-amino}-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-
 4-flúor-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-
 cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(cis-
 4-{N-[(morfolin-4-il)sulfonil]-N-metil-amino}-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi- quina-
 zolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(trans-4-etanossulfonilamino-
 25 cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(1-
 metanossulfonil-piperidin-4-ilóxi)-7-etóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-
 fenil)amino]-6-(1-metanossulfonil-piperidin-4-ilóxi)-7-(2-metóxi-etóxi)-
 quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-[1-(2-metóxi-acetil)-piperidin-4-
 ilóxi]-7-(2-metóxi-etóxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(cis-4-
 30 acetilamino-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-
 [1-(*terc-butiloxicarbonil*)-piperidin-4-ilóxi]-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-
 fenil)amino]-6-(tetraidropiran-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-

fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(4-metil-piperazin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-{cis-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-cicloexan-1-ilóxi}-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-{1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-piperidin-4-ilóxi}-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-ilóxi}-7-(2-metóxi-etóxi)-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-acetil-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metanossulfonil-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-ilóxi)-7-(2-metóxi-etóxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(1-isopropiloxicarbonil-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(cis-4-metilamino-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-{cis-4-[N-(2-metóxi-acetil)-N-metil-amino]-cicloexan-1-ilóxi}-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-(2-metóxi-acetil)-piperidin-4-ilóxi]-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-ilóxi}-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-{1-[(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-ilóxi}-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-{1-[(2-metil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-ilóxi}-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-{1-[(S,S)-(2-oxa-5-aza-biciclo[2,2,1]hept-5-il)carbonil]-piperidin-4-ilóxi}-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-{1-[(N-metil-N-2-metóxi,etil-amino)carbonil]-piperidin-4-ilóxi}-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(1-etil-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-{1-[(2-metóxi,etil)carbonil]-piperidin-4-ilóxi}-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-{1-[(3-metóxi,propil-amino)-carbonil]-piperidin-4-ilóxi}-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-metanossulfonil-N-metil-amino)-cicloexan-1-ilóxi]-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)-cicloexan-1-ilóxi]-

- 7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(trans-4-metilamino-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-[trans-4-(N-metanossulfonil-N-metil-amino)-cicloexan-1-ilóxi]-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(trans-4-dimetilamino-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(trans-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etóxi]-7-[(S)-(tetraidrofuran-2-il)metóxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(1-metanossulfonil-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, Cetuximab, Trastuzumab, ABX-EGF e Mab ICR-62, opcionalmente na forma dos racematos, enantiômeros ou diastereômeros destes, opcionalmente na forma dos sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis, os solvatos e/ou hidratos destes.
- 15 Inibidores de EGFR preferidos são selecionados dentre 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentilóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetraidrofuran-3-il)óxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-[[4-((R)-2-metoximetil-6-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etóxi]-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[N-(2-metóxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentilóxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(N,N-bis-(2-metóxi-etil)-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina,
- 20
- 25
- 30

4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-({4-[N-(2-metóxi-etil)-N-etil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-({4-[N-(2-metóxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-({4-[N-(tetrahidropiran-4-il)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-({4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-((R)-tetraidrofuran-3-ilóxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-({4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-((S)-tetraidrofuran-3-ilóxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-({4-[N-(2-metóxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopentilóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-({4-(N-ciclopropil-N-metil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopentilóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-({4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-[(R)-(tetraidrofuran-2-il)metóxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-({4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-[(S)-(tetraidrofuran-2-il)metóxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6,7-bis-(2-metóxi-etóxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[3-(morfolin-4-il)-propilóxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-(4-hidróxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, 3-ciano-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-({4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-etóxi-quinolina, 4-({3-cloro-4-(3-flúor-benzilóxi)-fenil}amino)-6-(5-((2-metanossulfonil-etil)amino)metil)-furan-2-il)quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-({4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-({4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-[(tetraidrofuran-2-il)metóxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-({4-[N,N-bis-(2-metóxi-etil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-[(tetraidrofuran-2-il)metóxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-({4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etóxi]-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etóxi]-7-[(R)-(tetraidrofuran-2-il)metóxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-7-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etóxi]-6-[(S)-

(tetraidrofuran-2-il)metóxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-{2-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-etóxi}-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-[1-(*terc-butiloxicarbonil*)-piperidin-4-ilóxi]-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(trans-4-amino-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(trans-4-metanossulfonilamino-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(tetraidropiran-3-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-ilóxi]-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-[1-[(metoximetil)carbonil]-piperidin-4-ilóxi]-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(piperidin-3-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-[1-(2-acetilamino-etil)-piperidin-4-ilóxi]-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(tetraidropiran-4-ilóxi)-7-etóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-((S)-tetraidrofuran-3-ilóxi)-7-hidróxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(tetraidropiran-4-ilóxi)-7-(2-metóxi-etóxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-{trans-4-[(dimetilamino)sulfonilamino]-cicloexan-1-ilóxi}-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-cicloexan-1-ilóxi}-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)sulfonilamino]-cicloexan-1-ilóxi}-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(tetraidropiran-4-ilóxi)-7-(2-acetilamino-etóxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(tetraidropiran-4-ilóxi)-7-(2-metanossulfonilamino-etóxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-[1-[(piperidin-1-il)carbonil]-piperidin-4-ilóxi]-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(1-aminocarbonilmetil-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(tetraidropiran-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)sulfonil]-N-metil-amino}-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(trans-4-etanossulfonilamino-

cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(1-metanossulfonil-piperidin-4-ilóxi)-7-etóxi-quinazolína, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(1-metanossulfonil-piperidin-4-ilóxi)-7-(2-metóxi-etóxi)-quinazolína, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-[1-(2-metóxi-acetil)-piperidin-4-ilóxi]-7-(2-metóxi-etóxi)-quinazolína, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(cis-4-acetilamino-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-(*terc-butiloxicarbonil*)-piperidin-4-ilóxi]-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(tetraidropiran-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(cis-4-[N-[(piperidin-1-il)carbonil]-N-metil-amino]-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(cis-4-[N-[(4-metil-piperazin-1-il)carbonil]-N-metil-amino]-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-{cis-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-cicloexan-1-ilóxi}-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-{1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-piperidin-4-ilóxi}-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-ilóxi}-7-(2-metóxi-etóxi)-quinazolína, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-acetil-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metanossulfonil-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-ilóxi)-7-(2-metóxi-etóxi)-quinazolína, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(1-isopropiloxicarbonil-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(cis-4-metilamino-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-{cis-4-[N-(2-metóxi-acetil)-N-metil-amino]-cicloexan-1-ilóxi}-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-(2-metóxi-acetil)-piperidin-4-ilóxi]-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-ilóxi}-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-{1-[(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-ilóxi}-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-{1-[(2-metil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-ilóxi}-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-{1-[(S,S)-(2-oxa-5-aza-biciclo[2,2,1]hept-5-il)carbonil]-piperidin-4-ilóxi}-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-

cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-{1-[(N-metil-N-2-metóxi,etil-amino)carbonil]-
 piperidin-4-ilóxi}-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(1-
 etil-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-
 {1-[(2-metóxi,etil)carbonil]-piperidin-4-ilóxi}-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-
 5 4-flúor-fenil)amino]-6-{1-[(3-metóxi,propil-amino)-carbonil]-piperidin-4-ilóxi}-7-
 metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-
 metanossulfonil-N-metil-amino)-cicloexan-1-ilóxi]-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-
 cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)-cicloexan-1-ilóxi]-
 7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(trans-4-metilamino-
 10 cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-
 [trans-4-(N-metanossulfonil-N-metil-amino)-cicloexan-1-ilóxi]-7-metóxi-
 quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(trans-4-dimetilamino-
 cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-
 (trans-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-cicloexan-1-ilóxi)-7-
 15 metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-
 morfolin-4-il)-etóxi]-7-[(S)-(tetraidrofuran-2-il)metóxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-
 4-flúor-fenil)amino]-6-(1-metanossulfonil-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-
 quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-ilóxi)-7-
 metóxi-quinazolina, e Cetuximab, opcionalmente na forma dos racematos,
 20 enantiômeros ou diastereômeros destes, opcionalmente na forma dos sais
 de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis, os solvatos e/ou hidratos
 destes.

É particularmente preferível dentro do escopo da presente in-
 venção utilizar aqueles inibidores de EGFR que são selecionados dentre 4-
 25 [(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-
 ciclopropilmetóxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-
 1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentilóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-
 fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-
 7-[(S)-(tetraidrofuran-3-il)óxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-[2-
 30 ((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etóxi]-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-
 fluorofenil)amino]-6-[[4-[N-(2-metóxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-
 il]amino]-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-[N-

(tetraidropiran-4-il)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-[N-(2-metóxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopentilóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-

5 buten-1-il]amino)-7-[(R)-(tetraidrofuran-2-il)metóxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6,7-bis-(2-metóxi-etóxi)-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-(4-hidróxi-fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina, 3-ciano-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-etóxi-quinolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-([4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-

10 oxo-2-buten-1-il]amino)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-[(tetraidrofuran-2-il)metóxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-([4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-[2-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-etóxi]-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-

15 flúor-fenil)amino]-6-(trans-4-amino-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(trans-4-metanossulfonilamino-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(tetraidropiran-3-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-ilóxi]-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-

20 fenil)amino]-6-(piperidin-3-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-[1-(2-acetilamino-etil)-piperidin-4-ilóxi]-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(tetraidropiran-4-ilóxi)-7-etóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-[trans-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-cicloexan-1-ilóxi]-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-[1-

25 [(piperidin-1-il)carbonil]-piperidin-4-ilóxi]-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(cis-4-[N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino]-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(trans-4-etanossulfonilamino-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(1-metanossulfonil-piperidin-4-ilóxi)-7-(2-metóxi-

30 etóxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-[1-(2-metóxi-acetil)-piperidin-4-ilóxi]-7-(2-metóxi-etóxi)-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(tetraidropiran-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-

- (cis-4-{N-[(piperidin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-{cis-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-{1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-
- 5 quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-acetil-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metanossulfonil-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-ilóxi)-7(2-metóxi-etóxi)-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-
- 10 il)carbonil]-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-{1-[(N-metil-N-2-metóxi,etil-amino)carbonil]-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(1-etil-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-metanossulfonil-N-metil-amino)-cicloexan-1-ilóxi]-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-
- 15 cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)-cicloexan-1-ilóxi]-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(trans-4-metilamino-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-[trans-4-(N-metanossulfonil-N-metil-amino)-cicloexan-1-ilóxi]-7-metóxi-
- 20 quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(trans-4-dimetilamino-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(trans-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-
- 25 morfolin-4-il)-etóxi]-7-[(S)-(tetraidrofurano-2-il)metóxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(1-metanossulfonil-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-
- 30 quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, e 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-{1-[(2-metóxi,etil)carbonil]-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, opcionalmente na forma dos racematos, enantiômeros ou diastereômeros destes, opcionalmente na forma dos sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis,
- os solvatos e/ou hidratos destes.

