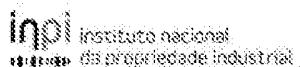

(11) Número de Publicação: **PT 1423376 E**



(51) Classificação Internacional:

C07D 313/20 (2007.10) **C07D 225/06** (2007.10)
C07D 403/12 (2007.10) **C07D 405/14** (2007.10)
C07D 403/14 (2007.10) **A61K 31/335** (2007.10)
A61K 31/395 (2007.10) **A61K 31/4178**
(2007.10)

A61K 31/4196 (2007.10) **A61P 31/18**
(2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2002.08.07**

(30) Prioridade(s): **2001.08.08 JP 2001240750**
2002.03.12 JP 2002066809

(43) Data de publicação do pedido: **2004.06.02**

(45) Data e BPI da concessão: **2010.03.10**
069/2010

(73) Titular(es):

TOBIRA THERAPEUTICS, INC.
214 CARNEGIE CENTER, SUITE 306
PRINCETON, NJ 08540 US

(72) Inventor(es):

MASANORI BABA JP
NAOYUKI KANZAKI JP
YUJI IIZAWA JP
MITSURU SHIRAISSI JP
KATSUJI AIKAW JP

(74) Mandatário:

PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA
RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA PT

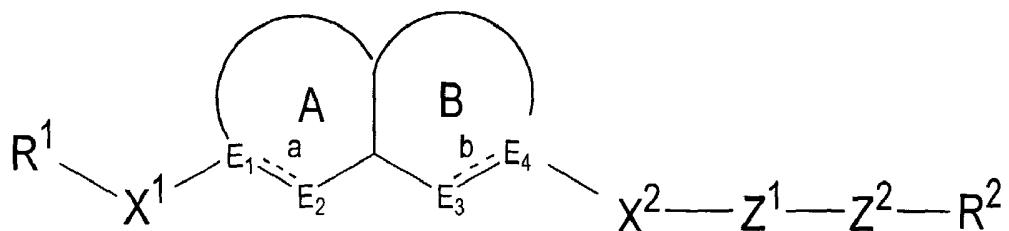
(54) Epígrafe: **COMPOSTO BICÍCLICO, SUA PRODUÇÃO E UTILIZAÇÃO**

(57) Resumo:

RESUMO

"COMPOSTO BICÍCLICO, SUA PRODUÇÃO E UTILIZAÇÃO"

A presente invenção proporciona um novo composto cíclico possuindo uma actividade antagonista de CCR, especialmente uma actividade antagonista de CCR5, e a sua utilização. O composto da presente invenção é representado pela fórmula (I) em que: R¹ é um grupo cíclico de 5 a 6 membros, o qual pode estar substituído; X¹ é uma ligação ou semelhantes; o anel A é um grupo cíclico de 5 a 6 membros, o qual pode estar substituído; o anel B é um grupo cíclico de 8 a 10 membros, o qual pode estar substituído; X² é um grupo bivalente de 1 a 4 átomos; Z¹ é um grupo cíclico bivalente ou semelhantes; Z² é uma ligação ou semelhantes; e R² é um grupo amino, um grupo heterocíclico contendo azoto, o qual pode estar substituído ou semelhantes, ou um seu sal.



DESCRIÇÃO

"COMPOSTO BICÍCLICO, SUA PRODUÇÃO E UTILIZAÇÃO"

Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a um novo composto cíclico possuindo actividade antagonista de CCR, especialmente actividade antagonista de CCR5, e à sua utilização.

Técnica Antecedente

Recentemente foram desenvolvidos inibidores da protease de HIV (vírus da imunodeficiência humana) para tratamento da SIDA (síndrome da imunodeficiência adquirida). Com a utilização associada da protease com qualquer um de dois inibidores da transcriptase inversa de HIV que têm sido geralmente utilizados, o tratamento da SIDA teve um progresso extraordinário. No entanto, o tratamento ainda não é suficientemente eficaz e é desejado o desenvolvimento de um novo medicamento anti-SIDA com base num mecanismo de acção diferente.

O CD4 já é conhecido como um receptor quando o HIV invade uma célula alvo. Recentemente foram encontrados novos receptores, o CCR5 como um segundo receptor de HIV dirigido para macrófagos e o CXCR4 como um segundo receptor de HIV dirigido para células T, um receptor de quimiocina conjugado com proteína G, possuindo uma estrutura proteica sete vezes transmembranar, sugerindo um papel crítico destes receptores de quimiocina para

a infecção e transmissão de HIV. Na realidade, foi relatado que um homem possuindo resistência à infecção mesmo após exposições repetidas ao vírus tinha uma mutação na qual o gene do CCR5 estava homologamente suprimido. Assim, os antagonistas de CCR5 têm um potencial para proporcionar um novo medicamento contra o HIV e foram descritos exemplos de síntese de novos derivados de anilida possuindo actividade antagonista de CCR5, por exemplo, no documento PCT/JP98/05708 (W099/32100), no Pedido de Patente Japonesa nº 10-234388 (W000/10965) e no Pedido de Patente Japonesa nº 10-363404 (PCT/JP99/07148), embora não exista nenhuma informação sobre um antagonista de CCR5 que tenha sido comercializado como um medicamento terapêutico para a SIDA. Além disso, um composto possuindo actividade antagonista de CCR5 foi descrito como útil como um medicamento profiláctico de SIDA no documento JP 2001-026586 A, mas o referido composto tem uma estrutura diferente do composto da presente invenção.

Objectivos da Invenção

A presente invenção é para proporcionar um novo composto bicíclico que é útil para prevenir e tratar doenças infecciosas pelo HIV, especialmente SIDA, devido à sua actividade antagonista de CCR, especialmente actividade antagonista de CCR5.

Sumário da Invenção

A actual requerente estudou intensamente compostos possuindo actividade antagonista de CCR5 e constatou que o composto referido nas reivindicações (doravante, por vezes,

referido como composto da invenção, tem uma excelente propriedade farmacológica clinicamente favorável, incluindo actividade antagonista de CCR, especialmente actividade antagonista de CCR5, e realizou a presente invenção.

Assim, a presente invenção proporciona:

[1] (S)-8-[4-(2-butoxietoxi)fenil]-1-isobutil-N-(4-{[(1-propil-1H-imidazol-5-il)-metil]sulfinil}fenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-benzazocina-5-carboxamida ou um seu sal.

[2] O sal de cloridrato de (S)-8-[4-(2-butoxietoxi)fenil]-1-isobutil-N-(4-{[(1-propil-1H-imidazol-5-il)-metil]sulfinil}fenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-benzazocina-5-carboxamida.

[3] O sal de metanossulfonato de (S)-8-[4-(2-butoxietoxi)fenil]-1-isobutil-N-(4-{[(1-propil-1H-imidazol-5-il)-metil]sulfinil}fenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-benzazocina-5-carboxamida.

[4] Uma composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com qualquer um de [1] a [3] acima e um veículo, excipiente e/ou diluente farmaceuticamente aceitável.

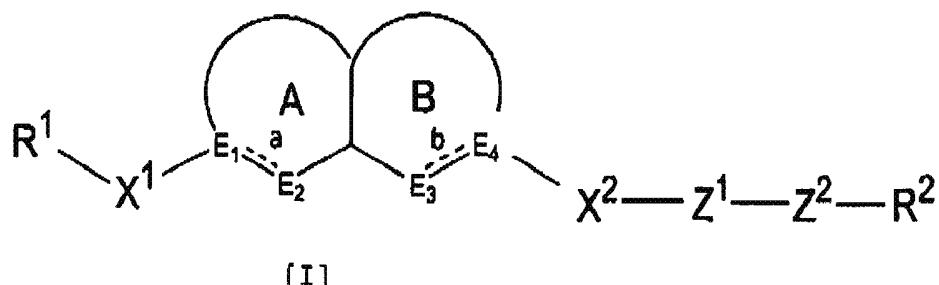
[5] O composto como definido em qualquer um de [1] a [3] acima para utilização no tratamento de uma doença infecciosa pelo HIV.

