

(11) Número de Publicação: **PT 1597238 E**

(51) Classificação Internacional:
C07D 239/47 (2006.01) **A61K 31/505** (2006.01)
C07D 239/48 (2006.01) **C07D 407/12** (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

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

(22) Data de pedido: 2004.02.20	(73) Titular(es): TIBOTEC PHARMACEUTICALS LTD. EASTGATE VILLAGE, EASTGATE LITTLE ISLAND, CO. CORK IE
(30) Prioridade(s): 2003.02.20 EP 03100411 2003.06.02 US 475012 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2005.11.23	(72) Inventor(es): JAN HEERES MARC RENÉ DE JONGE LUCIEN MARIA HENRICUS KOYMANS JÉRÔME, EMILE, GEORGES GUILLEMONT ELISABETH THÉRESE JEANNE PASQUIER BE NL BE FR FR
(45) Data e BPI da concessão: 2007.05.09 054/2007	(74) Mandatário: MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA PT

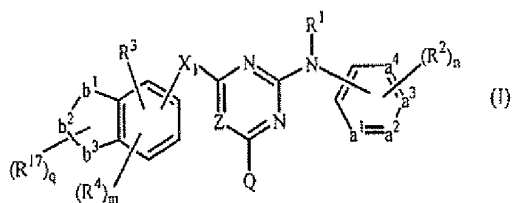
(54) Epígrafe: **PIRIMIDINAS E TRIAZINAS INIBIDORAS DA REPLICAÇÃO DO HIV.**

(57) Resumo:
PIRIMIDINAS E TRIAZINAS INIBIDORAS DA REPLICAÇÃO DO HIV

RESUMO

"PIRIMIDINAS E TRIAZINAS INIBIDORAS DA REPLICAÇÃO DO HIV"

Esta invenção diz respeito a inibidores da replicação do HIV de fórmula (I), respectivos *N*-óxidos, sais de adição farmacologicamente aceitáveis, aminas quaternárias e formas estereoquimicamente isoméricas, à sua utilização como medicamentos, aos seus processos de preparação e composições farmacêuticas que os compreendem.



DESCRIÇÃO

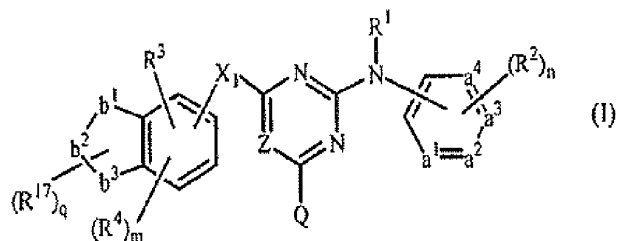
"PIRIMIDINAS E TRIAZINAS INIBIDORAS DA REPLICAÇÃO DO HIV"

A presente invenção diz respeito a derivados pirimidina e triazina com propriedades inibidoras da replicação do HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana). A invenção também se refere a métodos para a sua preparação e composições farmacêuticas que os compreendem. A invenção também se refere à utilização desses derivados no fabrico de um medicamento para a prevenção ou tratamento de infecção pelo HIV.

Com a presente invenção pretende-se proporcionar uma nova série particular de derivados pirimidina com propriedades de replicação do HIV. As patentes WO 99/50250, WO 00/27825 e WO 01/85700 revelam certas aminopirimidinas substituídas e as patentes WO 99/50256 e EP-834 507 revelam aminotriazinas com propriedades inibidoras da replicação do HIV.

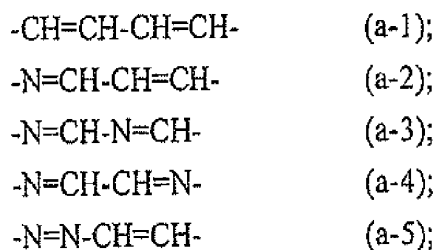
Os compostos da invenção diferem dos compostos da técnica anterior quanto à estrutura, actividade farmacológica e/ou potência farmacológica. Foi descoberto que os compostos da invenção não só actuam favoravelmente em termos da sua capacidade para inibir a replicação do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), mas também pela sua maior capacidade para inibir a replicação de estirpes mutantes, em particular estirpes que se tornaram resistentes a fármacos comercialmente disponíveis (denominadas estirpes do HIV resistentes a um fármaco ou múltiplos fármacos).

Assim, num aspecto, a presente invenção diz respeito a um composto de fórmula:

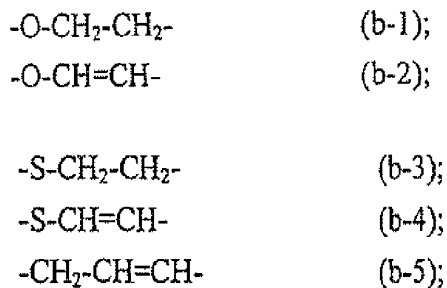


respectivo *N*-óxido, sal de adição farmacologicamente aceitável, amina quaternária ou forma estereoquimicamente isomérica, em que:

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



$-b^1-b^2-b^3-$ representa um radical bivalente de fórmula:



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

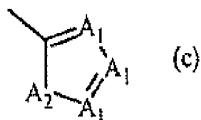
m é 0, 1, 2, 3;

q é 0, 1 ou 2;

p é 1 ou 2;

R^1 é hidrogénio; arilo; formilo; C_{1-6} alquilcarbonilo;
 C_{1-6} alquilo; C_{1-6} alquiloxicarbonilo; C_{1-6} alquilo
 substituído com formilo, C_{1-6} alquilcarbonilo,
 C_{1-6} alquiloxicarbonilo, C_{1-6} alquilcarboniloxi;
 C_{1-6} alquiloxi C_{1-6} alquilcarbonilo substituído com
 C_{1-6} alquiloxicarbonilo;

cada R^2 , independentemente, é hidroxil, halo, C_{1-6} alquilo
 opcionalmente substituído com ciano ou com $-C(=O)R^6$,
 C_{3-7} cicloalquilo, C_{2-6} alcenilo opcionalmente substituído
 com um ou mais átomos de halogéneo ou ciano,
 C_{2-6} alcinilo opcionalmente substituído com um ou mais
 átomos de halogéneo ou ciano, C_{1-6} alquiloxicarbonilo,
 carboxilo, ciano, nitro, $NR^{13}R^{14}$, poli-halometilo, poli-
 halometiltio, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$,
 $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$ ou um
 radical de fórmula:



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

A_2 é NH, O, S ou NR^6 ;

X_1 é $-NR^5-$, $-NH-NH-$, $-N=N-$, $-O-$, $-C(=O)-$, C_{1-4} alcanodiil,
 $-CHOH-$, $-S-$, $-S(=O)_p-$, $-NR^{13}-C(=O)-$, $-C(=O)-NR^{13}-$, $-X_2-$
 C_{1-4} alcanodiil- ou $-C_{1-4}$ alcanodiil- X_2- ;

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

R^3 é hidrogénio, halo, C_{1-6} alquilo, $NR^{13}R^{14}$, $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$,
 $-C(=O)-R^{15}$, $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$, $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$ alquilo,
 R^7 ou $-X_3-R^7$; ou C_{1-6} alquilo substituído com um ou mais
 substituintes, cada um seleccionado independentemente
 de entre halo, hidroxil, ciano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$,

$-C(=O)-C_{1-6}$ alquilo ou R^7 ; adicionalmente à referida lista de substituintes, dois átomos de hidrogénio geminados do referido C_{1-6} alquilo também podem ser substituídos por um C_{2-5} alcanodiilo, desse modo formando um anel espiro; C_{1-6} alquiloxi C_{1-6} alquilo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes, cada um seleccionado independentemente de entre hidroxí, ciano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ alquilo ou R^7 ;

C_{2-6} alcenilo substituído com um ou mais substituintes, cada um seleccionado independentemente de entre halo, hidroxí, ciano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ alquilo ou R^7 ;

C_{2-6} alcinilo substituído com um ou mais substituintes, cada um seleccionado independentemente de entre halo, hidroxí, ciano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ alquilo ou R^7 ;

X_3 é $-NR^5-$, $-NH-NH-$, $-N=N-$, $-O-$, $-C(=O)-$, $-S-$, $-S(=O)_p-$, $-X_2-C_{1-4}$ alcanodiil-, $-C_{1-4}$ -alcanodiil- $X_{2a}-$, $-C_{1-4}$ alcanodiil- $X_{2b}-C_{1-4}$ alcanodiilo, $-C(=N-OR^8)-C_{1-4}$ alcanodiil-;

em que X_{2a} é $-NH-NH-$, $-N=N-$, $-O-$, $-C(=O)-$, $-S-$, $-S(=O)_p-$, e

em que X_{2b} é $-NH-NH-$, $-N=N-$, $-C(=O)-$, $-S-$, $-S(=O)_p-$;

R^4 é halo, hidroxí, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alcenilo, C_{2-6} alcinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alquiloxi, ciano, nitro, poli-halo C_{1-6} alquilo, poli-halo C_{1-6} alquiloxi, $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$, C_{1-6} alquil-oxicarbonilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, formilo, $-NR^{13}R^{14}$ ou R^7 ;

R^5 é hidrogénio; arilo; formilo; C_{1-6} alquilcarbonilo; C_{1-6} alquilo; C_{1-6} alquiloxicarbonilo; C_{1-6} alquilo substituído com formilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, C_{1-6} alquiloxicarbonilo ou C_{1-6} alquilcarboniloxi;

C₁₋₆alquiloxiC₁₋₆alquilcarbonilo substituído com
C₁₋₆alquiloxycarbonilo;

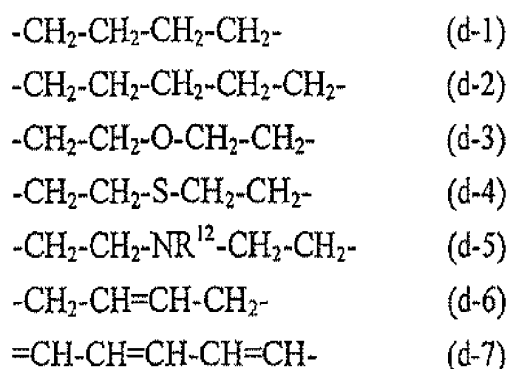
R⁶ é C₁₋₄alquilo, NR¹³R¹⁴ ou poli-haloC₁₋₄alquilo;

R⁷ é um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático ou um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático, em que cada um dos referidos sistemas em anel carbocíclico ou heterocíclico pode estar opcionalmente substituído com um, dois, três, quatro ou cinco substituintes, cada um independentemente seleccionado de entre halo, hidroxil, mercapto, C₁₋₆alquilo, hidroxilC₁₋₆alquilo, aminoC₁₋₆alquilo, mono ou di(C₁₋₆alquil)-aminoC₁₋₆alquilo, formil, C₁₋₆alquilcarbonil, C₃₋₇ciclo-alquilo, C₁₋₆alquiloxil, C₁₋₆alquiloxycarbonil, C₁₋₆alquiltio, ciano, nitro, poli-haloC₁₋₆alquilo, poli-haloC₁₋₆alquiloxil, aminocarbonil, -CH(=N-O-R⁸), R^{7a}, -X₃-R^{7a} ou R^{7a}-C₁₋₄alquilo;

R^{7a} é um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático ou um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático, em que cada um dos referidos sistemas em anel carbocíclico ou heterocíclico pode estar opcionalmente substituído com um, dois, três, quatro ou cinco substituintes, cada um independentemente seleccionado de entre halo, hidroxil, mercapto, C₁₋₆alquilo, hidroxilC₁₋₆alquilo, aminoC₁₋₆alquilo, mono ou di(C₁₋₆alquil)-aminoC₁₋₆alquilo, formil, C₁₋₆alquilcarbonil, C₃₋₇ciclo-alquilo, C₁₋₆alquiloxil, C₁₋₆alquiloxycarbonil, C₁₋₆alquiltio, ciano, nitro, poli-haloC₁₋₆alquilo, poli-haloC₁₋₆alquiloxil, -C(=O)-NR¹³R¹⁴, -CH(=N-O-R⁸);

R⁸ é hidrogénio, C₁₋₄alquilo, arilo ou arilC₁₋₄alquilo;

R^9 e R^{10} , cada um independentemente, são hidrogénio; hidroxí; C_{1-6} alquilo; C_{1-6} alquiloxi; C_{1-6} alquilcarbonilo; C_{1-6} alquiloxycarbonilo; $NR^{13}R^{14}$; $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$; $-CH(=NR^{11})$ ou R^7 , em que cada um dos grupos C_{1-6} alquilo acima mencionados pode estar substituído, opcionalmente e cada um individualmente, com um ou dois substituintes, cada um seleccionado independentemente de entre hidroxí, C_{1-6} alquiloxi, hidroxí- C_{1-6} alquiloxi, carboxilo, C_{1-6} alquiloxycarbonilo, ciano, imino, $NR^{13}R^{14}$, poli-halometilo, poli-halometiloxi, poli-halometiltio, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$, R^7 , ou R^9 e R^{10} podem ser tomados em conjunto para formar um radical bivalente ou trivalente de fórmula:



R^{11} é ciano; C_{1-4} alquilcarbonilo; C_{1-4} alquiloxycarbonilo; $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$; ou C_{1-4} alquilo opcionalmente substituído com C_{1-4} alquiloxi, ciano, $NR^{13}R^{14}$ ou $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$;

R^{12} é hidrogénio ou C_{1-4} alquilo;

R^{13} e R^{14} , cada um independentemente, são hidrogénio, Het, C_{1-6} alquilo opcionalmente substituído com ciano ou aminocarbonilo, C_{2-6} alcenilo opcionalmente substituído com ciano ou aminocarbonilo, C_{2-6} alcinilo opcionalmente substituído com ciano ou aminocarbonilo;

R^{15} é C_{1-6} alquilo opcionalmente substituído com ciano ou $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$;

R^{16} é R^7 ou C_{1-6} alquilo opcionalmente substituído com ciano ou $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$;

cada um dos R^{17} , se estiverem presentes, é independentemente ciano, halo, hidroxí, $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$, C_{1-6} alquilo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados independentemente de entre ciano, $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ou halo; C_{2-6} alcenilo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados independentemente de entre ciano, $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ou halo; C_{2-6} alcinilo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados independentemente de entre ciano, $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ou halo; e, quando possível, R^{17} também pode estar ligado à fracção $-b^1-b^2-b^3-$ por uma ligação dupla, em que R^{17} é, então, $=O$, $=S$, $=NH$, $=N-R^{15}$, $=N-R^7$, $=N-O-R^{15}$, $=N-O-R^7$, $=CH_2$, $=CH-C(=O)-NR^{13}R^{14}$, $=CH-R^7$ ou $=CH-R^{15}$; em que $=CH_2$ pode estar opcionalmente substituído com ciano, hidroxí, halo, nitro;

Q representa hidrogénio, C_{1-6} alquilo, halo, poli-halo C_{1-6} alquilo, $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ou $-NR^9R^{10}$;

Z é C-Y ou N, em que:

Y representa hidrogénio, hidroxí, halo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alquiloxi, C_{1-6} alquiloxycarbonilo, carbonilo, ciano, nitro, $NR^{13}R^{14}$, poli-halometilo, poli-halometiloxi, poli-halometiltio, $-S(=O)_pR^8$, $-NH-S(=O)R^8$, $-NH-SO_2-R^8$, $-NH-SO_2-(C_{1-4}alcanodiil)-CO-N(R^8)_2$, $-C(=O)R^8$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^8$, $-C(=O)-NH-R^8$, $-C(=NH)R^8$, arilo ou C_{2-6} alcenilo opcionalmente substituído com um ou mais átomos halo; C_{2-6} alcinilo opcionalmente substituído com um ou mais átomos halo; C_{1-6} alquilo substituído com ciano ou com $-C(=O)R^8$;

arilo é fenilo ou fenilo substituído com um, dois, três, quatro ou cinco substituintes, cada um seleccionado independentemente de entre halo, hidroxí, mercapto, C₁₋₆alquilo, hidroxíC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilNR¹³R¹⁴, C₁₋₆alquil-carbonilo, C₃₋₇cicloalquilo, C₁₋₆alquiloxi, C₁₋₆alquiloxi-carbonilo, C₁₋₆alquiltio, ciano, nitro, poli-haloC₁₋₆alquilo, poli-haloC₁₋₆alquiloxi, -C(=O)-NR¹³R¹⁴, R⁷ ou -X₃-R⁷;

Het é um heterocíclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático, em que cada um dos referidos sistemas em anel carbocíclico ou heterocíclico pode estar opcionalmente substituído com um, dois, três, quatro ou cinco substituintes, cada um independentemente seleccionado de entre halo, hidroxí, mercapto, C₁₋₆alquilo, hidroxíC₁₋₆alquilo, aminoC₁₋₆alquilo, mono ou di(C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, formilo, C₁₋₆alquil-carbonilo, C₃₋₇cicloalquilo, C₁₋₆alquiloxi, C₁₋₆alquiloxi-carbonilo, C₁₋₆alquiltio, ciano, nitro, poli-haloC₁₋₆alquilo, poli-haloC₁₋₆alquiloxi, -C(=O)-NR¹³R¹⁴, -CH(=N-O-R⁸).

Tal como utilizado até aqui ou daqui em diante, C₁₋₄alquilo, como grupo ou parte de um grupo, define radicais hidrocarbonetos saturados de cadeia linear ou ramificada com 1 até 4 átomos de carbono, como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo; C₁₋₆alquilo, como grupo ou parte de um grupo, define radicais hidrocarbonetos saturados de cadeia linear ou ramificada com 1 até 6 átomos de carbono, como o grupo definido para C₁₋₄alquilo e pentilo, hexilo, 2-metilbutilo e afins; C₂₋₆alquilo, como grupo ou parte de um grupo, define radicais hidrocarbonetos saturados de cadeia linear ou ramificada com 2 até 6 átomos de carbono, como etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, pentilo, hexilo,

2-metilbutilo e afins; C_{1-4} alcanodiilo define radicais hidrocarbonetos bivalentes saturados de cadeia linear ou ramificada com 1 até 4 átomos de carbono, como metileno, 1,2-etanodiilo ou 1,2-etilideno, 1,3-propanodiilo ou 1,3-propilideno, 1,4-butanodiilo ou 1,4-butilideno e afins; C_{3-7} cicloalquilo é uma designação genérica para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo e ciclo-heptilo; C_{2-6} alcenilo define radicais hidrocarbonetos de cadeia linear e ramificada com 2 até 6 átomos de carbono que têm uma ligação dupla, como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo e afins; C_{2-6} alcinilo define radicais hidrocarbonetos de cadeia linear e ramificada com 2 até 6 átomos de carbono que têm uma ligação tripla, como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo e afins.

Nalguns casos, os radicais C_{1-6} alcinilo, C_{2-6} alcenilo ou C_{2-6} alcinilo podem estar substituídos com um ou mais substituintes. Nesses casos, pode haver 1, 2, 3, 4, 5, 6 e mais substituintes, em que, nalguns casos, o número é limitado pelo número de átomos de carbono e pelo grau de insaturação do radical hidrocarboneto. Preferivelmente, os radicais C_{1-6} alcinilo, C_{2-6} alcenilo ou C_{2-6} alcinilo estão substituídos com até 3 substituintes.

Um carbociclo saturado monocíclico, bicíclico ou tricíclico representa um sistema em anel que consiste em 1, 2 ou 3 anéis, em que o referido sistema em anel é composto apenas por átomos de carbono e o referido sistema em anel contém apenas ligações simples; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado representa um sistema em anel que consiste em 1, 2 ou 3 anéis, em que o referido sistema em anel é composto apenas por átomos de carbono e compreende pelo menos uma ligação dupla, desde

que o sistema em anel não seja um sistema em anel aromático; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático representa um sistema em anel aromático que consiste em 1, 2 ou 3 anéis, em que o referido sistema em anel é composto apenas por átomos de carbono; o termo aromático é bem conhecido do experimentado na área e designa sistemas ciclicamente conjugados de $4n + 2$ electrões, isto é, com 6, 10, 14, etc., electrões π (regra de Hückel); um heterociclo saturado monocíclico, bicíclico ou tricíclico representa um sistema em anel que consiste em 1, 2 ou 3 anéis e que compreende pelo menos um heteroátomo seleccionado de entre O, N ou S, em que o referido sistema em anel contém apenas ligações simples; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado representa um sistema em anel que consiste em 1, 2 ou 3 anéis e que compreende pelo menos um heteroátomo seleccionado de entre O, N ou S e pelo menos uma ligação dupla, desde que o sistema em anel não seja um sistema em anel aromático; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático representa um sistema em anel aromático que consiste em 1, 2 ou 3 anéis e que compreende pelo menos um heteroátomo seleccionado de entre O, N ou S.

Exemplos particulares de carbociclos saturados monocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos são ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, ciclo-octilo, biciclo[4,2,0]octanilo, ciclonoanilo, ciclo-decanilo, deca-hidronaftalenilo, tetradeca-hidroantracenilo e afins. São preferidos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo; são mais preferidos ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo.

Exemplos particulares de carbociclos parcialmente saturados monocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos são ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclo-hexenilo, ciclo-heptenilo, ciclo-octenilo, biciclo[4,2,0]-octenilo, ciclnonenilo, ciclodecenilo, octa-hidro-naftalenilo, 1,2,3,4-tetra-hidronaftalenilo, 1,2,3,4,4a,9, 9a,10-octa-hidroantracenilo e afins. São preferidos ciclo-pentenilo, ciclo-hexenilo, ciclo-heptenilo.

Exemplos particulares de carbociclos aromáticos monocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos são fenilo, naftalenilo, antracenilo. É preferido fenilo.

Exemplos particulares de heterociclos saturados monocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos são tetra-hidro-furanilo, pirrolidinilo, dioxolanilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, tetra-hidrotienilo, di-hidro-oxazolilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, oxadiazolidinilo, triazolidinilo, tiadiazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, hexa-hidropirimidinilo, hexa-hidropirazinilo, dioxanilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tritianilo, deca-hidroquinolinilo, octa-hidroindolilo e afins. São preferidos tetra-hidrofuranilo, pirrolidinilo, dioxolanilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, di-hidro-oxazolilo, triazolidinilo, piperidinilo, dioxanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo. São particularmente preferidos tetra-hidrofuranilo, pirrolidinilo, dioxolanilo, piperidinilo, dioxanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo.

Exemplos particulares de heterociclos parcialmente saturados monocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos são pirrolinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, 2,3-di-

hidrobenzofuranilo, 1,3-benzodioxolilo, 2,3-di-hidro-1,4-benzodioxinilo, indolinilo e afins. São preferidos pirrolinilo, imidazolinilo, 2,3-di-hidrobenzofuranilo, 1,3-benzodioxolilo, indolinilo.

Exemplos particulares de heterociclos aromáticos monocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos são azetilo, oxetilidenilo, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, piranilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, isobenzotienilo, indolizininilo, indolilo, isoindolilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, indazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzopirazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinolizininilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, pteridinilo, benzopirranilo, pirrolopiridilo, tienopiridilo, fuopiridilo, isotiazolopiridilo, tiazolopiridilo, isoxazolopiridilo, oxazolopiridilo, pirazolopiridilo, imidazopiridilo, pirrolopirazinilo, tienopirazinilo, fuopirazinilo, isotiazolopirazinilo, tiazolopirazinilo, isoxazolopirazinilo, oxazolopirazinilo, pirazolopirazinilo, imidazopirazinilo, pirrolopirimidinilo, tienopirimidinilo, fuopirimidinilo, isotiazolopirimidinilo, tiazolopirimidinilo, isoxazolopirimidinilo, oxazolopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, imidazopirimidinilo, pirrolopiridazinilo, tienopiridazinilo, fuopiridazinilo, isotiazolopiridazinilo, tiazolopiridazinilo, isoxazolopiridazinilo, oxazolopiridazinilo, pirazolopiridazinilo, imidazopiridazinilo, oxadiazolopiridilo, tiadiazolopiridilo, triazolopiridilo,

oxadiazolopirazinilo, tiadiazolopirazinilo, triazolo-
pirazinilo, oxadiazolopirimidinilo, tiadiazolopirimidinilo,
triazolopirimidinilo, oxadiazolopiridazinilo, tiadiazolo-
piridazinilo, triazolopiridazinilo, imidazo-oxazolilo,
imidazotiazolilo, imidazoimidazolilo, isoxazolotriazinilo,
isotiazolotriazinilo, pirazolotriazinilo, oxazolo-
triazinilo, tiazolotriazinilo, imidazotriazinilo,
oxadiazolotriazinilo, tiadiazolotriazinilo, triazolo-
triazinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo,
fenotiazinilo, fenoxazinilo e afins.

Heterociclos aromáticos preferidos são heterociclos
aromáticos monocíclicos ou bicíclicos. Heterociclos
aromáticos monocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos
interessantes são pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo,
oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo,
pirazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo,
tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo,
piridazinilo, triazinilo, piranilo, benzofurilo, isobenzo-
furilo, benzotienilo, isobenzotienilo, indolilo,
isoindolilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, indazolilo,
benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzopirazolilo,
benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo,
purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo,
quinoxalinilo, quinazolinilo, benzopiranilo, pirrolo-
piridilo, tienopiridilo, fuopiridilo, isotiazolopiridilo,
tiazolopiridilo, isoxazolopiridilo, oxazolopiridilo,
pirazolopiridilo, imidazopiridilo, pirrolopirazinilo,
tienopirazinilo, fuopirazinilo, isotiazolopirazinilo,
tiazolopirazinilo, isoxazolopirazinilo, oxazolopirazinilo,
pirazolopirazinilo, imidazopirazinilo, pirrolopirimidinilo,
tienopirimidinilo, fuopirimidinilo, isotiazolo-
pirimidinilo, tiazolopirimidinilo, isoxazolopirimidinilo,

oxazolopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, imidazopirimidinilo, oxadiazolopiridilo, tiadiazolopiridilo, triazolopiridilo, oxadiazolopirazinilo, tiadiazolopirazinilo, triazolopirazinilo, oxadiazolopirimidinilo, tiadiazolopirimidinilo, triazolopirimidinilo, carbazolilo, acridinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo e afins.

Heterociclos aromáticos particularmente interessantes são pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, piranilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, indazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzopirazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo e afins.

Tal como aqui utilizado antes, o termo (=O) forma uma fracção carbonilo quando ligado a um átomo de carbono, uma fracção sulfóxido quando ligado a um átomo de enxofre e uma fracção sulfonilo quando dois desses termos estão ligados a um átomo de enxofre.