Particularmente preferidos inibidores de EGFR de acordo com a invenção são os compostos selecionados dentre 4-[(3-cloro-4-

- fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetraidrofuran-3-il)óxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-
- 5 morfolin-4-il)-etóxi]-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-((4-[N-(2-metóxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il)amino)-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6,7-bis-(2-metóxi-etóxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-
- 10 buten-1-il]amino]-7-[(tetraidrofuran-2-il)metóxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[[4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(trans-4-metanossulfonilamino-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-
- (tetraidropiran-3-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-
 {1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-ilóxi}-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-
- 15 4-flúor-fenil)amino]-6-{1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-piperidin-4-ilóxi}-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-acetil-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metanossulfonil-piperidin-4-ilóxi)-7-
- 20 metóxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-ilóxi}-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-{1-[(2-metóxi,etil)carbonil]-piperidin-4-ilóxi}-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-
- 25 flúor-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-metanossulfonil-N-metil-amino)-cicloexan-1-ilóxi]-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)-cicloexan-1-ilóxi]-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-
- fenil)amino]-6-(trans-4-metilamino-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-
 [(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-[trans-4-(N-metanossulfonil-N-metil-amino)-cicloexan-1-ilóxi]-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-
- 30 flúor-fenil)amino]-6-(trans-4-[N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino]-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-[2-
- (2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etóxi]-7-[(S)-(tetraidrofuran-2-il)metóxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(1-metanossulfonil-piperidin-4-

ilóxi)-7-metóxi-quinazolina e 4-[(3-cloro-4-flúor-fenil)amino]-6-(1-ciano-
piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina opcionalmente na forma dos racema-
tos, enantiômeros ou diastereômeros destes, opcionalmente na forma dos
sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis, os solvatos e/ou
5 hidratos destes.

Por sais de adição de ácido com ácidos farmacologicamente a-
ceitáveis que os inibidores de EGFR podem ser capazes de formar, entende-
se, por exemplo, sais selecionados em meio do cloridrato, bromidreto, iodi-
dreto, hidrossulfato, hidrofosfato, hidrometanossulfonato, hidronitrato, hidro-
10 maleato, hidroacetato, hidrobenzoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotarta-
rato, hidrooxalato, hidrossucinato, hidrobenzoato e hidro-p-
toluenossulfonato, preferivelmente cloridrato, bromidreto, hidrossulfato, hi-
drofosfato, hidrofumarato e hidrometanossulfonato.

Exemplos de agonistas de dopamina que podem ser utilizados
15 preferivelmente incluem compostos selecionados dentre bromocriptina, ca-
bergolina, alfa-diidroergocriptina, lisurida, pergolida, pramipexol, roxindol,
ropinirol, talipexol, tergurida e viozan. Qualquer referência aos agonistas de
dopamina mencionados acima dentro do escopo da presente invenção inclui
a referência a quaisquer sais de adição de ácido farmacologicamente aceitá-
20 veis e opcionalmente hidratos destes que podem existir. Pelos sais de adi-
ção de ácido fisiologicamente aceitáveis que podem ser formados pelos a-
gonistas de dopamina mencionados acima, entende-se, por exemplo, sais
farmaceuticamente aceitáveis que são selecionados dos sais de ácido clorí-
drico, ácido-bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanossulfô-
25 nico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítri-
co, ácido tartárico e ácido maléico.

Exemplos de anti-histaminas H1 preferivelmente incluem com-
postos selecionados dentre epinastina, cetirizina, azelastina, fexofenadina,
levocabastina, loratadina, mizolastina, cetotifeno, emedastina, dimetindeno,
30 clemastina, bamipin, cexclorfeniramina, feniramina, dóxilamina, clorofeno-
xamina, dimenhidrinato, difenhidramina, prometazina, ebastina, desloratidina
e meclozina. Qualquer referência às anti-histaminas H1 mencionadas acima

dentro do escopo da presente invenção inclui a referência a quaisquer sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis que podem existir.

Exemplos de antagonistas de PAF preferivelmente incluem compostos selecionados dentre 4-(2-clorofenil)-9-metil-2-[3(4-morfolinil)-3-propanon-1-il]-6H-tieno-[3,2-f]-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepinas, 6-(2-clorofenil)-8,9-diidro-1-metil-8-[(4-morfolinil)carbonil]-4H,7H-ciclo-penta-[4,5]tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepinas.

Inibidores de MRP4 utilizados são preferivelmente compostos selecionados dentre N-acetil-dinitrofenil-cisteína, cGMP, cholato, diclofenaco, 3-glucuronida de dehidroepiandrosterona, 3-sulfato de dehidroepiandrosterona, dilazep, dinitrofenil-s-glutationa, 17-β-glucuronida de estradiol, 3,17-dissulfato de estradiol, 3-glucuronida de estradiol, 3-sulfato de estradiol, 3-sulfato de estrona, flurbiprofeno, folato, N5-formil-tetraidrofolato, glicocholato, sulfato de ácido clicolitochólico, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, cetoprofeno, sulfato de ácido litochólico, metotrexato, MK571 ácido ((E)-3-[[[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-[[3-dimetilamino)-3-oxopropil]tio]metil]tio]-propanóico, α-naftil-β-D-glucuronida, ribosida de mercaptopurina de nitrobenzila, probenecida, PSC833, sildenafil, sulfinpirazona, taurochenodeóxi, cholato, taurocholato, taurodeóxiccholato, taurolicocholato, sulfato de ácido taurolicochólico, topotecano, trequinsina e zaprinast, dipiridamol, opcionalmente na forma dos racematos, enantiômeros, diastereômeros e os sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis e hidratos destes.

Preferivelmente a invenção refere-se à utilização de inibidores de MRP4 para preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de enfermidades respiratórias, contendo os inibidores de PDE4B e inibidores de MRP4, os inibidores de MRP4 preferivelmente sendo selecionados dentre N-acetil-dinitrofenil-cisteína, 3-sulfato de dehidroepiandrosterona, dilazep, dinitrofenil-S-glutationa, 3,17-dissulfato de estradiol, flurbiprofeno, glicocholato, sulfato de ácido glicolitochólico, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, sulfato de ácido litochólico, MK571, PSC833, sildenafil, taurochenodeoxicholato, taurocholato, taurolicocholato, sulfato de ácido taurolicochólico, trequinsina e zaprinast, dipiridamol, opcionalmente na forma dos

racematos, enantiômeros, diastereômeros e os sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis e hidratos destes.

A invenção refere-se mais preferivelmente à utilização de inibidores de MRP4 para preparação de uma composição farmacêutica para tratar 5
enfermidades respiratórias, contendo os inibidores de PDE4B e inibidores de MRP4 de acordo com a invenção, os inibidores de MRP4 preferivelmente sendo selecionados dentre 3-sulfato de dehidroepiandrosterona, 3,17-
10 dissulfato de estradiol, flurbiprofeno, indometacina, indoprofeno, MK571, taurocholato, opcionalmente na forma dos racematos, enantiômeros, diastereômeros e os sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis e hidratos destes. A separação de enantiômeros dos racematos pode ser realizada utilizando-se métodos conhecidos da técnica (por exemplo cromatografia em fases quirais, etc.).

Por sais de adição de ácido com ácidos farmacologicamente aceitáveis, entende-se, por exemplo, sais selecionados em meio dos cloridratos, 15
hidrobrometos, iodidretos, hidrossulfatos, hidrofosfatos, hidrometanosulfonatos, hidronitratos, hidromaleatos, hidroacetatos, hidrobenzoatos, hidrocitratos, hidrofumaratos, hidrotartaratos, hidrooxalatos, hidrossucinato, hidrobenzoatos e hidro-*p*-toluenossulfonatos, preferivelmente os cloridratos, 20
hidrobrometos, hidrossulfatos, hidrofosfatos, hidrofumaratos e hidrometanosulfonatos.

A invenção também refere-se a preparações farmacêuticas que contêm uma combinação tripla dos inibidores de PDE4B, inibidores de MRP4 e outra substância ativa de acordo com a invenção, tais como, por 25
exemplo, um anticholinérgico, um esteróide, um antagonista de LTD4 ou um betamimético, e a preparação destes e a utilização destes para tratar enfermidades respiratórias.

Os inibidores de iNOS utilizados são preferivelmente compostos selecionados dentre: S-(2-aminoetil)isotiouréia, aminoguanidina, 2-
30 aminometilpiridina, AMT, L-canavanina, 2-iminopiperidina, S-isopropilisotiouréia, S-metilisotiouréia, S-etilisotiouréia, S-metiltiocitrulina, S-etiltiocitrulina, L-NA (N^ω-nitro-L-arginina), L-NAME (metiléster de N^ω-nitro-L-

arginina), L-NMMA (N^G-monometil-L-arginina), L-NIO (N^ω-iminoetil-L-ornitina), L-NIL (N^ω-iminoetil-lisina), (1*H*-tetrazol-5-il)-amida de ácido (S)-6-acetimidoilamino-2-amino-hexanóico (SC-51) (*J. Med. Chem.* 2002, 45, 1686-1689), 1400W, ácido (S)-4-(2-acetimidoilamino-etilsulfanil)-2-amino-butírico (GW274150) (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000, 10, 597-600), 2-[2-(4-metóxi-piridin-2-il)-etil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (BYK191023) (*Mol. Pharmacol.* 2006, 69, 328-337), 2-((R)-3-amino-1-fenil-propóxi)-4-cloro-5-fluorobenzonitrila (WO 01/62704), 2-((1R,3S)-3-amino-4-hidróxi-1-tiazol-5-il-butilsulfanil)-6-trifluorometil-nicotinonitrila (WO 2004/041794), 2-((1R,3S)-3-amino-4-hidróxi-1-tiazol-5-il-butilsulfanil)-4-cloro-benzonitrila (WO 2004/041794), 2-((1R,3S)-3-amino-4-hidróxi-1-tiazol-5-il-butilsulfanil)-5-cloro-benzonitrila (WO 2004/041794), (2S,4R)-2-amino-4-(2-cloro-5-trifluorometil-fenilsulfanil)-4-tiazol-5-il-butan-1-ol (WO 2004/041794), 2-((1R,3S)-3-amino-4-hidróxi-1-tiazol-5-il-butilsulfanil)-5-cloro-nicotinonitrila (WO 2004/041794), 4-((S)-3-amino-4-hidróxi-1-fenil-butilsulfanil)-6-metóxi-nicotinonitrila (WO 02/090332), 3-fenil-3,4-diidro-1-isoquinolinaminas substituídas tais como, por exemplo, AR-C102222 (*J. Med. Chem.* 2003, 46, 913-916), (1S,5S,6R)-7-cloro-5-metil-2-aza-biciclo[4,1,0]hept-2-en-3-ilamina (ONO-1714) (*Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000, 270, 663-667), (4R,5R)-5-etil-4-metil-tiazolidin-2-ilidenoamina (*Bioorg. Med. Chem.* 2004, 12, 4101), (4R,5R)-5-etil-4-metil-selenazolidin-2-ilidenoamina (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 1361), 4-aminotetraidrobiopterina (*Curr. Drug Metabol.* 2002, 3, 119-121), (E)-3-(4-cloro-fenil)-*N*-(1-{2-oxo-2-[4-(6-trifluorometil-pirimidin-4-ilóxi)-piperidin-1-il]-etilcarbamoil}-2-piridin-2-il-etil)-acrilamida (FR260330) (*Eur. J. Pharmacol.* 2005, 509, 71-76), 3-(2,4-difluór-fenil)-6-[2-(4-imidazol-1-ilmetil-fenóxi)-etóxi]-2-fenil-piridina (PPA250) (*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002, 303, 52-57), 3-[[benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil]-carbamoil]-metil]-4-(2-imidazol-1-il-pirimidin-4-il)-piperazin-1-carboxilato de metila (BBS-1) (*Drugs Future* 2004, 29, 45-52), (2-benzo[1,3]dioxol-5-il-etil)-amida de ácido (R)-1-(2-imidazol-1-il-6-metil-pirimidin-4-il)-pirrolidina-2-carboxílico (BBS-2) (*Drugs Future* 2004, 29, 45-52) e os sais farmacêuticos, pró-fármacos ou solvatos destes.