[6] O composto de [5] acima para utilização no tratamento de SIDA.

[7] O composto de [5] acima em associação com um inibidor da transcriptase inversa, um inibidor da protease ou as suas associações.

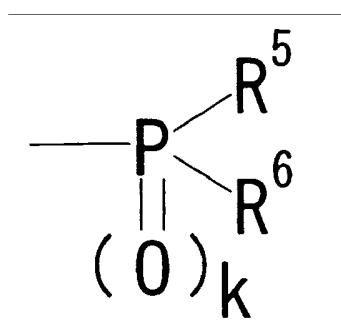
As formas de realização descritas abaixo, excepto no para a matéria das reivindicações, não estão de acordo com a invenção, mas são úteis para compreender a invenção e a sua realização.

[1] Um composto da fórmula:

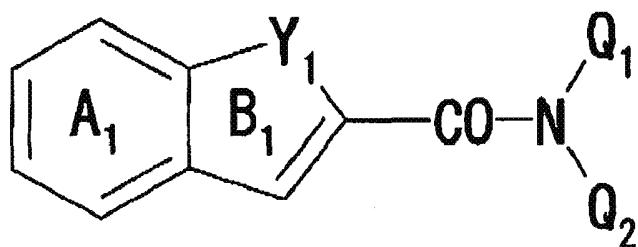


em que R^1 é um anel cíclico de 5 a 6 membros, o qual pode estar substituído; X^1 é uma ligação ou um grupo de cadeia bivalente cuja unidade de cadeia linear é constituída por 1 a 4 átomos; o anel A é um anel de 5 a 6 membros, o qual pode estar substituído; o anel B é um anel de 8 a 10 membros, o qual pode estar substituído; cada de E_1 e E_4 é um átomo de carbono, o qual pode estar substituído ou um átomo de azoto, o qual pode estar substituído; cada de E_2 e E_3 é um átomo de carbono, o qual pode estar substituído, um átomo de azoto, o qual pode estar substituído, um átomo de enxofre, o qual pode estar oxidado, ou um átomo de oxigénio; cada de a e b é uma ligação simples ou uma ligação dupla; X^2 é um grupo de cadeia bivalente cuja unidade de cadeia linear é constituída por 1 a 4 átomos; Z^1

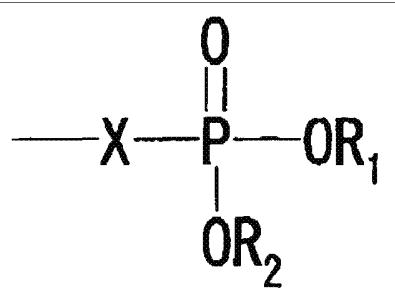
é uma ligação ou um grupo cíclico bivalente; Z^2 é uma ligação ou um grupo bivalente; e R^2 é (1) um grupo amino, o qual pode estar substituído e cujos átomos de azoto podem estar convertidos em amônio quaternário ou óxido, (2) um grupo heterocíclico contendo azoto, o qual pode estar substituído, pode conter um átomo de enxofre ou oxigénio como um átomo endocíclico e cujo átomo de azoto pode estar convertido em amônio quaternário ou óxido, (3) um grupo da fórmula:



em que k é 0 ou 1; quando k é 0, o átomo de fósforo pode formar um sal de fosfônio; cada de R^5 e R^6 é um grupo hidrocarboneto, o qual pode estar substituído, um grupo hidroxilo, o qual pode estar substituído ou um grupo amino, o qual pode estar substituído; e R^5 e R^6 podem formar um anel com o átomo de fósforo adjacente), (4) um grupo amidino, o qual pode estar substituído ou, (5) um grupo guanidino, o qual pode estar substituído; ou um seu sal, desde que seja excluído um composto da fórmula:



em que o anel A_1 é um anel benzeno, o qual pode estar substituído; Y_1 é um grupo bivalente de modo a que o anel B_1 forme um anel de 8 membros; Q_1 é um grupo de fórmula:



em que X é uma ligação ou um grupo bivalente; e R^1 e R^2 são iguais ou diferentes e, cada, é hidrogénio, ou um grupo alquilo inferior, ou podem ligar-se um ao outro para formar um anel; e Q_2 é hidrogénio, um grupo hidrocarboneto, o qual pode estar substituído ou um grupo heterocíclico, o qual pode estar substituído;

[2] O composto de [1] acima, em que R^1 é benzeno, furano, tiofeno, piridina, ciclopentano, ciclo-hexano, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina ou tetra-hidropirano, cada um dos quais pode estar substituído;

[3] O composto de [1] acima, em que R^1 é benzeno, o qual pode estar substituído;

[4] O composto de [1] acima, em que o anel B é um anel de 8 membros, o qual pode estar substituído;

[5] O composto de [1] acima, em que Z^1 é fenileno, o qual pode estar substituído com substituinte(s) seleccionado(s) do grupo consistindo de (1) um átomo de halogéneo; (2) um grupo alquilo de 1 a 4 carbonos, o qual pode estar substituído com átomo(s) de halogéneo; e (3) um grupo alcoxilo de 1 a 4 carbonos, o qual pode estar substituído com átomo(s) de halogéneo;

[6] O composto de [1] acima, em que Z^1 é fenileno, o qual pode estar substituído com metilo ou trifluorometilo;

[7] O composto de [1] acima, em que Z^2 é $-Z^{2a}-W^1-Z^{2b}-$, em que cada de Z^{2a} e Z^{2b} é 0, $S(O)_m$ (em que m é 0, 1 ou 2), um grupo imino, o qual pode estar substituído ou uma ligação; W^1 é uma cadeia alquileno, a qual pode estar substituída, uma cadeia alcenileno ou uma ligação;

[8] O composto de [1] acima, em que Z^2 é $-CH_2-$, $-CH(OH)-$ ou $-S(O)_m-CH_2-$ (em que m é 0, 1 ou 2);

[9] O composto de [1] acima, em que Z^2 é $-S(O)_m-CH_2-$ (em que m é 0, 1 ou 2):

[10] O composto de [1] acima, em que R^2 é (1) um grupo amino, o qual pode estar substituído e cujos átomos de azoto podem estar convertidos em amónio quaternário ou

óxido, (2) um grupo heterocíclico contendo azoto, o qual pode estar substituído, pode conter um átomo de enxofre ou oxigénio como um átomo endocíclico e cujo átomo de azoto pode estar convertido em amónio quaternário ou óxido, (3) um grupo amidino, o qual pode estar substituído ou, (4) um grupo guanidino, o qual pode estar substituído;

[11] O composto de [1] acima, em que R^2 é um grupo amino, o qual pode estar substituído ou um grupo heterocíclico contendo azoto, o qual pode estar substituído e pode conter um átomo de enxofre ou um átomo de oxigénio como um átomo endocíclico;

[12] O composto de [1] acima, em que R^2 é um grupo de $-NRR'$ (em que cada de R e R' é um grupo hidrocarboneto alifático, o qual pode estar substituído, ou um grupo heterocíclico alicíclico, o qual pode estar substituído);

[13] O composto de [1] acima, em que R^2 é um grupo heterocíclico aromático contendo azoto, o qual pode estar substituído;