O termo halo é uma designação genética para fluoro, cromo, bromo e iodo. Tal como utilizado anteriormente e daqui em diante, poli-halometilo, como grupo ou parte de um grupo, é definido como metilo com substituição mono- ou poli-halo, em particular metilo com um ou mais átomos fluoro, por exemplo, difluorometilo ou trifluorometilo; poli-haloC₁₋₄alquilo ou poli-haloC₁₋₆alquilo, como grupo ou parte de um

grupo, é definido como C₁₋₄alquilo ou C₁₋₆alquilo com substituição mono- ou poli-halo, por exemplo, os grupos definidos em halometilo, 1,1-difluoroetilo e afins. No caso de mais do que um átomo de halogéneo estarem ligados a um grupo alquilo na definição de poli-halometilo, poli-haloC₁₋₄alquilo ou poli-haloC₁₋₆alquilo, podem ser iguais ou diferentes.

Pretende-se que o termo heterociclo na definição de R⁷ ou R^{7a} inclua todas as possíveis formas isoméricas dos heterociclos, por exemplo, pirrolilo compreende 1H-pirrolilo e 2H-pirrolilo.

O carbociclo ou heterociclo na definição de R⁷ ou R^{7a} pode estar ligado ao restante da molécula de fórmula (I) por qualquer carbono ou heteroátomo do anel consoante apropriado, se nada for especificado em contrário. Assim, por exemplo, quando o heterociclo é imidazolilo, pode ser 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo e afins, ou, quando o carbociclo é naftalenilo, pode ser 1-naftalenilo, 2-naftalenilo e afins.

Quando qualquer variável (por exemplo, R⁷, heteroátomo, X₂) ocorre mais do que uma vez em qualquer constituinte, cada definição é independente.

Linhas desenhadas de substituintes para o interior de sistemas em anel indicam que a ligação se pode fazer a qualquer um dos átomos adequados do anel.

Para utilização terapêutica, sais dos compostos de fórmula (I) são aqueles em que o contra-íão é farmacologicamente aceitável. No entanto, sais de ácidos e bases que não sejam

farmaceuticamente aceitáveis também terão aplicação, por exemplo, na preparação ou purificação de um composto farmaceuticamente aceitável. Todos os sais, sejam ou não farmaceuticamente aceitáveis, estão incluídos no âmbito da presente invenção.

Pretende-se que os sais de adição farmaceuticamente aceitáveis aqui mencionados acima compreendam as formas de sal de adição ácido não tóxico e terapeuticamente activo que os compostos de fórmula (I) são capazes de formar. As últimas podem ser convenientemente obtidas tratando a forma de base com ácidos apropriados, tais como ácidos inorgânicos, por exemplo, ácidos halogenídricos, por exemplo, clorídrico, bromídrico e afins; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico, e afins; ou ácidos orgânicos, por exemplo, acético, propanóico, hidroxiacético, 2-hidroxipropanóico, 2-oxopropanóico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, metanossulfónico, etanossulfónico, benzenossulfónico, 4-metilbenzenossulfónico, ciclo-hexanossulfâmico, 2-hidroxibenzóico, 4-amino-2-hidroxibenzóico e ácidos afins. Inversamente, a forma de sal pode ser convertida na forma da base livre por tratamento com alcali.

Os compostos de fórmula (I) que contêm protões acídicos podem ser convertidos nas suas formas de sal de adição de metal ou amina não tóxico e terapeuticamente activo por tratamento com bases orgânicas e inorgânicas apropriadas. Formas apropriadas de sais de bases compreendem, por exemplo, os sais de amónio, os sais de metais alcalinos e alcalino-terrosos, por exemplo, os sais de lítio, sódio, potássio, magnésio, cálcio e afins, sais com bases

orgânicas, por exemplo, aminas alifáticas e aromáticas primárias, secundárias e terciárias, como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, os quatro isómeros da butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina, os sais de benzatina, *N*-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, hidrabamina, e sais com aminoácidos, tais como, por exemplo, arginina, lisina e afins. Inversamente, a forma de sal pode ser convertida na forma de ácido livre por tratamento com ácido.

O termo sal de adição também compreende os hidratos e formas de adição de solventes (solvatos) que os compostos de fórmula (I) são capazes de formar. Exemplos dessas formas são, por exemplo, hidratos, alcoolatos e afins.

O termo "amina quaternária", tal como foi aqui utilizado antes, define os sais de amónio quaternário que os compostos de fórmula (I) são capazes de formar por reacção entre um azoto básico de um composto de fórmula (I) e um agente de quaternização apropriado, tal como, por exemplo, um haleto de alquilo, haleto de arilo ou haleto de arilalquilo opcionalmente substituído, por exemplo, iodeto de metilo ou iodeto de benzilo. Também podem utilizar-se outros reagentes com bons grupos abandonantes, como trifluorometanossulfonatos de alquilo, metanossulfonatos de alquilo e *p*-toluenossulfonatos de alquilo. Uma amina quaternária tem um azoto com carga positiva. Contra-íões farmacologicamente aceitáveis incluem cloro, bromo, iodo, trifluoroacetato e acetato. O contra-íão escolhido pode ser introduzido utilizando resinas de permuta iónica.

Pretende-se que as formas de *N*-óxidos dos presentes compostos compreendam os compostos de fórmula (I) em que um ou vários átomos de azoto terciário estão oxidados formando o denominado *N*-óxido.

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

Tal como foi aqui utilizado antes, o termo "formas estereoquimicamente isoméricas" define todas as possíveis formas estereoisoméricas que os compostos de fórmula (I) e seus *N*-óxidos, sais de adição, amins quaternárias ou derivados fisiologicamente funcionais possam possuir. A menos que mencionado ou indicado em contrário, a designação química dos compostos refere a mistura de todas as possíveis formas estereoquimicamente isoméricas, em que as referidas misturas contêm todos os diastereómeros e enantiómeros com a estrutura molecular básica, bem como cada uma das formas isoméricas individuais de fórmula (I) e seus *N*-óxidos, sais, solvatos ou amins quaternárias substancialmente livres, isto é, associados a menos de 10%, preferivelmente menos de 5%, em particular menos de 2% e muito preferivelmente menos de 1% dos outros isómeros. Assim, quando um composto de fórmula (I) for especificado, por exemplo, como (E), isto significa que o composto está substancialmente livre do isómero (Z).

Em particular, centros estereogénicos podem ter a configuração R ou S; substituintes em radicais bivalentes cíclicos (parcialmente) saturados podem ter a configuração

cis ou *trans*. Compostos com ligações duplas podem ter uma estereoquímica E ("entgegen") ou Z ("zusammen") nessa ligação dupla. Os termos *cis*, *trans*, R, S, E e Z são bem conhecidos do experimentado na área.

Obviamente, pretende-se que formas estereoquimicamente isoméricas dos compostos de fórmula (I) estejam abrangidas no âmbito desta invenção.

Para alguns dos compostos de fórmula (I), seus pró-fármacos, N-óxidos, sais, solvatos, aminas quaternárias ou complexos metálicos e para os intermediários utilizados na sua preparação, não se determinou experimentalmente a configuração estereoquímica absoluta. Nestes casos, a forma estereoisomérica isolada em primeiro lugar é designada "A" e a segunda "B", sem mais referências à configuração estereoquímica real. No entanto, as referidas formas estereoisoméricas "A" e "B" podem ser caracterizadas de forma inequívoca, por exemplo, pela sua rotação óptica no caso de "A" e "B" terem uma relação enantiomérica. O experimentado na área é capaz de determinar a configuração absoluta desses compostos utilizando métodos conhecidos na área, tais como, por exemplo, difracção de raios X. No caso de "A" e "B" serem misturas estereoisoméricas, podem ser suplementarmente separadas, em que as respectivas primeiras fracções isoladas são designadas "A1" e "B1" e as segundas "A2" e "B2", sem mais referências à configuração estereoquímica real.

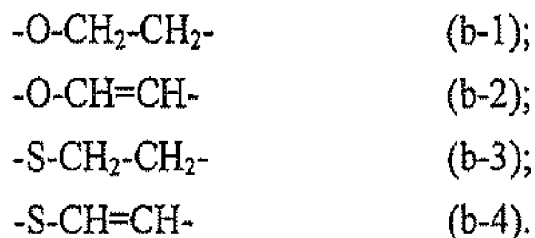
Alguns dos compostos de fórmula (I) também podem existir na sua forma tautomérica. Pretende-se que essas formas, apesar de não estarem explicitamente indicadas na fórmula acima, estejam incluídas no âmbito da presente invenção.

Sempre que for utilizado daqui em diante, pretende-se que o termo "compostos de fórmula (I)" também inclua as suas formas de *N*-óxidos, seus sais, suas aminas quaternárias e suas formas estereoquimicamente isoméricas. São especialmente interessantes os compostos de fórmula (I) estereoquimicamente puros.

Sempre que tiver sido aqui usado antes, ou for usado daqui em diante, que substituintes podem ser seleccionados, cada um independentemente, de uma lista de numerosas definições, tal como, por exemplo, para R^9 e R^{10} , pretende-se significar todas as combinações possíveis que sejam quimicamente possíveis e que conduzam a moléculas quimicamente estáveis.

Um subgrupo particular dos compostos de fórmula (I) consiste naqueles em que Z é N. Outro subgrupo consiste nos compostos de fórmula (I) em que Z é C-Y.

Um subgrupo particular dos compostos de fórmula (I) consiste naqueles em que $-b^1-b^2-b^3-$ representa um radical bivalente de fórmula:



Deste subgrupo de compostos são especificamente interessantes aqueles em que $-b^1-b^2-b^3-$ é um radical (b-1) ou (b-2).

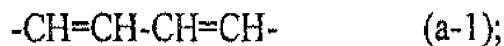
Outro subgrupo particular dos compostos de fórmula (I) consiste naqueles em que $-b^1-b^2-b^3-$ representa um radical bivalente de fórmula:



Outros subgrupos são aqueles aos quais se aplicam as limitações especificadas acima para Z e para $-b^1-b^2-b^3-$.

Subgrupos interessantes dos compostos de fórmula (I) são aqueles aos quais se aplicam uma ou mais das seguintes limitações (a) - (v).

(a) $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ representa um radical bivalente de fórmula:



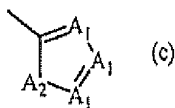
(b) n é 0, 1, 2, 3;

(c) m é 0, 1 ou 2;

(d) R^1 é hidrogénio; formilo; C_{1-6} alquilcarbonilo; C_{1-6} alquilo; C_{1-6} alquiloxicarbonilo; C_{1-6} alquilcarbonilo, C_{1-6} alquiloxicarbonilo;

(e) cada R^2 , independentemente, é hidroxí, halo, C_{1-6} alquilo opcionalmente substituído com ciano ou com $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$, C_{3-7} cicloalquilo, C_{2-6} alcenilo opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogénio ou ciano, C_{2-6} alcinilo opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogénio ou ciano, C_{1-6} alquiloxicarbonilo, carboxilo, ciano, nitro, amino, mono(C_{1-6} alquil)amino, di(C_{1-6} alquil)-amino, poli-halometilo, poli-

halometiltio, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$,
 $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(-NH)R^6$ ou um
 radical de fórmula:



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

A_2 é NH, O, S ou NR^6 ;

- (f) X_1 é NR^5- , $-NH-NH-$, $-N=N-$, $-O-$, $-C(=O)-$,
 C_{1-4} alcanodiilo, $-CHOH-$, $-S-$, $-S(=O)_p-$, $NR^{13}-C(=O)-$,
 $-C(=O)-NR^{13}-$, $-X_2-C_{1-4}$ alcanodiil- ou $-C_{1-4}$ alcanodiil- X_2- ;
- (g) X_2 é $-NR^5-$, $-O-$;
- (h) R^3 é hidrogénio, halo, C_{1-6} alquilo, $NR^{13}R^{14}$, $-C(=O)-$
 $NR^{13}R^{14}$, $-C(=O)-R^{15}$, $-X_3-R^7$; C_{1-6} alquilo substituído com
 um ou mais substituintes, cada um seleccionado independentemente de entre ciano, R^7 ou $-C(=O)-NR^9R^{10}$;
 C_{2-6} alcenilo substituído com um ou mais substituintes,
 cada um seleccionado independentemente de entre halo,
 ciano ou $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ou R^7 ; ou C_{2-6} alcinilo
 substituído com um ou mais substituintes, cada um
 seleccionado independentemente de entre halo, ciano,
 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ou R^7 ;
- (i) X_3 é $-NR^5-$, $-NH-NH-$, $-N=N-$, $-O-$ ou $-S-$;
- (j) R^4 é halo, hidroxí, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alcenilo,
 C_{2-6} alcinilo, C_{1-6} alquiloxi, ciano, nitro, poli-halo C_{1-6}
 alquilo, poli-halo C_{1-6} alquiloxi, $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$,
 C_{1-6} alquiloxi-carbonilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, formilo,
 $-NR^{13}R^{14}$ ou R^7 ;
- (k) R^5 é hidrogénio; formilo; C_{1-6} alquilcarbonilo;
 C_{1-6} alquilo, ou C_{1-6} alquiloxicarbonilo;
- (l) R^6 é C_{1-4} alquilo, $NR^{13}R^{14}$ ou poli-halo C_{1-4} alquilo;

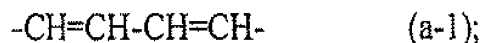
- (m) R^7 é um carbociclo monocíclico ou bicíclico parcialmente saturado ou aromático ou um heterociclo monocíclico ou bicíclico parcialmente saturado ou aromático, em que cada um dos referidos sistemas em anel carbocíclico ou heterocíclico pode estar opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes, cada um independentemente seleccionado de entre halo, hidroxi, mercapto, C_{1-6} alquilo, hidroxi C_{1-6} alquilo, amino C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, C_{1-6} alquiloxi, C_{1-6} alquiloxicarbonilo, C_{1-6} alquiltio, ciano, nitro, poli-halo C_{1-6} alquilo, poli-halo C_{1-6} alquiloxi ou aminocarbonilo;
- (n) R^8 é hidrogénio, C_{1-4} alquilo ou aril C_{1-4} alquilo;
- (o) R^9 e R^{10} , cada um independentemente, são hidrogénio; C_{1-6} alquilo; C_{1-6} alquiloxi; C_{1-6} alquilcarbonilo ou C_{1-6} alquil-oxicarbonilo;
- (p) R^{13} e R^{14} , cada um independentemente, são hidrogénio ou C_{1-6} alquilo;
- (q) R^{15} é C_{1-6} alquilo opcionalmente substituído com ciano ou $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$;
- (r) R^{17} é ciano, halo, hidroxi, $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$, C_{1-6} alquilo opcionalmente substituído com ciano, $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ou halo; C_{2-6} alcenilo opcionalmente substituído com ciano ou $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$; C_{2-6} alcinilo opcionalmente substituído com ciano ou $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$; e, quando possível, R^{17} também pode estar ligado à fracção $-b^1-b^2-b^3-$ por uma ligação dupla, em que R^{17} é, então, $=O$, $=S$, $=NH$, $=N-R^{15}$, $=N-R^7$, $=N-O-R^{15}$, $=N-O-R^7$, $=CH_2$, $=CH-C(=O)-NR^{13}R^{14}$, $=CH-R^7$ ou $=CH-R^{15}$; em que $=CH_2$ pode estar opcionalmente substituído com ciano, hidroxi, halo, nitro;
- (s) Q representa hidrogénio, C_{1-6} alquilo ou $-NR^9R^{10}$;

- (t) Y representa hidrogénio, hidroxí, halo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquiloxi, ciano, nitro, NR¹³R¹⁴, poli-halometiloxi, -NH-SO₂-R⁸, -NH-SO₂-(C₁₋₄alcanodiil)-CO-N(R⁸)₂; ou Y é C₁₋₆alquilo substituído com ciano ou com -C(=O)R⁸;
- (u) arilo é fenilo ou fenilo substituído com um, dois ou três substituintes, cada um seleccionado independentemente de entre halo, hidroxí, mercapto, C₁₋₆alquilo, hidroxíC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilNR¹³R¹⁴, C₁₋₆alquil-carbonilo, C₁₋₆alquiloxi, C₁₋₆alquiloxycarbonilo, C₁₋₆alquil-tio, ciano, nitro, poli-haloC₁₋₆alquilo, poli-haloC₁₋₆alquil-oxi, -C(=O)-NR¹³R¹⁴, R⁷ ou -X₃-R⁷;
- (v) Het é um heterociclo monocíclico ou bicíclico parcialmente saturado ou aromático, em que cada um dos referidos sistemas em anel carbocíclico ou heterocíclico pode estar opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes, cada um independentemente seleccionado de entre halo, hidroxí, mercapto, C₁₋₆alquilo, hidroxíC₁₋₆alquilo, aminoC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, C₁₋₆alquil-oxi, C₁₋₆alquiloxycarbonilo, C₁₋₆alquiltio, ciano, nitro, poli-haloC₁₋₆alquilo, poli-haloC₁₋₆alquiloxi.

Um subgrupo particularmente interessante de compostos de fórmula (I) consiste naqueles aos quais se aplicam todas as limitações (a) - (v) acima.

Também são interessantes subgrupos dos compostos de fórmula (I) aos quais se aplicam opcionalmente uma ou mais das limitações (a) - (v) acima mencionadas e aos quais se aplicam uma ou mais das seguintes limitações (a') - (v'):

(a') $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ representa um radical bivalente de fórmula:

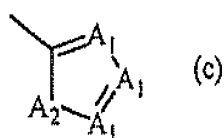


(b') n é 1 ou 2;

(c') m é 1 ou 2;

(d') R^1 é hidrogénio; C_{1-6} alquilo;

(e') cada R^2 , independentemente, é hidroxí, halo, C_{1-6} alquilo opcionalmente substituído com ciano ou com $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$, C_{2-6} alcenilo opcionalmente substituído com ciano, C_{2-6} alcinilo opcionalmente substituído com ciano, C_{1-6} alquiloxycarbonilo, carboxilo, ciano, nitro, amino, mono(C_{1-6} alquil)amino, di(C_{1-6} alquil)amino, $-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^6$, $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHNH}_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{R}^6$ ou um radical de fórmula:



em que cada A_1 , independentemente, é N, CH ou CR^6 ; e não mais do que dois A_1 são N;

A_2 é NH, O, S ou NR^6 ;

(f') X_1 é $-\text{NR}^5-$, $-\text{NH}-\text{NH}-$, $-\text{N}=\text{N}-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, C_{1-4} alcanodiilo, $-\text{CHOH}-$, $-\text{NR}^{13}-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{13}-$, $-\text{X}_2-C_{1-4}$ alcanodiil- ou $-C_{1-4}$ alcanodiil- X_2- ;

(g') X_2 é $-\text{NR}^5-$, $-\text{O}-$;

(h') R^3 é hidrogénio, halo, C_{1-6} alquilo, $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{15}$, $-\text{X}_3-\text{R}^7$; C_{1-6} alquilo substituído com um ou dois substituintes, cada um seleccionado

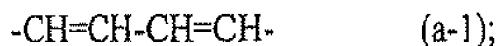
- independentemente de entre ciano, R^7 ou $-C(=O)-NR^9R^{10}$; C_{2-6} alcenilo substituído com um ou mais substituintes, cada um seleccionado independentemente de entre halo, ciano ou $-C(=O)-NR^9R^{10}$; ou C_{2-6} alcinilo substituído com um ou mais substituintes, cada um seleccionado independentemente de entre halo, ciano, $-C(=O)-NR^9R^{10}$;
- (i') X_3 é $-NR^5-$ ou $-O-$;
- (j') R^4 é halo, hidroxí, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alcenilo, C_{2-6} alcinilo, C_{1-6} alquiloxi, ciano, nitro, $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$, C_{1-6} alquiloxycarbonilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, formilo, $-NR^{13}R^{14}$;
- (k') R^5 é hidrogénio; C_{1-6} alquilo;
- (l') R^6 é C_{1-4} alquilo;
- (m') R^7 é qualquer um dos carbociclos monocíclicos ou bicíclicos parcialmente saturados ou aromáticos ou heterociclos monocíclicos ou bicíclicos parcialmente saturados ou aromáticos especificamente mencionados nesta especificação, em que cada um dos referidos sistemas em anel carbocíclico ou heterocíclico pode estar opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes, cada um independentemente seleccionado de entre halo, hidroxí, mercapto, C_{1-6} alquilo, hidroxí C_{1-6} alquilo, amino C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, C_{1-6} alquiloxi, C_{1-6} alquiloxycarbonilo, C_{1-6} alquiltio, ciano, nitro, poli-halo C_{1-6} alquilo, poli-halo C_{1-6} alquiloxi ou aminocarbonilo;
- (n') R^8 é hidrogénio ou C_{1-4} alquilo;
- (o') R^9 e R^{10} , cada um independentemente, são hidrogénio ou C_{1-6} alquilo;
- (p') R^{13} e R^{14} , cada um independentemente, são hidrogénio ou C_{1-6} alquilo;

- (q') R^{15} é C_{1-6} alquilo opcionalmente substituído com ciano ou $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$;
- (r') R^{17} é ciano, halo, hidroxí, $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$, C_{1-6} alquilo opcionalmente substituído com ciano, $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$; C_{2-6} alcenilo opcionalmente substituído com ciano ou $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$; C_{2-6} alcinilo opcionalmente substituído com ciano ou $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$; e, quando possível, R^{17} também pode estar ligado à fracção $-b^1-b^2-b^3-$ por uma ligação dupla, em que R^{17} é, então, $=O$, NH , $=N-R^{15}$, $=N-R^7$, $=N-O-R^{15}$, $=N-O-R^7$, $=CH_2$, $=CH-C(=O)-NR^{13}R^{14}$, $=CH-R^7$ ou $=CH-R^{15}$; em que $=CH_2$ pode estar opcionalmente substituído com ciano;
- (s') Q representa hidrogénio ou C_{1-6} alquilo ou $-NR^9R^{10}$;
- (t') Y representa hidrogénio, hidroxí, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquiloxi, ciano, nitro, $NR^{13}R^{14}$, poli-halometiloxi, $-NH-SO_2-R^8$, $-NH-SO_2-(C_{1-4}alcanodiil)-CO-N(R^8)_2$;
- (u') arilo é fenilo ou fenilo substituído com um, dois ou três substituintes, cada um seleccionado independentemente de entre halo, hidroxí, C_{1-6} alquilo, hidroxí C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, C_{1-6} alquiloxi, C_{1-6} alquiloxicarbonilo, C_{1-6} alquiltio, ciano, nitro, $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$;
- (v') Het é um heterociclo monocíclico ou bicíclico parcialmente saturado ou aromático especificamente mencionado nesta especificação, em que cada um dos referidos sistemas em anel heterocíclico pode estar opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes, cada um independentemente seleccionado de entre halo, hidroxí, mercapto, C_{1-6} alquilo, hidroxí C_{1-6} alquilo, amino C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, C_{1-6} alquil-oxi, C_{1-6} alquiloxicarbonilo, C_{1-6} alquiltio, ciano, nitro, poli-halo C_{1-6} alquilo, poli-halo C_{1-6} alquiloxi.

Um subgrupo específico dos compostos de fórmula (I) consiste naqueles aos quais se aplicam todas as limitações (a') - (v') do parágrafo anterior.

São particularmente interessantes quaisquer subgrupos dos compostos de fórmula (I) aos quais se aplicam opcionalmente uma ou mais das limitações (a) - (v) ou das limitações (a') - (v') acima mencionadas, bem como uma ou mais das seguintes limitações (a'') - (v''):

(a'') $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ representa um radical bivalente de fórmula:



(b'') n é 1;

(c'') m é 1;

(d'') R^1 é hidrogénio; metilo;

(e'') R^2 é halo, C_{1-6} alquilo opcionalmente substituído com ciano, C_{2-6} alcenilo opcionalmente substituído com ciano, C_{2-6} alcinilo opcionalmente substituído com ciano, C_{1-6} alquiloxycarbonilo, carboxilo, ciano, amino, mono(C_{1-6} alquil)amino, di(C_{1-6} alquil)amino;

(f'') X_1 é $-\text{NR}^5-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^{13}-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{13}-$;

(h'') R^3 é hidrogénio, halo, C_{1-6} alquilo, $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{15}$; C_{1-6} alquilo substituído com ciano; C_{2-6} alcenilo substituído com ciano; ou C_{2-6} alcinilo substituído com ciano;

(j'') R^4 é halo, hidroxil, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alcenilo, C_{2-6} alcinilo, C_{1-6} alquiloxi, ciano, nitro, $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$;

(k'') R^5 é hidrogénio; C_{1-6} alquilo;

- (m") R^7 é qualquer um dos carbociclos monocíclicos ou bicíclicos parcialmente saturados ou aromáticos ou heterociclos monocíclicos ou bicíclicos parcialmente saturados ou aromáticos especificamente mencionados nesta especificação, em que cada um dos referidos sistemas em anel carbocíclico ou heterocíclico pode estar opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes, cada um independentemente seleccionado de entre halo, hidroxí, mercapto, C_{1-6} alquilo, hidroxí C_{1-6} alquilo, amino C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, C_{1-6} alquiloxi, C_{1-6} alquiloxycarbonilo, C_{1-6} alquiltio, ciano, nitro, poli-halo C_{1-6} alquilo, poli-halo C_{1-6} alquiloxi ou aminocarbonilo;
- (n") R^8 é hidrogénio ou C_{1-4} alquilo;
- (o") R^9 e R^{10} são hidrogénio;
- (p") R^{13} e R^{14} são hidrogénio;
- (q") R^{15} é C_{1-6} alquilo opcionalmente substituído com ciano;
- (r") R^{17} é ciano, $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$, C_{1-6} alquilo opcionalmente substituído com ciano, $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$; C_{2-6} alcenilo opcionalmente substituído com ciano ou $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$; C_{2-6} alcinilo opcionalmente substituído com ciano ou $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$; e, quando possível, R^{17} também pode estar ligado à fracção $-b^1-b^2-b^3-$ por uma ligação dupla, em que R^{17} é, então, $=O$, $=NH$, $=N-R^{15}$, $=N-R^7$, $N-O-R^{15}$, $=N-O-R^7$, $=CH_2$, $=CH-C(=O)-NR^{13}R^{14}$, $=CH-R^7$ ou $=CH-R^{15}$; em que $=CH_2$ pode estar opcionalmente substituído com ciano;
- (s") Q representa hidrogénio ou $-NR^9R^{10}$;
- (t") Y representa hidrogénio, hidroxí, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquiloxi, ciano, $NR^{13}R^{14}$, $-NH-SO_2-R^8$, $-NH-SO_2-(C_{1-4}alcanodiil)-CO-N(R^8)_2$;

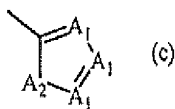
- (u") arilo é fenilo ou fenilo substituído com um, dois ou três substituintes, cada um seleccionado independentemente de entre halo, hidroxí, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquiloxi, C₁₋₆alquiltio, ciano, nitro;
- (v") Het é um heterociclo monocíclico ou bicíclico parcialmente saturado ou aromático especificamente mencionado nesta especificação, em que cada um dos referidos sistemas em anel heterocíclico pode estar opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes, cada um independentemente seleccionado de entre halo, hidroxí, mercapto, C₁₋₆alquilo, hidroxíC₁₋₆alquilo, aminoC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, C₁₋₆alquiloxi, C₁₋₆alquiloxicarbonilo, C₁₋₆alquiltio, ciano, nitro, poli-haloC₁₋₆alquilo, poli-haloC₁₋₆alquiloxi.