Outros inibidores de iNOS que podem ser utilizados dentro do

- escopo da presente invenção são oligonucleotídeos anti-sentido, particularmente oligonucleotídeos anti-sentido que liga ácidos nucleicos codificando iNOS. Por exemplo, WO 01/52902 descreve oligonucleotídeos anti-sentido, particularmente oligonucleotídeos anti-sentido, que liga ácidos nucleicos codificando iNOS, para modular a expressão de iNOS. Aqueles oligonucleotídeos anti-sentido de iNOS como descritos particularmente em WO 01/52902 podem portanto também serem combinados com os inibidores de PDE4 da presente invenção com base em sua atividade similar aos inibidores de iNOS.
- 10 Compostos que podem ser utilizados como inibidores de SYK são preferivelmente compostos selecionados dentre: 2-[(2-aminoetil)amino]-4-[(3-bromofenil)amino]-5-pirimidinacarboxamida;
- 2-[[7-(3,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino]-3-piridinacarboxamida;
- 15 6-[[5-flúor-2-[3,4,5-trimetoxifenil)amino]-4-pirimidinil]amino]-2,2-dimetil-2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona;
- N-[3-bromo-7-(4-metoxifenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina
- 7-(4-metoxifenil)-N-metil-1,6-naftiridin-5-amina;
- N-[7-(4-metoxifenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- 20 N-[7-(2-tienil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,2-etanodiamina;
- N-[7-(4-metoxifenil)-2-(trifluorometil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-(4-metoxifenil)-3-fenil-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-(7-fenil-1,6-naftiridin-5-il)-1,3-propanodiamina;
- 25 N-[7-(3-fluorofenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-(3-clorofenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-[3-(trifluorometóxi)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-(4-fluorofenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-(4-fluorofenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- 30 N-[7-(4-clorofenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-(4'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-1,3-propanodiamina;
- N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;

- N-[7-[4-(dietilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
 N-[7-[4-(4-morfolinil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
 N-[7-[4-[[2-(dimetilamino)etil]metilamino]fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- 5 N-[7-(4-bromofenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
 N-[7-(4-metilfenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
 N-[7-[4-(metiltio)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
 N-[7-[4-(1-metiletil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-metil-1,6-naftiridin-5-amina;
- 10 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N,N-dimetil-1,6-naftiridin-5-amina;
 N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-butanodiamina;
 N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,5-pentanediamina;
 3-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]óxi]-1-propanol;
 4-[5-(4-aminobutóxi)-1,6-naftiridin-7-il]-N,N-dimetil-benzenamina;
- 15 4-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]amino]-1-butanol;
 N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-N-metil-1,3-propanodiamina;
 N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-N'-metil-1,3-propanodiamina;
 N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-N,N'-dimetil-1,3-propanodiamina;
- 20 1-amino-3-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]amino]-2-propanol;
 N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-2,2-dimetil-1,3-propanodiamina;
 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-(3-piridinilmetil)-1,6-naftiridin-5-amina;
 N-[(2-aminofenil)metil]-7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-amina;
 N-[7-[6-(dimetilamino)[1,1'-bifenil]-3-il]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- 25 N-[7-[3-cloro-4-(dietilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
 N-[7-[4-(dimetilamino)-3-metoxifenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
 N-[7-[4-(dietilamino)fenil]-3-metil-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
 N-[7-(3'-flúor[1,1'-bifenil]-3-il)-1,6-naftiridin-5-il]-1,2-etanodiamina,
 N-[7-(4-metoxifenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,6-naftiridina-1,3-propanodiamina;
- 30 N,N'-bis(3-aminopropil)-7-(4-metoxifenil)-2,5-diamina;
 N-[7-(4-metoxifenil)-2-(fenilmetóxi)-1,6-naftiridin-5-il]-1,6-naftiridina-1,3-propanodiamina;

- N5-(3-aminopropil)-7-(4-metoxifenil)-N2-(fenilmetil)-2,5-diamina;
 N-[7-(2-naftalenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
 N-[7-(2'-flúor[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
 N-[7-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
 5 N-[7-(3,4-dimetilfenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
 1-amino-3-[[7-(2-naftalenil)-1,6-naftiridin-5-il]amino]-2-propanol;
 1-amino-3-[[7-(2'-flúor[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-5-il]amino]-2-propanol;
 1-amino-3-[[7-(4'-metóxi,[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-5-il]amino]-2-propanol;
 1-amino-3-[[7-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,6-naftiridin-5-il]amino]-2-propanol;
 10 1-amino-3-[[7-(4-bromofenil)-1,6-naftiridin-5-il]amino]-2-propanol;
 N-[7-(4'-metóxi,[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-5-il]-2,2-dimetil-1,3-propanodiamina;
 1-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]amino]-2-propanol;
 2-[[2-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]amino]etil]tio]-etanol;
 15 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-(3-metil-5-isoxazolil)-1,6-naftiridin-5-amina;
 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-4-pirimidinil-1,6-naftiridin-5-amina;
 N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-cicloexanodiamina;
 N,N-dimetil-4-[5-(1-piperazinil)-1,6-naftiridin-7-il]-benzenamina;
 4-[5-(2-metóxi,etóxi)-1,6-naftiridin-7-il]-N,N-dimetil-benzenamina;
 20 1-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-4-piperidinol;
 1-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-3-pirrolidinol;
 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-(2-furanilmetil)-1,6-naftiridin-5-amina;
 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-1,6-naftiridin-5-amina;
 1-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-4-piperidinacarboxamida;
 25 1-[3-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]amino]propil]-2-pirrolidinona;
 N-[3'-[5-[(3-aminopropil)amino]-1,6-naftiridin-7-il][1,1'-bifenil]-3-il]-acetamida;
 N-[7-(4'-flúor[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
 N-[4'-[5-[(3-aminopropil)amino]-1,6-naftiridin-7-il][1,1'-bifenil]-3-il]-acetamida;
 N-[7-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
 30 N-[7-[4-(2-tienil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
 N-[7-[4-flúor-3-(trifluorometil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
 N-[7-[4-(3-piridinil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;

- N-[7-(1,3-benzodioxol-5-il)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
 N-[7-(6-metóxi-2-naftalenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-(4-piridinilmetil)-1,6-naftiridin-5-amina;
 3-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]metilamino]-propanonitrila;
- 5 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-1,6-naftiridin-5-amina;
 N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,2-cicloexanodiamina, (1R,2S)-rel-.
- N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,2-benzenodimetanamina;
 N-[7-[4-(dietilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-butanodiamina;
- 10 N-[7-[3',5'-bis(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-1,6-naftiridin-5-il],3-propanodiamina;
 N-[7-(3'-metóxi,[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
 N-[7-(3'-flúor[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
 4-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]óxi]-1-butanol;
- 15 N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-cicloexanodiamina;
 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)-1,6-naftiridin-5-amina;
 N-[7-[3-bromo-4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
 N-[7-(1-metil-1H-indol-5-il)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- 20 N-[7-[3-(trifluorometil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
 N-[7-[4-(trifluorometil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
 N-[7-(3-bromo-4-metoxifenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
 N-[7-[4-[[3-(dimetilamino)propil]metilamino]fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-cicloexanodiamina;
- 25 N-[7-[4-[[2-(dimetilamino)etil]metilamino]fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-cicloexanodiamina;
 N-[7-[4-(dimetilamino)-3-metoxifenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-cicloexanodiamina;
 N-[7-[4-(4-morfolinil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-cicloexanodiamina;
- 30 N-[7-[3-bromo-4-(4-morfolinil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-cicloexanodiamina;
 4-[[7-[4-[[2-(dimetilamino)etil]metilamino]fenil]-1,6-naftiridin-5-il]óxi]-cicloexanol;

N-[7-[3-bromo-4-(4-morfolinil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
 N,N-dimetil-4-[5-(4-metil-1-piperazinil)-1,6-naftiridin-7-il]-benzenamina;
 4-[[7-[4-[[3-(dimetilamino)propil]metilamino]fenil]-1,6-naftiridin-5-il]óxi]-
 cicloexanol;

- 5 N-[7-[4-[[2-(dimetilamino)etil]metilamino]fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-
 butanodiamina;
 [3-[[5-[(3-aminopropil)amino]-7-(4-metoxifenil)-1,6-naftiridin-2-il]amino]propil]-
 carbamato de 1,1-dimetiletila.

FORMULAÇÕES

- 10 Formas adequadas para administração são, por exemplo, com-
 primidos, cápsulas, soluções, xaropes, emulsões ou pós inaláveis ou aeros-
 sóis. O conteúdo do(s) composto(s) farmacêuticamente eficaz(es) em cada
 caso deve ser na faixa de 0,1 a 90 % em peso, preferivelmente 0,5 a 50 %
 em peso da composição total, isto é, em quantidades que são suficientes
 15 para alcançar a faixa de dosagem especificada posteriormente.

- As preparações podem ser administradas oralmente na forma de
 um comprimido, como um pó, como um pó em uma cápsula (por exemplo
 uma cápsula de gelatina dura), como uma solução ou suspensão. Quando
 administradas por inalação, a combinação de substância ativa pode ser for-
 20 necida como um pó, como uma solução etanólica-aquosa ou aquosa ou utili-
 zando-se uma formulação de gás propelente.

Preferivelmente, portanto, formulações farmacêuticas são carac-
 terizadas pelo fato de que elas contêm um ou mais compostos de fórmula 1
 de acordo com as modalidades preferidas acima.

- 25 É particularmente preferível se os compostos de fórmula 1 são
 administrados oralmente, e é também particularmente preferível se eles são
 administrados uma ou duas vezes ao dia. Comprimidos adequados podem
 ser obtidos, por exemplo, misturando-se a(s) substância(s) ativa(s) com ex-
 cipientes conhecidos,, por exemplo, diluentes inertes tal como carbonato de
 30 cálcio, lactose ou fosfato de cálcio, desintegrantes tal como amido de milho
 ou ácido algínico, aglutinantes tal como amido ou gelatina, lubrificantes tal
 como estearato de magnésio ou talco e/ou agentes para retardar a liberação,

tal como carboximetil celulose, ftalato de acetato de celulose, ou polivinil acetato. Os comprimidos podem também compreender diversas camadas.

Comprimidos revestidos podem ser preparados conseqüentemente por núcleos de revestimento produzidos analogamente aos comprimidos com substâncias normalmente utilizadas para revestimentos de comprimido,, por exemplo, colidona ou goma-laca, goma arábica, talco, dióxido de titânio ou açúcar. Para alcançar liberação retardada ou prevenir incompatibilidades o núcleo pode também consistir em diversas camadas. Similarmente o revestimento do comprimido pode consistir em diversas camadas para alcançar liberação retardada, possivelmente utilizando-se os excipientes mencionados acima para os comprimidos.

Xaropes contendo as substâncias ativas ou combinações destas de acordo com a invenção podem adicionalmente conter um adoçante, por exemplo, sacarina, ciclamato, glicerol ou açúcar e um realçador de sabor,, por exemplo, um aromatizante, por exemplo, vanilina ou extrato laranja. Eles podem também conter espessantes ou adjuvantes de suspensão tal como carboximetil celulose de sódio, agentes umectantes tais como, por exemplo, produtos de consensação de alcoóis graxos com óxido de etileno, ou conservantes tais como *p*-hidroxibenzoatos.

Cápsulas contendo uma ou mais substâncias ativas ou combinações de substâncias ativas podem, por exemplo, ser preparadas misturando-se as substâncias ativas com veículos inertes tal como lactose ou sorbitol e embalando-as em cápsulas de gelatina.

Supositórios adequados podem ser feitos, por exemplo, misturando-se com veículos fornecidos para este propósito, tal como polietileno-glicol ou gorduras neutras ou os derivados destes.