[14] O composto de [1] acima, em que R^2 é grupo imidazolilo, o qual pode estar substituído ou grupo triazolilo, o qual pode estar substituído;

[15] O composto de acordo com [1] acima, em que R^1 é benzeno, furano, tiofeno, piridina, ciclopentano, ciclo-hexano, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina ou tetra-hidropirano, cada um dos quais pode estar substituído com halogéneo, nitro, ciano,

alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ ou alcoxi C₁₋₆-alcoxilo C₁₋₆,

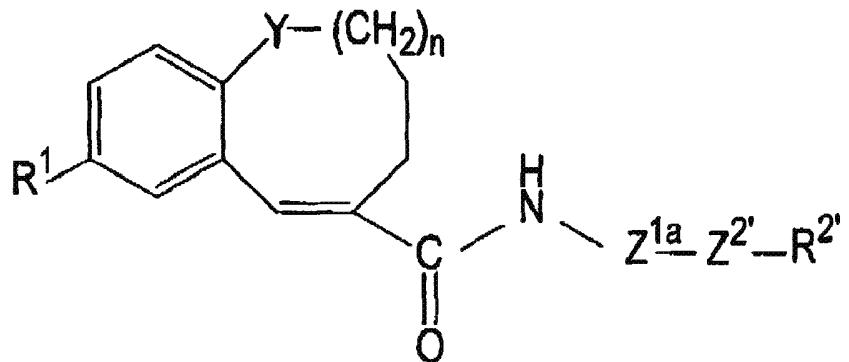
Anel B é um anel de 8 a 10 membros, o qual pode conter átomo de oxigénio, átomo de azoto ou átomo de enxofre, o qual pode estar oxidado, como um átomo endocíclico e pode estar substituído com alquilo, o qual pode estar substituído, alcenilo, o qual pode estar substituído, um grupo heterocíclico, o qual pode estar substituído ou formilo,

Z¹ é benzeno, o qual pode estar substituído com substituinte(s) seleccionado(s) de (1) halogéneo, (2) alquilo C₁₋₄, o qual pode estar halogenado e (3) alcoxilo C₁₋₄, o qual pode estar halogenado,

Z² é -Z^{2a}-W¹-Z^{2b}-, em que Z^{2a} e Z^{2b} são 0, S(O)m (m é 0, 1 ou 2), imino, o qual pode estar substituído com alquilo C₁₋₄ ou uma ligação, respectivamente, W¹ é uma ligação ou cadeia alquíleno C₁₋₄ ou alceníleno C₂₋₄ cada uma das quais pode estar substituída com alquilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxiimino ou alcoxi C₁₋₆-imino, e

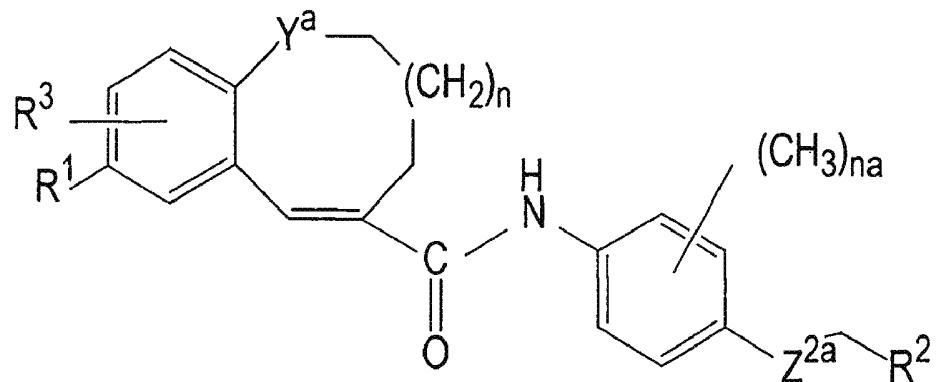
R² é um grupo amino, o qual pode estar substituído com alquilo C₁₋₄, ou um grupo heterocíclico contendo azoto, o qual pode estar substituído com alquilo C₁₋₄, pode conter um átomo de enxofre ou oxigénio como um átomo endocíclico;

[16] Um composto da fórmula:



em que Z^{1a} é um grupo cíclico aromático de 5 ou 6 membros; $Z^{2'}$ é um grupo de $-Z^{2a}-W^2-Z^{2b}-$ (em que cada de Z^{2a} e Z^{2b} é 0, $S(O)_m$ (em que m é 0, 1 ou 2), um grupo imino, o qual pode estar substituído ou uma ligação; e W^2 é uma cadeia alquíleno, a qual pode estar substituída); n é 1, 2 ou 3; Y é 0, $S(O)p$ (em que p é 0, 1 ou 2), CH_2 ou NR^4 (R^4 é hidrogénio, um grupo hidrocarboneto, o qual pode estar substituído, um grupo heterocíclico, o qual pode estar substituído ou um grupo acilo, o qual pode estar substituído); e R^2 é (1) um grupo amino, o qual pode estar substituído e cujo átomo de azoto pode estar convertido em amónio quaternário ou óxido; (2) um grupo heterocíclico contendo azoto, o qual pode estar substituído e pode conter um átomo de enxofre ou um átomo de oxigénio como um átomo endocíclico e cujo átomo de azoto pode estar convertido em amónio quaternário ou óxido; (3) um grupo amidino, o qual pode estar substituído; (4) um grupo guanidino, o qual pode estar substituído; e R^1 é como descrito em [1] acima, ou um seu sal;

[17] Um composto da fórmula:



em que

R¹ é (alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆)fenilo,

R² é (1) N-alquil C₁₋₆-N-tetra-hidropirilanilamino, (2) imidazolilo, o qual pode estar substituído com alquilo C₁₋₆, o qual pode estar substituído ou, (3) triazolilo, o qual pode estar substituído com alquilo C₁₋₆, o qual pode estar substituído,

R³ é hidrogénio, um grupo alquilo inferior, o qual pode estar substituído ou um grupo alcoxilo inferior, o qual pode estar substituído,

Y^a é (1) átomo de oxigénio, (2) S(O)_p (p é 0, 1 ou 2), (3) CH₂ ou (4) imono, o qual pode estar substituído com formilo, alquilo C₁₋₆, o qual pode estar substituído, alcenilo C₂₋₆, o qual pode estar substituído, arilo, o qual pode estar substituído, um grupo heterocíclico, o qual pode estar substituído, arilmetilo, o qual pode estar substituído ou um heterocíclico-metilo, o qual pode estar substituído, n é 1, 2 ou 3,

na é 0 ou 1, e

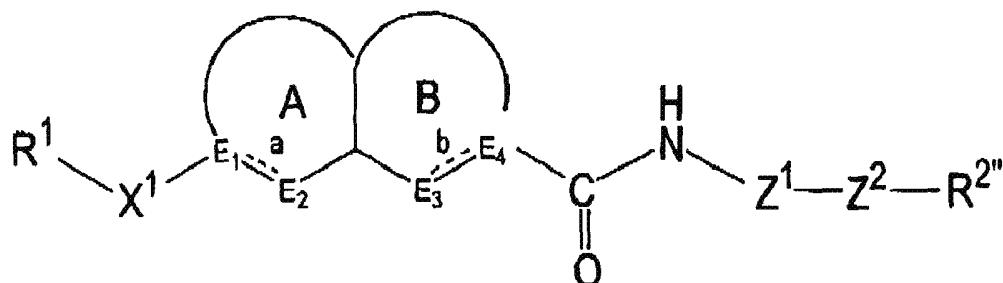
Z^{2a} é uma ligação, S, SO ou SO₂, ou um seu sal;