Um subgrupo específico dos compostos de fórmula (I) consiste naqueles aos quais se aplicam todas as limitações (a") - (v") do parágrafo anterior.

Para aqueles compostos de fórmula (I) em que -b¹-b²-b³- é (b-5), são especificamente interessantes os subgrupos aos quais se aplicam uma ou mais das seguintes condições.

- (a-1) -a¹=a²-a³=a⁴- representa um radical bivalente de fórmula -CH=CH-CH=CH- (a-1);
- (a-2) m é 0, 1 ou 2, em particular 1 ou 2, mais em particular 2; e em que os substituintes R⁴ estão situados na posição orto relativamente à fracção X₁;
- (a-3) X₁ está ligado a um dos átomos de carbono na posição meta dos átomos de carbono comuns a ambos os anéis do sistema em anel bicíclico ao qual está ligado X₁;

- (a-4) quando aplicável, n é 0 ou n é 1 e o substituinte R^2 está situado na posição 4 (posição para) relativamente ao agente de ligação NR^1 ;
- (a-5) R^2 é hidroxil, halo, C_{1-6} alquilo opcionalmente substituído com ciano ou com $-C(=O)R^6$, C_{3-7} cicloalquilo, C_{2-6} alcenilo opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogéneo ou ciano, C_{2-6} alcinilo opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogéneo ou ciano, C_{1-6} alquiloxycarbonilo, carboxilo, ciano, nitro, amino, mono- ou di(C_{1-6} alquil)amino, poli-halometilo, poli-halometiltio, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$ ou um radical de fórmula:



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

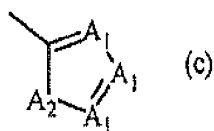
A_2 é NH, O, S ou NR^6 ;

- (a-6) R^3 é C_{1-6} alquilo opcionalmente substituído com ciano.

Para aqueles compostos de fórmula (I) em que $-b^1-b^2-b^3-$ é (b-3) ou (b-2) ou (b-3) ou (b-4), são interessantes os seguintes subgrupos aos quais se aplicam uma ou, quando possível, mais das seguintes condições.

- (c-1) m é 1, 2 ou 3, em particular 2 ou 3, mais em particular 2, ainda mais em particular m é 2 e os referidos dois substituintes R^4 estão situados nas posições 2 e 6 (posições orto) relativamente à fracção X_1 ;

- (c-2) X_1 está ligado a um dos átomos de carbono na posição meta dos átomos de carbono comuns a ambos os anéis do sistema em anel bicíclico ao qual está ligado X_1 ;
- (c-3) quando aplicável, n é 0; n é 1 e o referido substituinte R^2 está situado na posição 4 (posição para) relativamente ao agente de ligação NR^1 ;
- (c-4) R^2 é hidroxí, halo, C_{1-6} alquilo opcionalmente substituído com ciano ou com $-C(=O)R^6$, C_{3-7} cicloalquilo, C_{2-6} alcenilo opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogéneo ou ciano, C_{2-6} alcinilo opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogéneo ou ciano, C_{1-6} alquiloxicarbonilo, carboxilo, ciano, nitro, amino, mono- ou di(C_{1-6} alquil)amino, poli-halometilo, poli-halometiltio, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$ ou um radical de fórmula:



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

A_2 é NH, O, S ou NR^6 ;

- (c-5) R^3 é C_{1-6} alquilo opcionalmente substituído com ciano.

Um grupo de compostos que também é interessante consiste naqueles compostos de fórmula (I) em que R^3 é C_{1-6} alquilo opcionalmente substituído com ciano.

Um subgrupo preferido é aquele em que R^2 é ciano e R^1 é hidrogénio.

Um grupo de compostos que também é interessante consiste naqueles compostos de fórmula (I) aos quais se aplicam uma ou mais, preferivelmente todas as seguintes restrições.

- (b-1) n é pelo menos 1, em particular 1; ou n é 0;
- (b-2) R^2 é ciano;
- (b-3) m é 1, 2 ou 3;
- (b-4) R^4 é C_{1-6} alquilo, especialmente metilo; halo;
- (b-5) X_1 é NH ou O;
- (b-6) R^1 é hidrogénio ou C_{1-4} alquilo.

Compostos interessantes são aqueles compostos de fórmula (I) ou quaisquer dos subgrupos especificados aqui em que R^4 é halogéneo.

Outro grupo interessante de compostos consiste naqueles compostos de fórmula (I) ou quaisquer dos subgrupos especificados aqui em que R^{17} é halo, ciano.

Outro grupo interessante de compostos consiste naqueles compostos de fórmula (I) ou quaisquer dos subgrupos especificados aqui em que R^{17} é oxo, C_{1-6} alquilo opcionalmente substituído com ciano, $=N-O-C_{1-6}$ alquil-Arilo, hidrogénio, oxo, C_{1-6} alquilo opcionalmente substituído com ciano ou Het.

Outro grupo interessante de compostos consiste naqueles compostos de fórmula (I) ou quaisquer dos subgrupos especificados aqui em que m é 2 ou 3 e X_1 é $-NR^5-$, $-O-$, $-C(=O)-$, $-CH_2-$, $-CHOH-$, $-S-$, $-S(=O)_p-$, em particular em que X_1 é $-NR^5-$ ou $-O-$.

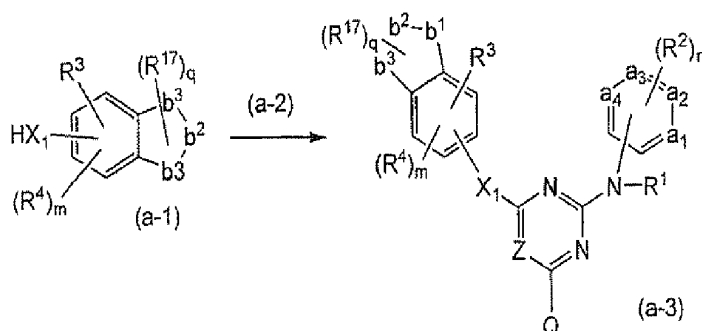
Outros subgrupos dos compostos de acordo com a presente invenção consistem naqueles compostos de fórmula (I) ou quaisquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I) especificados aqui em que um ou mais dos C_{1-6} alquilo estão limitados a C_{1-4} alquilo, um ou mais dos C_{1-4} alquilo estão limitados a C_{1-2} alquilo; em que um ou mais dos C_{2-6} alcenilo estão limitados a C_{2-4} alcenilo; em que um ou mais dos C_{2-6} alcinilo estão limitados a C_{2-4} alcinilo.

Outros subgrupos dos compostos de acordo com a presente invenção consistem naqueles compostos de fórmula (I) ou quaisquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I) especificados aqui em que um ou mais dos radicais que são (ou um ou mais dos radicais que contêm) heterociclos ou carbociclos são os heterociclos ou carbociclos especificamente apresentados aqui.

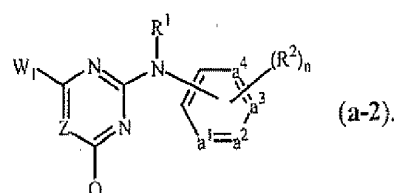
Síntese

Os compostos de fórmula (I) podem ser preparados por algumas vias, algumas das quais são aqui explicadas mais pormenorizadamente.

Os compostos de fórmula (I) podem ser genericamente preparados fazendo reagir um intermediário de fórmula (a-1) com um derivado pirimidina ou triazina (a-2). Os grupos HX_1 e W_1 são seleccionados de modo a formar-se uma fracção de ligação X_1 .



O reagente **(a-2)** tem a fórmula geral:



Em particular, W_1 é um grupo abandonante adequado e X_1 é um heteroátomo. Exemplos de grupos abandonantes adequados em **(a-2)** são halogéneo, em particular cloro e bromo, tosilato, mesilato, triflato e grupos afins.

A conversão de **(a-1)** com **(a-2)** em **(a-3)** no esquema acima é particularmente útil quando W_1 é um grupo abandonante e X_1 é um heteroátomo como $-NR^5-$, $-NH-NH-$, $-N=N-$, $-O-$, $-S-$, $-X_2-C_{1-4}$ alcanodiil-. Esta conversão é particularmente adequada no caso de X_1 ser $-O-$. No caso de ser S, o último pode ser convenientemente transferido para o sulfóxido ou sulfona correspondente utilizando procedimentos de oxidação conhecidos na área.

A reacção acima é habitualmente realizada na presença de um solvente adequado. Solventes adequados são, por exemplo,

acetonitrilo, álcoois, tais como, por exemplo, etanol, 2-propanol, etilenoglicol, propilenoglicol, solventes polares apróticos, como *N,N*-dimetilformamida; *N,N*-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, 1-metil-2-pirrolidinona, [bmim]PF₅; éteres, como 1,4-dioxano, éter de monometilo de propilenoglicol.

Quando X₁ for -C(=O)-, um material de partida (a-1) em que o grupo -X₁H é um tipo de grupo de Grignard (-Mg-halo) ou lítio reage com um material de partida (a-2) em que W₁ é um éster (-COOalquilo). O último éster também pode ser reduzido para um álcool, por exemplo, com LiAlH₄, e, subsequentemente, oxidado com um oxidante suave, como MnO₂, no aldeído correspondente, que subsequentemente reage com o material de partida (a-1) em que o grupo -X₁H é um tipo de grupo de Grignard (-Mg-halo) ou lítio. Os compostos em que -X₁- é -C(=O)- podem ser convertidos nos análogos -CHOH- por uma reacção de redução adequada, por exemplo, com LiAlH₄.

Quando X₁ for C₁₋₄alcanodiilo, a ligação pode ser introduzida por uma reacção de Grignard, por exemplo, fazendo reagir um material de partida (a-1) em que o grupo -X₁H é -C₁₋₄alcanodiil-Mg-halo com um reagente (a-2) em que W₁ é um grupo halo, ou vice-versa. Quando X₁ for metileno, o grupo metileno pode ser oxidado num grupo is -C(=O)- (X₁ é -C(=O)-), por exemplo, com dióxido de selénio. Por sua vez, o grupo -C(=O)- pode ser reduzido com um hidreto adequado, como LiAlH₄, num grupo -CHOH-.

Quando X₁ for -NR¹³-C(=O)- ou -C(=O)-NR¹³-, a ligação X₁ pode ser formada via uma reacção de formação de uma ligação amida adequada partindo de um intermediário (a-1) em que

$-X_1H$ é $-NHR^{13}$ e um intermediário (a-2) em que W_1 é um grupo carboxilo ou respectivo derivado activo, ou vice-versa, partindo de um intermediário (a-1) em que $-X_1H$ é um grupo carboxilo ou um respectivo derivado activo e um intermediário (a-2) em que W_1 é um grupo $-NHR^{13}$. Pode formar-se a ligação amida seguindo metodologias genericamente conhecidas na área, por exemplo, por activação do grupo carboxilo num cloreto ou brometo de carbonilo ou utilizando um agente de acoplamento adequado.

Quando X_1 for $-X_2-C_{1-4}alcanodiil-$, um intermediário (a-1) em que $-X_1H$ é $-X_2H$ reage com um intermediário (a-2) em que W_1 é $-C_{1-4}alcanodiil-W_2$, em que W_2 , por sua vez, é um grupo abandonante adequado. Ou então, quando X_1 for $-C_{1-4}alcanodiil-X_2-$, um intermediário (a-1) em que $-X_1H$ é $-C_{1-4}alcanodiil-W_2$, em que, por sua vez, W_2 é um grupo abandonante adequado, reage com um intermediário (a-2) em que W_1 é $-X_2H$.

As ligações de X_2 diferentes de um heteroátomo (isto é, X_2 é $-C(=O)-$, $-CHOH-$) podem ser preparadas em procedimentos análogos aos do agente de ligação X_1 .

No caso de X_1 ser NR^5- , a reacção de **(a-1)** com o reagente **(a-2)** é tipicamente conduzida em condições neutras ou, o que é preferido, em condições acídicas, habitualmente a temperatura elevada e com agitação. Podem obter-se as condições acídicas adicionando quantidades de um ácido adequado ou utilizando solventes ácidos, por exemplo, ácido clorídrico dissolvido num alanol, como 1- ou 2-propanol.

A reacção acima pode ser efectuada na presença de um solvente adequado. Solventes adequados são, por exemplo,

acetonitrilo, um álcool, tal como, por exemplo, etanol, 2-propanol, 2-propanol-HCl; *N,N*-dimetilformamida; *N,N*-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidinona; 1,4-dioxano, éter de monometilo de propilenoglicol. Preferivelmente, o solvente é 2-propanol, HCl 6 N em 2-propanol ou acetonitrilo, especialmente acetonitrilo. Opcionalmente, pode estar presente hidreto de sódio.

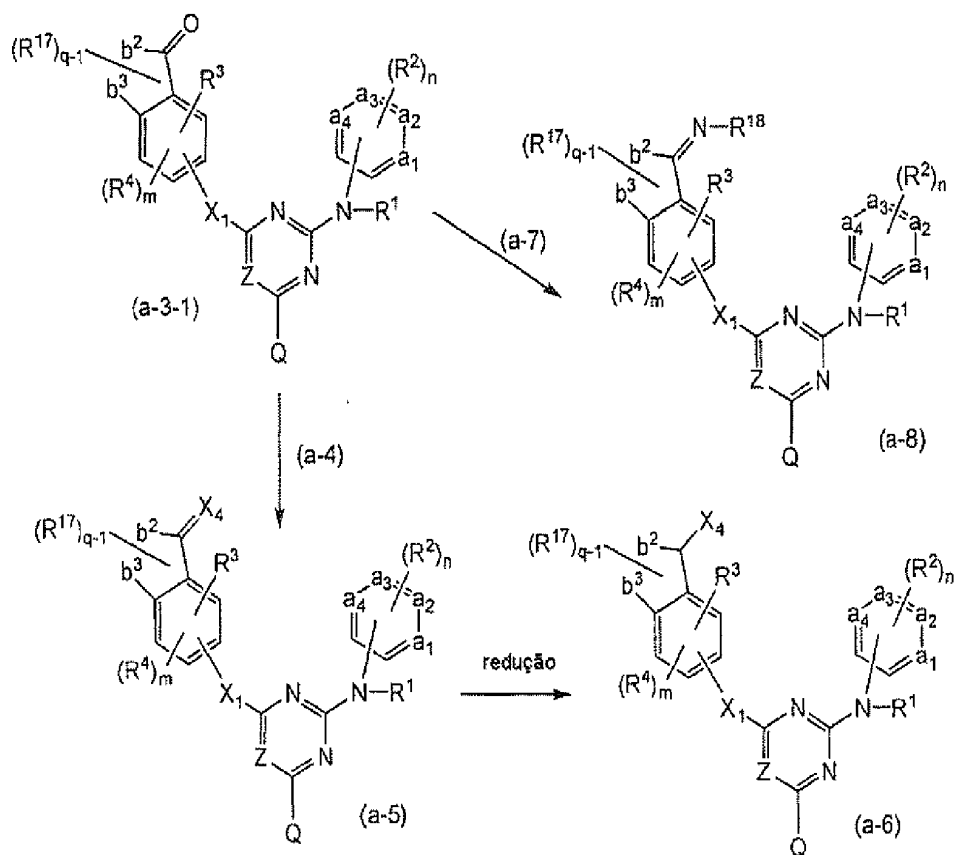
No caso de X_1 ser -O-, a reacção é tipicamente conduzida do modo seguinte. O intermediário (**a-1**) reage primeiramente, com agitação à temperatura ambiente, com hidretos num solvente orgânico. Subsequentemente, adiciona-se à mistura um solvente, como *N*-metilpirrolidinona, dimetilacetamida ou dimetilformamida, seguido da adição do reagente (**a-2**). Tipicamente, a mistura reaccional é agitada durante a noite a temperaturas elevadas para dar origem ao composto (**a-3**).

Os compostos de fórmula (**a-3**) com um substituinte R^{17} que é um grupo oxo (=O) (representado pela estrutura (**a-3-1**)) podem ser utilizados como materiais de partida para obter compostos de fórmula (I) com um substituinte R^{17} que é um substituinte =N- R^{18} , em que =N- R^{18} é =NH, N- R^{15} , =N- R^7 , =N-O- R^{15} , N-O- R^7 como definidos acima. Nesta via reaccional, o intermediário (**a-3-1**) reage com o reagente (**a-7**) (o reagente (**a-7**) tem fórmula geral NH_3 , NH_2-R^{15} , NH_2-R^7 , NH_2-O-R^{15} , NH_2-O-R^7 , em particular Aril- C_{1-6} alquil-O- NH_2) a temperatura elevada num solvente alcoólico na presença de uma base, para gerar um composto de fórmula (**a-8**).

De modo semelhante, os compostos de fórmula (**a-3-1**) podem ser utilizados como material de partida para obter compostos de fórmula (I) com um substituinte R^{17} que é um substituinte =X, em que =X é =CH₂, =CH-C(=O)-NR¹³R¹⁴, =CH-R⁷

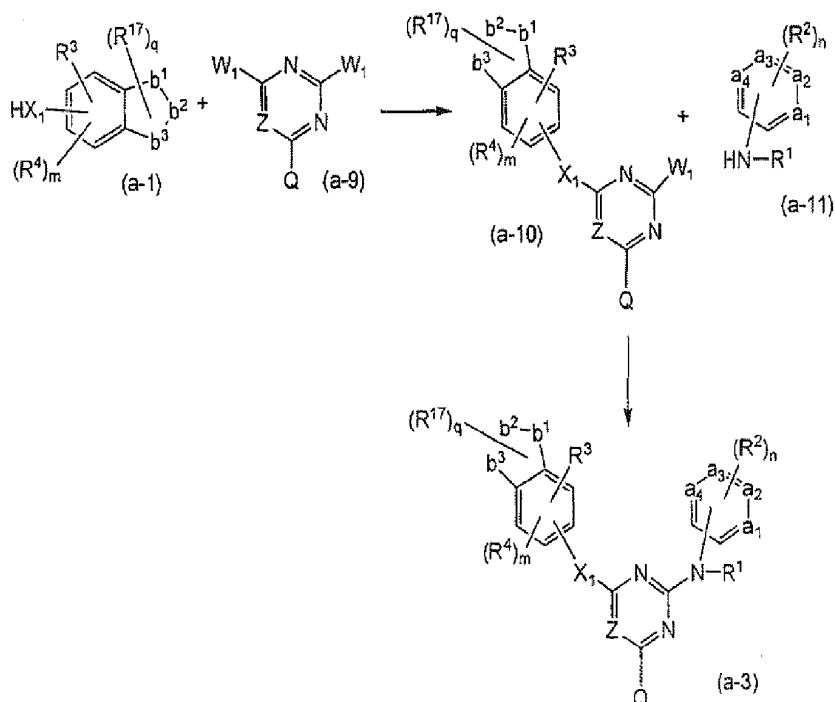
ou $=\text{CH-R}^{15}$ como definidos acima. O intermediário (**a-3-1**) reage suplementarmente com o reagente (**a-4**) numa reacção de Wittig ou numa reacção de Wittig-Horner. O reagente (**a-4**) é um tipo de reagente de Wittig, como um ileto de trifenilfosfónio, ou um tipo de reagente de Wittig-Horner, em particular um fosfonato, tal como, por exemplo, um reagente de fórmula $\text{di}(\text{C}_{1-6}\text{alquiloxi})-\text{P}(=\text{O})-\text{X}_4$, em que X_4 é um substituinte R^{17} que pode estar ligado ao anel via uma ligação dupla (ligação dupla exo). O tipo de conversão de Wittig-Horner é tipicamente conduzida na presença de uma base, preferivelmente uma base forte, num solvente orgânico aprótico à temperatura ambiente. Deve dar-se tempo suficiente à reacção para que fique completa; tipicamente, permite-se que prossiga durante a noite para dar origem ao composto (**a-5**). Este último composto pode reagir suplementarmente num solvente alcoólico em condições redutoras para gerar um composto de fórmula (**a-6**).

As duas reacções de conversão estão esboçadas no esquema reaccional seguinte.



O grupo oxo presente nos compostos (a-3-1) também pode estar situado noutras posições do anel que tem o(s) substituinte(s) R¹⁷; pode efectuar-se o mesmo tipo de derivatização que dá origem aos isómeros tópicos de (a-8), (a-5) e (a-6).

Os compostos de fórmula (I) também podem ser preparados como esboçado no esquema reaccional aqui apresentado abaixo.

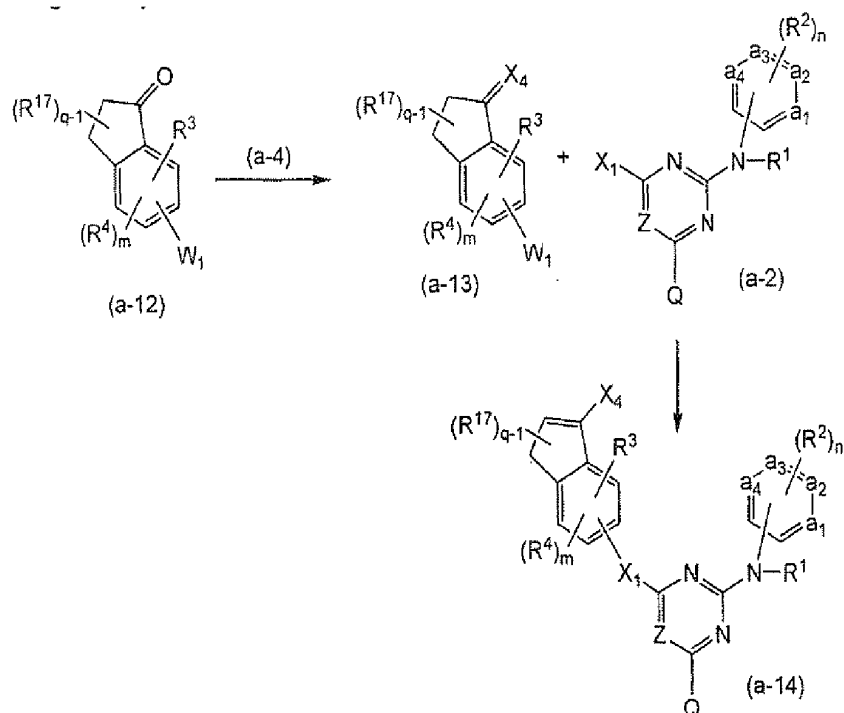


Um reagente de fórmula (a-1) reage com um derivado pirimidina ou triazina de fórmula (a-9) em que os substituintes têm os significados especificados aqui e W_1 é um grupo abandonante adequado, tal como, por exemplo, halo, triflato, tosilato, metilsulfonilo e afins, dando origem a um intermediário (a-10). Esta reacção pode ser conduzida de modo semelhante ao esboçado acima para a reacção de (a-1) com (a-2), em particular para as várias possibilidades do agente de ligação $-X_1-$. Quando necessário, o grupo W_1 que não intervém nesta reacção pode ser substituído por um precursor de um grupo abandonante, como uma funcionalidade OH, que, numa fase particular do procedimento reaccional, é convertido num grupo abandonante, por exemplo, convertendo o grupo OH num grupo halogéneo ou fazendo-o reagir com um reagente adequado, como $POCl_3$, cloreto de tosilo, cloreto de mesilo e afins.

Os produtos finais (I) podem ser preparados a partir deste material de partida (a-10) por reacção com o composto aromático (a-11) substituído com amino num tipo de reacção de arilação.

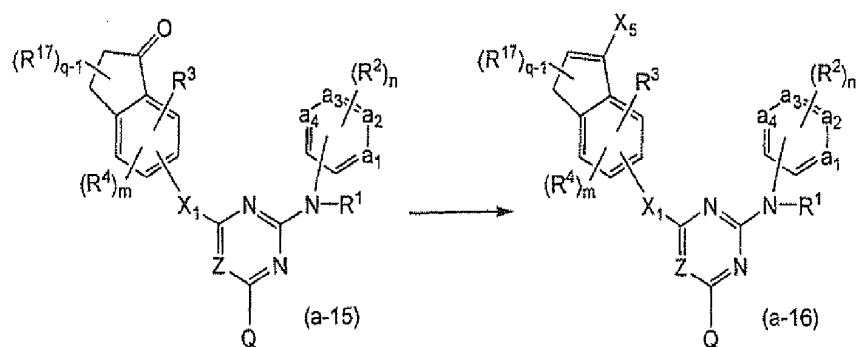
Solventes adequados para a reacção de (a-1) com (a-9) e de (a-10) com (a-11) são éteres, por exemplo, 1,4-dioxano, THF, álcoois, etanol, propanol, butanol, etilenoglicol, propilenoglicol, éter monometílico de propilenoglicol, os solventes apróticos como acetonitrilo, DMF, DMA, 1-metil-2-pirrolidinona e afins. Se necessário, pode adicionar-se uma base. Bases adequadas nesta reacção são, por exemplo, acetato de sódio, acetato de potássio, *N,N*-dietiletanamina, hidrogenocarbonato de sódio, hidróxido de sódio e afins.

Os compostos de fórmula (I) em que $-b^1-b^2-b^3-$ é $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ (b-5) também podem ser preparados partindo de um derivado indano de fórmula (a-12) como esboçado no esquema seguinte. O derivado indano (a-12) é convertido em (a-13) utilizando uma reacção de Wittig ou de Wittig-Horner de modo semelhante ao esboçado acima. A conversão de (a-12) em (a-13) ocorre de modo semelhante ao previamente descrito para a reacção de (a-3-1) em (a-5). Seleccionam-se W_1 e HX_1 de modo a formar-se uma fracção de ligação X_1 . Subsequentemente, o produto (a-13) é acoplado ao reagente (a-2). Preferivelmente, W_1 é um grupo abandonante adequado e X_1 é um heteroátomo. Esta reacção é realizada utilizando procedimentos semelhantes aos descritos acima para a reacção de (a-1) com (a-2). O grupo X_4 tem o mesmo significado descrito acima na preparação de (a-5) e (a-6). Nesta reacção de acoplamento obtêm-se dois produtos finais, por um lado um composto (a-14), por outro um isómero de (a-14) em que X_4 está ligado por uma ligação dupla exo.



15

Os compostos de fórmula (I) em que $-b^1-b^2-b^3-$ é $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ (b-5) também podem ser preparados partindo de um derivado indano de fórmula (a-16), como esboçado no esquema seguinte.



Nesta via alternativa, o intermediário (a-15) reage com um agente de halogenação adequado, por exemplo, com oxicloreto de fósforo, para gerar um composto de fórmula (a-16) em que

X_5 é halo. Tipicamente, esta reacção é conduzida durante a noite a temperaturas elevadas. O intermediário (**a-15**) também pode reagir com um derivado bromo, como PBr_5 .