Excipientes que podem ser utilizados incluem, por exemplo, água, solventes orgânicos farmacêuticamente aceitáveis, tais como parafinas (por exemplo frações de petróleo), óleos vegetais (por exemplo óleo de amendoim ou gergelim), alcoóis mono- ou polifuncionais (por exemplo etanol ou glicerol), veículos tais como, por exemplo, pós minerais naturais (por exemplo caulins, argilas, talco, giz), pós minerais sintéticos (por exemplo áci-

do silícico altamente disperso e silicatos), açúcares (por exemplo cana de açúcar, lactose e glicose), emulsificantes (por exemplo lignina, líquidos de sulfito gasto, metilcelulose, amido e polivinilpirrolidona) e lubrificantes (por exemplo estearato de magnésio, talco, ácido esteárico e sulfato de laurila de sódio).

Para administração oral os comprimidos podem, de fato, conter, à parte dos veículos acima mencionados, aditivos tais como citrato de sódio, carbonato de cálcio e fosfato de dicálcio juntamente com vários aditivos tal como amido, preferivelmente amido de batata, gelatina e similares. Além disso, lubrificantes tais como estearato de magnésio, sulfato de laurila de sódio e talco podem ser utilizados ao mesmo tempo para o processo de tabletagem. No caso de suspensões aquosas, as substâncias ativas podem ser combinadas com vários realçadores de sabor ou corantes em adição aos excipientes mencionados acima.

É também preferido se os compostos de fórmula 1 são administrados por inalação, particularmente preferivelmente se eles são administrados uma ou duas vezes ao dia. Para este propósito, os compostos de fórmula 1 têm estado disponíveis em formas adequadas para inalação. Preparações inaláveis incluem pós inaláveis, aerossóis de dose controlada contendo propelente ou soluções inaláveis livres de propelente, que estão opcionalmente presentes em mistura com excipientes fisiologicamente aceitáveis convencionais.

No escopo da presente invenção, o termo soluções inaláveis livres de propelente também incluem concentrados ou soluções inaláveis prontas para o uso estéreis. As preparações que podem ser utilizadas de acordo com a invenção são descritas com mais detalhes na próxima parte da especificação.

Pós Inaláveis

Se as substâncias ativas de fórmula 1 estão presentes em mistura com excipientes fisiologicamente aceitáveis, os seguintes excipientes fisiologicamente aceitáveis podem ser utilizados para preparar os pós inaláveis de acordo com a invenção: monossacarídeos (por exemplo glicose ou

arabinose), dissacarídeos (por exemplo lactose, sacarose, maltose), oligo- e polissacarídeos (por exemplo dextrano), polialcoóis (por exemplo sorbitol, manitol, xilitol), sais (por exemplo cloreto de sódio, carbonato de cálcio) ou misturas destes excipientes com um outro. Preferivelmente, mono- ou dissacarídeos são utilizados, ao mesmo tempo que o uso de lactose ou glicose é preferido, particularmente, porém não exclusivamente, na forma de seus hidratos. Para os propósitos da invenção, lactose é o excipiente particularmente preferido, ao mesmo tempo que monoidrato de lactose é mais particularmente preferido. Métodos de preparação dos pós inaláveis de acordo com a invenção por moagem e micronização e, finalmente misturando-se os componentes entre si, são conhecidos da técnica anterior.

Aerossóis Inaláveis Contendo Propelente

Os aerossóis inaláveis contendo propelente que podem ser utilizados de acordo com a invenção podem conter 1 dissolvido no gás propelente ou na forma dispersa. Os gases propelentes que podem ser utilizados para preparar os aerossóis de inalação de acordo com a invenção são conhecidos da técnica anterior. Gases propelentes adequados são selecionados dentre hidrocarbonetos tais como n-propano, n-butano ou isobutano e haloidrocarbonetos tais como derivados preferivelmente fluorados de metano, etano, propano, butano, ciclopropano ou ciclobutano. Os gases propelentes mencionados acima podem ser utilizados sozinhos ou em misturas destes. Gases propelentes particularmente preferidos são derivados de alceno fluorados de TG134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano), TG227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano) e misturas destes. Os aerossóis de inalação impulsivados por propelente utilizados dentro do escopo do uso de acordo com a invenção podem também conter outros ingredientes tais como co-solventes, estabilizantes, tensoativos, antioxidantes, lubrificantes e ajustadores de pH. Todos estes ingredientes são conhecidos na técnica.

Soluções Inaláveis Livres de Propelente

Os compostos de fórmula 1 de acordo com a invenção são preferivelmente utilizados para preparar soluções inaláveis livres de propelente e suspensões inaláveis. Solventes utilizados para este propósito incluem

soluções aquosas ou alcoólicas, preferivelmente etanólicas. O solvente pode ser água apenas ou uma mistura de água e etanol. As soluções ou suspensões são ajustadas para um pH de 2 a 7, preferivelmente 2 a 5, utilizando-se ácidos adequados. O pH pode ser ajustado utilizando-se ácidos selecionados de ácidos orgânicos ou inorgânicos. Exemplos de ácidos inorgânicos particularmente adequados incluem ácido clorídrico, ácido-bromídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico e/ou ácido fosfórico. Exemplos de ácidos orgânicos particularmente adequados incluem ácido ascórbico, ácido cítrico, málico ácido, ácido tartárico, ácido maléico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico e/ou ácido propiônico etc. Os ácidos inorgânicos preferidos são ácidos clorídrico e sulfúrico. É também possível utilizar os ácidos que já formaram um sal de adição de ácido com uma das substâncias ativas. Dos ácidos orgânicos, ácido ascórbico, ácido fumárico e ácido cítrico são preferidos. Se desejado, misturas dos ácidos acima podem também ser utilizadas, particularmente no caso de ácidos que têm outras propriedades em adição às suas qualidades de acidificação,, por exemplo, como agentes aromatizantes, antioxidantes ou de complexação, tal como ácido cítrico ou ácido ascórbico, por exemplo. De acordo com a invenção, é particularmente preferido usar ácido clorídrico para ajustar o pH.

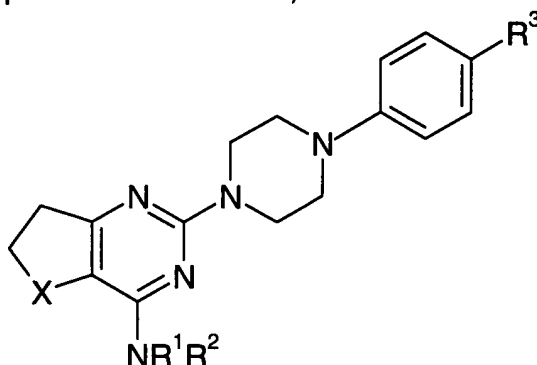
Co-solventes e/ou outros excipientes podem ser adicionados às soluções inaláveis livres de propelente utilizadas para o propósito de acordo com a invenção. Co-solventes preferidos são aqueles que contêm grupos hidroxila ou outros grupos polares,, por exemplo, alcoóis - particularmente álcool isopropílico, glicóis - particularmente propilenoglicol, polietilenoglicol, polipropilenoglicol, glicoléter, glicerol, alcoóis de polioxietileno e ésteres de ácido graxo de polioxietileno. Os termos excipientes e aditivos nesse contexto denotam qualquer substância farmacologicamente aceitável que não é uma substância ativa porém que pode ser formulada com a substância ou substâncias ativas no solvente farmacologicamente aceitável a fim de melhorar as propriedades qualitativas da formulação de substância ativa. Preferivelmente, estas substâncias têm no efeito farmacológico ou, com relação à terapia desejada, nenhum efeito farmacológico apreciável ou pelo menos

nenhum indesejável. Os excipientes e aditivos incluem, por exemplo, tensoativos tais como lecitina de soja, ácido oléico, ésteres de sorbitan, tais como polissorbatos, polivinilpirrolidona, outros estabilizantes, agentes de complexação, antioxidantes e/ou conservantes que garantem ou prolongam a vida
5 de prateleira da formulação farmacêutica acabada, aromatizantes, vitaminas e/ou outros aditivos conhecidos na técnica. Os aditivos também incluem sais farmacologicamente aceitáveis tal como cloreto de sódio como agentes isotônicos. Os excipientes preferidos incluem antioxidantes tal como ácido ascórbico, por exemplo, contanto que ele ainda não tenha sido utilizado para ajustar o pH, vitamina A, vitamina E, tocoferóis e vitaminas ou pró-vitaminas similares que ocorrem no corpo humano. Os conservantes podem ser utilizados para proteger a formulação da contaminação com patógenos. Conservantes adequados são aqueles que são conhecidos na técnica, particularmente cloreto de piridínio de cetila, cloreto de benzalcônio ou ácido benzóico
10 ou benzoatos tal como benzoato de sódio na concentração conhecida da técnica anterior.

Para as formas de tratamento descritas acima, pacotes de um medicamento pronto para o uso, para o tratamento de enfermidades respiratórias são fornecidos, contendo uma descrição inserida incluindo, por exemplo, as palavras doença respiratória, COPD ou asma, uma pteridina e um ou
20 mais parceiros de combinação selecionados daqueles descritos acima.

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos de fórmula 1,



em que

X denota SO ou SO₂;

5 R¹ denota H, C₁₋₆-alquila, C₂₋₆-alquenila, C₂₋₆-alquinila, C₆₋₁₀-arila, C₆₋₁₀-aril-C₁₋₆-alquileno ou

C₅₋₁₀-heteroaril-C₁₋₆-alquileno

R² é H ou um grupo selecionado dentre C₁₋₁₀-alquila, C₂₋₆-alquenila e C₂₋₆-alquinila, que pode opcionalmente ser substituído por halogênio e que
10 pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre OR^{2,1}, COOR^{2,1}, CONR^{2,2}R^{2,3}, SR^{2,1}, C₆₋₁₀-arila, um mono- ou bicíclico C₃₋₁₀ heterociclo, um mono- ou bicíclico C₅₋₁₀-heteroarila, um mono- ou bicíclico C₃₋₁₀-cicloalquila, CH₂-NR^{2,2}R^{2,3} e NR^{2,2}R^{2,3}, que podem sucessivamente
15 opcionalmente ser substituídos por um ou mais grupos selecionados dentre OH, halogênio, OR^{2,1}, oxo, C₁₋₆-alquila, C₆₋₁₀-arila, COOR^{2,1}, CH₂-NR^{2,2}R^{2,3} e NR^{2,2}R^{2,3},

em que R^{2,1} é H ou um grupo selecionado dentre C₁₋₆-alquila, C₁₋₆-alcanol, C₁₋₃-haloalquila, mono- ou bicíclico C₃₋₁₀ cicloalquila, C₆₋₁₀-aril-C₁₋₆-alquileno, mono- ou bicíclico C₅₋₁₀-heteroaril-C₁₋₆-alquileno, C₃₋₁₀-heterociclo-
20 C₁₋₆-alquileno, C₃₋₁₀-cicloalquil-C₁₋₆-alquileno, um mono- ou bicíclico C₆₋₁₀-arila, um mono- ou bicíclico C₅₋₁₀-heteroarila e um heterociclo saturado ou insaturado, mono- ou bicíclico, que pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre OH, halogênio, C₁₋₆-alquila e C₆₋₁₀-arila,