[18] O composto de [17] acima, em que Z^{2a} é SO;

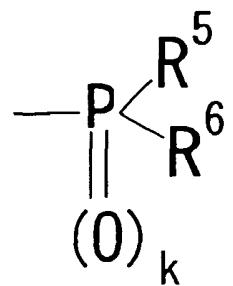
[19] O composto de [17] acima, em que Z^{2a} é SO cuja configuração é (S);

[20] O composto de [17] acima, em que Y^a é imono, o qual pode estar substituído com formilo, alquilo C_{1-6} , o qual pode estar substituído, alcenilo C_{2-6} , o qual pode estar substituído, arilo, o qual pode estar substituído, um grupo heterocíclico, o qual pode estar substituído, arilmetilo, o qual pode estar substituído, ou um heterocíclico-metilo, o qual pode estar substituído;

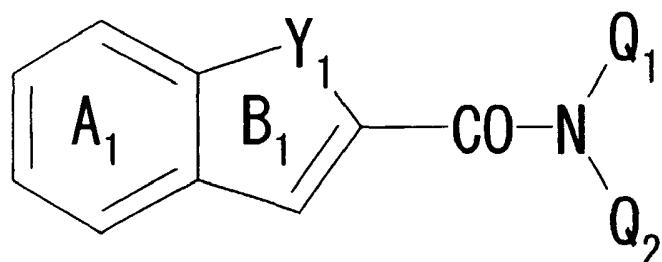
[21] Um processo de produção de um composto da fórmula



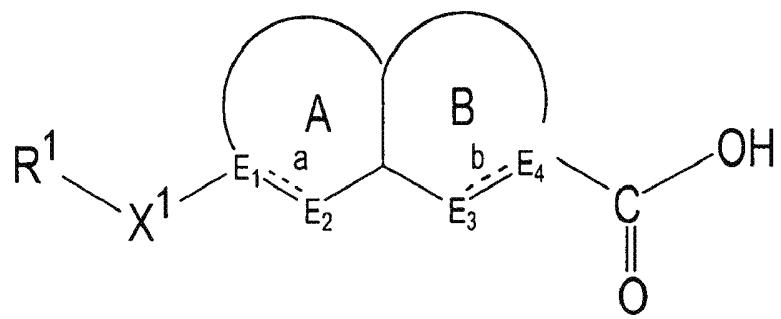
em que $R^{2''}$ é (1) um grupo amino, o qual pode estar substituído e cujo átomo de azoto pode estar convertido em amónio quaternário ou óxido, (2) um grupo heterocíclico contendo azoto, o qual pode estar substituído e pode conter um átomo de enxofre ou um átomo de oxigénio como um átomo endocíclico e cujo átomo de azoto pode estar convertido em amónio quaternário ou óxido ou, (3) um composto representado pela fórmula:



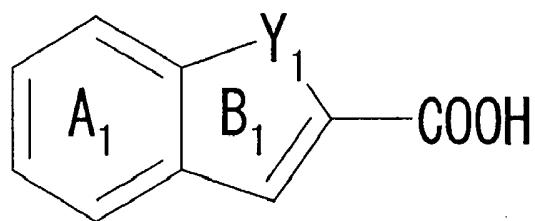
em que k é 0 ou 1, quando k é 0, o átomo de fósforo pode formar um sal de fosfônio; cada de R^5 e R^6 pode ser um grupo hidrocarboneto, o qual pode estar substituído, um grupo hidroxilo, o qual pode estar substituído ou um grupo amino, o qual pode estar substituído; e R^5 e R^6 podem ligar-se um ao outro com o átomo de fósforo adjacente para formar um grupo cíclico; e os outros símbolos são como definidos em [1] acima ou um seu sal, desde que seja excluído um composto da fórmula:



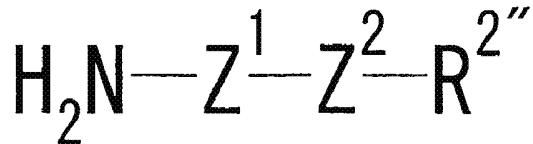
em que cada símbolo é como definido em [1] acima, o qual compreende submeter um composto representado pela fórmula:



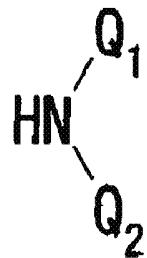
em que cada símbolo é como definido em [1] acima, desde que seja excluído um composto representado pela fórmula:



em que cada símbolo é como definido em [1] acima, ou um seu sal ou um seu derivado, e um composto representado pela fórmula:

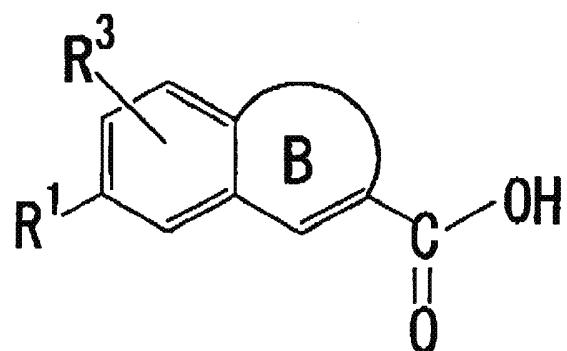


em que $\text{R}^{2''}$ é como definido acima; Z^1 e Z^2 são como definidos em [1] acima, ou um seu sal, desde que seja excluído um composto representado pela fórmula:

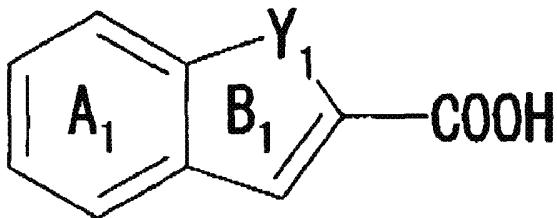


em que cada símbolo é como definido em [1] acima, a uma reacção de condensação e, em seguida, opcionalmente a desprotecção, oxidação/redução ou reacção de formação de amónio quaternário;

[22] Um composto da fórmula:



em que R³ é hidrogénio, um átomo de halogéneo, um grupo alquilo inferior, o qual pode estar substituído ou um grupo alcoxilo inferior, o qual pode estar substituído; e os outros símbolos são como definidos na reivindicação 1, ou um seu sal, desde que seja excluído um composto representado pela fórmula:



em que cada símbolo é como definido em [1] acima;

Descrição Geral

Exemplos do “anel de 5 a 6 membros” no “anel de 5 a 6 membros, o qual pode estar substituído”, representado por R¹ na fórmula [I] incluem um grupo, o qual é formado subtraindo um átomo de hidrogénio de um hidrocarboneto aromático de 6 membros tal como benzeno, etc.; hidrocarboneto alifático de 5 a 6 membros, tais como ciclopentano, ciclo-hexano, ciclopenteno, ciclo-hexeno, ciclobutadieno, ciclo-hexadieno, etc.; grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos de um ou dois tipos seleccionados do grupo consistindo de azoto, enxofre e oxigénio, tais como furano, tiofeno, pirrole, imidazole, pirazole, tiazole, oxazole, isotiazole, isoxazole, tetrazole, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, triazole, etc.; grupo heterocíclico não aromático de 5 a 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos de um ou dois tipos seleccionados do grupo consistindo de azoto, enxofre e oxigénio, tais como tetra-hidrafurano, tetra-hidrotiofeno, ditiolano, oxatiolano, pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, imidazolina, pirazolidina, pirazolina, piperidina, piperazina, oxazina, oxadiazina, tiazina, tiadiazina, morfolina, tiomorfolina, pirano, tetra-hidropirano, tetra-hidrotiopirano,

etc.; e semelhantes. De entre aqueles, o "anel de 5 a 6 membros" (de um modo preferido, um anel de 6 membros) é, de um modo preferido, benzeno, furano, tiofeno, piridina, ciclopentano, ciclo-hexano, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, tetra-hidropirano, etc., em particular, benzeno.