Os compostos de fórmula (I) em que Z é N (triazinas) também podem ser preparados por reacções de condensação de formação de triazinas, como descrito, por exemplo, em EP-A-834 507. Os derivados triazina de fórmula (I) em que o radical Q é NR^9R^{10} podem ser preparados fazendo reagir um composto triazina de fórmula (I) em que Q é halo, em particular em que Q é cloro ou bromo, com uma amina $H-NR^9R^{10}$ seguindo procedimentos conhecidos na área.

Nesta e nas preparações seguintes, os produtos reaccionais podem ser isolados do meio reaccional e, se necessário, podem ser suplementarmente purificados de acordo com metodologias genericamente conhecidas na área, tais como, por exemplo, extracção, cristalização, destilação, trituração e cromatografia.

Os compostos de fórmula (I) também podem ser preparados convertendo compostos de fórmula (I) uns nos outros de acordo com reacções de transformação de grupos conhecidas na área.

Os compostos de fórmula (I) podem ser convertidos nas formas de *N*-óxido correspondentes seguindo procedimentos conhecidos na área para converter um azoto trivalente na sua forma de *N*-óxido. Essa reacção de *N*-oxidação pode ser geralmente efectuada fazendo reagir o material de partida de fórmula (I) com um peróxido orgânico ou inorgânico apropriado. Peróxidos inorgânicos apropriados compreendem, por exemplo, peróxido de hidrogénio, peróxidos de metais

alcalinos ou metais alcalino-terrosos, por exemplo, peróxido de sódio, peróxido de potássio; peróxidos orgânicos apropriados podem compreender peroxiácidos, tais como, por exemplo, ácido peroxibenzóico ou ácido peroxibenzóico substituído com halo, por exemplo, ácido 3-cloroperoxibenzóico, ácidos peroxoalcanóicos, por exemplo, ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, por exemplo, hidroperóxido de tert-butilo. Solventes adequados são, por exemplo, água, álcoois de cadeia curta, por exemplo, etanol e afins, hidrocarbonetos, por exemplo, tolueno, cetonas, por exemplo, 2-butanona, hidrocarbonetos halogenados, por exemplo, diclorometano, e misturas desses solventes.

Por exemplo, um composto de fórmula (I) em que R^3 compreende ciano pode ser convertido num composto de fórmula (I) em que R^3 compreende aminocarbonilo por reacção com HCOOH na presença de um ácido adequado, como ácido clorídrico. Um composto de fórmula (I) em que R^3 compreende ciano também pode ser convertido num composto de fórmula (I) em que R^3 compreende tetrazolilo por reacção com azida de sódio na presença de cloreto de amónio e *N,N*-dimetilacetamida.

Compostos de fórmula (I) em que R^3 compreende aminocarbonilo podem ser convertidos num composto de fórmula (I) em que R^3 compreende ciano na presença de um agente de desidratação adequado. A desidratação pode ser efectuada de acordo com metodologias bem conhecidas do experimentado na área, como as reveladas em "Comprehensive Organic Transformations. A guide to functional group preparations" de Richard C. Larock, John Wiley & Sons, Inc., 1999, páginas 1983-1985, aqui incorporado por

referência. Nessa referência são enumerados diferentes reagentes adequados, tais como, por exemplo, SOCl_2 , HOSO_2NH_2 , ClSO_2NCO , $\text{MeO}_2\text{CNSO}_2\text{NEt}_3$, PhSO_2Cl , TsCl , P_2O_5 , $(\text{Ph}_3\text{PO}_3\text{SCF}_3)_3\text{O}_3\text{SCF}_3$, éster de polifosfato, $(\text{EtO})_2\text{POP}(\text{OEt})_2$, $(\text{EtO})_3\text{PI}_2$, 2-cloro-1,3,2-dioxafosfolano, 2,2,2-tricloro-2,2-di-hidro-1,3,2-dioxafosfolano, POCl_3 , PPh_3 , $\text{P}(\text{NCl}_2)_3$, $\text{P}(\text{NEt}_2)_3$, COCl_2 , $\text{NaCl}.\text{AlCl}_3$, ClCOCOCl , ClCO_2Me , Cl_3CCOCl , $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, $\text{Cl}_3\text{CN}=\text{CCl}_2$, 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina, $\text{NaCl}.\text{AlCl}_3$, $\text{HN}(\text{SiMe}_2)_3$, $\text{N}(\text{SiMe}_2)_4$, LiAlH_4 e afins. Todos os reagentes listados nessa publicação são aqui incorporados por referência.

Compostos de fórmula (I) em que R^3 compreende C_{2-6} alcenilo podem ser convertidos num composto de fórmula (I) em que R^3 compreende C_{1-6} alquilo por redução na presença de um agente redutor adequado, tal como, por exemplo, H_2 , na presença de um catalisador adequado, tal como, por exemplo, paládio em carvão, e na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, um álcool, por exemplo, metanol.

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

Um composto de fórmula (I) em que R^3 representa $\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{R}^{16a}$, em que R^{16a} representa ciano ou aminocarbonilo, pode ser convertido num composto de fórmula (I) em que R^3 representa $\text{C}(\text{Cl})=\text{CH}-\text{R}^{16a}$ por reacção com POCl_3 .

Compostos de fórmula (I) em que R^3 representa um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente

saturado ou aromático ou um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático substituído com formilo podem ser convertidos em compostos de fórmula (I) em que R^3 representa um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático ou um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático substituído com $CH(=N-O-R^8)$ por reacção com NH_2OR^8 na presença de uma base adequada, tal como, por exemplo, hidróxido de sódio, e um solvente adequado, tal como, por exemplo, um álcool, por exemplo, etanol e afins. Compostos de fórmula (I) em que R^3 representa um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático ou um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático substituído com $CH(=N-O-R^8)$ podem ser convertidos num composto de fórmula (I) em que R^3 representa um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático ou um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático substituído com CN por reacção com uma carbodiimida na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, tetra-hidrofurano.

Compostos de fórmula (I) em que R^4 representa nitro podem ser convertidos num composto de fórmula (I) em que R^4 é amino na presença de um agente redutor adequado, tal como, por exemplo, H_2 , na presença de um catalisador adequado, tal como, por exemplo, Níquel Raney, e na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, um álcool, por exemplo, metanol.

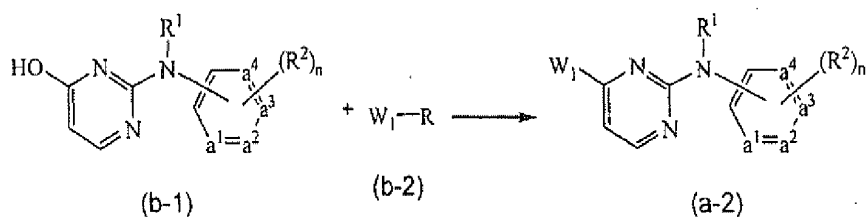
Compostos de fórmula (I) em que R^1 é hidrogénio podem ser convertidos num composto de fórmula (I) em que R^1 é C_{1-6} alquilo por reacção com um agente de alquilação adequado, tal como, por exemplo, iodo- C_{1-6} alquilo, na presença de uma base adequada, tal como, por exemplo, hidreto de sódio, e de um solvente adequado, tal como, por exemplo, tetra-hidrofurano.

Alguns dos compostos de fórmula (I) e alguns dos intermediários da presente invenção podem conter um átomo de carbono assimétrico. Podem obter-se formas estereoquimicamente isoméricas puras desses compostos e desses intermediários aplicando procedimentos conhecidos na área. Por exemplo, diastereoisómeros podem ser separados por métodos físicos, como cristalização selectiva ou técnicas cromatográficas, por exemplo, distribuição em contra-corrente, cromatografia líquida e métodos afins. Podem obter-se enantiómeros a partir de misturas racémicas convertendo primeiramente as referidas misturas racémicas com agentes de resolução adequados, tais como, por exemplo, ácidos quirais, em misturas de sais ou compostos diastereoméricos; depois, separando fisicamente essas misturas de sais ou compostos diastereoméricos, por exemplo, por cristalização selectiva ou técnicas cromatográficas, por exemplo, cromatografia líquida e métodos afins; por fim, convertendo os referidos sais ou compostos diastereoméricos separados nos enantiómeros correspondentes. Também podem obter-se formas estereoquimicamente isoméricas puras a partir das formas estereoquimicamente isoméricas puras dos intermediários e materiais de partida apropriados, desde que as reacções intervenientes ocorram de forma estereoespecífica.

Um modo alternativo de separar as formas enantioméricas dos compostos de fórmula (I) e intermediários envolve cromatografia líquida, em particular cromatografia líquida utilizando uma fase estacionária quiral.

Alguns dos intermediários e materiais de partida são compostos conhecidos e podem estar comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com procedimentos conhecidos na área, ou alguns dos compostos de fórmula (I) ou dos intermediários descritos podem ser preparados de acordo com os procedimentos descritos em WO 99/50250 e WO 00/27825.

Podem preparar-se intermediários de fórmula (a-2) fazendo reagir um intermediário de fórmula (b-1) com um agente introdutor de um grupo abandonante de fórmula (b-2) em que W_1 representa o grupo abandonante e R representa o restante do grupo introdutor do grupo abandonante, tal como, por exemplo, $POCl_3$.



Grupos abandonantes adequados na reacção acima são, por exemplo, halo, triflato, tosilato, mesilato e afins. Preferivelmente, W_1 é halo, mais preferivelmente iodo ou bromo.

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

Solventes adequados na reacção acima são, por exemplo, acetonitrilo, *N,N*-dimetilacetamida, um líquido iónico, por exemplo, [bmim]PF₆, *N,N*-dimetilformamida, água, tetra-hidrofurano, dimetilsulfóxido, 1-metil-2-pirrolidinona e afins.

Compostos de fórmula (I) com uma ligação dupla carbono-carbono podem ser reduzidos para os compostos correspondentes com uma ligação simples utilizando procedimentos de hidrogenação catalítica. Nestes procedimentos utiliza-se um catalisador de um metal nobre. Um catalisador atractivo é Pd. O catalisador de paládio (Pd) pode ser um catalisador de Pd homogéneo, tal como, por exemplo, Pd(OAc)₂, PdCl₂, Pd(PPh₃)₄, Pd(PPh₃)₂Cl₂, bis(dibenzilidenoacetona)paládio, metalaciclo de tiometilfenilglutaramida de paládio e afins, ou um catalisador de Pd heterogéneo, tal como, por exemplo, paládio em carvão, paládio em óxidos metálicos, paládio em zeólitos.

Preferivelmente, o catalisador de paládio é um catalisador de Pd heterogéneo, mais preferivelmente paládio em carvão (Pd/C). O catalisador Pd/C é recuperável, é estável e relativamente barato. Pode ser facilmente separado (filtração) da mistura reaccional, desse modo reduzindo o risco de vestígios de Pd no produto final. A utilização de Pd/C também evita a necessidade de ligandos, tais como, por exemplo, ligandos fosfina, que são dispendiosos, tóxicos e contaminam os produtos sintetizados.

Os compostos de fórmula (I) preparados pelos processos aqui descritos acima podem ser sintetizados como uma mistura de formas estereoisoméricas, em particular na forma de misturas racémicas de enantiómeros, que podem ser separados uns dos outros seguindo procedimentos de resolução conhecidos na área. Os compostos racémicos de fórmula (I) podem ser convertidos nas correspondentes formas de sais diastereoméricos por reacção com um ácido quirál adequado. Essas formas de sais diastereoméricos são subsequentemente separadas, por exemplo, por cristalização selectiva ou fraccionada, e os enantiómeros são libertados por alcali. Um modo alternativo de separar as formas enantioméricas dos compostos de fórmula (I) envolve cromatografia líquida utilizando uma fase estacionária quirál. Essas formas estereoquimicamente isoméricas puras também podem ser derivadas das correspondentes formas estereoquimicamente isoméricas puras dos materiais de partida apropriados, desde que a reacção ocorra de forma estereoespecífica. Preferivelmente, se for desejado um estereoisómero específico, esse composto será sintetizado por métodos de preparação estereoespecíficos. Vantajosamente, estes métodos empregarão materiais de partida enantiomericamente puros.

Os experimentados na área apreciarão que, nos processos descritos acima, poderá ser necessário bloquear os grupos funcionais de compostos intermediários por grupos protectores.

Grupos funcionais que é desejável proteger incluem hidroxil, amino e ácido carboxílico. Grupos protectores adequados para hidroxil incluem grupos trialkylsililo (por exemplo,

tert-butildimetilsililo, *tert*-butildifenilsililo ou trimetilsililo), benzilo e tetra-hidropiraniolo. Grupos protectores adequados para amino incluem *tert*-butiloxi-carbonilo ou benziloxycarbonilo. Grupos protectores adequados para ácido carboxílico incluem ésteres de C₁₋₆alquilo ou benzilo.

A protecção e desprotecção de grupos funcionais pode ocorrer antes ou após um passo reaccional.

A utilização de grupos protectores é extensamente descrita em "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973), e "Protective Groups in Organic Synthesis" 2ª edição, T. W. Greene & P. G. M. Wutz, Wiley Interscience (1991).

Os compostos de fórmula (I) exibem propriedades antiretrovirais (propriedades inibidoras da transcriptase reversa), em particular contra o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), que é o agente etiológico da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) em humanos. O vírus HIV infecta preferencialmente células T-4 humanas e destrói-as ou altera a sua função normal, particularmente a coordenação do sistema imunológico. Em resultado, um paciente infectado tem um número cada vez menor de células T-4, que, além disso, se comportam de forma anormal. Assim, o sistema de defesa imunológica é incapaz de combater infecções e neoplasmas e, habitualmente, o sujeito infectado com HIV morre devido a infecções oportunistas, como pneumonia, ou devido a cancro. Outros estados associados à infecção pelo HIV incluem trombocitopenia, sarcoma de Kaposi e infecção do sistema nervoso central caracterizada por desmielinização progressiva, que resulta

em demência e sintomas tais como disartria progressiva, ataxia e desorientação. A infecção pelo HIV também foi associada a neuropatia periférica, linfadenopatia generalizada progressiva (PGL) e complexo relacionado com SIDA (ARC).

Os presentes compostos também exibem actividade contra estirpes do HIV resistentes a (múltiplos) fármacos, em particular, estirpes do HIV-1 resistentes a (múltiplos) fármacos; mais em particular, os presentes compostos exibem actividade contra estirpes do HIV, especialmente estirpes do HIV-1, que adquiriram resistência a um ou mais inibidores da transcriptase reversa não nucleosídicos conhecidos na área. Inibidores da transcriptase reversa não nucleosídicos conhecidos na área são aqueles inibidores da transcriptase reversa não nucleosídicos diferentes dos presentes compostos e, em particular, inibidores da transcriptase reversa não nucleosídicos comerciais. Os presentes compostos também têm pouca ou nenhuma afinidade de ligação para a glicoproteína ácida α -1 humana; a glicoproteína ácida α -1 humana não afecta, ou afecta apenas fracamente, a actividade anti-HIV dos presentes compostos.

Devido às suas propriedades antiretrovirais, particularmente às suas propriedades anti-HIV, especialmente à sua actividade anti-HIV-1, os compostos de fórmula (I), seus *N*-óxidos, sais de adição farmaceuticamente aceitáveis, aminas quaternárias e respectivas formas estereoquimicamente isoméricas, são úteis no tratamento de indivíduos infectados pelo HIV e para a profilaxia destas infecções. Em geral, os compostos da presente invenção podem ser úteis no tratamento de

animais de sangue quente infectados com vírus cuja existência é mediada ou depende da enzima transcriptase reversa. Estados que podem ser prevenidos ou tratados com os compostos da presente invenção, especialmente estados associados ao HIV e outros retrovírus patogénicos, incluem SIDA, complexo relacionado com SIDA (ARC), linfadenopatia generalizada progressiva (PGL), bem como doenças crónicas do Sistema Nervoso Central causadas por retrovírus, tais como, por exemplo, demência e esclerose múltipla mediadas pelo HIV.

Em consequência, os compostos da presente invenção ou quaisquer subgrupos destes podem ser utilizados como medicamentos contra os estados acima mencionados. Essa utilização como medicamento ou método de tratamento compreende administrar a sujeitos infectados com o HIV uma quantidade eficaz para combater os estados associados ao HIV e a outros retrovírus patogénicos, especialmente HIV-1. Em particular, os compostos de fórmula (I) podem ser utilizados no fabrico de um medicamento para o tratamento ou prevenção de infecções pelo HIV.

Tendo em vista a utilidade dos compostos de fórmula (I), é proporcionado um método para tratar animais de sangue quente, incluindo humanos, que sofram, ou um método para prevenir que animais de sangue quente, incluindo humanos, venham a sofrer de infecções virais, especialmente infecções pelo HIV. Esse método compreende a administração, preferivelmente administração oral, de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I), uma forma de *N*-óxido, um sal de adição farmacêuticamente aceitável, uma amina quaternária ou uma possível e respectiva forma

estereoquimicamente isomérica a animais de sangue quente, incluindo humanos.

Noutro aspecto, a presente invenção também proporciona composições farmacêuticas compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) e um transportador ou diluente farmacêuticamente aceitável. Ainda noutro aspecto, é proporcionado um método de preparação de uma composição farmacêutica como especificada aqui, que compreende misturar um composto de fórmula (I) com um transportador ou diluente adequado farmacêuticamente aceitável.

Os compostos da presente invenção ou quaisquer subgrupos destes podem ser formulados em várias formas farmacêuticas para fins de administração. Como composições apropriadas podem citar-se todas as composições habitualmente empregues para administrar fármacos de modo sistémico. Para preparar as composições farmacêuticas desta invenção, uma quantidade eficaz do composto particular, opcionalmente na forma de sal de adição, como ingrediente activo, é combinada em mistura íntima com um transportador farmacêuticamente aceitável, cujo transportador pode tomar uma variedade de formas dependendo da forma da preparação desejada para administração. Estas composições farmacêuticas estão, desejavelmente, em forma galénica unitária adequada, particularmente, para administração oral, rectal, percutânea ou por injeção parentérica. Por exemplo, na preparação das composições em forma galénica oral, pode empregar-se qualquer um dos meios farmacêuticos habituais, tais como, por exemplo, água, glicóis, óleos, álcoois e afins no caso de preparações orais líquidas como suspensões, xaropes, elixires, emulsões e soluções, ou transportadores sólidos, como amidos, açúcares, caulino,

diluentes, lubrificantes, aglutinantes, agentes de desintegração e afins no caso de pós, comprimidos, cápsulas e pastilhas. Devido à sua facilidade de administração, pastilhas e cápsulas são as formas galénicas unitárias orais mais vantajosas, em cujo caso são obviamente empregues transportadores farmacêuticos sólidos. Para composições parentéricas, o transportador compreenderá habitualmente água esterilizada, pelo menos em grande parte, apesar de poderem ser incluídos outros ingredientes, por exemplo, para auxiliar a solubilidade. Por exemplo, podem preparar-se soluções injectáveis nas quais o transportador compreende solução salina, solução de glucose ou uma mistura de solução salina e solução de glucose. Também podem preparar-se suspensões injectáveis, em cujo caso se podem empregar transportadores líquidos e agentes de suspensão apropriados e afins. Também estão incluídas preparações em forma sólida destinadas a serem convertidas, pouco tempo antes da utilização, em preparações em forma líquida. Nas composições adequadas para administração percutânea, o transportador compreende, opcionalmente, um agente intensificador da penetração e/ou um agente humedecedor adequado, opcionalmente combinado com aditivos adequados de qualquer natureza em proporções muito pequenas, cujos aditivos não provocam um efeito prejudicial significativo na pele. Esses aditivos podem facilitar a administração na pele e/ou podem ajudar a preparar as composições desejadas. Estas composições podem ser administradas de vários modos, por exemplo, como um emplastro transdérmico, como uma aplicação local ("spot-on"), como um unguento.

Os compostos da presente invenção também podem ser administrados via inalação ou insuflação através de métodos

e formulações empregues na área para administração por este modo. Assim, em geral, os compostos da presente invenção podem ser administrados nos pulmões na forma de uma solução, uma suspensão ou um pó seco. Qualquer sistema desenvolvido para distribuir soluções, suspensões ou pós secos via inalação ou insuflação oral ou nasal é adequado para a administração dos presentes compostos.

Para auxiliar a solubilidade dos compostos de fórmula (I), podem incluir-se nas composições ingredientes adequados, por exemplo, ciclodextrinas. Ciclodextrinas apropriadas são α -, β -, γ -ciclodextrinas ou respectivos éteres e éteres misturados em que um ou mais dos grupos hidroxí das unidades anidroglicose da ciclodextrina estão substituídos com C_{1-6} alquilo, particularmente metilo, etilo ou isopropilo, por exemplo, β -CD aleatoriamente metilada; hidroxí- C_{1-6} alquilo, particularmente hidroxietilo, hidroxipropilo ou hidroxibutilo; carboxi- C_{1-6} alquilo, particularmente carboximetilo ou carboxietilo; C_{1-6} alquil-carbonilo, particularmente acetilo. Especialmente dignos de nota como complexantes e/ou solubilizadores são β -CD, β -CD aleatoriamente metilada, 2,6-dimetil- β -CD, 2-hidroxietil- β -CD, 2-hidroxietil- β -CD, 2-hidroxipropil- β -CD e (2-carboximetoxi)propil- β -CD, em particular 2-hidroxipropil- β -CD (2-HP- β -CD).

O termo éter misturado designa derivados de ciclodextrina em que pelo menos dois grupos hidroxí da ciclodextrina estão eterificados com diferentes grupos, tais como, por exemplo, hidroxipropilo e hidroxietilo.

A substituição molar média (M.S.) é utilizada como medida do número médio de moles de unidades alcoxi por mole de anidroglicose. O grau de substituição média (D.S.) refere-se ao número médio de hidroxilos substituídos por unidade de anidroglicose. Os valores M.S. e D.S. podem ser determinados por várias técnicas analíticas, tais como ressonância magnética nuclear (NMR), espectrometria de massa (MS) e espectroscopia de infravermelhos (IR). Dependendo da técnica utilizada poderão obter-se valores ligeiramente diferentes para um dado derivado de ciclodextrina. Preferivelmente, medida por espectrometria de massa, a M.S. varia desde 0,125 até 10 e a D.S. varia desde 0,125 até 3.

Outras composições adequadas para administração oral ou rectal compreendem partículas que consistem numa dispersão sólida compreendendo um composto de fórmula (I) e um ou mais polímeros solúveis em água apropriados e farmacologicamente aceitáveis.

O termo "uma dispersão sólida" utilizado daqui em diante define um sistema num estado sólido (em oposição a um estado líquido ou gasoso) que compreende pelo menos dois componentes, neste caso o composto de fórmula (I) e o polímero solúvel em água, em que um componente está disperso mais ou menos uniformemente no outro componente ou componentes (no caso de serem incluídos agentes de formulação farmacologicamente aceitáveis adicionais geralmente conhecidos na área, como plastificantes, conservantes e afins). Quando essa dispersão dos componentes é tal que o sistema é química e fisicamente uniforme ou homogêneo no seu todo ou consiste numa fase como definida em termodinâmica, essa dispersão sólida será denominada "uma solução sólida". Soluções sólidas são

sistemas físicos preferidos porque, habitualmente, os seus componentes são facilmente biodisponibilizados aos organismos aos quais são administrados. Esta vantagem pode ser provavelmente explicada pela facilidade com que essas soluções sólidas podem formar soluções líquidas quando contactadas com um meio líquido, como os sucos gastrointestinais. A facilidade de dissolução pode ser atribuída, pelo menos em parte, ao facto da energia necessária para a dissolução dos componentes a partir de uma solução sólida ser inferior à necessária para a dissolução dos componentes a partir de uma fase sólida cristalina ou microcristalina.

O termo "uma dispersão sólida" também compreende dispersões que são menos homogêneas no seu todo do que soluções sólidas. Essas dispersões não são química nem fisicamente uniformes no seu todo ou compreendem mais do que uma fase. Por exemplo, o termo "uma dispersão sólida" também se refere a um sistema que tem domínios, ou pequenas regiões, nos quais o composto de fórmula (I) amorfo, microcristalino ou cristalino, ou o polímero solúvel em água amorfo, microcristalino ou cristalino, ou ambos, estão dispersos mais ou menos uniformemente noutra fase que compreende o polímero solúvel em água, ou o composto de fórmula (I), ou uma solução sólida que compreende o composto de fórmula (I) e o polímero solúvel em água. Esses domínios são regiões dentro da dispersão sólida marcados de forma distinta por alguma característica física, têm pequena dimensão e estão uniformemente e aleatoriamente distribuídos em toda a dispersão sólida.

Existem várias técnicas para preparar dispersões sólidas, incluindo extrusão do fundido, secagem por pulverização e evaporação da solução.

O processo de evaporação da solução compreende os passos seguintes:

- a) dissolver o composto de fórmula (I) e o polímero solúvel em água num solvente apropriado, opcionalmente a temperatura elevada;
- b) aquecer a solução resultante do ponto a), opcionalmente sob vácuo, até à evaporação do solvente. A solução também pode ser derramada numa superfície grande, de modo a formar um filme fino, sendo o solvente evaporado a partir daí.

Na técnica de secagem por pulverização, os dois componentes também são dissolvidos num solvente apropriado e a solução resultante é seguidamente pulverizada através do bocal de um secador por pulverização, seguida da evaporação do solvente a partir das gotículas resultantes a temperatura elevada.

A técnica preferida de preparação de dispersões sólidas é o processo de extrusão do fundido, que compreende os passos seguintes:

- a) misturar um composto de fórmula (I) e um polímero solúvel em água apropriado;
- b) opcionalmente, combinar aditivos com a mistura assim obtida;
- c) aquecer e combinar a mistura assim obtida até se obter um fundido homogéneo;
- d) forçar o fundido assim obtido a passar por um ou mais bocais, e
- e) arrefecer o fundido até solidificar.

Os termos "fundido" e "fusão" devem ser interpretados de forma ampla. Estes termos não só significam a alteração de um estado sólido para um estado líquido, mas também podem referir-se a uma transição para um estado vítreo ou estado em borracha, e em que é possível que um componente da mistura fique encerrado mais ou menos homogeneamente no outro. Em casos particulares, um componente fundirá e o(s) outro(s) componente(s) dissolver-se-á(ão) no fundido, desse modo formando uma solução que, por arrefecimento, pode formar uma solução sólida com propriedades de dissolução vantajosas.

Após a preparação das dispersões sólidas como aqui descrito acima, os produtos obtidos podem ser opcionalmente moídos e peneirados.

O produto da dispersão sólida pode ser moído ou triturado em partículas com uma dimensão inferior a 600 μm , preferivelmente inferior a 400 μm e muito preferivelmente inferior a 125 μm .