25 ao mesmo tempo que R^{2,2} e R^{2,3} independentemente um do outro

são H ou um grupo selecionado dentre halogênio, C₁₋₆-alquila, mono- ou bicíclico C₃₋₁₀ cicloalquila, C₆₋₁₀-aril-C₁₋₆-alquileno, C₅₋₁₀-heteroaril-C₁₋₆-alquileno, mono- ou bicíclico C₆₋₁₀-arila, mono- ou bicíclico C₃₋₁₀ heterociclo, mono- ou bicíclico C₅₋₁₀-heteroarila, CO-NH₂, CO-NHCH₃, CO-N(CH₃)₂,
5 SO₂(C₁-C₂-alquila), CO-R^{2,1} e COOR^{2,1}, que pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre OH, halogênio, C₁₋₆-alquila, C₆₋₁₀-arila e COOR^{2,1},
ou R² denota uma mono- ou policíclica C₃₋₁₀ cicloalquila, que pode opcionalmente ser ligada por ponte por um ou mais grupos C₁₋₃-alquila e que podem
10 opcionalmente ser substituídos por um grupo selecionado em dentre ramificado ou não-ramificado C₁₋₆-alcanol, OR^{2,1}, COOR^{2,1}, SO₂NR^{2,2}R^{2,3}, C₃₋₁₀ heterociclo, C₆₋₁₀-arila, C₁₋₆-alquila, C₆₋₁₀-aril-C₁₋₆-alquileno, C₅₋₁₀-heteroaril-C₁₋₆-alquileno, mono- ou bicíclico C₃₋₁₀ cicloalquila e NR^{2,2}R^{2,3}, que podem
opcionalmente ser substituídos por um ou mais grupos selecionados dentre
15 OH, OR^{2,1}, oxo, halogênio, C₁₋₆-alquila, C₆₋₁₀-arila e NR^{2,2}R^{2,3},
ou R² denota uma mono- ou policíclica C₆₋₁₀-arila, que pode opcionalmente ser substituído por OH, SH ou halogênio ou por um ou mais grupos selecionados dentre OR^{2,1}, COOR^{2,1}, NR^{2,2}R^{2,3}, CH₂-NR^{2,2}R^{2,3}, C₃₋₁₀-cicloalquila, C₃₋₁₀ heterociclo, C₁₋₆-alquila, C₆₋₁₀-aril-C₁₋₆-alquileno, C₃₋₁₀ heterociclo-C₁₋₆-
20 alquileno, C₅₋₁₀-heteroaril-C₁₋₆-alquileno, C₆₋₁₀-arila, SO₂-CH₃, SO₂-CH₂CH₃ e SO₂-NR^{2,2}R^{2,3}, que podem sucessivamente opcionalmente ser substituídos por um ou mais grupos selecionados dentre OH, OR^{2,1}, oxo, halogênio, C₁₋₆-alquila, C₆₋₁₀-arila e NR^{2,2}R^{2,3},
ou R² denota um grupo selecionado dentre saturado ou insaturado, mono- ou
25 bicíclico C₃₋₁₀ heterociclo e um mono- ou bicíclico C₅₋₁₀-heteroarila, que inclui 1 a 4 heteroátomos selecionados dentre S, O e N e opcionalmente por um ou mais grupos selecionados dentre halogênio, OH, oxo e SH ou por um ou mais grupos selecionados dentre OR^{2,1}, SR^{2,1}, COOR^{2,1}, COR^{2,1}, C₁₋₆-alcanol, C₃₋₁₀-cicloalquila, C₆₋₁₀-arila, C₁₋₆-alquila, C₆₋₁₀-aril-C₁₋₆-alquileno, C₅₋₁₀-heteroaril-C₁₋₆-alquileno, C₅₋₁₀ heterociclo, C₅₋₁₀-heteroarila, C₁₋₆-alcanol e
30 NR^{2,2}R^{2,3}, que podem sucessivamente opcionalmente ser substituídos por um ou mais grupos selecionados dentre OH, OR^{2,1}, oxo, halogênio, C₁₋₆-

alquila, C₆₋₁₀-arila e NR^{2,2}R^{2,3},

ou em que NR¹R² juntos denotam um anel C₄₋₇ heterocíclico, que pode opcionalmente ser ligado por ponte, que contém 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados dentre N, O e S e que pode opcionalmente ser substituído por um

5 ou mais grupos selecionados dentre OH, OR^{2,1}, C₁₋₆-alcanol, oxo, halogênio, C₁₋₆-alquila, C₆₋₁₀-arila, COOR^{2,1}, CH₂-NR^{2,2}-COO-R^{2,1}, CH₂-NR^{2,2}-CO-R^{2,1}, CH₂-NR^{2,2}-CO-CH₂-NR^{2,2}R^{2,3}, CH₂-NR^{2,2}-SO₂-C₁₋₃-alquila, CH₂-NR^{2,2}-SO₂-NR^{2,2}R^{2,3}, CH₂-NR^{2,2}-CO-NR^{2,2}R^{2,3}, CO-NR^{2,2}R^{2,3}, CH₂-NR^{2,2}R^{2,3} e NR^{2,2}R^{2,3}, e em que

10 R³ é selecionado dentre flúor, cloro, bromo, iodo, hidróxi, SO₂-CH₃, COOR^{2,1}, grupo nitrila e C₃₋₁₀ heterociclo-C₁₋₆-alquileno, em que the C₃₋₁₀ heterociclo pode ser mono- ou bicíclico e pode opcionalmente ser substituído por um grupo selecionado dentre OH, halogênio, oxo, C₁₋₆-alquila e C₆₋₁₀-arila,

15 ou

é um grupo selecionado dentre C₁₋₆-alquila, C₂₋₆-alquenila, C₂₋₆-alquinila, C₆₋₁₀-arila; C₆₋₁₀-aril-C₁₋₆-alquileno, C₅₋₁₀-heteroaril-C₁₋₆-alquileno, C₃₋₁₀ heterociclo e C₃₋₁₀-cicloalquila, que pode opcionalmente ser substituído por um grupo selecionado dentre OH, halogênio, oxo, C₁₋₆-alquila e C₆₋₁₀-arila,

20

ou em que

R³ denota o grupo -CO-NR^{3,1}R^{3,2},

em que R^{3,1} e R^{3,2} independentemente um do outro são H ou grupos selecionados dentre C₁₋₆-alquila, C₂₋₆-alquenila, C₂₋₆-alquinila, C₆₋₁₀-arila; C₆₋₁₀-aril-

25

C₁₋₆-alquileno, C₅₋₁₀-heteroaril-C₁₋₆-alquileno, C₅₋₁₀-heteroaril-C₁₋₆-alquinileno, C₅₋₁₀-heteroaril-C₁₋₆-alquenileno, mono- ou bicíclico, C₃₋₁₀ heterociclo, C₃₋₁₀ heterociclo-C₁₋₆-alquileno e mono- ou bicíclico C₅₋₁₀-heteroarila, em que o grupo em cada caso pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre OH, oxo, halogênio, C₁₋₆-alquila e O-C₁₋₆-alquila,

30

ou em que

R³ denota o grupo -NR^{3,3}-CO-R^{3,4},

em que R^{3,3} é H ou um grupo selecionado dentre C₁₋₆-alquila, C₂₋₆-alquenila,

C_{2-6} -alquinila, C_{6-10} -arila; C_{6-10} -aril- C_{1-6} -alquilenos, C_{5-10} -heteroaril- C_{1-6} -alquilenos, C_{3-10} heterociclo e a C_{5-10} -heteroarila, que pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre OH, $OR^{2,1}$, oxo, NH_2 , $NR^{2,2}R^{2,3}$, halogênio, C_{1-6} -alquila e C_{6-10} -arila, e

5 em que $R^{3,4}$ é H ou um grupo selecionado dentre C_{1-6} -alquila, C_{2-6} -alquênica, C_{2-6} -alquinila, C_{1-6} -alcanol, $OR^{2,1}$, $CH_2-O-CO-C_{1-6}$ -alquila, $CH_2-NR^{2,2}R^{2,3}$, $NR^{2,2}R^{2,3}$, C_{6-10} -arila; C_{6-10} -aril- C_{1-6} -alquilenos, C_{5-10} -heteroaril- C_{1-6} -alquilenos, saturado, parcialmente saturado ou insaturado, mono- ou bicíclico C_{3-10} heterociclo com 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados dentre S, O e N e um mono- ou bicíclico C_{5-10} -heteroarila com 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados
10 dentre S, O e N, que pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre OH, $OR^{2,1}$, oxo, NH_2 , $NR^{2,2}R^{2,3}$, halogênio, C_{1-6} -alquila e C_{6-10} -arila,

ou em que

15 R^3 denota um grupo sulfonamida opcionalmente mono- ou di-N-substituído $SO_2-NR^{3,5}R^{3,6}$,
em que $R^{3,5}$ e $R^{3,6}$ podem cada qual independentemente um do outro ser C_{1-6} -alquila ou C_{6-10} -arila,

20 bem como sais farmacologicamente aceitáveis, diastereômeros, enantiômeros, racematos, hidratos ou solvatos destes.

2. Compostos de fórmula 1 de acordo com a reivindicação 1, em

que

X denota SO

25 R^1 denota H, C_{1-6} -alquila, C_{6-10} -arila, C_{6-10} -aril- C_{1-6} -alquilenos ou C_{5-10} -heteroaril- C_{1-6} -alquilenos

R^2 é H ou C_{1-6} -alquila, que pode opcionalmente ser substituído por halogênio e que pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre $OR^{2,1}$, $COOR^{2,1}$, $CONR^{2,2}R^{2,3}$, $SR^{2,1}$, C_{6-10} -arila, um mono- ou bicíclico C_{3-10} heterociclo, um mono- ou bicíclico C_{5-10} -heteroarila, um
30 mono- ou bicíclico C_{3-10} -cicloalquila, $CH_2-NR^{2,2}R^{2,3}$ e $NR^{2,2}R^{2,3}$, que podem sucessivamente opcionalmente ser substituídos por um ou mais grupos selecionados dentre OH, halogênio, $OR^{2,1}$, oxo, C_{1-6} -alquila, C_{6-10} -arila, CO-

$OR^{2,1}$, $CH_2-NR^{2,2}R^{2,3}$ e $NR^{2,2}R^{2,3}$,

em que $R^{2,1}$ é H ou um grupo selecionado dentre C_{1-6} -alquila, C_{1-6} -alcanol, C_{1-3} -haloalquila, um mono- ou bicíclico C_{3-10} -cicloalquila, um C_{6-10} -aril- C_{1-6} -alquileno ou C_{5-10} -heteroaril- C_{1-6} -alquileno, C_{3-10} heterociclo- C_{1-6} -alquileno, C_{3-10} -cicloalquil- C_{1-6} -alquileno, um mono- ou bicíclico C_{6-10} -arila, um mono- ou bicíclico C_{5-10} -heteroarila e um saturado ou insaturado, mono- ou bicíclico C_{3-10} heterociclo, que pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre OH, halogênio, C_{1-6} -alquila, C_{6-10} -arila,

em que $R^{2,2}$ e $R^{2,3}$ independentemente um do outro são H ou são selecionados dentre halogênio, C_{1-6} -alquila, mono- ou bicíclico C_{3-10} cicloalquila, C_{6-10} -aril- C_{1-6} -alquileno, C_{5-10} -heteroaril- C_{1-6} -alquileno, mono- ou bicíclico C_{6-10} -arila, saturado ou insaturado, mono- ou bicíclico C_{3-10} heterociclo, mono- ou bicíclico C_{5-10} -heteroarila, $CO-NH_2$, $CO-NHCH_3$, $CO-N(CH_3)_2$, $SO_2(C_1-C_2)$ -alquila), $CO-R^{2,1}$ e $COOR^{2,1}$, que pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre OH, halogênio, C_{1-6} -alquila, C_{6-10} -arila e $COOR^{2,1}$,

ou

R^2 denota uma mono- ou policíclica C_{3-10} -cicloalquila, que pode opcionalmente ser ligada por ponte por um ou mais grupos C_{1-3} -alquila e que pode opcionalmente ser mono- ou polissubstituída por OH ou halogênio ou por um ou mais grupos selecionados dentre ramificado ou não-ramificado C_{1-6} -alcanol, $OR^{2,1}$, $COOR^{2,1}$, $SO_2NR^{2,2}R^{2,3}$, C_{3-10} heterociclo, C_{6-10} -arila, C_{1-6} -alquila, C_{6-10} -aril- C_{1-6} -alquileno, C_{5-10} -heteroaril- C_{1-6} -alquileno, mono- ou bicíclico C_{3-10} -cicloalquila e $NR^{2,2}R^{2,3}$, que pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre OH, $OR^{2,1}$, oxo, halogênio, C_{1-6} -alquila, C_{6-10} -arila e $NR^{2,2}R^{2,3}$,

ou

R^2 denota uma mono- ou policíclica C_{6-10} -arila, que pode opcionalmente ser substituída por OH, SH ou halogênio ou por um ou mais grupos selecionados dentre $OR^{2,1}$, $COOR^{2,1}$, $NR^{2,2}R^{2,3}$, $CH_2-NR^{2,2}R^{2,3}$, C_{3-10} -cicloalquila, C_{3-10} heterociclo, C_{1-6} -alquila, C_{6-10} -aril- C_{1-6} -alquileno, C_{3-10} heterociclo- C_{1-6} -alquileno, C_{5-10} -heteroaril- C_{1-6} -alquileno, C_{6-10} -arila, SO_2-CH_3 ,