Exemplos do "substituinte" do "anel de 5 a 6 membros" do "anel de 5 a 6 membros, o qual pode estar substituído", representado por R¹ incluem, por exemplo, halogéneo, nitro, ciano, alquilo, o qual pode estar substituído, cicloalquilo, o qual pode estar substituído, hidroxilo, o qual pode estar substituído, tiol, o qual pode estar substituído (em que o átomo de enxofre pode estar oxidado para formar sulfinilo, o qual pode estar substituído ou sulfônico, o qual pode estar substituído), amino, o qual pode estar substituído, acilo, o qual pode estar substituído, carboxilo, o qual pode estar esterificado, um grupo aromático, o qual pode estar substituído, e semelhantes.

Exemplos de "halogéneo" como o substituinte de R¹ incluem flúor, cloro, bromo, iodo e semelhantes, de um modo preferido, flúor e cloro.

Exemplos de "alquilo" do "alquilo, o qual pode estar substituído" como o substituinte de R¹ incluem alquilo linear ou ramificado de 1 a 10 carbonos, por exemplo, alquilo de 1 a 10 carbonos, tais como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc., de um modo preferido, alquilo (C₁₋₆) inferior. Exemplos do substituinte do referido "alquilo, o qual pode estar substituído" incluem halogéneo (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo, etc.), nitro, ciano, hidroxilo, tiol, o qual pode estar substituído (por

exemplo, tiol, alquil C₁₋₄-tio, etc.), amino, o qual pode estar substituído (por exemplo, amino, mono-alquil C₁₋₄-amino, di-alquil C₁₋₄-amino, amino cíclico de 5 a 6 membros, tais como tetra-hidropirrole, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrole, imidazole, etc.), carboxilo, o qual pode estar esterificado ou amidado (por exemplo, carboxilo, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, carbamoílo, monoalquil C₁₋₄-carbamooílo, di-alquil C₁₋₄-carbamooílo, etc.), alcoxilo C₁₋₄, o qual pode estar halogenado (por exemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, trifluorometoxilo, trifluoroetoxilo, etc.), alcoxi C₁₋₄-alcoxilo C₁₋₄, o qual pode estar halogenado (por exemplo, metoximetoxilo, metoxietoxilo, etoxietoxilo, trifluorometoxietoxilo, trifluoroetoxietoxilo, etc.), formilo, alcanoílo C₂₋₄ (por exemplo, acetilo, propionilo, etc.), alquil C₁₋₄-sulfônico (por exemplo, metanossulfônico, etanossulfônico, etc.), e semelhantes, e o número de substituintes é, de um modo preferido, 1 a 3.

Exemplos de "cicloalquilo" do "cicloalquilo, o qual pode estar substituído" como o substituinte de R¹ incluem cicloalquilo C₃₋₇, tais como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, etc. Exemplos de substituinte no "cicloalquilo, o qual pode estar substituído" incluem halogéneo (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo, etc.), nitro, ciano, hidroxilo, tiol, o qual pode estar substituído (por exemplo, tiol, alquil C₁₋₄-tio, etc.), amino, o qual pode estar substituído (por exemplo, amino, amino, mono-alquil C₁₋₄-amino, di-alquil C₁₋₄-amino, amino cíclico de 5 a 6 membros, tais como tetra-hidropirrole, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrole, imidazole, etc., carboxilo, o qual pode estar esterificado ou amidado (por exemplo, carboxilo, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, carbamoílo, mono-alquil C₁₋₄-carbamooílo,

di-alquil C₁₋₄-carbamoílo, etc.), alcoxilo C₁₋₄, o qual pode estar halogenado (por exemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, trifluorometoxilo, trifluoroetoxilo, etc.), alcoxi C₁₋₄-alcoxilo C₁₋₄, o qual pode estar halogenado (por exemplo, metoximetoxilo, metoxietoxilo, etoxietoxilo, trifluorometoxietoxilo, trifluoroetoxietoxilo, etc.), formilo, alcanoílo C₂₋₄ (por exemplo, acetilo, propionilo, etc.), alquil C₁₋₄-sulfônico (por exemplo, metanossulfônico, etanossulfônico, etc.), e semelhantes, e o número de substituintes é, de um modo preferido, 1 a 3.

Exemplos do substituinte do "hidroxilo, o qual pode estar substituído" como o substituinte de R¹ incluem:

- (1) alquilo, o qual pode estar substituído (por exemplo, alquilo C₁₋₁₀, tais como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc., de um modo preferido, alquilo (C₁₋₆) inferior; e semelhantes);
- (2) cicloalquilo, o qual pode estar substituído e pode conter heteroátomo(s) (por exemplo, cicloalquilo C₃₋₇, tais como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, etc.; grupo heterocíclico saturado de 5 a 6 membros contendo 1 a 2 heteroátomos, tais como tetra-hidrofuranilo, tetra-hidrotienilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetra-hidropiranilo, tetra-hidrotiopiranilo, etc., de um modo preferido, tetra-hidropiranilo, etc.; e semelhantes);
- (3) alcenilo, o qual pode estar substituído (por exemplo, alcenilo C₂₋₁₀, tais como alilo, crotilo, 2-pentenilo,

3-hexenilo, etc., de um modo preferido, alcenilo (C_{2-6}) inferior; e semelhantes);

(4) cicloalcenilo, o qual pode estar substituído (por exemplo, cicloalcenilo C_{3-7} , tais como 2-ciclopentenilo, 2-ciclo-hexenilo, 2-ciclopentenilmetilo, 2-ciclo-hexenilmetilo, etc.; e semelhantes);

(5) aralquilo, o qual pode estar substituído (por exemplo, fenilo alquilo C_{1-4} , tais como benzilo, fenetilo, etc.; e semelhantes);

(6) formilo ou acilo, os quais podem estar substituídos (por exemplo, alcanoílo C_{2-4} , tais como acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, etc.), alquil C_{1-4} -sulfônico (por exemplo, metanossulfônico, etanossulfônico, etc.), e semelhantes);

(7) arilo, o qual pode estar substituído (por exemplo, fenilo, naftilo, etc.; e semelhantes); e semelhantes.