Em seguida, as partículas preparadas como aqui descrito acima podem ser formuladas, por técnicas convencionais, em formas de dosagem farmacêutica, como pastilhas e cápsulas.

Será apreciado que o experimentado na área conseguirá otimizar os parâmetros das técnicas de preparação de dispersões sólidas descritas acima, tal como o solvente mais apropriado, a temperatura de trabalho, o tipo de aparato a ser utilizado, a taxa da secagem por pulverização, o débito do extrusor do fundido.

Os polímeros solúveis em água presentes nas partículas são polímeros com uma viscosidade aparente, quando dissolvidos a 20°C numa solução aquosa a 2% (p/v), desde 1 até 5000 mPa.s, mais preferivelmente desde 1 até 700 mPa.s e muito preferido desde 1 até 100 mPa.s. Por exemplo, polímeros solúveis em água adequados incluem alquilceluloses, hidroxialquilceluloses, hidroxialquil-alquilceluloses, carboxialquilceluloses, sais de metais alcalinos de carboxialquilceluloses, carboxialquilalquil-celuloses, ésteres de carboxialquilceluloses, amidos, pectinas, derivados de quitina, di-, oligo- e polissacáridos, como trealose, ácido algínico ou respectivos sais de metais alcalinos e amónio, carragenanos, galactomananos, tragacanto, agar-agar, goma-arábica, goma de guar e goma de xantano, ácidos poliacrílicos e respectivos sais, ácidos polimetacrílicos e respectivos sais, copolímeros de metacrilato, álcool polivinílico, polivinilpirrolidona, copolímeros de polivinilpirrolidona com acetato de vinilo, combinações de álcool polivinílico e polivinilpirrolidona, óxidos de polialquilenos e copolímeros de óxido de etileno e óxido de propileno. Polímeros solúveis em água preferidos são hidroxipropilmetilceluloses.

Também uma ou mais ciclodextrinas podem ser utilizadas como polímero solúvel em água na preparação das partículas mencionada acima, como é revelado na patente WO 97/18839. Essas ciclodextrinas incluem as ciclodextrinas não substituídas e substituídas farmacêuticamente aceitáveis conhecidas na área, mais particularmente α , β ou γ ciclodextrinas ou respectivos derivados farmacêuticamente aceitáveis.

Ciclodextrinas substituídas que podem ser utilizadas para preparar as partículas descritas acima incluem poliéteres descritos na Patente U.S. 3 459 731. Outras ciclodextrinas substituídas são éteres em que o hidrogénio de um ou mais grupos hidroxí da ciclodextrina está substituído por C₁₋₆alquilo, hidroxíC₁₋₆alquilo, carboxi-C₁₋₆alquilo ou C₁₋₆alquiloxicarbonilC₁₋₆alquilo, ou respectivos éteres misturados. Em particular, essas ciclodextrinas substituídas são éteres em que o hidrogénio de um ou mais grupos hidroxí da ciclodextrina está substituído por C₁₋₃alquilo, hidroxíC₂₋₄alquilo ou carboxiC₁₋₂alquilo, ou, mais em particular, por metilo, etilo, hidroxietilo, hidroxí-propilo, hidroxibutilo, carboximetilo ou carboxietilo.

São particularmente úteis os éteres de β -ciclo-dextrinas, por exemplo, dimetil- β -ciclodextrina, como descrito em *Drugs of the Future*, Volume 9, Nº 8, páginas 577-578, de M. Nogradi (1984), e poliéteres, por exemplo, hidroxipropil- β -ciclodextrina e hidroxietil- β -ciclo-dextrina, como exemplos. Esse éter de alquilo pode ser um éter de metilo com um grau de substituição de cerca de 0,125 até 3, por exemplo, cerca de 0,3 até 2. Essa hidroxipropilciclodextrina pode ser formada, por exemplo, pela reacção entre β -ciclodextrina e óxido de propileno e pode ter um valor de M.S. de cerca de 0,125 até 10, por exemplo, cerca de 0,3 até 3.

Outro tipo de ciclodextrinas substituídas consiste em sulfobutilciclodextrinas.

A razão entre o composto de fórmula (I) e o polímero solúvel em água pode variar amplamente. Por exemplo, podem aplicar-se razões desde 1/100 até 100/1. Razões interessantes entre o composto de fórmula (I) e ciclodextrina variam desde cerca de 1/10 até 10/1. Razões mais interessantes variam desde cerca de 1/5 até 5/1.

Também pode ser conveniente formular os compostos de fórmula (I) na forma de nanopartículas que têm um modificador de superfície adsorvido na sua superfície numa quantidade suficiente para manter uma dimensão média efectiva das partículas inferior a 1000 nm. Crê-se que modificadores da superfície úteis incluem aqueles que aderem fisicamente à superfície do composto de fórmula (I) mas não se ligam quimicamente a esse composto.

Modificadores de superfície adequados podem ser preferivelmente seleccionados de entre excipientes farmacêuticos orgânicos e inorgânicos conhecidos. Esses excipientes incluem vários polímeros, oligómeros de baixo peso molecular, produtos naturais e surfactantes. Modificadores de superfície preferidos incluem surfactantes não iónicos e aniónicos.

Ainda outro modo interessante de formular os compostos de fórmula (I) envolve uma composição farmacêutica em que os compostos de fórmula (I) são incorporados em polímeros hidrófilos e aplicar esta mistura, na forma de um filme de revestimento, sobre muitas esférulas pequenas, dando assim origem a uma composição que pode ser convenientemente preparada e que é adequada para preparar formas de dosagem farmacêutica destinadas a administração oral.

Essas esférulas compreendem um núcleo central, arredondado ou esférico, um filme de revestimento de um polímero hidrófilo e um composto de fórmula (I) e, opcionalmente, uma camada de revestimento de selagem.

Materiais adequados para utilização como núcleos nas esférulas são muitos, desde que esses materiais sejam farmacêuticamente aceitáveis e tenham dimensões e solidez apropriadas. Exemplos desses materiais são polímeros, substâncias inorgânicas, substâncias orgânicas e sacáridos, e respectivos derivados.

É especialmente vantajoso formular as composições farmacêuticas acima mencionadas em formas galénicas unitárias, por facilidade de administração e uniformidade de dosagem. Formas galénicas unitárias, como utilizado aqui, referem-se a unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias, em que cada unidade contém uma quantidade predeterminada do ingrediente activo, calculada para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação com o transportador farmacêutico necessário. Exemplos dessas formas galénicas unitárias são pastilhas (incluindo pastilhas com incisão ou revestidas), cápsulas, comprimidos, pacotes de pó, hóstias, supositórios, soluções ou suspensões injectáveis e afins, e respectivos múltiplos segregados.

Os experimentados no tratamento de infecção pelo HIV podem determinar a quantidade diária eficaz a partir dos resultados de teste apresentados aqui. Em geral é contemplado que uma quantidade diária eficaz será desde 0,01 mg/kg até 50 mg/kg de peso do corpo, mais preferivelmente desde 0,1 mg/kg até 10 mg/kg de peso do

corpo. Poderá ser apropriado administrar a dose necessária na forma de duas, três, quatro ou mais subdoses em intervalos apropriados ao longo do dia. Essas subdoses podem ser formuladas como formas galénicas unitárias, por exemplo, que contêm 1 até 1000 mg, em particular 5 até 200 mg do ingrediente activo por forma galénica unitária.

A dosagem exacta e a frequência da administração dependem do composto particular de fórmula (I) utilizado, do estado particular a ser tratado, da gravidade do estado a ser tratado, da idade, peso e estado físico geral do paciente particular, bem como de outra medicação que o indivíduo possa estar a tomar, como é bem conhecido dos experimentados na área. Além disso, é evidente que a referida quantidade diária eficaz pode ser diminuída ou aumentada, dependendo da resposta do sujeito tratado e/ou dependendo da avaliação do médico que prescreve os compostos da presente invenção. Em consequência, as gamas da quantidade diária eficaz aqui mencionadas acima são apenas directrizes e não se destinam a limitar o âmbito ou utilização da invenção seja em que extensão for.

Os presentes compostos de fórmula (I) podem ser utilizados isoladamente ou em combinação com outros agentes terapêuticos, como antivirais, antibióticos, imunomoduladores ou vacinas para o tratamento de infecções virais. Também podem ser utilizados isoladamente ou em combinação com outros agentes profilácticos para a prevenção de infecções virais. Os presentes compostos podem ser utilizados em vacinas e métodos para proteger indivíduos contra infecções virais durante um período de tempo prolongado. Os compostos podem ser empregues nessas vacinas isoladamente ou em conjunto com outros compostos

desta invenção ou juntamente com outros agentes antivirais de um modo consistente com a utilização convencional de inibidores da transcriptase reversa em vacinas. Assim, os presentes compostos podem ser combinados com adjuvantes farmacologicamente aceitáveis convencionalmente empregues em vacinas e administrados em quantidades profilacticamente eficazes para proteger indivíduos contra infecção pelo HIV durante um período de tempo prolongado.

A combinação de um composto antiretroviral e de um composto da presente invenção também pode ser utilizada como medicamento. Assim, a presente invenção também se refere a um produto que contém (a) um composto da presente invenção e (b) outro composto antiretroviral, na forma de uma preparação combinada para utilização simultânea, separada ou sequencial na prevenção ou tratamento de infecções retrovirais, em particular no tratamento de infecções por retrovírus resistentes a múltiplos fármacos. Assim, para combater, prevenir ou tratar infecções pelo HIV, ou a infecção e doença associadas a infecções pelo HIV, como Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) ou Complexo Relacionado com SIDA (ARC), os compostos desta invenção podem ser co-administrados em combinação, por exemplo, com inibidores da ligação, tais como, por exemplo, sulfato de dextrano, suramina, polianíons, CD4 solúvel, PRO-542, BMS-806; inibidores da fusão, tais como, por exemplo, T20, T1249, RPR 103611, YK-FH312, IC 9564, 5-hélice, D-péptido ADS-J1; inibidores da ligação de co-receptores, tais como, por exemplo, AMD 3100, AMD-3465, AMD7049, AMD3451 (Biciclamés), TAK 779, T-22, ALX40-4C; SHC-C (SCH351125), SHC-D, PRO-140, RPR103611; inibidores da RT, tais como, por exemplo, foscarnet e pró-fármacos; RTIs nucleosídicos, tais como, por exemplo, AZT, 3TC, DDC, DDI, D4T, Abacavir, FTC,

DAPD (Amdoxovir), dOTC (BCH-10652), fozivudina, DPC 817; RTIs nucleotídicos, tais como, por exemplo, PMEa, PMPA (tenofovir); NNRTIs, tais como, por exemplo, nevirapina, delavirdina, efavirenz, 8 e 9-CI TIBO (tivrapi-na), lovirida, TMC-125, dapivirina, MKC-442, UC 781, UC 782, Capravirina, QM96521, GW420867X, DPC 961, DPC963, DPC082, DPC083, TMC-125, calanolida A, SJ-3366, TSAO, TSAO 4"-desaminado, MV150, MV026048, PNU-142721; inibidores da RNase H, tais como, por exemplo, SP1093V, PD126338; inibidores da TAT, tais como, por exemplo, RO-5-3335, K12, K37; inibidores de integrases, tais como, por exemplo, L 708906, L 731988, S-1360; inibidores de proteases, tais como, por exemplo, amprenavir e o pró-fármaco GW908 (fosamprenavir), ritonavir, nelfinavir, saquinavir, indinavir, lopinavir, palinavir, BMS 186316, atazanavir, DPC 681, DPC 684, tipranavir, AG1776, mozenavir, DMP-323, GS3333, KNI-413, KNI-272, L754394, L756425, LG-71350, PD161374, PD173606, PD177298, PD178390, PD178392, PNU 140135, TMC-114, ácido maslínico, U-140690; inibidores da glicosilação, tais como, por exemplo, castanospermina, desoxinojirimicina; inibidores da entrada CGP64222.

Ao administrar os compostos da presente invenção com outros agentes antivirais que abordam selectivamente diferentes acontecimentos do ciclo de vida viral, o efeito terapêutico destes compostos pode ser potenciado. Terapias de combinação, como descritas acima, exercem um efeito sinérgico na inibição da replicação do HIV porque cada componente da combinação actua num sítio diferente da replicação do HIV. A utilização dessas combinações pode reduzir a dosagem de um dado agente antiretroviral convencional que seria necessária para obter um efeito terapêutico ou profiláctico desejado em comparação com a

situação em que esse agente é administrado como monoterapia. Estas combinações podem reduzir ou eliminar os efeitos secundários de uma terapia convencional com um único antiretroviral ao mesmo tempo que não interferem na actividade antiviral dos agentes. Estas combinações reduzem o potencial de resistência a terapias com um único agente minimizando também qualquer toxicidade associada. Estas combinações também podem aumentar a eficácia do agente convencional sem aumentar a toxicidade associada.

Os compostos da presente invenção também podem ser administrados em combinação com agentes imunomoduladores, por exemplo, levamisole, bropirimina, anticorpo anti-interferão alfa humano, interferão alfa, interleuquina 2, metionina-enkefalina, ditiocarbamato de dietilo, factor de necrose tumoral, naltrexona e afins; antibióticos, por exemplo, isetionato de pentamidina e afins; agentes colinérgicos, por exemplo, tacrina, rivastigmina, donepezilo, galantamina e afins; bloqueadores do canal de NMDA, por exemplo, memantina, para prevenir ou combater infecções e doenças ou sintomas de doenças associadas a infecção pelo HIV, como SIDA e ARC, por exemplo, demência. Um composto de fórmula (I) também pode ser combinado com outro composto de fórmula (I).

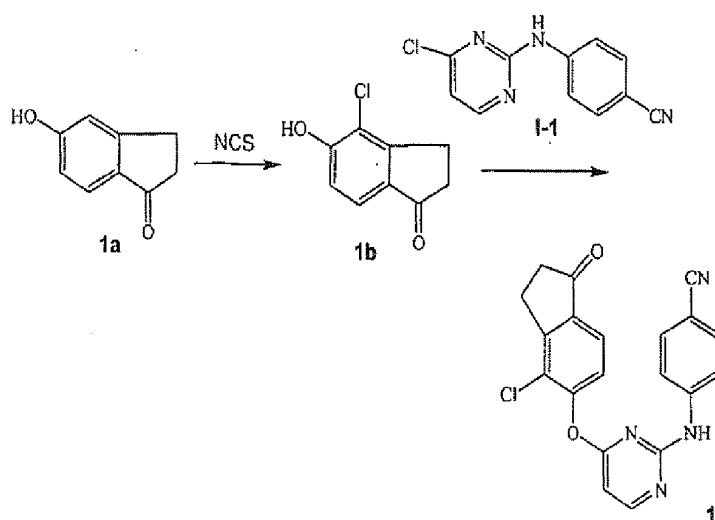
Apesar da presente invenção se centrar na utilização dos presentes compostos para prevenir ou tratar infecções pelo HIV, os presentes compostos também podem ser utilizados como agentes inibidores para outros vírus que dependam de transcriptases reversas semelhantes para acontecimentos obrigatórios no seu ciclo de vida.

Exemplos

Os exemplos seguintes destinam-se a ilustrar a presente invenção.

Daqui em diante, "DMF" é definido como *N,N*-dimetil-formamida, "DIPE" é definido como éter diisopropílico, "THF" é definido como tetra-hidrofurano, "DMSO" é definido como dimetilsulfóxido, "EtOAc" é definido como acetato de etilo, "pyr" é definido como piridina.

Esquema 1



Exemplo 1. Preparação do intermediário 1b

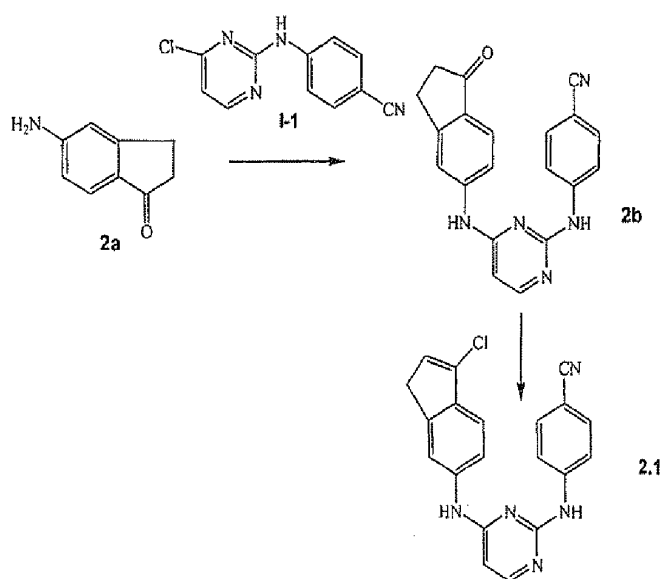
Adicionou-se, em porções, N-clorossuccinimida (NCS) (0,025 mol) a uma mistura de 5-hidroxi-1-indanona **1a** (0,022 mol) em acetonitrilo (60ml). A mistura foi agitada e refluxiu durante a noite. Adicionou-se H₂O e extraiu-se a mistura com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi separada, seca com MgSO₄, filtrada e evaporada. O resíduo (6g) foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (eluente: ciclohexano/EtOAc 60/40; 15-40μm). Recolheram-se duas fracções

que foram evaporadas, dando origem a 2,2g de F1 e 1,3g do material de partida. O produto F1 foi cristalizado a partir de éter diisopropílico. O precipitado foi removido por filtração e foi seco, dando origem a 0,9g do intermediário **1b** (22%) (Ponto de fusão: 212°C).

Exemplo 2

Adicionou-se hidreto de sódio (60% em óleo) (0,0054 mol) a uma mistura de **1b** (0,0049 mol) em 1,4-dioxano (10ml). Agitou-se a mistura durante 10 minutos. Adicionou-se 1-metilpirrolidinona (10ml). Agitou-se a mistura durante 10 minutos. Adicionou-se intermediário **I-1** (0,0049 mol). Agitou-se a mistura a 140°C durante a noite. Adicionou-se H₂O. Extraiu-se a mistura com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi lavada com K₂CO₃ 10%, foi seca (MgSO₄) e filtrada e o solvente foi evaporado. Rendimento: 1,6g de resíduo. Esta fracção foi cristalizada a partir de CH₃CN. O precipitado foi removido por filtração e foi seco. Rendimento: 0,46g de composto **1** (29%). Ponto de fusão: > 260°C. (MH⁺): (388).

Esquema 2



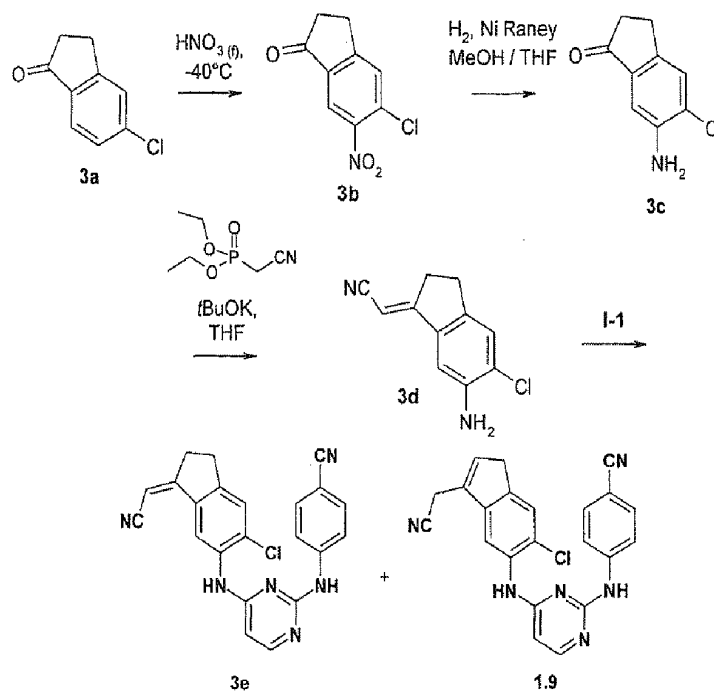
Exemplo 3

Uma mistura de 5-amino-1-indanona (0,0003 mol) e intermediário **I-1** (0,0003 mol) em HCl 3 N (2ml) foi agitada e refluíu durante 2 horas. O precipitado foi filtrado, lavado com H₂O e éter diisopropílico e foi seco. O rendimento deste procedimento foi 0,06g (52%). Esta fracção foi cristalizada a partir de CH₃CN/éter diisopropílico. O precipitado foi removido por filtração e foi seco, dando origem a 0,035 g de intermediário **2b** (30%). (Ponto de fusão: > 260°C)

Exemplo 4. Preparação do composto 2.1

Uma mistura de intermediário **2b** (0,0012 mol) em POCl₃ (1 ml) foi agitada e refluíu durante a noite. Evaporou-se o solvente até à secura. Recolheu-se o resíduo em K₂CO₃ 10%. Extraíu-se a mistura com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO₄), filtrada e evaporada. O resíduo (0,73g) foi purificado por cromatografia em coluna em Kromasil (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 5µm). Recolheram-se duas fracções e evaporou-se o solvente, dando origem a 0,08g de F1 (17%) e 0,14g de F2 (33%). O produto F1 foi cristalizado a partir de CH₃CN/éter diisopropílico. O precipitado foi removido por filtração e foi seco. O rendimento do composto **2.1** é 0,038 g. (Ponto de fusão > 270°C; (MH⁺): 370)

Exemplos 5 - 8: Síntese de outras 2,6-diaminopirimidinas substituídas com indeno



Exemplo 5. Preparação do intermediário 3b

Adicionou-se ácido nítrico fumante (0,362 mol) a -40°C a 5-cloro-1-indanona (intermediário **3a**, 26,7 mmol). Agitou-se a mistura durante duas horas a -40°C . Em seguida, foi derramada em gelo e extraída com diclorometano. A camada orgânica foi separada, lavada com solução salina, seca com MgSO_4 , filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (eluente: ciclohexano/ AcOEt 65/35; 15-40 μm). Recolheram-se as fracções puras e evaporou-se o solvente, dando origem a 4,15 g de intermediário **3b** (73%). (Ponto de Fusão: 129°C)

Exemplo 6. Preparação do intermediário 3c

Num aparato de hidrogenação Parr, adicionaram-se 0,5 g de Níquel Raney a uma solução de intermediário **3b** (8,60 mmol) numa mistura de THF e MeOH (6/1). O reactor foi limpo com azoto sob pressão e submetido a uma atmosfera de hidrogénio (3 bar). A mistura foi agitada durante uma hora à

temperatura ambiente, foi filtrada em celite e evaporada até à secura, dando origem a 1,50 g de intermediário 3c (96%). (Ponto de Fusão: 214°C)

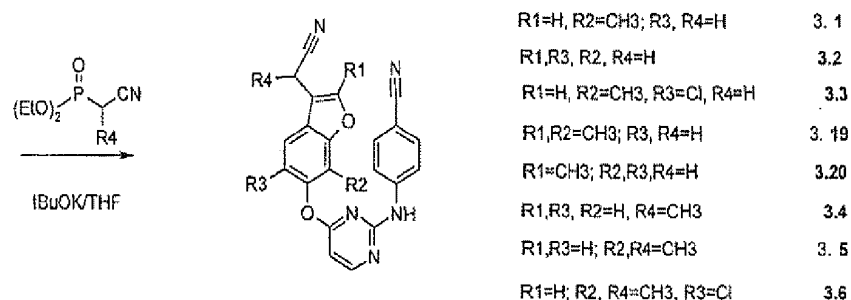
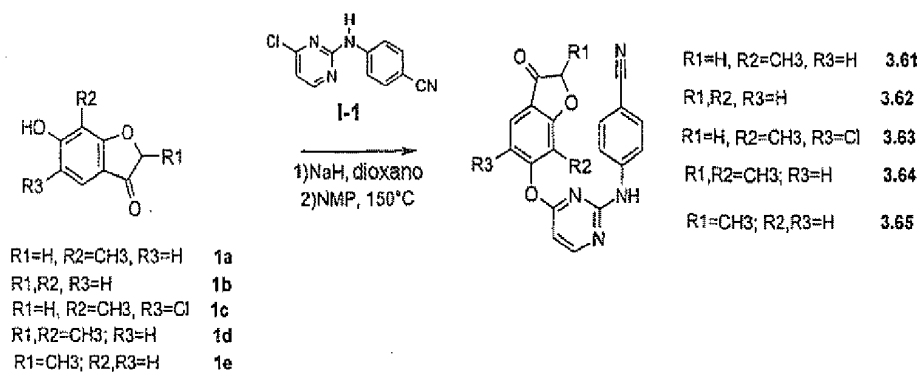
Exemplo 7. Preparação do intermediário 3d (E/Z=89/11)

Adicionou-se *tert*-butóxido de potássio (56,4 mmol), em porções a 0°C, a uma solução de cianometilfosfonato (56,4 mmol) em THF. Agitou-se a mistura durante 15 minutos a 15°C. Depois adicionou-se, gota-a-gota a 0°C, uma solução de intermediário 3c (14,1 mmol) em THF. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante a noite, foi derramada em água, acidificada com ácido clorídrico 3M e extraída com diclorometano. A camada orgânica foi separada, lavada com uma solução a 10% de carbonato de potássio, com solução salina, foi seca em sulfato de magnésio, filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (eluente: diclorometano; 35-70 μ m). Recolheram-se as fracções puras e evaporou-se o solvente, dando origem a 1,88 g de intermediário 3d (65%). (Ponto de Fusão: 196°C)

Exemplo 8. Preparação dos compostos 1.9 e 3e (Z 100%)

Os intermediários **3d** e **I-1** foram intimamente triturados em conjunto e fundidos com um queimador eléctrico. O resíduo foi recolhido com uma mistura 90/10 de diclorometano e metanol e com uma solução a 10% de carbonato de potássio. A camada orgânica foi separada, lavada com uma solução salina, seca em sulfato de magnésio, filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (eluente: diclorometano/AcOEt 85/15; 15-40 μ m). Recolheram-se duas fracções que foram evaporadas, dando origem a 0,126g de um isómero **3e** (13%) e 0,104g de composto **1.9** (11%). Cada fracção foi recristalizada em acetonitrilo, dando origem a um isómero **3e** (Ponto de Fusão: 248-249°C) e composto **1.9** (Ponto de fusão > 250°C).