$\text{SO}_2\text{-CH}_2\text{CH}_3$ e $\text{SO}_2\text{-NR}^{2,2}\text{R}^{2,3}$, que podem sucessivamente opcionalmente ser substituídos por um ou mais grupos selecionados dentre OH, $\text{OR}^{2,1}$, oxo, halogênio, C_{1-6} -alquila, C_{6-10} -arila e $\text{NR}^{2,2}\text{R}^{2,3}$,

ou

- 5 R^2 denota um grupo selecionado dentre saturado ou insaturado, mono ou bicíclico C_{3-10} heterociclo e um mono- ou bicíclico C_{5-10} -heteroarila, que inclui 1 a 4 heteroátomos selecionados dentre S, O e N e pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre halogênio, OH, oxo e SH ou por um ou mais grupos selecionados dentre $\text{OR}^{2,1}$,
 10 $\text{SR}^{2,1}$, $\text{COOR}^{2,1}$, $\text{COR}^{2,1}$, C_{1-6} -alcanol, C_{3-10} -cicloalquila, C_{6-10} -arila, C_{1-6} -alquila, C_{6-10} -aril- C_{1-6} -alquilenos, C_{5-10} -heteroaril- C_{1-6} -alquilenos, C_{5-10} heterociclo, C_{5-10} -heteroarila, C_{1-6} -alcanol e $\text{NR}^{2,2}\text{R}^{2,3}$, que podem sucessivamente opcionalmente ser substituídos por um ou mais grupos selecionados dentre OH, $\text{OR}^{2,1}$, oxo, halogênio, C_{1-6} -alquila, C_{6-10} -arila e $\text{NR}^{2,2}\text{R}^{2,3}$,
 15 ou NR^1R^2 juntos denotam um anel heterocíclico C_{4-7} , que pode opcionalmente ser ligado com ponte, que contém 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados dentre N, O e S, e que pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre OH, $\text{OR}^{2,1}$, C_{1-6} -alcanol, oxo, halogênio, C_{1-6} -alquila, C_{6-10} -arila, $\text{COOR}^{2,1}$, $\text{CH}_2\text{-NR}^{2,2}\text{-COO-R}^{2,1}$, $\text{CH}_2\text{-NR}^{2,2}\text{-CO-R}^{2,1}$,
 20 $\text{CH}_2\text{-NR}^{2,2}\text{-CO-CH}_2\text{-NR}^{2,2}\text{R}^{2,3}$, $\text{CH}_2\text{-NR}^{2,2}\text{-SO}_2\text{-C}_{1-3}$ -alquila, $\text{CH}_2\text{-NR}^{2,2}\text{-SO}_2\text{-NR}^{2,2}\text{R}^{2,3}$, $\text{CH}_2\text{-NR}^{2,2}\text{-CO-NR}^{2,2}\text{R}^{2,3}$, $\text{CO-NR}^{2,2}\text{R}^{2,3}$, $\text{CH}_2\text{-NR}^{2,2}\text{R}^{2,3}$ e $\text{NR}^{2,2}\text{R}^{2,3}$, bem como sais farmacologicamente aceitáveis, diastereômeros, enantiômeros, racematos, hidratos ou solvatos destes.

3. Compostos de fórmula 1 de acordo com a reivindicação 1 e 2,

25 em que

X denota SO,

e

R^1 denota H, C_{1-6} -alquila, C_{6-10} -arila, C_{6-10} -aril- C_{1-6} -alquilenos ou C_{5-10} -heteroaril- C_{1-6} -alquilenos,

30 e

R^2 é H ou C_{1-6} -alquila, que pode opcionalmente ser substituído por halogênio e que pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos

selecionados dentre $OR^{2,1}$, $COOR^{2,1}$, $CONR^{2,2}R^{2,3}$, $SR^{2,1}$, fenila, um mono- ou bicíclico C_{5-10} heterociclo, C_{5-6} -heteroarila, um mono- ou bicíclico C_{5-10} -cicloalquila, $CH_2-NR^{2,2}R^{2,3}$ e $NR^{2,2}R^{2,3}$, que podem sucessivamente opcionalmente ser substituídos por um ou mais grupos selecionados dentre OH, halogênio, $OR^{2,1}$, oxo, C_{1-6} -alquila, fenila, $COOR^{2,1}$, $CH_2-NR^{2,2}R^{2,3}$ e $NR^{2,2}R^{2,3}$,

em que $R^{2,1}$ é H ou um grupo selecionado dentre C_{1-6} -alquila, C_{1-6} -alcanol, C_{1-3} -haloalquila, um mono- ou bicíclico C_{5-10} cicloalquila, um fenil- C_{1-6} -alquileno, um C_{5-6} -heteroaril- C_{1-6} -alquileno, C_{5-10} -heterociclo- C_{1-6} -alquileno, C_{5-10} -cicloalquil- C_{1-6} -alquileno, fenila, um mono- ou bicíclico C_{5-10} -heteroarila e um saturado ou insaturado, mono- ou bicíclico C_{5-10} heterociclo, que pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre OH, halogênio, C_{1-6} -alquila e fenila,

em que $R^{2,2}$ e $R^{2,3}$ independentemente um do outro são H ou um grupo selecionado dentre halogênio, C_{1-6} -alquila, mono- ou bicíclico C_{5-10} cicloalquila, fenil- C_{1-6} -alquileno, C_{5-6} -heteroaril- C_{1-6} -alquileno, fenila, mono ou bicíclico C_{5-10} heterociclo, mono- ou bicíclico C_{5-6} -heteroarila, $CO-NH_2$, $CO-NHCH_3$, $CO-N(CH_3)_2$, $SO_2(C_1-C_2\text{-alquila})$, $CO-R^{2,1}$ e $CO-OR^{2,1}$, que pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre OH, halogênio, C_{1-6} -alquila, fenila e $COOR^{2,1}$,

ou

R^2 denota uma mono- ou policíclica C_{5-10} -cicloalquila, que pode opcionalmente ser ligada por ponte por um ou mais grupos C_{1-3} -alquila e que pode opcionalmente ser mono- ou polissubstituída por OH ou halogênio ou por um ou mais grupos selecionados dentre ramificado ou não-ramificado C_{1-3} -alcanol, $OR^{2,1}$, $COOR^{2,1}$, $SO_2NR^{2,2}R^{2,3}$, C_{5-10} heterociclo, fenila, C_{1-6} -alquila, fenil- C_{1-6} -alquileno, C_{5-6} -heteroaril- C_{1-6} -alquileno, mono- ou bicíclico C_{5-10} -cicloalquila e $NR^{2,2}R^{2,3}$, que pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre OH, $OR^{2,1}$, oxo, halogênio, C_{1-6} -alquila, fenila e $NR^{2,2}R^{2,3}$,

ou

R^2 denota uma fenila, que pode opcionalmente ser substituída por

OH, SH ou halogênio ou por um ou mais grupos selecionados dentre $OR^{2,1}$, $COOR^{2,1}$, $NR^{2,2}R^{2,3}$, $CH_2-NR^{2,2}R^{2,3}$, C_{5-10} -cicloalquila, C_{5-10} heterociclo, C_{1-6} -alquila, fenil- C_{1-6} -alquilenos, C_{5-10} heterociclo- C_{1-6} -alquilenos, C_{5-6} -heteroaril- C_{1-6} -alquilenos, fenila, SO_2-CH_3 , $SO_2-CH_2CH_3$ e $SO_2-NR^{2,2}R^{2,3}$, que podem sucessivamente opcionalmente ser substituídos por um ou mais grupos selecionados dentre OH, $OR^{2,1}$, oxo, halogênio, C_{1-6} -alquila, C_{6-10} -arila e $NR^{2,2}R^{2,3}$,

5

ou

R^2 denota um grupo selecionado dentre saturado ou insaturado, mono ou bicíclico C_{5-10} heterociclo e um mono- ou bicíclico C_{5-6} -heteroarila, que contém 1 a 4 heteroátomos selecionados dentre S, O e N e pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre halogênio, OH, oxo e SH ou por um ou mais grupos selecionados dentre $OR^{2,1}$, $SR^{2,1}$, $COOR^{2,1}$, $COR^{2,1}$, C_{1-6} -alcanol, C_{3-10} -cicloalquila, fenila, C_{1-6} -alquila, fenil- C_{1-6} -alquilenos, C_{5-6} -heteroaril- C_{1-6} -alquilenos, C_{5-10} heterociclo, C_{5-6} -heteroarila, C_{1-6} -alcanol e $NR^{2,2}R^{2,3}$, que podem sucessivamente opcionalmente ser substituídos por um ou mais grupos selecionados dentre OH, $OR^{2,1}$, oxo, halogênio, C_{1-6} -alquila, fenila e $NR^{2,2}R^{2,3}$,

10

ou NR^1R^2 juntos denotam um anel heterocíclico C_{4-7} , que pode opcionalmente ser ligado por ponte, que contém 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados dentre N, O e S e que pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre OH, $OR^{2,1}$, C_{1-6} -alcanol, oxo, halogênio, C_{1-6} -alquila, C_{6-10} -arila, $COOR^{2,1}$, $CH_2-NR^{2,2}COO-R^{2,1}$, $CH_2-NR^{2,2}CO-R^{2,1}$, $CH_2-NR^{2,2}CO-CH_2-NR^{2,2}R^{2,3}$, $CH_2-NR^{2,2}SO_2-C_{1-3}$ -alquila, $CH_2-NR^{2,2}SO_2-NR^{2,2}R^{2,3}$, $CH_2-NR^{2,2}CO-NR^{2,2}R^{2,3}$, $CO-NR^{2,2}R^{2,3}$, $CH_2-NR^{2,2}R^{2,3}$ e $NR^{2,2}R^{2,3}$,

15

20

25

bem como sais farmacologicamente aceitáveis, diastereômeros, enantiômeros, racematos, hidratos ou solvatos destes.

4. Compostos de fórmula 1 de acordo com a reivindicação 1 a 3, em que

30 R^1 é H ou metila, bem como sais farmacologicamente aceitáveis, diastereômeros, enantiômeros, racematos, hidratos ou solvatos destes.