Exemplos do substituinte dos (1) alquilo, o qual pode estar substituído, (2) cicloalquilo, o qual pode estar substituído, (3) alcenilo, o qual pode estar substituído, (4) cicloalcenilo, o qual pode estar substituído, (5) aralquilo, o qual pode estar substituído, (6) acilo, o qual pode estar substituído e (7) arilo, o qual pode estar substituído descritos acima, incluem halogéneo (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo, etc.), nitro, ciano, hidroxilo, tiol, o qual pode estar substituído (por exemplo, tiol, alquil C_{1-4} -tio, etc.), amino, o qual pode estar substituído (por exemplo, amino, mono-alquil C_{1-4} -amino, di-alquil C_{1-4} -amino, amino cíclico de 5 a 6 membros, tais como tetra-hidropirrole, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrole, imidazole, etc.), carboxilo, o qual pode estar esterificado ou amidado (por exemplo, carboxilo, alcoxi C_{1-4} -carbonilo, carbamoílo, mono-alquil C_{1-4} -carbamoiilo,

di-alquil C₁₋₄-carbamoílo, etc.), alquilo C₁₋₄, o qual pode estar halogenado (por exemplo, trifluorometilo, metilo, etilo, etc.), alcoxilo C₁₋₆, o qual pode estar halogenado (por exemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, trifluorometoxilo, trifluoroetoxilo, etc., de um modo preferido, alcoxilo C₁₋₄, o qual pode estar halogenado), formilo, alcanoílo C₂₋₄ (por exemplo, acetilo, propionilo, etc.), alquil C₁₋₄-sulfônico (por exemplo, metanossulfônico, etanossulfônico, etc.), grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 membros, o qual pode estar substituído [por exemplo, grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos de um até dois tipos seleccionados do grupo consistindo de átomos de azoto, enxofre e oxigénio, tais como furano, tiofeno, pirrole, imidazole, pirazole, tiazole, oxazole, isotiazole, isoxazole, tetrazole, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, triazole, etc.; exemplos do substituinte do referido anel heterocíclico incluem halogéneo (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo, etc.), nitro, ciano, hidroxilo, tiol, amino, carboxilo, alquilo C₁₋₄, o qual pode estar halogenado (por exemplo, trifluorometilo, metilo, etilo, etc.), alcoxilo C₁₋₄, o qual pode estar halogenado (por exemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, trifluorometoxilo, trifluoroetoxilo, etc.), formilo, alcanoílo C₂₋₄ (por exemplo, acetilo, propionilo, etc.), alquil C₁₋₄-sulfônico (por exemplo, metanossulfônico, etanossulfônico, etc.), e semelhantes; e o número de substituintes é, de um modo preferido, 1 a 3], e semelhantes; e o número de substituintes é, de um modo preferido, 1 a 3.

Exemplos do substituinte do "tiol, o qual pode estar substituído" como o substituinte de R¹ incluem o mesmo substituinte que o descrito acima em relação ao "hidroxilo, o

qual pode estar substituído como o substituinte de R^{1''} e, de um modo preferido, de entre estes

(1) alquilo, o qual pode estar substituído (por exemplo, alquilo C₁₋₁₀, tais como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc., de um modo preferido, alquilo C₁₋₆ inferior; e semelhantes);

(2) cicloalquilo, o qual pode estar substituído (por exemplo, cicloalquilo C₃₋₇, tais como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, etc.);

(3) aralquilo, o qual pode estar substituído (por exemplo, fenil-alquilo C₁₋₄, tais como benzilo, fenetilo, etc.);

(4) arilo, o qual pode estar substituído (por exemplo, fenilo, naftilo, etc.); e semelhantes.

Exemplos do "substituinte" dos (1) alquilo, o qual pode estar substituído, (2) cicloalquilo, o qual pode estar substituído, (3) aralquilo, o qual pode estar substituído e (4) arilo, o qual pode estar substituído, descritos acima, incluem halogéneo (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo, etc.), nitro, ciano, hidroxilo, tiol, o qual pode estar substituído (por exemplo, tiol, alquil C₁₋₄-tio, etc.), amino, o qual pode estar substituído (por exemplo, amino, mono-alquil C₁₋₄-amino, di-alquil C₁₋₄-amino, amino cíclico de 5 a 6 membros, tais como tetra-hidropirrole, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrole, imidazole, etc.), carboxilo, o qual pode estar esterificado ou amidado (por exemplo, carboxilo, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, carbamoílo, mono-alquil C₁₋₄-carbamoiilo, di-alquil C₁₋₄-carbamoiilo, etc.), alcoxilo C₁₋₄, o qual pode estar

halogenado (por exemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, trifluorometoxilo, trifluoroetoxilo, etc.), alcoxi C₁₋₄-alcoxilo C₁₋₄, o qual pode estar halogenado (por exemplo, metoximetoxilo, metoxietoxilo, etoxietoxilo, trifluorometoxietoxilo, trifluoroetoxietoxilo, etc.), formilo, alcanoílo C₂₋₄ (por exemplo, acetilo, propionilo, etc.), alquil C₁₋₄-sulfônico (por exemplo, metanossulfônico, etanossulfônico, etc.), e semelhantes, e o número de substituintes é, de um modo preferido, 1 a 3.

Exemplos do substituinte no "amino, o qual pode estar substituído" como o substituinte de R¹, incluem o mesmo substituinte que o descrito acima em relação ao "hidroxilo, o qual pode estar substituído como o substituinte de R^{1"}, e o número de substituintes no grupo amino pode ser de 1 ou 2. De entre aqueles, o substituinte é, de um modo preferido:

- (1) alquilo, o qual pode estar substituído (por exemplo, alquilo C₁₋₁₀, tais como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc., de um modo preferido, alquilo (C₁₋₁₀) inferior; e semelhantes);
- (2) cicloalquilo, o qual pode estar substituído (por exemplo, grupos cicloalquilo C₃₋₇, tais como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, etc.);
- (3) alcenilo, o qual pode estar substituído (por exemplo, alcenilo de 2 a 10 carbonos, tais como alilo, crotilo, 2-pentenilo, 3-hexenilo, etc., de um modo preferido, alcenilo (C₂₋₆) inferior; e semelhantes);

(4) cicloalcenilo, o qual pode estar substituído (por exemplo, cicloalcenilo de 3 a 7 carbonos, tais como 2-ciclopentenilo, 2-ciclo-hexenilo, 2-ciclopentenilmetilo, 2-ciclo-hexenilmetilo, etc.; e semelhantes);

(5) formilo ou acilo, os quais podem estar substituídos (por exemplo, alcanoílo de 2 a 4 carbonos (por exemplo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, etc.), alquilsulfônico de 1 a 4 carbonos (por exemplo, metanossulfônico, etanossulfônico, etc.) e semelhantes);

(6) arilo, o qual pode estar substituído (por exemplo, fenilo, naftilo, etc.); e semelhantes.

Exemplos do substituinte dos (1) alquilo, o qual pode estar substituído, (2) cicloalquilo, o qual pode estar substituído, (3) alcenilo, o qual pode estar substituído, (4) cicloalcenilo, o qual pode estar substituído, (5) acilo, o qual pode estar substituído, (6) arilo, o qual pode estar substituído, descritos acima, incluem halogéneo (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo, etc.), nitro, ciano, hidroxilo, tiol, o qual pode estar substituído (por exemplo, tiol, alquil C₁₋₄-tio, etc.), amino, o qual pode estar substituído (por exemplo, amino, mono-alquil C₁₋₄-amino, di-alquil C₁₋₄-amino, amino cíclico de 5 a 6 membros, tais como tetra-hidropirrole, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrole, imidazole, etc.), carboxilo, o qual pode estar esterificado ou amidado (por exemplo, carboxilo, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, carbamoílo, mono-alquil C₁₋₄-carbamoiólo, di-alquil C₁₋₄-carbamoiólo, etc.); alcoxilo C₁₋₄, o qual pode estar halogenado (por exemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, trifluorometoxilo, trifluoroetoxilo, etc.), alcoxi C₁₋₄-alcoxilo C₁₋₄, o qual pode estar halogenado (por exemplo, metoximetoxilo, metoxietoxilo, etoxietoxilo, trifluorometoxietoxilo, trifluoroetoxietoxilo, etc.), formilo,

alcanoílo C₂₋₄ (por exemplo, acetilo, propionilo, etc.), alquil C₁₋₄-sulfônico (por exemplo, metanossulfônico, etanossulfônico, etc.), e semelhantes, e o número de substituintes é, de um modo preferido, 1 a 3.