Exemplos 9 - 11. Síntese de pirimidinas substituídas com 2-amino-4-benzofurano



Exemplo 9. Preparação do composto 3.61

Adicionou-se hidreto de sódio (60% em óleo) (0,0134 mol) a uma mistura de **1a** (0,0122 mol) em 1,4-dioxano (20 ml). Agitou-se a mistura durante 10 minutos. Adicionou-se 1-metilpirrolidinona (20 ml) e agitou-se o sistema durante 10 minutos. Adicionou-se à mistura reagente **I-1** (0,0122 mol) e agitou-se a mistura a 140°C durante a noite. Adicionou-se H₂O à mistura, após o que a mistura foi extraída com CH₂Cl₂/CH₃OH. A camada orgânica foi lavada com K₂CO₃ 10%, foi seca com MgSO₄, foi filtrada e finalmente evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 15-40µm). Recolheram-se duas fracções, que foram evaporadas. As duas fracções deram origem, respectivamente, a 0,271 g de F1 (6%) e 0,74g de F2 (produto secundário). Cristalizaram-se 0,1g de F1 a partir de éter diisopropílico/CH₃CN. O precipitado foi filtrado e seco. O rendimento global do procedimento de síntese é 0,034g do composto **3.61**. (Ponto de fusão: 253°C, (MH⁺): 359)

Exemplo 10. Preparação do composto 3.62

Adicionou-se hidreto de sódio (60% em óleo) (0,027 mol) a uma solução de **1b** (0,027 mol) em 1,4-dioxano (40 ml). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 15 minutos. Adicionou-se 1-metilpirrolidinona (30 ml) e agitou-se a mistura durante 10 minutos, após o que se adicionou reagente **I-1** (0,027 mol). A mistura foi agitada a 140°C durante a noite, foi derramada em H₂O e extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi separada, foi seca com MgSO₄, subsequentemente foi filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (9g) foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (eluente: ciclo-hexano/EtOAc 70/30; 20-45µm).

Recolheram-se as fracções e evaporou-se o solvente. O rendimento foi 0,6g (9%). Esta fracção, que continha composto **3.62**, foi cristalizada a partir de CH₃OH. O precipitado foi removido por filtração e foi seco, dando origem a 0,044g do composto 3.62. (Ponto de fusão: >260°C; (MH⁺): 345)

Os compostos de fórmulas **3.63** até **3.65** são preparados de acordo com os procedimentos dos Exemplos 9 e 10.

Exemplo 11. Preparação do composto 3.1

Adicionou-se hidreto de sódio (60% em óleo) (0,0008 mol), a 5°C, a uma mistura de cianometilfosfonato de dietilo (0,0008 mol) em THF (13ml) sob fluxo de N₂. Agitou-se a mistura. Adicionou-se Composto **3.61** (0,0005 mol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite, foi derramada em H₂O e extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO₄), filtrada e evaporada. O resíduo (0,23g) foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (eluente: CH₂Cl₂ 100; 15-40µm). As fracções que continham composto **3.1** foram recolhidas e evaporadas (rendimento: 0,1g). Esta fracção foi cristalizada a partir de éter diisopropílico/CH₃CN. O precipitado foi removido por filtração e foi seco, dando origem a 0,058g de composto **3.1** (26%). (Ponto de fusão: 226°C; (MH⁺): 382)

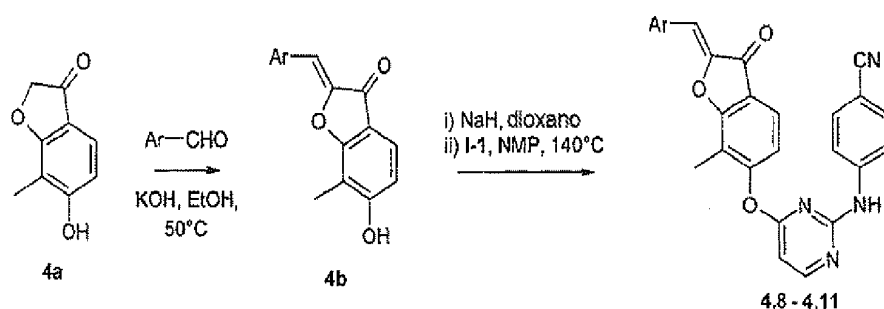
Exemplo 12. Preparação do composto 3.2

Adicionou-se tert-butóxido de potássio (0,0013 mol), a 5°C, a uma solução de cianometilfosfonato de dietilo (0,0013 mol) em THF (5ml) sob fluxo de N₂. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se uma mistura de composto **3.62** (0,0008 mol) em THF (5ml). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 1 hora.

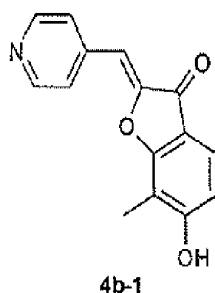
Adicionou-se H_2O e, subsequentemente, extraiu-se o sistema com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada e evaporada (rendimento: 0,3g (93%)). A fracção que continha composto **3.2** foi cristalizada a partir de $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. O precipitado foi removido por filtração e foi seco, dando origem a 0,045g de composto **3.2** (14%). (Ponto de fusão: 227°C ; (MH^+): 368)

Os compostos de fórmulas 3.3–3.6 e 3.19–3.20 são preparados de acordo com o esquema acima dos Exemplos 11 ou 12.

Síntese dos compostos 4.8 – 4.11



Exemplo 13. Preparação do intermediário 4b-1

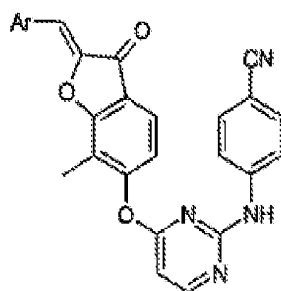


Misturou-se composto **4a** (12,2 mmol) com 4-piridinocarboxaldeído (13,4 mmol) em etanol. Adicionou-se hidróxido de potássio (97,6 mmol) e agitou-se a mistura reaccional durante duas horas a 50°C . Filtrou-se o

precipitado. O líquido-mãe foi evaporado até à secura. O precipitado e o resíduo da evaporação foram recolhidos em água e acidificados com ácido clorídrico 3M. O precipitado foi filtrado e seco, dando origem a 2,59g (84%) de intermediário 4b-1. (Ponto de fusão > 260°C)

Exemplo 14. Preparação dos compostos 4.8 - 4.11

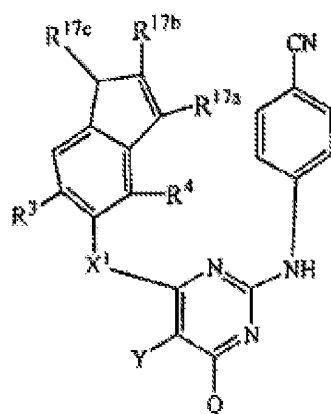
Os compostos **4.8**, **4.9**, **4.10** e **4.11** foram sintetizados de acordo com o procedimento descrito no exemplo 2 mas utilizando um intermediário 4b como material de partida.



Nº	Ar-	Dados Físicos
4.8	fenilo	
4.9		P. f. > 260°C
4.10		P. f. > 260°C
4.11		P. f. > 260°C

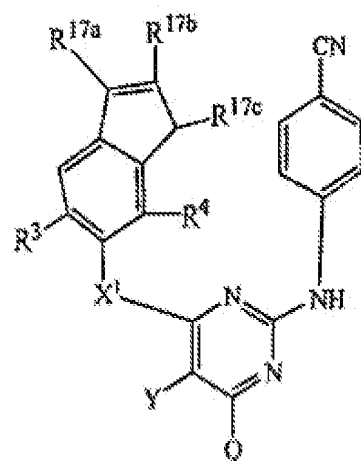
Os compostos listados nas tabelas seguintes podem ser preparados de acordo com os procedimentos dos exemplos acima ou respectivos equivalentes óbvios.

Tabela 1



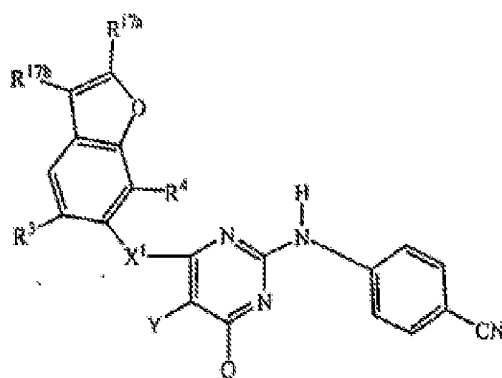
N°	X¹	R¹⁷ᵃ	R¹⁷ᵇ	R¹⁷ᶜ	R³	R⁴	Y	Q
1.1	NH	-Cl	H	H	H	H	H	H
1.2	NH	-Br	H	H	H	H	H	H
1.3	NH	-CN	H	H	H	H	H	H
1.4	NH	-CH=CH-CN	H	H	H	H	H	H
1.5	NH	-CN	H	H	Cl	H	H	H
1.6	NH	-CN	H	H	CH₃	CH₃	H	H
1.7	O	-CN	H	H	CH₃	CH₃	H	H
1.8	O	-CN	H	H	Cl	H	H	H
1.9	NH	-CH₂-CN	H	H	Cl	H	H	H
1.10	O	-CH₂-CN	H	H	Cl	H	H	H
1.11	NH	-CH₂-CN	H	H	CH₃	CH₃	H	H
1.12	O	-CH₂-CN	H	H	CH₃	CH₃	H	H

Tabela 2



N°	X¹	R¹⁷ᵃ	R¹⁷ᵇ	R¹⁷ᶜ	R³	R⁴	Y	Q
2.1	NH	-Cl	H	H	H	H	H	H
2.2	NH	-Br	H	H	H	H	H	H
2.3	NH	-CN	H	H	H	H	H	H
2.4	NH	-CH=CH-CN	H	H	H	H	H	H
2.5	NH	-CN	H	H	Cl	H	H	H
2.6	NH	-CN	H	H	CH₃	CH₃	H	H
2.7	O	-CN	H	H	CH₃	CH₃	H	H
2.8	O	-CN	H	H	Cl	H	H	H

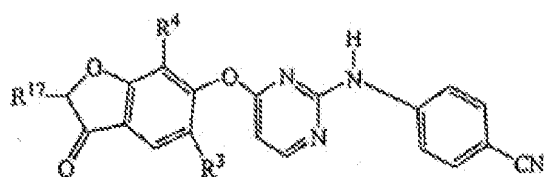
Tabela 3



N ¹	X ¹	R ^{17a}	R ⁴	R ³	Y	Q	R ^{17b}
3.1	O	H	CH ₃	H	H	H	-CH ₂ CN
3.2	O	H	H	H	H	H	-CH ₂ CN
3.3	O	H	CH ₃	Cl	H	H	-CH ₂ CN
3.4	O	H	H	H	H	H	-CH(CH ₃)-CN
3.5	O	H	CH ₃	H	H	H	-CH(CH ₃)-CN
3.6	O	H	CH ₃	Cl	H	H	-CH(CH ₃)-CN
3.7	O	H	H	H	H	H	-CN
3.8	O	H	CH ₃	H	H	H	-CN
3.9	O	H	CH ₃	Cl	H	H	-CN
3.10	NH	H	CH ₃	H	H	H	-CH ₂ CN
3.11	NH	H	H	H	H	H	-CH ₂ CN
3.12	NH	H	CH ₃	Cl	H	H	-CH ₂ CN
3.13	NH	H	H	H	H	H	-CH(CH ₃)-CN
3.14	NH	H	CH ₃	H	H	H	-CH(CH ₃)-CN
3.15	NH	H	CH ₃	Cl	H	H	-CH(CH ₃)-CN
3.16	NH	H	H	H	H	H	-CN
3.17	NH	H	CH ₃	H	H	H	-CN
3.18	NH	H	CH ₃	Cl	H	H	-CN
3.19	<u>O</u>	CH ₃	CH ₃	H	H	H	-CH ₂ CN
3.20	<u>O</u>	CH ₃	H	H	H	H	-CH ₂ CN
3.21	<u>N</u>	CH ₃	CH ₃	H	H	H	-CH ₂ CN
3.22	<u>N</u>	CH ₃	H	H	H	H	-CH ₂ CN
3.23	O	H	H	H	H	H	CH ₂ -(2) Pyr
3.24	O	H	CH ₃	H	H	H	CH ₂ -(2) Pyr
3.25	O	H	CH ₃	Cl	H	H	CH ₂ -(2) Pyr
3.26	O	H	H	H	H	H	CH ₂ -(3) Pyr
3.27	O	H	CH ₃	H	H	H	CH ₂ -(3) Pyr
3.28	O	H	CH ₃	Cl	H	H	CH ₂ -(3) Pyr
3.29	NH	H	H	H	H	H	CH ₂ -(2) Pyr
3.30	NH	H	CH ₃	H	H	H	CH ₂ -(2) Pyr
3.31	NH	H	CH ₃	Cl	H	H	CH ₂ -(2) Pyr
3.32	NH	H	H	H	H	H	CH ₂ -(3) Pyr
3.33	NH	H	CH ₃	H	H	H	CH ₂ -(3) Pyr
3.34	NH	H	CH ₃	Cl	H	H	CH ₂ -(3) Pyr
3.35	O	H	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₂ -CN
3.36	O	H	H	H	H	CH ₃	CH ₂ -CN
3.37	O	H	H	H	H	CH ₃	CH(CH ₃)-CN
3.38	O	H	CH ₃	H	H	CH ₃	CH(CH ₃)-CN

N°	X ¹	R ^{17a}	R ⁴	R ³	Y	Q	R ^{17b}
3.39	O	H	CH ₃	Cl	H	CH ₃	CH ₂ -CN
3.40	O	H	CH ₃	Cl	H	CH ₃	CH(CH ₃)-CN
3.41	NH	H	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₂ -CN
3.42	NH	H	H	H	H	CH ₃	CH ₂ -CN
3.43	NH	H	H	H	H	CH ₃	CH(CH ₃)-CN
3.44	NH	H	CH ₃	H	H	CH ₃	CH(CH ₃)-CN
3.45	NH	H	CH ₃	Cl	H	CH ₃	CH ₂ -CN
3.46	NH	H	CH ₃	Cl	H	CH ₃	CH(CH ₃)-CN
3.47	O	H	CH ₃	H	Br	H	CH ₂ -CN
3.48	O	H	H	H	Br	H	CH ₂ -CN
3.49	O	H	H	H	Br	H	CH(CH ₃)-CN
3.50	O	H	CH ₃	H	Br	H	CH(CH ₃)-CN
3.51	O	H	CH ₃	Cl	Br	H	CH ₂ -CN
3.52	O	H	CH ₃	Cl	Br	H	CH(CH ₃)-CN
3.53	NH	H	CH ₃	H	Br	H	CH ₂ -CN
3.54	NH	H	H	H	Br	H	CH ₂ -CN
3.55	NH	H	H	H	Br	H	CH(CH ₃)-CN
3.56	NH	H	CH ₃	H	Br	H	CH(CH ₃)-CN
3.57	NH	H	CH ₃	Cl	Br	H	CH ₂ -CN
3.58	NH	H	CH ₃	Cl	Br	H	CH(CH ₃)-CN
3.59	O	H	H	CH ₃	H	H	CH(CH ₃)CN
3.60	O	H	CH ₃	CH ₃	H	H	CH(CH ₃)CN

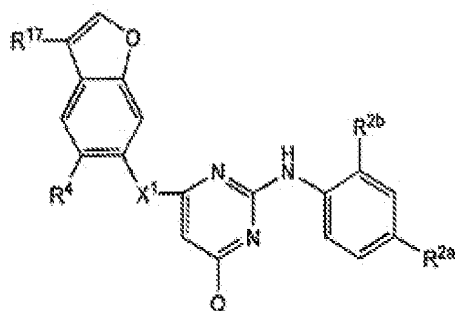
Tabela 4



No.	R ¹⁷	R ⁴	R ³
4.1	-H	-CH ₃	-H
4.2	-H	-H	-H
4.3	-H	-CH ₃	-Cl
4.4	-CH ₃	-CH ₃	-H
4.5	-CH ₃	-H	-H
4.6	H	-CH ₃	-CH ₃
4.7	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃

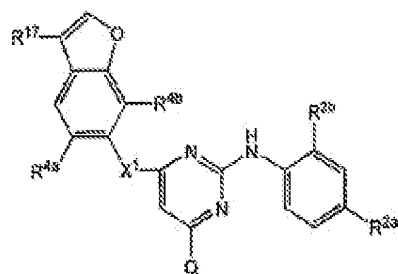
Nº.	R ¹⁷	R ⁴	R ³
4.8	=CH-C ₆ H ₅	-CH ₃	H
4.9	=CH-(2-piridinilo)	-CH ₃	H
4.10	=CH-(3-piridinilo)	-CH ₃	H
4.11	=CH-(4-piridinilo)	-CH ₃	H

Tabela 5



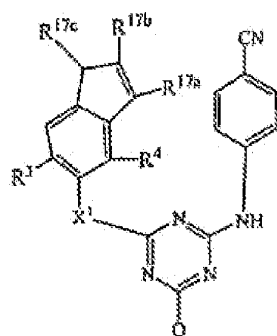
No.	X¹	Q	R⁴	R¹⁷	R²ᵃ	R²ᵇ
5.1	O	H	Cl	-CH ₂ -CN	-CH ₂ -CN	H
5.2	O	H	Cl	-CH ₂ -CN	-NO ₂	H
5.3	O	H	Cl	-CH ₂ -CN		H
5.4	O	H	Cl	-CH ₂ -CN	-CO-NH ₂	H
5.5	O	H	Cl	-CH ₂ -CN	F	H
5.6	O	H	Cl	-CH ₂ -CN	Cl	H
5.7	O	H	Cl	-CH ₂ -CN	Br	H
5.8	O	H	Cl	-CH ₂ -CN	CN	OH
5.9	O	H	Cl	-CH ₂ -CN	CN	Cl
5.10	O	H	Cl	-CH ₂ -CN	F	F
5.11	O	H	Cl	-CH ₂ -CN	-CH ₂ -CO-NH ₂	H
5.12	O	CN	Cl	-CH ₂ -CN	CN	H
5.13	NH	CN	Cl	-CH ₂ -CN	CN	H
5.14	O	H	Cl	-CH ₂ -CO-NH ₂	CN	H
5.15	NH	H	Cl	-CH ₂ -CO-NH ₂	CN	H

Tabela 6



No.	X¹	Q	R¹ᵃ	R¹ᵇ	R¹⁷	R²ᵃ	R²ᵇ
5.1	O	H	CH₃	CH₃	-CH₂-CN	-CH₂-CN	H
5.2	O	H	CH₃	CH₃	-CH₂-CN	-NO₂	H
5.3	O	H	CH₃	CH₃	-CH₂-CN		H
5.4	O	H	CH₃	CH₃	-CH₂-CN	-CO-NH₂	H
5.5	O	H	CH₃	CH₃	-CH₂-CN	F	H
5.6	O	H	CH₃	CH₃	-CH₂-CN	Cl	H
5.7	O	H	CH₃	CH₃	-CH₂-CN	Br	H
5.8	O	H	CH₃	CH₃	-CH₂-CN	CN	OH
5.9	O	H	CH₃	CH₃	-CH₂-CN	CN	Cl
5.10	O	H	CH₃	CH₃	-CH₂-CN	F	F
5.11	O	H	CH₃	CH₃	-CH₂-CN	-CH₂-CO-NH₂	H
5.12	NH	CN	CH₃	CH₃	-CH₂-CN	CN	H
5.13	O	CN	CH₃	CH₃	-CH₂-CN	CN	H
5.14	O	H	CH₃	CH₃	-CH₂-CONH₂	CN	H
5.15	NH	H	CH₃	CH₃	-CH₂-CONH₂	CN	H

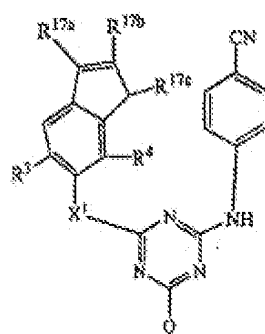
Tabela 7



N¹	X¹	R¹⁷ᵃ	R¹⁷ᵇ	R¹⁷ᶜ	R³	R⁴	Q
7.1	NH	-Cl	H	H	H	H	H
7.2	NH	-Br	H	H	H	H	H
7.3	NH	-CN	H	H	H	H	H
7.4	NH	-CH=CH-CN	H	H	H	H	H

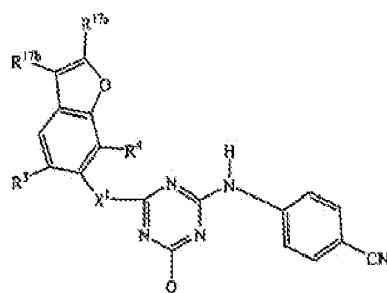
N'	X ¹	R ^{17a}	R ^{17b}	R ^{17c}	R ³	R ⁴	Q
7.5	NH	-CN	H	H	Cl	H	H
7.6	NH	-CN	H	H	CH ₃	CH ₃	H
7.7	O	-CN	H	H	CH ₃	CH ₃	H
7.8	O	-CN	H	H	Cl	H	H
7.9	NH	-CH ₂ -CN	H	H	Cl	H	H
7.10	O	-CH ₂ -CN	H	H	Cl	H	H
7.11	NH	-CH ₂ -CN	H	H	CH ₃	CH ₃	H
7.12	O	-CH ₂ -CN	H	H	CH ₃	CH ₃	H

Tabela 8



N'	X ¹	R ^{17a}	R ^{17b}	R ^{17c}	R ³	R ⁴	Q
8.1	NH	-Cl	H	H	H	H	H
8.2	NH	-Br	H	H	H	H	H
8.3	NH	-CN	H	H	H	H	H
8.4	NH	-CH=CH-CN	H	H	H	H	H
8.5	NH	-CN	H	H	Cl	H	H
8.6	NH	-CN	H	H	CH ₃	CH ₃	H
8.7	O	-CN	H	H	CH ₃	CH ₃	H
8.8	O	-CN	H	H	Cl	H	H

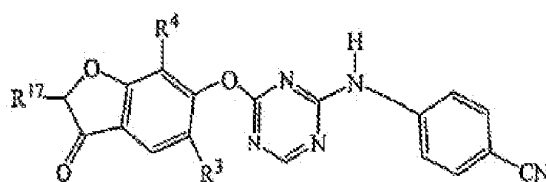
Tabela 9



N ¹	X ¹	R ^{17a}	R ⁴	R ³	Q	R ^{17b}
9.1	O	H	CH ₃	H	H	-CH ₂ CN
9.2	O	H	H	H	H	-CH ₂ CN
9.3	O	H	CH ₃	Cl	H	-CH ₂ CN
9.4	O	H	H	H	H	-CH(CH ₃)-CN
9.5	O	H	CH ₃	H	H	-CH(CH ₃)-CN
9.6	O	H	CH ₃	Cl	H	-CH(CH ₃)-CN
9.7	O	H	H	H	H	-CN
9.8	O	H	CH ₃	H	H	-CN
9.9	O	H	CH ₃	Cl	H	-CN
9.10	NH	H	CH ₃	H	H	-CH ₂ CN
9.11	NH	H	H	H	H	-CH ₂ CN
9.12	NH	H	CH ₃	Cl	H	-CH ₂ CN
9.13	NH	H	H	H	H	-CH(CH ₃)-CN
9.14	NH	H	CH ₃	H	H	-CH(CH ₃)-CN
9.15	NH	H	CH ₃	Cl	H	-CH(CH ₃)-CN
9.16	NH	H	H	H	H	-CN
9.17	NH	H	CH ₃	H	H	-CN
9.18	NH	H	CH ₃	Cl	H	-CN
9.19	<u>O</u>	CH ₃	CH ₃	H	H	-CH ₂ CN
9.20	<u>O</u>	CH ₃	H	H	H	-CH ₂ CN
9.21	<u>N</u>	CH ₃	CH ₃	H	H	-CH ₂ CN
9.22	<u>N</u>	CH ₃	H	H	H	-CH ₂ CN
9.23	O	H	H	H	H	CH ₂ -(2) Pyr
9.24	O	H	CH ₃	H	H	CH ₂ -(2) Pyr
9.25	O	H	CH ₃	Cl	H	CH ₂ -(2) Pyr
9.26	O	H	H	H	H	CH ₂ -(3) Pyr
9.27	O	H	CH ₃	H	H	CH ₂ -(3) Pyr
9.28	O	H	CH ₃	Cl	H	CH ₂ -(3) Pyr
9.29	NH	H	H	H	H	CH ₂ -(2) Pyr
9.30	NH	H	CH ₃	H	H	CH ₂ -(2) Pyr
9.31	NH	H	CH ₃	Cl	H	CH ₂ -(2) Pyr
9.32	NH	H	H	H	H	CH ₂ -(3) Pyr
9.33	NH	H	CH ₃	H	H	CH ₂ -(3) Pyr
9.34	NH	H	CH ₃	Cl	H	CH ₂ -(3) Pyr
9.35	O	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₂ -CN
9.36	O	H	H	H	CH ₃	CH ₂ -CN
9.37	O	H	H	H	CH ₃	CH(CH ₃)-CN
9.38	O	H	CH ₃	H	CH ₃	CH(CH ₃)-CN

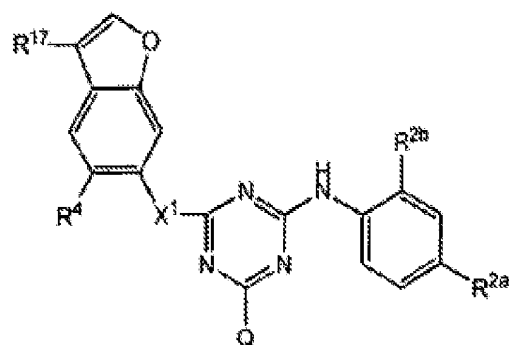
N'	X ¹	R ^{17a}	R ⁴	R ³	Q	R ^{17b}
9.39	O	H	CH ₃	Cl	CH ₃	CH ₂ -CN
9.40	O	H	CH ₃	Cl	CH ₃	CH(CH ₃)-CN
9.41	NH	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₂ -CN
9.42	NH	H	H	H	CH ₃	CH ₂ -CN
9.43	NH	H	H	H	CH ₃	CH(CH ₃)-CN
9.44	NH	H	CH ₃	H	CH ₃	CH(CH ₃)-CN
9.45	NH	H	CH ₃	Cl	CH ₃	CH ₂ -CN
9.46	NH	H	CH ₃	Cl	CH ₃	CH(CH ₃)-CN
9.47	O	H	H	CH ₃	H	CH(CH ₃)-CN
9.48	O	H	CH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃)-CN

Tabela 10



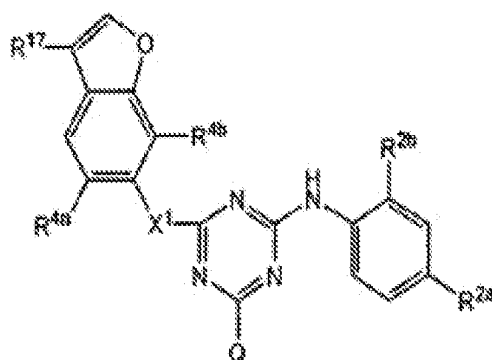
No.	R ¹⁷	R ⁴	R ³
10.1	-H	-CH ₃	-H
10.2	-H	-H	-H
10.3	-H	-CH ₃	-Cl
10.4	-CH ₃	-CH ₃	-H
10.5	-CH ₃	-H	-H
10.6	H	-CH ₃	-CH ₃
10.7	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
10.8	=CH-C ₆ H ₅	-CH ₃	H
10.9	=CH-(4-piridinilo)	-CH ₃	H
10.10	=CH-(2-piridinilo)	-CH ₃	H
10.11	=CH-(3-piridinilo)	-CH ₃	H

Tabela 11



No.	X¹	Q	R⁴	R¹⁷	R²ᵃ	R²ᵇ
11.1	O	H	Cl	-CH₂-CN	-CH₂-CN	H
11.2	O	H	Cl	-CH₂-CN	-NO₂	H
11.3	O	H	Cl	-CH₂-CN		H
11.4	O	H	Cl	-CH₂-CN	-CO-NH₂	H
11.5	O	H	Cl	-CH₂-CN	F	H
11.6	O	H	Cl	-CH₂-CN	Cl	H
11.7	O	H	Cl	-CH₂-CN	Br	H
11.8	O	H	Cl	-CH₂-CN	CN	OH
11.9	O	H	Cl	-CH₂-CN	CN	Cl
11.10	O	H	Cl	-CH₂-CN	F	F
11.11	O	H	Cl	-CH₂-CN	-CH₂-CO-NH₂	H
11.12	O	CN	Cl	-CH₂-CN	CN	H
11.13	NH	CN	Cl	-CH₂-CN	CN	H

Tabela 12



No.	X ¹	Q	R ^{4a}	R ^{4b}	R ¹⁷	R ^{2a}	R ^{2b}
13.1	O	H	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ -CN	-CH ₂ -CN	H
13.2	O	H	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ -CN	-NO ₂	H
13.3	O	H	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ -CN		H
13.4	O	H	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ -CN	-CO-NH ₂	H
13.5	O	H	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ -CN	F	H
13.6	O	H	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ -CN	Cl	H
13.7	O	H	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ -CN	Br	H
13.8	O	H	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ -CN	CN	OH
13.9	O	H	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ -CN	CN	Cl
13.10	O	H	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ -CN	F	F
13.11	O	H	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ -CN	-CH ₂ -CO-NH ₂	H
13.12	NH	CN	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ -CN	CN	H
13.13	O	CN	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ -CN	CN	H

Exemplos de formulações

Cápsulas

O ingrediente activo, neste caso um composto de fórmula (I), pode ser dissolvido num solvente orgânico, como etanol, metanol ou cloreto de metileno, preferivelmente uma mistura de etanol e cloreto de metileno. Polímeros, como copolímero de polivinilpirrolidona com acetato de vinilo (PVP-VA) ou hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), tipicamente 5 mPa.s, podem ser dissolvidos em solventes orgânicos como etanol, metanol, cloreto de metileno. Adequadamente, o polímero pode ser dissolvido em etanol. As soluções de polímero e composto podem ser misturadas e subsequentemente secas por pulverização. A razão composto/polímero pode ser seleccionada desde 1/1 até 1/6. Gammas intermédias podem ser 1/1,5 e 1/3. Uma razão adequada pode ser 1/6. Com o pó seco por pulverização, que constitui uma dispersão sólida, podem subsequentemente encher-se cápsulas para administração. A

carga de fármaco numa cápsula pode variar entre 50 e 100 mg, dependendo da dimensão da cápsula utilizada.