5. Compostos de fórmula 1 de acordo com a reivindicação 1 a 4,

em que

NR¹R² juntos denotam um anel de pirrolidina, que pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre OH, OR^{2,1}, CH₂-OH, CH₂-CH₂-OH, oxo, Cl, F, Br, metila, etila, propila, fenila, COOR^{2,1}, CH₂-NR^{2,2}-COO-R^{2,1}, CH₂-NR^{2,2}-CO-R^{2,1}, CH₂-NR^{2,2}-CO-CH₂-NR^{2,2}R^{2,3}, CH₂-NR^{2,2}-SO₂-C₁₋₃-alquila, CH₂-NR^{2,2}-SO₂-NR^{2,2}R^{2,3}, CH₂-NR^{2,2}-CO-NR^{2,2}R^{2,3}, CO-NR^{2,2}R^{2,3}, CH₂-NR^{2,2}R^{2,3} e NR^{2,2}R^{2,3},

10 bem como sais farmacologicamente aceitáveis, diastereômeros, enantiômeros, racematos, hidratos ou solvatos destes.

6. Compostos de fórmula 1 de acordo com a reivindicação 1 a 5,

em que

R² denota fenila que é mono- ou polissubstituída por OH, SH ou halogênio ou por um ou mais grupos selecionados dentre OR^{2,1}, COOR^{2,1}, NR^{2,2}R^{2,3}, CH₂-NR^{2,2}R^{2,3}, C₅₋₁₀-cicloalquila, C₅₋₁₀ heterociclo, C₁₋₆-alquila, fenil-C₁₋₆-alquileno, C₅₋₁₀ heterociclo-C₁₋₆-alquileno, C₅₋₆-heteroaril-C₁₋₆-alquileno, fenila, SO₂-CH₃, SO₂-CH₂CH₃ e SO₂-NR^{2,2}R^{2,3} em qualquer posição desejada, que podem sucessivamente opcionalmente ser substituídos por um ou mais grupos selecionados dentre OH, OR^{2,1}, oxo, halogênio, C₁₋₆-alquila, fenila e NR^{2,2}R^{2,3},

20 bem como sais farmacologicamente aceitáveis, diastereômeros, enantiômeros, racematos, hidratos ou solvatos destes.

7. Compostos de fórmula 1 de acordo com a reivindicação 1 a 6,

em que

25 R² é fenila que pode ser substituída em pelo menos uma das duas posições meta por OH, SH ou halogênio ou por um ou mais grupos selecionados dentre OR^{2,1}, COOR^{2,1}, NR^{2,2}R^{2,3}, CH₂-NR^{2,2}R^{2,3}, C₅₋₁₀-cicloalquila, C₅₋₁₀ heterociclo, C₁₋₆-alquila, fenil-C₁₋₆-alquileno, C₅₋₁₀ heterociclo-C₁₋₆-alquileno, C₅₋₆-heteroaril-C₁₋₆-alquileno, fenila, SO₂-CH₃, SO₂-CH₂CH₃ e SO₂-NR^{2,2}R^{2,3}, que podem sucessivamente opcionalmente ser substituídos por um ou mais grupos selecionados dentre OH, OR^{2,1}, oxo, halogênio, C₁₋₆-alquila, fenila e NR^{2,2}R^{2,3},

30

bem como sais farmacologicamente aceitáveis, diastereômeros, enantiômeros, racematos, hidratos ou solvatos destes.

8. Compostos de fórmula 1 de acordo com a reivindicação 7, em que

5 R^2 é fenila que é substituída em pelo menos uma das duas posições meta por um ou mais grupos selecionados dentre metila, F, Cl, OH, $OR^{2,1}$, $COOR^{2,1}$, NH_2 e $N(CH_3)_2$,

bem como sais farmacologicamente aceitáveis, diastereômeros, enantiômeros, racematos, hidratos ou solvatos destes.

10 9. Compostos de fórmula 1 de acordo com uma das reivindicações 1 a 4, em que

R^2 é C_{1-6} -alquila, que pode opcionalmente ser substituída por halogênio e que pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre $OR^{2,1}$, $COOR^{2,1}$, $CONR^{2,2}R^{2,3}$, $SR^{2,1}$, fenila, um mono- ou bicíclico C_{5-10} heterociclo, C_{5-6} -heteroarila, um mono- ou bicíclico C_{5-10} -cicloalquila, $CH_2-NR^{2,2}R^{2,3}$ e $NR^{2,2}R^{2,3}$, em que o grupo a partir do segundo grupo pode sucessivamente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre OH, halogênio, $OR^{2,1}$, oxo, C_{1-6} -alquila, fenila, $COOR^{2,1}$, $CH_2-NR^{2,2}R^{2,3}$ e $NR^{2,2}R^{2,3}$,

20 bem como sais farmacologicamente aceitáveis, diastereômeros, enantiômeros, racematos, hidratos ou solvatos destes.

10. Compostos de fórmula 1 de acordo com uma das reivindicações 1 a 4 e 9, em que

R^2 é metila, etila ou propila,

25 bem como sais farmacologicamente aceitáveis, diastereômeros, enantiômeros, racematos, hidratos ou solvatos destes.

11. Compostos de fórmula 1 de acordo com uma das reivindicações 1 a 4, em que

R^2 é C_{1-6} -alquila, que é substituída por um ou mais grupos selecionados dentre OH, $COOR^{2,1}$, $CON(CH_3)_2$, C_{1-6} -alquila, fenila, ciclopropila e $NR^{2,2}R^{2,3}$, que podem opcionalmente ser substituídos por um ou mais grupos selecionados dentre OH, flúor, cloro, bromo, iodo, $OR^{2,1}$, oxo, C_{1-6} -alquila,

30

fenila, C₁₋₃-alcanol, CH₂-NR^{2,2}R^{2,3} e NR^{2,2}R^{2,3},

bem como sais farmacologicamente aceitáveis, diastereômeros, enantiômeros, racematos, hidratos ou solvatos destes.

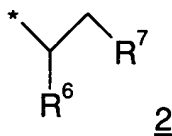
12. Compostos de fórmula 1 de acordo com uma das reivindicações 1 a 4, em que

5 R² é C₁₋₆-alquila, que é substituída por um ou mais grupos selecionados dentre OH, fenila, COOR^{2,1}, NH₂, em que a fenila por sua vez pode opcionalmente ser substituída por um ou mais grupos selecionados dentre OH, flúor, cloro, bromo, iodo, OR^{2,1}, C₁₋₆-alquila, CH₂-NH₂, CH₂(CH₃)₂, NH₂ e
10 N(CH₃)₂,

bem como sais farmacologicamente aceitáveis, diastereômeros, enantiômeros, racematos, hidratos ou solvatos destes.

13. Compostos de fórmula 1 de acordo com uma das reivindicações 1 a 4 e 11 a 12, em que

15 R² é um grupo de acordo com a fórmula 2



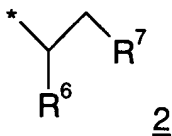
em que R⁷ é OH ou NH₂ e

em que R⁶ é um grupo selecionado dentre C₁₋₆-alquila, C₅₋₁₀-heteroarila e C₆₋₁₀-arila, preferivelmente fenila, que pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre halogênio, OH, COOR^{2,1}, OR^{2,1},
20 NH₂, C₁₋₆-alquila, C₁₋₆-haloalquila e C₁₋₆-alcanol,

bem como sais farmacologicamente aceitáveis, diastereômeros, enantiômeros, racematos, hidratos ou solvatos destes.

14. Compostos de fórmula 1 de acordo com a reivindicação 13, em que

25 R² é um grupo de acordo com a fórmula 2



em que R⁷ é OH ou NH₂ e

R⁶ é metila, etila, propila, isopropila.

15. Compostos de fórmula 1 de acordo com uma das reivindicações 1 a 4, em que

R^2 é um anel monocíclico C_{3-7} -cicloalquila, que pode ser substituído na posição espiro por um grupo selecionado dentre -OH, -CH₂-OH, -CH₂-CH₂-OH, ramificado ou não-ramificado C_{3-6} -alcanol, -OR^{2,1}, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila e halogênio, em que R^{2,1} pode ser selecionado dentre metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila.

16. Compostos de fórmula 1 de acordo com uma das reivindicações 1 a 4, em que

10 R^2 denota um grupo selecionado dentre heterociclo de três, quatro, cinco, seis ou sete membros saturado, monocíclico com 1, 2 ou 3 heteroátomos em cada caso selecionados dentre N, O e S, que pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre flúor, cloro, bromo, OH, oxo e SH ou por um ou mais grupos selecionados dentre OR^{2,1}, SR^{2,1}, COOR^{2,1}, COR^{2,1}, C_{1-6} -alcanol, C_{3-10} -cicloalquila, fenila, C_{1-6} -alquila, fenil- C_{1-6} -alquileno, C_{5-10} -heteroaril- C_{1-6} -alquileno, C_{5-10} heterociclo, C_{5-10} -heteroarila e NR^{2,2}R^{2,3}, que podem sucessivamente opcionalmente ser substituídos por um ou mais grupos selecionados dentre OH, OR^{2,1}, oxo, halogênio, C_{1-6} -alquila, fenila e NR^{2,2}R^{2,3},

20 em que

$R^{2,1}$ denota H ou um grupo selecionado dentre C_{1-6} -alquila, C_{1-6} -alcanol, C_{1-3} -haloalquila, C_{3-10} cicloalquila mono- ou bicíclica, fenil- C_{1-6} -alquileno, C_{5-10} -heteroaril- C_{1-6} -alquileno mono- ou bicíclico, C_{3-10} heterociclo- C_{1-6} -alquileno, C_{3-7} -cicloalquil- C_{1-6} -alquileno, fenila, uma C_{5-10} -heteroarila mono- ou bicíclica e um heterociclo de cinco, seis ou sete membros, saturado ou insaturado, monocíclico com 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados dentre N, O e S, que pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre OH, halogênio, C_{1-6} -alquila e fenila, em que R^{2,2} e R^{2,3} independentemente um do outro são H ou um grupo selecionado dentre halogênio, C_{1-6} -alquila, C_{3-10} cicloalquila mono- ou bicíclica, fenil- C_{1-6} -alquileno, C_{5-10} -heteroaril- C_{1-6} -alquileno, fenila, C_{3-10} heterociclo mono ou bicíclico, C_{5-10} -heteroarila mono- ou bicíclica, CO-NH₂, CO-NHCH₃,

CO-N(CH₃)₂, SO₂(C₁-C₂-alquila), CO-R^{2,1} e COOR^{2,1}, que pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre OH, halogênio, C₁₋₆-alquila, fenila e COOR^{2,1}.

5 17. Compostos de fórmula 1 de acordo com uma das reivindicações 1 a 16, em que

R³ denota flúor, cloro, bromo, iodo ou CN, bem como sais farmacologicamente aceitáveis, diastereômeros, enantiômeros, racematos, hidratos ou solvatos destes.

10 18. Compostos de fórmula 1 de acordo com uma das reivindicações 1 a 16, em que

R³ denota o grupo -CO-NR^{3,1}R^{3,2}, em que R^{3,1} e R^{3,2} independentemente um do outro são H ou grupos selecionados dentre C₁₋₆-alquila, C₂₋₆-alquenila, C₂₋₆-alquinila, C₆₋₁₀-arila; C₆₋₁₀-aril-C₁₋₆-alquileno, C₅₋₁₀-heteroaril-C₁₋₆-alquileno, C₅₋₁₀-heteroaril-C₁₋₆-alquinileno, 15 C₅₋₁₀-heteroaril-C₁₋₆-alquenileno, mono- ou bicíclico, C₅₋₁₀ heterociclo, C₅₋₁₀ heterociclo-C₁₋₆-alquileno e mono- ou bicíclico C₅₋₁₀-heteroarila, em que o grupo pode em cada caso opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre OH, oxo, halogênio, C₁₋₆-alquila e O-C₁₋₆-alquila, bem como sais farmacologicamente aceitáveis, diastereômeros, enantiômeros, 20 racematos, hidratos ou solvatos destes.