Além disso, os substituintes do "amino, o qual pode estar substituído" como o substituinte de R¹ podem ligar-se um ao outro para formar um grupo amino cíclico (por exemplo, um grupo, o qual é formado subtraindo um átomo de hidrogénio do átomo de azoto endocíclico de um anel de 5 a 6 membros, tais como tetra-hidropirrole, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrole, imidazole, etc. de modo a que um substituinte possa estar ligado ao átomo de azoto, ou semelhantes). O grupo amino cíclico pode estar substituído e exemplos do substituinte incluem halogéneo (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo, etc.), nitro, ciano, hidroxilo, tiol, o qual pode estar substituído (por exemplo, tiol, alquil C₁₋₄-tio, etc.), amino, o qual pode estar substituído (por exemplo, amino, amino, mono-alquil C₁₋₄-amino, di-alquil C₁₋₄-amino, amino cíclico de 5 a 6 membros, tais como tetra-hidropirrole, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrole, imidazole, etc.), carboxilo, o qual pode estar esterificado ou amidado (por exemplo, carboxilo, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, carbamoílo, mono-alquil C₁₋₄-carbamooílo, di-alquil C₁₋₄-carbamooílo, etc.), alcoxilo C₁₋₄, o qual pode estar halogenado (por exemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, trifluorometoxilo, trifluoroetoxilo, etc.), alcoxi C₁₋₄-alcoxilo C₁₋₄, o qual pode estar halogenado (por exemplo, metoximetoxilo, metoxietoxilo, etoxietoxilo, trifluorometoxietoxilo, trifluoroetoxietoxilo, etc.), formilo, alcanoílo C₂₋₄ (por exemplo, acetilo, propionilo, etc.), alquil C₁₋₄-sulfônico (por exemplo, metanossulfônico,

etanossulfônico), e semelhantes, e o número de substituintes é, de um modo preferido, 1 a 3.

Exemplos do "acilo, o qual pode estar substituído" como o substituinte de R¹ incluem um grupo formado ligando

(1) hidrogénio;

(2) alquilo, o qual pode estar substituído (por exemplo, grupos alquilo C₁₋₁₀, tais como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc., de um modo preferido, alquilo (C₁₋₆) inferior, e semelhantes);

(3) cicloalquilo, o qual pode estar substituído (por exemplo, cicloalquilo C₃₋₇, tais como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, etc.);

(4) alcenilo, o qual pode estar substituído (por exemplo, alcenilo de 2 a 10 carbonos, tais como alilo, crotilo, 2-pentenilo, 3-hexenilo, etc., de um modo preferido, alcenilo (C₂₋₆) inferior, e semelhantes);

(5) cicloalcenilo, o qual pode estar substituído (por exemplo, cicloalcenilo de 3 a 7 carbonos, tais como 2-ciclopentenilo, 2-ciclo-hexenilo, 2-ciclopentenilmetilo, 2-ciclo-hexenilmetilo, etc.); e

(6) grupo aromático monocíclico de 5 a 6 membros, o qual pode estar substituído (por exemplo, fenilo, piridilo, etc.) ou semelhantes;

ao grupo carbonilo ou sulfônico, (por exemplo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloílo, hexanoílo, heptanoílo, octanoílo, ciclobutanocarbonilo, ciclopantanocarbonilo,

ciclo-hexanocarbonilo, ciclo-heptanocarbonilo, crotonilo, 2-ciclo-hexenocarbonilo, benzoílo, nicotinoílo, metanossulfônico, etanossulfônico, etc.). Exemplos do substituinte dos (2) alquilo, o qual pode estar substituído, (3) cicloalquilo, o qual pode estar substituído, (4) alcenilo, o qual pode estar substituído, (5) cicloalcenilo, o qual pode estar substituído, e (6) grupo aromático monocíclico de 5 a 6 membros, o qual pode estar substituído, descritos acima, incluem halogéneo (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo, etc.), nitro, ciano, hidroxilo, tiol, o qual pode estar substituído (por exemplo, tiol, alquil C₁₋₄-tio, etc.), amino, o qual pode estar substituído (por exemplo, amino, mono-alquil C₁₋₄-amino, di-alquil C₁₋₄-amino, amino cíclico de 5 a 6 membros, tais como tetra-hidropirrole, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrole, imidazole, etc.), carboxilo, o qual pode estar esterificado ou amidado (por exemplo, carboxilo, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, carbamoílo, mono-alquil C₁₋₄-carbamoiólo, di-alquil C₁₋₄-carbamoiólo, etc.), alcoxilo C₁₋₄, o qual pode estar halogenado (por exemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, trifluorometoxilo, trifluoroetoxilo, etc.); alcoxi C₁₋₄-alcoxilo C₁₋₄, o qual pode estar halogenado (por exemplo, metoximetoxilo, metoxietoxilo, etoxietoxilo, trifluorometoxietoxilo, trifluoroetoxietoxilo, etc.), formilo, alcanoílo C₂₋₄ (por exemplo, acetilo, propionilo, etc.), alquil C₁₋₄-sulfônico (por exemplo, metanossulfônico, etanossulfônico, etc.), e semelhantes e o número de substituintes é, de um modo preferido, 1 a 3.

Exemplos do "carboxilo, o qual pode estar esterificado" como o substituinte de R¹ incluem um grupo formado ligando

(1) hidrogénio;

(2) alquilo, o qual pode estar substituído (por exemplo, alquilo C₁₋₁₀, tais como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc., de um modo preferido, alquilo (C₁₋₆) inferior; e semelhantes);

(3) cicloalquilo, o qual pode estar substituído (por exemplo, cicloalquilo C₃₋₇, tais como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, etc.);

(4) alcenilo, o qual pode estar substituído (por exemplo, alcenilo de 2 a 10 carbonos, tais como alilo, crotilo, 2-pentenilo, 3-hexenilo, etc., de um modo preferido, alcenilo (C₂₋₆) inferior ; e semelhantes);

(5) cicloalcenilo, o qual pode estar substituído (por exemplo, cicloalcenilo de 3 a 7 carbonos, tais como 2-ciclopentenilo, 2-ciclo-hexenilo, 2-ciclopentenilmetilo, 2-ciclo-hexenilmelilo, etc.);

(6) arilo, o qual pode estar substituído (por exemplo, fenilo, naftilo, etc.) ao grupo carboniloxilo, de um modo preferido, carboxilo, alcoxi (C₁₋₆) inferior-carbonilo, ariloxicarbonilo (por exemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, fenoxicarbonilo e naftoxicarbonilo, etc.), ou semelhantes.

O "substituinte" dos (2) alquilo, o qual pode estar substituído, (3) cicloalquilo, o qual pode estar substituído, (4) alcenilo, o qual pode estar substituído, (5) cicloalcenilo, o qual pode estar substituído, e (6) arilo, o qual pode estar substituído, descritos acima, incluem halogéneo (por exemplo,

flúor, cloro, bromo, iodo, etc.), nitro, ciano, hidroxilo, tiol, o qual pode estar substituído (por exemplo, tiol, alquil C₁₋₄-tio, etc.), amino, o qual pode estar substituído (por exemplo, amino, mono-alquil C₁₋₄-amino, grupos di-alquil C₁₋₄-amino, amino cíclico de 5 a 6 membros, tais como tetra-hidropirrole, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrole, imidazole, etc.), carboxilo, o qual pode estar esterificado ou amidado (por exemplo, carboxilo, alcoxí C₁₋₄-carbonilo, carbamoílo, mono-alquil C₁₋₄-carbamooílo, di-alquil C₁₋₄-carbamooílo, etc.), alcoxilo C₁₋₄, o qual pode estar halogenado (por exemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, trifluorometoxilo, trifluoroetoxilo, etc.), alcoxí C₁₋₄-alcoxilo C₁₋₄, o qual pode estar halogenado (por exemplo, metoximetoxilo, metoxietoxilo, etoxietoxilo, trifluorometoxietoxilo, trifluoroetoxietoxilo, etc.), formilo, alcanoílo C₂₋₄ (por exemplo, acetilo, propionilo, etc.), alquil C₁₋₄-sulfônico (por exemplo, metanossulfônico, etanossulfônico, etc.), e semelhantes, e o número de substituintes é, de um modo preferido, 1 a 3.