Pastilhas Revestidas com Filme

Preparação do Núcleo das Pastilhas

Uma mistura de 100 g de ingrediente activo, neste caso um composto de fórmula (I), 570 g de lactose e 200 g de amido pode ser bem misturada e seguidamente humidificada com uma solução de 5 g de dodecilsulfato de sódio e 10 g de polivinilpirrolidona em cerca de 200 ml de água. A mistura em pó húmida pode ser peneirada, seca e novamente peneirada. Em seguida, podem adicionar-se 100 g de celulose microcristalina e 15 g de óleo vegetal hidrogenado. O sistema pode ser bem misturado e comprimido em pastilhas, dando origem a 10 000 pastilhas, cada uma compreendendo 10 mg do ingrediente activo.

Revestimento

A uma solução de 10 g de metilcelulose em 75 ml de etanol desnaturado pode adicionar-se uma solução de 5 g de etilcelulose em 150 ml de diclorometano. Depois podem adicionar-se 75 ml de diclorometano e 2,5 ml de 1,2,3-propanotriol. Podem fundir-se 10 g de polietilenoglicol, que podem ser dissolvidos em 75 ml de diclorometano. A última solução pode ser adicionada à primeira e depois podem adicionar-se 2,5 g de octadecanoato de magnésio, 5 g de polivinilpirrolidona e 30 ml de suspensão de cor concentrada, e o sistema pode ser homogeneizado. Os núcleos das pastilhas podem ser revestidos com a mistura obtida deste modo num aparato de revestimento.

Análises antivirais

Examinaram-se os compostos da presente invenção quanto à actividade antiviral num ensaio celular. O ensaio demonstrou que estes compostos exibiram actividade anti-HIV potente contra uma estirpe laboratorial do HIV de tipo selvagem (estirpe LAI do HIV-1). O ensaio celular foi realizado de acordo com o procedimento seguinte.

Método Experimental do Ensaio Celular

Células MT4 infectadas com HIV ou pseudo-infectadas foram incubadas durante cinco dias na presença de várias concentrações do inibidor. No final do período de incubação, todas as células infectadas com o HIV tinham sido mortas pelo vírus em replicação nas culturas de controlo na ausência de qualquer inibidor. Mede-se a viabilidade celular medindo a concentração de MTT, um corante de tetrazólio amarelo solúvel em água que é convertido num formazano púrpura insolúvel em água apenas nas mitocôndrias de células vivas. Por solubilização com isopropanol dos cristais de formazano resultantes monitoriza-se a absorvância da solução a 540 nm. Os valores estão directamente correlacionados com o número de células vivas remanescentes na cultura depois de completada a incubação durante cinco dias. Monitorizou-se a actividade inibidora do composto nas células infectadas com o vírus, tendo sido expressa como EC_{50} e EC_{90} . Estes valores representam a quantidade do composto necessária para proteger 50% e 90%, respectivamente, das células do efeito citopatogénico do vírus. Mediu-se a toxicidade do composto nas células pseudo-infectadas, tendo sido expressa como CC_{50} , que representa a concentração do composto necessária para inibir o crescimento das células em 50%. O índice de selectividade (SI) (razão CC_{50}/EC_{50}) é uma indicação da

selectividade da actividade anti-HIV do inibidor. Sempre que os resultados forem apresentados, por exemplo, como valores pEC_{50} ou pCC_{50} , o resultado é expresso como o logaritmo negativo do resultado expresso em EC_{50} ou CC_{50} , respectivamente.

Espectro antiviral

Devido à emergência crescente de estirpes do HIV resistentes a fármacos, testaram-se os presentes compostos quanto à sua potência contra estirpes do HIV isoladas clinicamente albergando várias mutações. Estas mutações estão associadas a resistência a inibidores da transcriptase reversa e dão origem a vírus que exibem vários graus de resistência fenotípica cruzada aos fármacos presentemente disponíveis no mercado, tais como, por exemplo, AZT e delavirdina.

Tabela 13

Avaliou-se a actividade antiviral do composto da presente invenção na presença de HIV de tipo selvagem e de mutantes do HIV com mutações no gene da transcriptase reversa. Avalia-se a actividade dos compostos utilizando um ensaio celular, e a actividade residual é expressa em valores pEC_{50} . A Coluna A apresenta pEC_{50} contra a estirpe A (a Estirpe A tem a mutação 100I na transcriptase reversa do HIV), a Coluna B apresenta pEC_{50} contra a estirpe B (a Estirpe B tem as mutações 100I e 103N na transcriptase reversa do HIV), a Coluna C apresenta pEC_{50} contra a estirpe C (a Estirpe C tem a mutação 103N na transcriptase reversa do HIV), a Coluna D apresenta pEC_{50} contra a estirpe D (a Estirpe D tem a mutação 181C na transcriptase reversa do HIV), a Coluna E apresenta pEC_{50} contra a estirpe E (a Estirpe E tem a mutação 188L na transcriptase

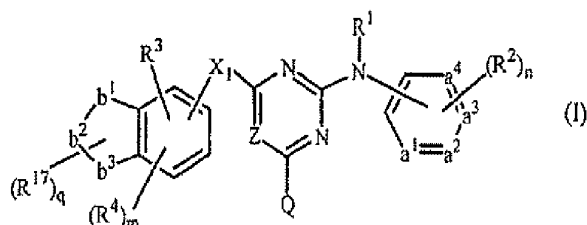
reversa do HIV), a Coluna F apresenta pEC_{50} contra a estirpe F (a Estirpe F tem a mutação 227C na transcriptase reversa do HIV) e a Coluna G apresenta pEC_{50} contra a estirpe G (a Estirpe G tem as mutações 106A e 227L na transcriptase reversa do HIV). A Coluna IIIB exibe o valor pEC_{50} contra a estirpe LAI do HIV de tipo selvagem. ND, não determinado.

Número do composto	IIIB	A	B	C	D	E	F	G
3.1	9.2	7.4	ND	8.5	8.2	7.4	7.6	8.3
3.61	7.5	5.5	ND	6.6	5.6	5.4	5.6	6.2

Lisboa, 27 de Julho de 2007

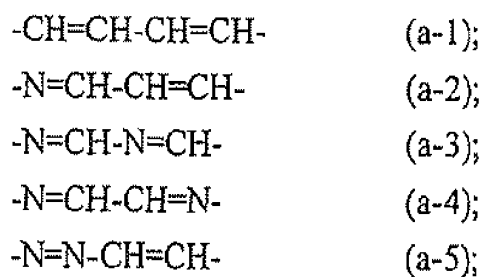
REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I):

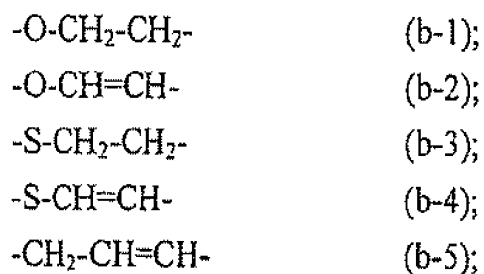


respectivo *N*-óxido, sal de adição farmacologicamente aceitável, amina quaternária ou forma estereoquimicamente isomérica, em que:

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



$-b^1-b^2-b^3-$ representa um radical bivalente de fórmula:



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

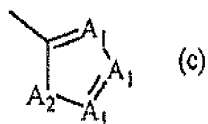
m é 0, 1, 2, 3;

q é 0, 1 ou 2;

p é 1 ou 2;

R^1 é hidrogénio; arilo; formilo; C_{1-6} alquilcarbonilo; C_{1-6} alquilo; C_{1-6} alquiloxycarbonilo; C_{1-6} alquilo substituído com formilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, C_{1-6} alquiloxycarbonilo, C_{1-6} alquilcarbonilo; C_{1-6} alquiloxi C_{1-6} alquilcarbonilo substituído com C_{1-6} alquiloxycarbonilo;

cada R^2 , independentemente, é hidroxil, halo, C_{1-6} alquilo opcionalmente substituído com ciano ou com $-C(=O)R^6$, C_{3-7} cicloalquilo, C_{2-6} alcenilo opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogéneo ou ciano, C_{2-6} alcinilo opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogéneo ou ciano, C_{1-6} alquiloxycarbonilo, carboxilo, ciano, nitro, $NR^{13}R^{14}$, poli-halometilo, poli-halometiltio, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$ ou um radical de fórmula:



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

A_2 é NH, O, S ou NR^6 ;

X_1 é $-NR^5-$, $-NH-NH-$, $-N=N-$, $-O-$, $-C(=O)-$, C_{1-4} alcanodiil, $-CHOH-$, $-S-$, $-S(=O)_p-$, $-NR^{13}-C(=O)-$, $-C(=O)-NR^{13}-$, $-X_2-$ C_{1-4} alcanodiil- ou $-C_{1-4}$ alcanodiil- X_2- ;

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

R^3 é hidrogénio, halo, C_{1-6} alquilo, $NR^{13}R^{14}$, $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$, $-C(=O)-R^{15}$, $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$, $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$ alquilo, R^7 ou $-X_3-R^7$; ou C_{1-6} alquilo substituído com um ou mais substituintes, cada um seleccionado independentemente

de entre halo, hidroxí, ciano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$ ou R^7 ; adicionalmente à referida lista de substituintes, dois átomos de hidrogénio geminados do referido $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$ também podem ser substituídos por um $\text{C}_{2-5}\text{alcanodiilo}$, desse modo formando um anel espiro; $\text{C}_{1-6}\text{alquiloxiC}_{1-6}\text{alquilo}$ opcionalmente substituído com um ou mais substituintes, cada um seleccionado independentemente de entre hidroxí, ciano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$ ou R^7 ; $\text{C}_{2-6}\text{alcenilo}$ substituído com um ou mais substituintes, cada um seleccionado independentemente de entre halo, hidroxí, ciano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$ ou R^7 ; $\text{C}_{2-6}\text{alcinilo}$ substituído com um ou mais substituintes, cada um seleccionado independentemente de entre halo, hidroxí, ciano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$ ou R^7 ;

X_3 é $-\text{NR}^5-$, $-\text{NH}-\text{NH}-$, $-\text{N}=\text{N}-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})_{\text{p}}-$, $-\text{X}_2-\text{C}_{1-4}\text{alcanodiil}-$, $-\text{C}_{1-4}\text{-alcanodiil}-\text{X}_{2\text{a}}-$, $-\text{C}_{1-4}\text{alcanodiil}-\text{X}_{2\text{b}}-\text{C}_{1-4}\text{alcanodiilo}$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^8)-\text{C}_{1-4}\text{alcanodiil}-$;
em que $\text{X}_{2\text{a}}$ é $-\text{NH}-\text{NH}-$, $-\text{N}=\text{N}-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})_{\text{p}}-$, e em que $\text{X}_{2\text{b}}$ é $-\text{NH}-\text{NH}-$, $-\text{N}=\text{N}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})_{\text{p}}-$;

R^4 é halo, hidroxí, $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$, $\text{C}_{2-6}\text{alcenilo}$, $\text{C}_{2-6}\text{alcinilo}$, $\text{C}_{3-7}\text{cicloalquilo}$, $\text{C}_{1-6}\text{alquiloxi}$, ciano, nitro, poli-halo $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$, poli-halo $\text{C}_{1-6}\text{alquiloxi}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{C}_{1-6}\text{alquiloxicarbonilo}$, $\text{C}_{1-6}\text{alquilcarbonilo}$, formilo, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ou R^7 ;

R^5 é hidrogénio; arilo; formilo; $\text{C}_{1-6}\text{alquilcarbonilo}$; $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$; $\text{C}_{1-6}\text{alquiloxicarbonilo}$; $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$ substituído com formilo, $\text{C}_{1-6}\text{alquilcarbonilo}$, $\text{C}_{1-6}\text{alquiloxicarbonilo}$ ou $\text{C}_{1-6}\text{alquilcarboniloxi}$;

C₁₋₆alquiloxiC₁₋₆alquilcarbonilo substituído com C₁₋₆alquiloxycarbonilo;

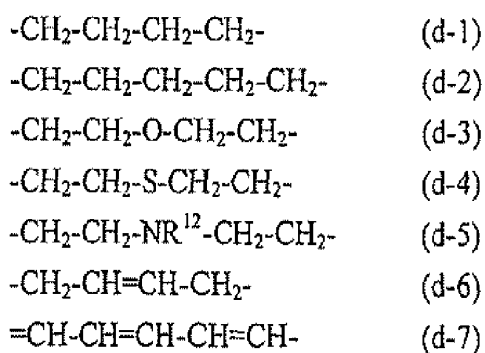
R⁶ é C₁₋₄alquilo, NR¹³R¹⁴ ou poli-haloC₁₋₄alquilo;

R⁷ é um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático ou um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático, em que cada um dos referidos sistemas em anel carbocíclico ou heterocíclico pode estar opcionalmente substituído com um, dois, três, quatro ou cinco substituintes, cada um independentemente seleccionado de entre halo, hidroxí, mercapto, C₁₋₆alquilo, hidroxíC₁₋₆alquilo, aminoC₁₋₆alquilo, mono ou di(C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, formilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, C₃₋₇cicloalquilo, C₁₋₆alquiloxi, C₁₋₆alquiloxycarbonilo, C₁₋₆alquiltio, ciano, nitro, poli-haloC₁₋₆alquilo, poli-haloC₁₋₆alquiloxi, aminocarbonilo, -CH(=N-O-R⁸), R^{7a}, -X₃-R^{7a} ou R^{7a}-C₁₋₄alquilo;

R^{7a} é um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático ou um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático, em que cada um dos referidos sistemas em anel carbocíclico ou heterocíclico pode estar opcionalmente substituído com um, dois, três, quatro ou cinco substituintes, cada um independentemente seleccionado de entre halo, hidroxí, mercapto, C₁₋₆alquilo, hidroxíC₁₋₆alquilo, aminoC₁₋₆alquilo, mono ou di(C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, formilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, C₃₋₇cicloalquilo, C₁₋₆alquiloxi, C₁₋₆alquiloxycarbonilo, C₁₋₆alquiltio, ciano, nitro, poli-haloC₁₋₆alquilo, poli-haloC₁₋₆alquiloxi, -C(=O)-NR¹³R¹⁴, -CH(=N-O-R⁸);

R⁸ é hidrogénio, C₁₋₄alquilo, arilo ou arilC₁₋₄alquilo;

R^9 e R^{10} , cada um independentemente, são hidrogénio; hidroxi; C_{1-6} alquilo; C_{1-6} alquiloxi; C_{1-6} alquilcarbonilo; C_{1-6} alquiloxycarbonilo; $NR^{13}R^{14}$; $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$; $-CH(=NR^{11})$ ou R^7 , em que cada um dos grupos C_{1-6} alquilo acima mencionados pode estar substituído, opcionalmente e cada um individualmente, com um ou dois substituintes, cada um seleccionado independentemente de entre hidroxi, C_{1-6} alquiloxi, hidroxi C_{1-6} alquiloxi, carboxilo, C_{1-6} alquiloxycarbonilo, ciano, imino, $NR^{13}R^{14}$, poli-halometilo, poli-halometiloxi, poli-halometiltio, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$, R^7 , ou R^9 e R^{10} podem ser tomados em conjunto para formar um radical bivalente ou trivalente de fórmula:



R^{11} é ciano; C_{1-4} alquilcarbonilo; C_{1-4} alquiloxycarbonilo; $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$; ou C_{1-4} alquilo opcionalmente substituído com C_{1-4} alquiloxi, ciano, $NR^{13}R^{14}$ ou $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$;

R^{12} é hidrogénio ou C_{1-4} alquilo;

R^{13} e R^{14} , cada um independentemente, são hidrogénio, Het, C_{1-6} alquilo opcionalmente substituído com ciano ou aminocarbonilo, C_{2-6} alcenilo opcionalmente substituído com ciano ou aminocarbonilo, C_{2-6} alcinilo opcionalmente substituído com ciano ou aminocarbonilo;

R^{15} é C_{1-6} alquilo opcionalmente substituído com ciano ou $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$;

R^{16} é R^7 ou C_{1-6} alquilo opcionalmente substituído com ciano ou $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$;

cada um dos R^{17} , se estiverem presentes, é independentemente ciano, halo, hidroxí, $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$, C_{1-6} alquilo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados independentemente de entre ciano, $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ou halo; C_{2-6} alcenilo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados independentemente de entre ciano, $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ou halo; C_{2-6} alcinilo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados independentemente de entre ciano, $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ou halo; e, quando possível, R^{17} também pode estar ligado à fracção $-b^1-b^2-b^3-$ por uma ligação dupla, em que R^{17} é, então, $=O$, $=S$, $=NH$, $N-R^{15}$, $=N-R^7$, $=N-O-R^{15}$, $=N-O-R^7$, $=CH_2$, $=CH-C(=O)-NR^{13}R^{14}$, $=CH-R^7$ ou $=CH-R^{15}$; em que $=CH_2$ pode estar opcionalmente substituído com ciano, hidroxí, halo, nitro;

Q representa hidrogénio, C_{1-6} alquilo, halo, poli-halo C_{1-6} alquilo, $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ou $-NR^9R^{10}$;

Z é C-Y ou N, em que:

Y representa hidrogénio, hidroxí, halo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alquiloxi, C_{1-6} alquiloxycarbonilo, carbonilo, ciano, nitro, $NR^{13}R^{14}$, poli-halometilo, poli-halometiloxi, poli-halometiltio, $-S(=O)_pR^8$, $-NH-S(=O)R^8$, $-NH-SO_2-R^8$, $-NH-SO_2-(C_{1-4}alcanodiil)-CO-N(R^8)_2$, $-C(=O)R^8$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^8$, $-C(=O)-NH-R^8$, $-C(=NH)R^8$, arilo ou C_{2-6} alcenilo opcionalmente substituído com um ou mais átomos halo; C_{2-6} alcinilo opcionalmente substituído com um ou mais átomos halo; C_{1-6} alquilo substituído com ciano ou com $-C(=O)R^8$;

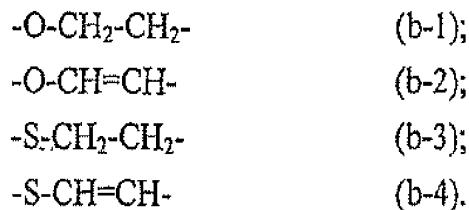
arilo é fenilo ou fenilo substituído com um, dois, três, quatro ou cinco substituintes, cada um seleccionado independentemente de entre halo, hidroxí, mercapto, C₁₋₆alquilo, hidroxíC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquil-NR¹³R¹⁴, C₁₋₆alquilcarbonilo, C₃₋₇cicloalquilo, C₁₋₆alquil-oxi, C₁₋₆alquiloxicarbonilo, C₁₋₆alquiltio, ciano, nitro, poli-haloC₁₋₆alquilo, poli-haloC₁₋₆alquiloxi, -C(=O)-NR¹³R¹⁴, R⁷ ou -X₃-R⁷;

Het é um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático, em que cada um dos referidos sistemas em anel carbocíclico ou heterocíclico pode estar opcionalmente substituído com um, dois, três, quatro ou cinco substituintes, cada um independentemente seleccionado de entre halo, hidroxí, mercapto, C₁₋₆alquilo, hidroxíC₁₋₆alquilo, aminoC₁₋₆alquilo, mono ou di(C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, formilo, C₁₋₆alquil-carbonilo, C₃₋₇cicloalquilo, C₁₋₆alquiloxi, C₁₋₆alquil-oxicarbonilo, C₁₋₆alquiltio, ciano, nitro, poli-haloC₁₋₆alquilo, poli-haloC₁₋₆alquiloxi, -C(=O)-NR¹³R¹⁴, -CH(=N-O-R⁸).

2. Composto de acordo com a Reivindicação 1, em que Z é N.

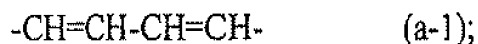
3. Composto de acordo com a Reivindicação 1, em que Z é C-Y.

4. Composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 até 3, em que -b¹-b²-b³- representa um radical bivalente de fórmula:



5. Composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 até 4, aos quais se aplicam uma ou mais das seguintes limitações (a)-(v):

(a) $-\text{a}^1=\text{a}^2-\text{a}^3=\text{a}^4-$ representa um radical bivalente de fórmula:

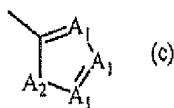


(b) n é 0, 1, 2, 3;

(c) m é 0, 1 ou 2;

(d) R^1 é hidrogénio; formilo; C_{1-6} alquilcarbonilo; C_{1-6} alquilo; C_{1-6} alquiloxicarbonilo; C_{1-6} alquilcarbonilo, C_{1-6} alquiloxicarbonilo;

(e) cada R^2 , independentemente, é hidroxil, halo, C_{1-6} alquilo opcionalmente substituído com ciano ou com $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$, C_{3-7} cicloalquilo, C_{2-6} alcenilo opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogénio ou ciano, C_{2-6} alcinilo opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogénio ou ciano, C_{1-6} alcoxicarbonilo, carboxilo, ciano, nitro, amino, mono(C_{1-6} alquil)amino, di(C_{1-6} alquil)amino, poli-halometilo, poli-halometiltio, $-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^6$, $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHNH}_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{R}^6$ ou um radical de fórmula:



- em que cada A_1 , independentemente, é N, CH ou CR^6 , e A_2 é NH, O, S ou NR^6 ;
- (f) X_1 é $-NR^5-$, $-NH-NH-$, $-N=N-$, $-O-$, $-C(=O)-$, C_{1-4} alcanodiilo, $-CHOH-$, $-S-$, $-S(=O)_p-$, $-NR^{13}-C(=O)-$, $-C(=O)-NR^{13}-$, $-X_2-C_{1-4}$ alcanodiil- ou $-C_{1-4}$ alcanodiil- X_2- ;
- (g) X_2 é $-NR^5-$, $-O-$;
- (h) R^3 é hidrogénio, halo, C_{1-6} alquilo, $NR^{13}R^{14}$, $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$, $-C(=O)-R^{15}$, $-X_3-R^7$; C_{1-6} alquilo substituído com um ou mais substituintes, cada um seleccionado independentemente de entre ciano, R^7 ou $-C(=O)-NR^9R^{10}$; C_{2-6} alcenilo substituído com um ou mais substituintes, cada um seleccionado independentemente de entre halo, ciano ou $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ou R^7 ; ou C_{2-6} alcinilo substituído com um ou mais substituintes, cada um seleccionado independentemente de entre halo, ciano, $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ou R^7 ;
- (i) X_3 é $-NR^5-$, $-NH-NH-$, $-N=N-$, $-O-$ ou $-S-$;
- (j) R^4 é halo, hidroxí, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alcenilo, C_{2-6} alcinilo, C_{1-6} alquiloxi, ciano, nitro, poli-halo C_{1-6} alquilo, poli-halo C_{1-6} alquiloxi, $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$, C_{1-6} alquiloxicarbonilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, formilo, $-NR^{13}R^{14}$ ou R^7 ;
- (k) R^5 é hidrogénio; formilo; C_{1-6} alquilcarbonilo; C_{1-6} alquilo ou C_{1-6} alquiloxicarbonilo;
- (l) R^6 é C_{1-4} alquilo, $NR^{13}R^{14}$ ou poli-halo C_{1-4} alquilo;
- (m) R^7 é um carbociclo monocíclico ou bicíclico parcialmente saturado ou aromático ou um heterociclo monocíclico ou bicíclico parcialmente saturado ou aromático, em que cada um dos referidos sistemas em anel carbocíclico ou heterocíclico pode estar opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes, cada um independentemente

selecionado de entre halo, hidroxí, mercapto, C_{1-6} alquilo, hidroxí C_{1-6} alquilo, amino C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, C_{1-6} alquiloxi, C_{1-6} alquiloxycarbonilo, C_{1-6} alquiltio, ciano, nitro, poli-halo C_{1-6} alquilo, poli-halo C_{1-6} alquil-oxi ou aminocarbonilo;

- (n) R^8 é hidrogénio, C_{1-4} alquilo ou aril C_{1-4} alquilo;
- (o) R^9 e R^{10} , cada um independentemente, são hidrogénio; C_{1-6} alquilo; C_{1-6} alquiloxi; C_{1-6} alquilcarbonilo, ou C_{1-6} alquiloxycarbonilo;
- (p) R^{13} e R^{14} , cada um independentemente, são hidrogénio ou C_{1-6} alquilo;
- (q) R^{15} é C_{1-6} alquilo opcionalmente substituído com ciano ou $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$;
- (r) R^{17} é ciano, halo, hidroxí, $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$, C_{1-6} alquilo opcionalmente substituído com ciano, $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ou halo; C_{2-6} alcenilo opcionalmente substituído com ciano ou $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$; C_{2-6} alcinilo opcionalmente substituído com ciano ou $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$; e, quando possível, R^{17} também pode estar ligado à fracção $-b^1-b^2-b^3-$ por uma ligação dupla, em que R^{17} é, então, $=O$, $=S$, $=NH$, $=N-R^{15}$, $=N-R^7$, $=N-O-R^{15}$, $=N-O-R^7$, $=CH_2$, $=CH-C(=O)-NR^{13}R^{14}$, $=CH-R^7$ ou $=CH-R^{15}$; em que $=CH_2$ pode estar opcionalmente substituído com ciano, hidroxí, halo, nitro;
- (s) Q representa hidrogénio, C_{1-6} alquilo ou $-NR^9R^{10}$;
- (t) Y representa hidrogénio, hidroxí, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquiloxi, ciano, nitro, $NR^{13}R^{14}$, poli-halometiloxi, $-NH-SO_2-R^8$, $-NH-SO_2-(C_{1-4}alcanodiil)-CO-N(R^8)_2$; ou Y é C_{1-6} alquilo substituído com ciano ou com $-C(=O)R^8$;
- (u) arilo é fenilo ou fenilo substituído com um, dois ou três substituintes, cada um selecionado

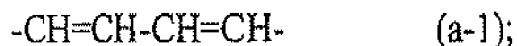
independentemente de entre halo, hidroxí, mercapto, C₁₋₆alquilo, hidroxíC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilNR¹³R¹⁴, C₁₋₆alquilcarbonilo, C₁₋₆alquiloxi, C₁₋₆alquiloxicarbonilo, C₁₋₆alquiltio, ciano, nitro, poli-haloC₁₋₆alquilo, poli-haloC₁₋₆alquiloxi, -C(=O)-NR¹³R¹⁴, R⁷ ou -X₃-R⁷;

- (v) Het é um heterociclo monocíclico ou bicíclico parcialmente saturado ou aromático, em que cada um dos referidos sistemas em anel carbocíclico ou heterocíclico pode estar opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes, cada um independentemente seleccionado de entre halo, hidroxí, mercapto, C₁₋₆alquilo, hidroxíC₁₋₆alquilo, aminoC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, C₁₋₆alquiloxi, C₁₋₆alquiloxicarbonilo, C₁₋₆alquiltio, ciano, nitro, poli-haloC₁₋₆alquilo, poli-haloC₁₋₆alquiloxi.