19. Compostos de fórmula 1 de acordo com uma das reivindicações 1 a 16 e 18, em que

R³ denota o grupo -CO-NR^{3,1}R^{3,2}, em que R^{3,1} e R^{3,2} independentemente um do outro são H ou grupos selecionados dentre C₁₋₆-alquila, fenila; fenil-C₁₋₆-alquileno, C₅₋₆-heteroaril-C₁₋₆-alquileno, C₅₋₆-heteroaril-C₁₋₆-alquinileno, C₅₋₆-heteroaril-C₁₋₆-alquenileno, 25 mono- ou bicíclico, C₅₋₁₀ heterociclo, C₅₋₁₀ heterociclo-C₁₋₆-alquileno e mono- ou bicíclico C₅₋₁₀-heteroarila, em que o grupo pode em cada caso opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre OH, oxo, 30 halogênio, C₁₋₆-alquila e O-C₁₋₆-alquila, bem como sais farmacologicamente aceitáveis, diastereômeros, enantiômeros, racematos, hidratos ou solvatos destes.

20. Compostos de fórmula 1 de acordo com uma das reivindicações 1 a 16, em que

R^3 denota o grupo $-NR^{3,3}-CO-R^{3,4}$,

em que $R^{3,3}$ é H ou um grupo selecionado dentre C_{1-6} -alquila, C_{2-6} -alquenila, C_{2-6} -alquinila, C_{6-10} -arila; C_{6-10} -aril- C_{1-6} -alquileno, C_{5-10} -heteroaril- C_{1-6} -alquileno, C_{3-10} heterociclo e a C_{5-10} -heteroarila, que pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre OH, $OR^{2,1}$, oxo, NH_2 , $NR^{2,2}R^{2,3}$, halogênio, C_{1-6} -alquila e C_{6-10} -arila, e

em que $R^{3,4}$ é H ou um grupo selecionado dentre C_{1-6} -alquila, C_{2-6} -alquenila, C_{2-6} -alquinila, C_{1-6} -alcanol, $OR^{2,1}$, $CH_2-O-CO-C_{1-6}$ -alquila, $CH_2NR^{2,2}R^{2,3}$, $NR^{2,2}R^{2,3}$, C_{6-10} -arila; C_{6-10} -aril- C_{1-6} -alquileno, C_{5-10} -heteroaril- C_{1-6} -alquileno, saturado ou insaturado, mono- ou bicíclico C_{3-10} heterociclo com 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados dentre O, S e N e um mono- ou bicíclico C_{5-10} -heteroarila com 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados dentre O, S e N, que pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre OH, $OR^{2,1}$, oxo, NH_2 , $NR^{2,2}R^{2,3}$, halogênio, C_{1-6} -alquila e C_{6-10} -arila, bem como sais farmacologicamente aceitáveis, diastereômeros, enantiômeros, racematos, hidratos ou solvatos destes.

21. Compostos de fórmula 1 de acordo com uma das reivindicações 1 a 16 e 20, em que

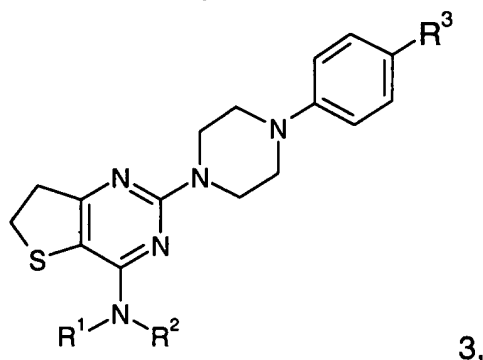
R^3 denota o grupo $-NR^{3,3}-CO-R^{3,4}$,

em que $R^{3,3}$ é H ou um grupo selecionado dentre C_{1-6} -alquila, fenila; fenil- C_{1-6} -alquileno, C_{5-10} -heteroaril- C_{1-6} -alquileno, C_{5-10} -heterociclo e a C_{5-10} -heteroarila, que pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados dentre OH, $OR^{2,1}$, oxo, NH_2 , $N(CH_3)_2$, halogênio, C_{1-6} -alquila e fenila, e

em que $R^{3,4}$ é H ou um grupo selecionado dentre C_{1-6} -alquila, C_{1-6} -alcanol, $OR^{2,1}$, $CH_2-O-CO-C_{1-6}$ -alquila, CH_2-NH_2 , $CH_2-N(CH_3)_2$, NH_2 , $N(CH_3)_2$, fenila; fenil- C_{1-6} -alquileno, C_{5-10} -heteroaril- C_{1-6} -alquileno, saturado ou insaturado, mono- ou bicíclico C_{5-10} heterociclo com 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados dentre N; S e O e um mono- ou bicíclico C_{5-10} -heteroarila com 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados dentre N, S e O, que pode opcionalmente ser subs-

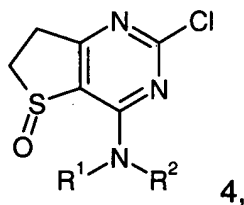
tituído por um ou mais grupos selecionados dentre OH, OR^{2,1}, oxo, NH₂, N(CH₃)₂, halogênio, C₁₋₆-alquila e fenila, bem como sais farmacêuticamente aceitáveis, diastereômeros, enantiômeros, racematos, hidratos ou solvatos destes.

5 22. Compostos de fórmula 3



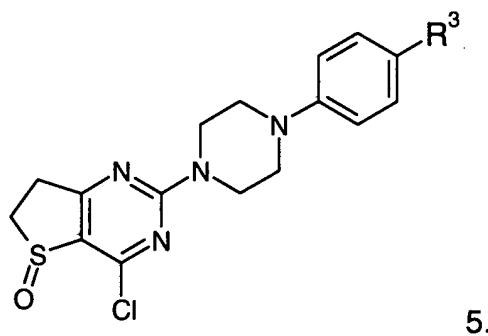
em que R¹, R² e R³ são definidos de acordo com uma das reivindicações 1 a 21, bem como sais farmacêuticamente aceitáveis, diastereômeros, enantiômeros, racematos, hidratos ou solvatos destes.

23. Compostos de fórmula 4



10 em que R¹ e R² são definidos de acordo com uma das reivindicações 1 a 21, bem como sais farmacêuticamente aceitáveis, diastereômeros, enantiômeros, racematos, hidratos ou solvatos destes.

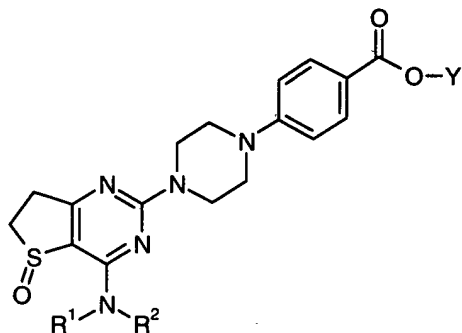
24. Compostos de fórmula 5



em que R³ é definido de acordo com uma das reivindicações 1 a 21, bem como sais farmacêuticamente aceitáveis, diastereômeros, enantiômeros, racematos, hidratos ou solvatos destes.

15

25. Compostos de fórmula 6



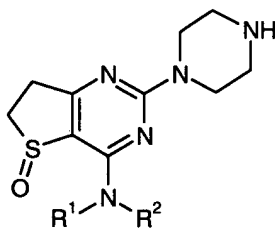
6,

em que R^1 e R^2 são definidos de acordo com uma das reivindicações 1 a 21,
e

em que Y denota H, metila ou etila,

- 5 bem como sais farmacologicamente aceitáveis, diastereômeros, enantiômeros, racematos, hidratos ou solvatos destes.

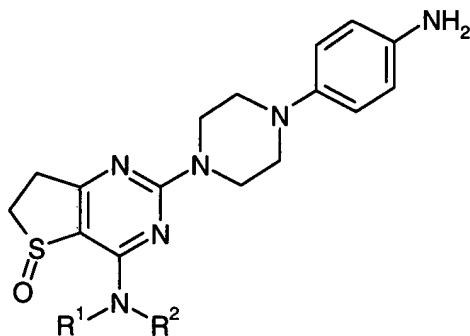
26. Compostos de fórmula 7



7,

em que R^1 e R^2 são definidos de acordo com uma das reivindicações 1 a 21,
bem como sais farmacologicamente aceitáveis, diastereômeros, enantiômeros,
10 racematos, hidratos ou solvatos destes.

27. Compostos de fórmula 8



8,

em que R^1 e R^2 são definidos de acordo com uma das reivindicações 1 a 21,
bem como sais farmacologicamente aceitáveis, diastereômeros, enantiômeros,
15 racematos, hidratos ou solvatos destes.

28. Compostos de acordo com uma das reivindicações 1 a 21

como composições farmacêuticas.

29. Uso de compostos como definido em uma das reivindicações 1 a 21, para preparação de um medicamento para o tratamento de doenças que podem ser tratadas por inibição da enzima PDE4.

5 30. Uso de compostos como definido em uma das reivindicações 1 a 21 para preparação de um medicamento para o tratamento de doenças ou enfermidades respiratórias ou gastrointestinais, e também doenças inflamatórias das articulações, pele ou olhos, cânceres, bem como doenças do sistema nervoso central ou periférico.

10 31. Uso de compostos como definido em uma das reivindicações 1 a 21 para preparação de um medicamento para a prevenção e tratamento de doenças respiratórias ou pulmonares que são acompanhadas por produção de muco aumentada, inflamação e/ou doenças obstrutivas das vias aéreas.

15 32. Uso de compostos como definido em uma das reivindicações 1 a 21 para preparação de um medicamento para o tratamento de doenças inflamatórias e obstrutivas tais como COPD, sinusite crônica, asma, doença de Crohn, colite ulcerativa.

20 33. Uso de compostos como definido em uma das reivindicações 1 a 21 para preparação de um medicamento para o tratamento de doenças inflamatórias do trato gastrointestinal.

25 34. Uso de compostos como definido em uma das reivindicações 1 a 21 para preparação de um medicamento para a prevenção e tratamento de doenças do sistema nervoso central ou periférico tais como depressão, depressão maníaca ou bipolar, estados de ansiedade aguda e crônica, esquizofrenia, doença de Alzheimer, Mal de Parkinson, esclerose múltipla aguda e crônica ou dores aguda e crônica bem como lesões ao cérebro causadas por acidente vascular cerebral, hipóxia, ou trauma craniocerebral.

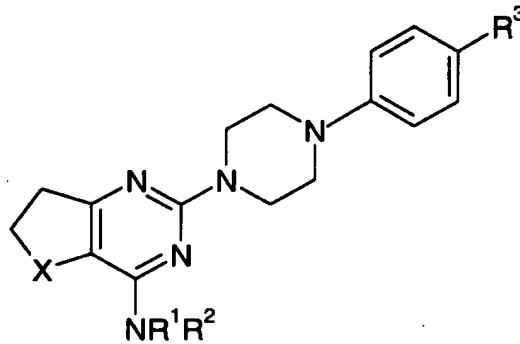
30 35. Formulações farmacêuticas, caracterizadas pelo fato de que elas contêm um ou mais compostos de fórmula 1, como definido em uma das reivindicações 1 a 21.

P207,0459-6

RESUMO

Patente de Invenção: "DIIDROTIENOPIRIMIDINAS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇA INFLAMATÓRIA".

A presente invenção refere-se às novas diidrotienopirimidinas de fórmula 1,



bem como sais farmacologicamente toleráveis, diastereômeros, enantiômeros, racematos, hidratos ou solvatos destes, em que X denota SO ou SO₂, preferivelmente, entretanto, SO, e em que R¹, R² e R³ têm aquela significância expressa na descrição e que são adequados para tratamento de enfermidades ou distúrbios respiratórios ou gastrointestinais, distúrbios inflamatórios das articulações, pele, ou olhos, doenças do sistema nervoso periférico ou central ou câncer, bem como composições farmacêuticas que contêm esta ligação.