6. Composto de acordo com a Reivindicação 5 ao qual se aplicam todas as limitações (a)-(v).

7. Composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 até 4 ao qual se aplicam uma ou mais das seguintes limitações (a') - (v'):

(a') -a¹=a²-a³=a⁴- representa um radical bivalente de fórmula:

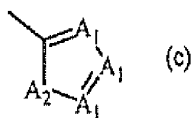


(b') n é 1 ou 2;

(c') m é 1 ou 2;

(d') R¹ é hidrogénio; C₁₋₆alquilo;

(e') cada R^2 , independentemente, é hidroxí, halo, C_{1-6} alquilo opcionalmente substituído com ciano ou com $-C(=O)R^6$, C_{2-6} alcenilo opcionalmente substituído com ciano, C_{2-6} alcinilo opcionalmente substituído com ciano, C_{1-6} alquiloxycarbonilo, carboxilo, ciano, nitro, amino, mono(C_{1-6} alquil)amino, di(C_{1-6} alquil)amino, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$ ou um radical de fórmula:



em que cada A_1 , independentemente, é N, CH ou CR^6 ; e não mais do que dois A_1 são N;

A_2 é NH, O, S ou NR^6 ;

(f') X_1 é $-NR^5-$, $-NH-NH-$, $-N=N-$, $-O-$, $-C(=O)-$, C_{1-4} alcanodiilo, $-CHOH-$, $-NR^{13}-C(=O)-$, $-C(=O)-NR^{13}-$, $-X_2-C_{1-4}$ alcanodiil- ou $-C_{1-4}$ alcanodiil- X_2- ;

(g') X_2 é $-NR^5-$, $-O-$;

(h') R^3 é hidrogénio, halo, C_{1-6} alquilo, $NR^{13}R^{14}$, $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$, $-C(=O)-R^{15}$, $-X_3-R^7$; C_{1-6} alquilo substituído com um ou dois substituintes, cada um seleccionado independentemente de entre ciano, R^7 ou $-C(=O)-NR^9R^{10}$; C_{2-6} alcenilo substituído com um ou mais substituintes, cada um seleccionado independentemente de entre halo, ciano ou $-C(=O)-NR^9R^{10}$; ou C_{2-6} alcinilo substituído com um ou mais substituintes, cada um seleccionado independentemente de entre halo, ciano, $-C(=O)-NR^9R^{10}$;

(i') X_3 é $-NR^5-$ ou $-O-$;

- (j') R^4 é halo, hidroxí, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alcenilo, C_{2-6} alcinilo, C_{1-6} alquiloxi, ciano, nitro, $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$, C_{1-6} alquiloxicarbonilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, formilo, $-NR^{13}R^{14}$;
- (k') R^5 é hidrogénio; C_{1-6} alquilo;
- (l') R^6 é C_{1-4} alquilo;
- (m') R^7 é qualquer um dos carbociclos monocíclicos ou bicíclicos parcialmente saturados ou aromáticos ou heterociclos monocíclicos ou bicíclicos parcialmente saturados ou aromáticos especificamente mencionados nesta especificação, em que cada um dos referidos sistemas em anel carbocíclico ou heterocíclico pode estar opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes, cada um independentemente seleccionado de entre halo, hidroxí, mercapto, C_{1-6} alquilo, hidroxí C_{1-6} alquilo, amino C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, C_{1-6} alquiloxi, C_{1-6} alquiloxicarbonilo, C_{1-6} alquiltio, ciano, nitro, poli-halo C_{1-6} alquilo, poli-halo C_{1-6} alquiloxi ou aminocarbonilo;
- (n') R^8 é hidrogénio ou C_{1-4} alquilo;
- (o') R^9 e R^{10} , cada um independentemente, são hidrogénio ou C_{1-6} alquilo;
- (p') R^{13} e R^{14} , cada um independentemente, são hidrogénio ou C_{1-6} alquilo;
- (q') R^{15} é C_{1-6} alquilo opcionalmente substituído com ciano ou $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$;
- (r') R^{17} é ciano, halo, hidroxí, $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$, C_{1-6} alquilo opcionalmente substituído com ciano, $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$; C_{2-6} alcenilo opcionalmente substituído com ciano ou $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$; C_{2-6} alcinilo opcionalmente substituído com ciano ou $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$; e, quando possível, R^{17} também pode estar ligado à fracção $-b^1-b^2-b^3-$ por uma

ligação dupla, em que R^{17} é, então, $=O$, $=NH$, $=N-R^{15}$, $=N-R^7$, $=N-O-R^{15}$, $=N-O-R^7$, $=CH_2$, $=CH-C(=O)-NR^{13}R^{14}$, $=CH-R^7$ ou $=CH-R^{15}$; em que $=CH_2$ pode estar opcionalmente substituído com ciano;

(s') Q representa hidrogénio ou C_{1-6} alquilo ou $-NR^9R^{10}$;

(t') Y representa hidrogénio, hidroxí, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquiloxi, ciano, nitro, $NR^{13}R^{14}$, poli-halometiloxi, $-NH-SO_2-R^8$, $-NH-SO_2-(C_{1-4}alcanodiil)-CO-N(R^8)_2$;

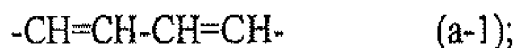
(u') arilo é fenilo ou fenilo substituído com um, dois ou três substituintes, cada um seleccionado independentemente de entre halo, hidroxí, C_{1-6} alquilo, hidroxí C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, C_{1-6} alquiloxi, C_{1-6} alquiloxicarbonilo, C_{1-6} alquiltio, ciano, nitro, $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$;

(v') Het é um heterociclo monocíclico ou bicíclico parcialmente saturado ou aromático especificamente mencionado nesta especificação, em que cada um dos referidos sistemas em anel heterocíclico pode estar opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes, cada um independentemente seleccionado de entre halo, hidroxí, mercapto, C_{1-6} alquilo, hidroxí C_{1-6} alquilo, amino C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, C_{1-6} alquiloxi, C_{1-6} alquiloxicarbonilo, C_{1-6} alquiltio, ciano, nitro, poli-halo C_{1-6} alquilo, poli-halo C_{1-6} alquiloxi.

8. Composto de acordo com a Reivindicação 7 ao qual se aplicam todas as limitações (a') - (v').

9. Composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 até 4 ao qual se aplicam uma ou mais das seguintes limitações (a'') - (v''):

(a") $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ representa um radical bivalente de fórmula:



(b") n é 1;

(c") m é 1;

(d") R^1 é hidrogénio; metilo;

(e") R^2 é halo, C_{1-6} alquilo opcionalmente substituído com ciano, C_{2-6} alcenilo opcionalmente substituído com ciano, C_{2-6} alcinilo opcionalmente substituído com ciano, C_{1-6} alquiloxycarbonilo, carboxilo, ciano, amino, mono(C_{1-6} alquil)amino, di(C_{1-6} alquil)amino;

(f") X_1 é $-\text{NR}^{13}-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^{13}-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{13}-$;

(h") R^3 é hidrogénio, halo, C_{1-6} alquilo, $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{15}$; C_{1-6} alquilo substituído com ciano; C_{2-6} alcenilo substituído com ciano; ou C_{2-6} alcinilo substituído com ciano;

(j") R^4 é halo, hidroxí, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alcenilo, C_{2-6} alcinilo, C_{1-6} alquiloxi, ciano, nitro, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$;

(k") R^5 é hidrogénio; C_{1-6} alquilo;

(m") R^7 é qualquer um dos carbociclos monocíclicos ou bicíclicos parcialmente saturados ou aromáticos ou heterociclos monocíclicos ou bicíclicos parcialmente saturados ou aromáticos especificamente mencionados nesta especificação, em que cada um dos referidos sistemas em anel carbocíclico ou heterocíclico pode estar opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes, cada um independentemente seleccionado de entre halo, hidroxí, mercapto, C_{1-6} alquilo, hidroxí C_{1-6} alquilo, amino C_{1-6} alquilo,

C₁₋₆alquilcarbonilo, C₁₋₆alquiloxi,
 C₁₋₆alquiloxicarbonilo, C₁₋₆alquiltio, ciano, nitro,
 poli-haloC₁₋₆alquilo, poli-haloC₁₋₆alquil-oxi ou
 aminocarbonilo;

(n") R⁸ é hidrogénio ou C₁₋₄alquilo;

(o") R⁹ e R¹⁰ são hidrogénio;

(p") R¹³ e R¹⁴ são hidrogénio;

(q") R¹⁵ é C₁₋₆alquilo opcionalmente substituído com ciano;

(r") R¹⁷ é ciano, -C(=O)-NR¹³R¹⁴, C₁₋₆alquilo opcionalmente substituído com ciano, -C(=O)-NR¹³R¹⁴; C₂₋₆alcenilo opcionalmente substituído com ciano ou -C(=O)-NR¹³R¹⁴; C₂₋₆alcinilo opcionalmente substituído com ciano ou -C(=O)-NR¹³R¹⁴; e, quando possível, R¹⁷ também pode estar ligado à fracção -b¹-b²-b³- por uma ligação dupla, em que R¹⁷ é, então, =O, =NH, =N-R¹⁵, =N-R⁷, =N-O-R¹⁵, =N-O-R⁷, =CH₂, =CH-C(=O)-NR¹³R¹⁴, =CH-R⁷ ou =CH-R¹⁵; em que =CH₂ pode estar opcionalmente substituído com ciano;

(s") Q representa hidrogénio ou -NR⁹R¹⁰;

(t") Y representa hidrogénio, hidroxí, halo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquiloxi, ciano, NR¹³R¹⁴, -NH-SO₂-R⁸, -NH-SO₂-(C₁₋₄alcanodiil)-CO-N(R⁸)₂;

(u") arilo é fenilo ou fenilo substituído com um, dois ou três substituintes, cada um seleccionado independentemente de entre halo, hidroxí, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquiloxi, C₁₋₆alquiltio, ciano, nitro;

(v") Het é um heterociclo monocíclico ou bicíclico parcialmente saturado ou aromático especificamente mencionado nesta especificação, em que cada um dos referidos sistemas em anel heterocíclico pode estar opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes, cada um independentemente

selecionado de entre halo, hidróxi, mercapto, C₁₋₆alquilo, hidróxiC₁₋₆alquilo, aminoC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, C₁₋₆alquiloxi, C₁₋₆alquiloxycarbonilo, C₁₋₆alquiltio, ciano, nitro, poli-haloC₁₋₆alquilo, poli-haloC₁₋₆alquiloxi.

10. Composto de acordo com a Reivindicação 9 ao qual se aplicam todas as limitações (a") - (v").

11. Composto de fórmula (I) como reivindicado nas Reivindicações 1 - 10 para utilização como medicamento.

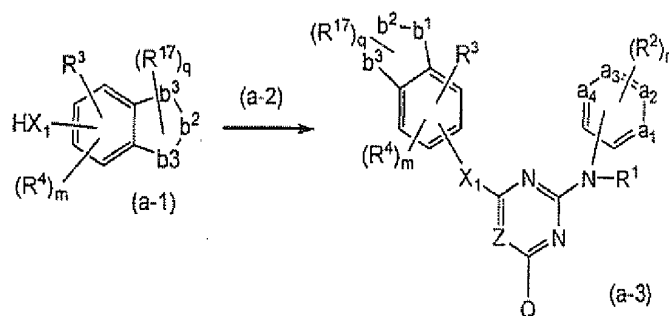
12. Utilização de um composto de fórmula (I) como reivindicado nas Reivindicações 1 - 10 no fabrico de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de uma doença infecciosa.

13. Composição farmacêutica que compreende (a) uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I) como reivindicado nas Reivindicações 1 - 10 e (b) transportador farmaceuticamente aceitável.

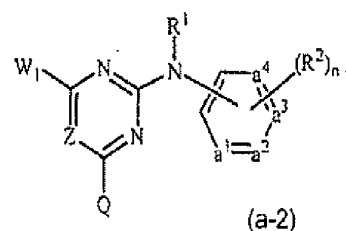
14. Produto que compreende (a) um composto de fórmula (I) como reivindicado nas Reivindicações 1 - 10 e (b) outro composto antiretroviral na forma de uma preparação combinada para utilização simultânea, separada ou sequencial no tratamento ou profilaxia de infecção pelo HIV.

15. Processo para preparar um composto de fórmula (I) como reivindicado em qualquer uma das Reivindicações 1-10, caracterizado por se:

a) fazer reagir um intermediário de fórmula (a-1) com um derivado pirimidina ou triazina (a-2), em que os grupos HX_1 e W_1 são seleccionados de modo a formar-se uma fracção de ligação X_1 :



e em que o reagente (a-2) tem a fórmula geral:

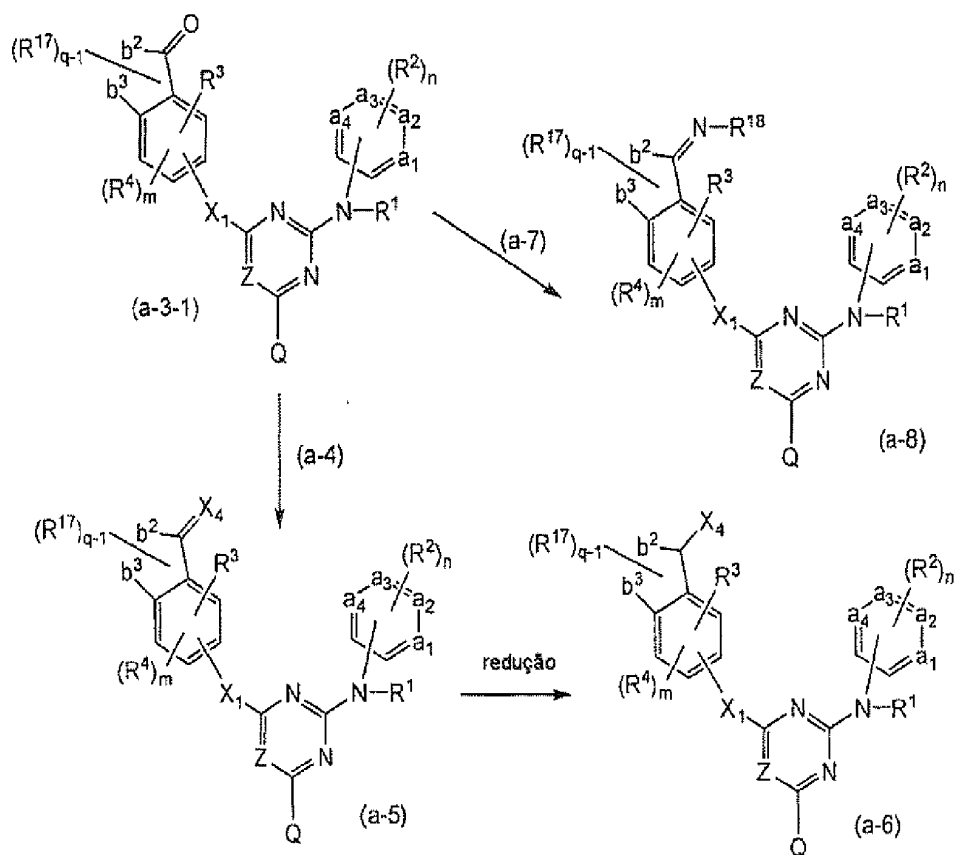


e, em particular, W_1 é um grupo abandonante e X_1 é um heteroátomo, como $-NR^5$ -, $-NH-NH$ -, $-N=N$ -, $-O$ -, $-S$ -, $-X_2-C_{1-4}$ alcanodiil-;

b) fazer reagir um composto de fórmula (a-3) com um substituinte R^{17} que é um grupo oxo ($=O$) (representado pela estrutura (a-3-1)) para obter um composto de fórmula (I) com um substituinte R^{17} que é um substituinte $=N-R^{18}$, em que $=N-R^{18}$ é $=NH$, $=N-R^{15}$, $N-R^7$, $=N-O-R^{15}$, $N-O-R^7$, em que os últimos radicais são definidos como nas Reivindicações 1-10, fazendo reagir um intermediário (a-3-1) com o reagente (a-7) (o reagente (a-7) tem a fórmula geral NH_3 , NH_2-R^{15} ,

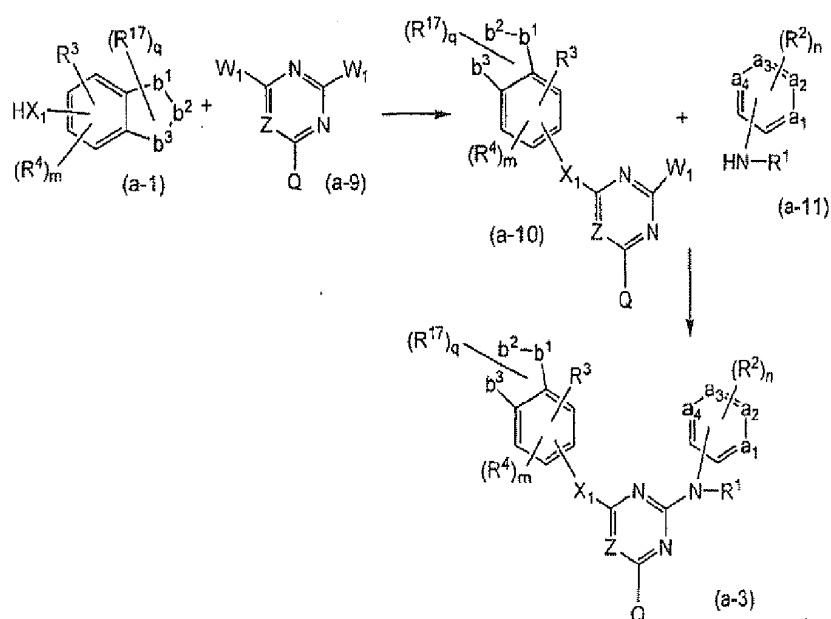
$\text{NH}_2\text{-R}^7$, $\text{NH}_2\text{-O-R}^{15}$, $\text{NH}_2\text{-O-R}^7$, em particular Aril- C_{1-6} alquil-O- NH_2) para gerar um composto de fórmula (a-8);

- c) fazer reagir um composto de fórmula (a-3-1) para obter um composto de fórmula (I) com um substituinte R^{17} que é um substituinte $=\text{X}$, em que $=\text{X}$ é $=\text{CH}_2$, $=\text{CH-C(=O)-NR}^{13}\text{R}^{14}$, $=\text{CH-R}^7$ ou $=\text{CH-R}^{15}$, como definido nas Reivindicações 1-10, fazendo reagir o intermediário (a-3-1) com o reagente (a-4) numa reacção de Wittig ou numa reacção de Wittig-Horner, em que X_4 é um substituinte R^{17} que pode estar ligado ao anel via uma ligação dupla (ligação dupla exo), para preparar um composto (a-5), que pode ser opcionalmente reduzido para gerar um composto de fórmula (a-6):

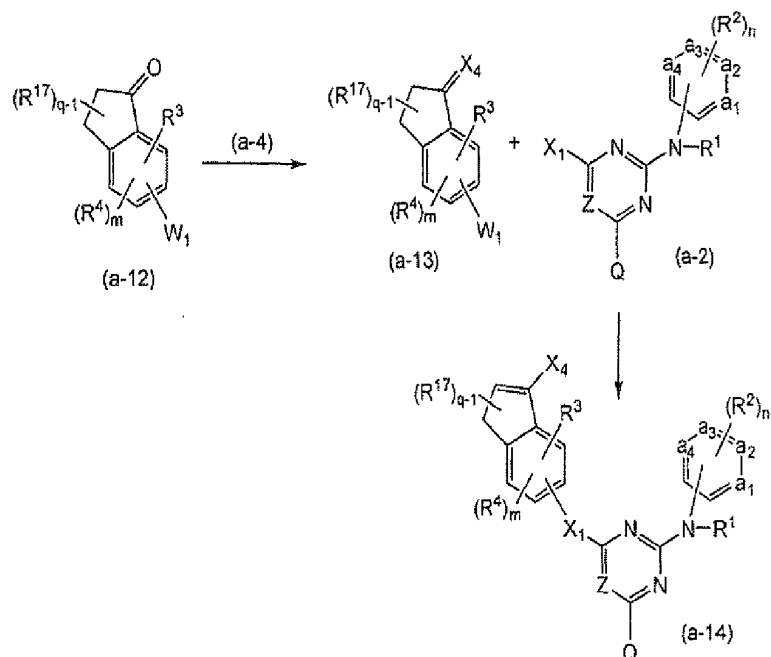


em que o grupo oxo presente nos compostos (a-3-1) também pode estar situado noutras posições do anel que tem o(s) substituinte(s) R^{17} , pode efectuar-se o mesmo tipo de derivatização que dá origem aos isómeros tópicos de (a-8), (a-5) e (a-6);

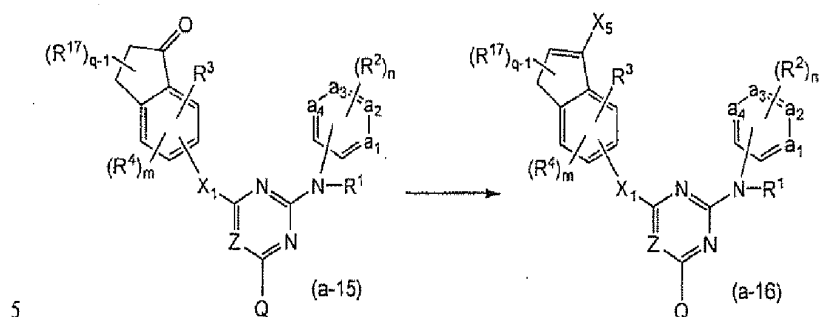
- d) fazer reagir um reagente de fórmula (a-1) com um derivado pirimidina ou triazina de fórmula (a-9) em que os substituintes têm os significados especificados nas Reivindicações 1-10 e W_1 é um grupo abandonante adequado, dando origem a um intermediário (a-10), em que W_1 e X_1H são seleccionados de modo a formar o agente de ligação $-X_1-$, e, quando necessário, o grupo W_1 que não intervém nesta reacção pode ser substituído por um precursor de um grupo abandonante, como uma funcionalidade OH que, numa fase particular do procedimento reaccional, é convertida num grupo abandonante, e preparar os produtos finais (a-3) a partir deste material de partida (a-10) por reacção com o composto aromático (a-11) substituído com amino num tipo de reacção de arilação:



e) preparar um composto de fórmula (I) em que $-b^1-b^2-b^3-$ é $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ (b-5) partindo de um derivado indano de fórmula (a-12) que é convertido em (a-13) utilizando uma reacção de Wittig ou de Wittig-Horner de modo semelhante ao esboçado acima, em que W_1 e HX_1 são seleccionados de modo a formar-se uma fracção de ligação X_1 , e o produto (a-13) é subsequentemente acoplado ao reagente (a-2), e X_4 tem o mesmo significado descrito acima na preparação de (a-5) e (a-6), dando origem ao composto (a-14):



f) preparar um composto de fórmula (I) em que $-b^1-b^2-b^3-$ é $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ (b-5) partindo de um derivado indano de fórmula (a-16), como esboçado no esquema seguinte:



em que o intermediário (a-15) reage com um agente de halogenação adequado para gerar um composto de fórmula (a-16) em que X_5 é halo;

g) preparar um composto de fórmula (I) em que Z é N (triazinas) por uma reação de condensação de formação de triazinas;

h) preparar um derivado triazina de fórmula (I) em que o radical Q é NR^9R^{10} fazendo reagir um composto triazina de fórmula (I) em que Q é halo com uma

amina $\text{H-NR}^9\text{R}^{10}$ seguindo procedimentos conhecidos na área, e

- i) converter compostos de fórmula (I) uns nos outros de acordo com reacções de transformação conhecidas na área.

Lisboa, 27 de Julho de 2007