Exemplos do "grupo aromático" do "grupo aromático, o qual pode estar substituído" como o substituinte de R¹ incluem um grupo aromático homocíclico ou heterocíclico de 5 a 6 membros, tais como fenilo, piridilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, isoxazoílo, tetrazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazolilo, etc., um grupo aromático heterocíclico de anel fundido, tais como os grupos de benzofurano, indole, benzotiofeno, benzoxazole, benzotiazole, indazole, benzimidazole, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, ftalazina, quinazolina, cinolina, imidazopiridina, etc. e semelhantes. Exemplos do substituinte do grupo aromático incluem halogéneo

(por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo, etc.), nitro, ciano, hidroxilo, tiol, o qual pode estar substituído (por exemplo, tiol, alquil C₁₋₄-tio etc.), amino, o qual pode estar substituído (por exemplo, amino, mono-alquil C₁₋₄-amino, di-alquil C₁₋₄-amino, amino cíclico de 5 a 6 membros, tais como tetra-hidropirrole, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrole, imidazole, etc.), carboxilo, o qual pode estar esterificado ou amidado (por exemplo, carboxilo, alcoxí C₁₋₄-carbonilo, carbamoílo, mono-alquil C₁₋₄-carbamooílo, di-alquil C₁₋₄-carbamooílo, etc.); alquilo C₁₋₄, o qual pode estar halogenado (por exemplo, trifluorometilo, metilo, etilo, etc.); alcoxilo C₁₋₄, o qual pode estar halogenado (por exemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, trifluorometoxilo, trifluoroetoxilo, etc.), formilo, alcanoílo C₂₋₄ (por exemplo, acetilo, propionilo, etc.), alquil C₁₋₄-sulfônico (por exemplo, metanossulfônico, etanossulfônico, etc.), e semelhantes, e o número de substituintes é, de um modo preferido, de 1 a 3.

O número de substituintes de R¹ acima pode ser de 1 a 4, de um modo preferido, 1 a 2 e, os substituintes podem ser iguais ou diferentes e estar presentes em quaisquer posições possíveis do anel. Quando o "grupo cíclico de 5 a 6 membros" do "grupo cíclico de 5 a 6 membros, o qual pode estar substituído", representado por R¹, tem dois ou mais substituintes, dois dos substituintes podem estar ligados um ao outro para formar; por exemplo, um grupo seleccionado do grupo consistindo de alquíleno (C₁₋₆) inferior (por exemplo, trimetileno, tetrametileno, etc.); alquilenooxilo (C₁₋₆) inferior (por exemplo, -CH₂-O-CH₂-, -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-CH₂-CH₂-, -O-C(CH₃)(CH₃)-CH₂-CH₂-, etc.); alquilenotio (C₁₋₆) inferior (por exemplo, -CH₂-S-CH₂-, -S-CH₂-CH₂-, -S-CH₂-CH₂-CH₂-, -S-C(CH₃)(CH₃)-CH₂-CH₂-, etc.); alquilenodioxilo (C₁₋₆) inferior (por exemplo,

-O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-, etc.); alquilenoditio (C₁₋₆) inferior (por exemplo, -S-CH₂-S-, -S-CH₂-CH₂-S-, -S-CH₂-CH₂-CH₂-S-, etc.); oxi-alquileno (C₁₋₆) inferior-amino (por exemplo, -O-CH₂-NH-, -O-CH₂-CH₂-NH-, etc.); oxi-alquilenotio (C₁₋₆) inferior (por exemplo, -O-CH₂-S-, -O-CH₂-CH₂-S-, etc.); alquileno (C₁₋₆) inferior-amino (por exemplo, -NH-CH₂-CH₂-, -NH-CH₂-CH₂-CH₂-, etc.); alquileno (C₁₋₆) inferior-diamino (por exemplo, -NH-CH₂-NH-, -NH-CH₂-CH₂-NH-, etc.); tia-alquileno (C₁₋₆) inferior-amino (por exemplo, -S-CH₂-NH-, -S-CH₂-CH₂-NH-, etc.); alcenileno (C₂₋₆) inferior (por exemplo, -CH₂-CH=CH-, -CH₂-CH₂-CH=CH-, -CH₂-CH=CH-CH₂-, etc.); alcadienileno (C₄₋₆) inferior (por exemplo, -CH=CH-CH=CH-, etc.); e semelhantes.

Além disso, o grupo bivalente formado ligando dois substituintes de R¹ um ao outro pode conter 1 a 3 substituintes semelhantes aos do "anel de 5 a 6 membros" do "anel de 5 a 6 membros, o qual pode estar substituído", representado por R¹ (por exemplo, halogéneo, nitro, ciano, alquilo, o qual pode estar substituído, cicloalquilo, o qual pode estar substituído, hidroxilo, o qual pode estar substituído, tiol, o qual pode estar substituído (em que o átomo de enxofre pode estar oxidado, ou pode formar sulfinilo, o qual pode estar substituído ou sulfônico, o qual pode estar substituído), amino, o qual pode estar substituído, acilo, o qual pode estar substituído, carboxilo, o qual pode estar esterificado ou amidado, um grupo aromático, o qual pode estar substituído, e semelhantes).

Em particular, os substituintes do "grupo cílico de 5 a 6 membros" do "grupo cílico de 5 a 6 membros, o qual pode estar substituído", representado por R¹ são alquilo (C₁₋₄) inferior, o qual pode estar halogenado ou alcoxilado (C₁₋₄) inferior (por exemplo, metilo, etilo t-butílico, trifluorometilo, metoximetilo,

etoximetilo, propoximetilo, butoximetilo, metoxietilo, etoxiletilo, propoxietilo, butoxietilo, etc.); alcoxilo (C_{1-4}) inferior, o qual pode estar halogenado ou alcoxilado (C_{1-4}) inferior (por exemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, t-butoxilo, trifluorometoxilo, metoximetoxilo, etoximetoxilo, propoximetoxilo, butoximetoxilo, metoxietoxilo, etoxietoxilo, propoxietoxilo, butoxietoxilo, metoxipropoxilo, etoxipropoxilo, propoxipropoxilo, butoxipropoxilo, etc.); halogéneo (por exemplo, flúor, cloro, etc.); nitro; ciano; amino, o qual pode estar substituído com 1 a 2 grupos seleccionados do grupo consistindo de alquilo (C_{1-4}) inferior, formilo e alcanoílo (C_{2-4}) inferior (por exemplo, amino, metilamino, dimetilamino, formilamino, acetilamino, etc.); amino cíclico de 5 a 6 membros (por exemplo, 1-pirrolidinilo, 1-piperazinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolino, e 4-tiomorfolino, 1-imidazolilo, 4-tetrahidropiranilo, etc.); e semelhantes.

Exemplos do "grupo de cadeia bivalente cuja unidade linear é constituída por 1 a 4 carbonos", representado por X^1 e X^2 incluem $-(CH_2)_{a'}-$ [em que a' é um número inteiro de 1 a 4, de um modo preferido, 1 ou 2]; $-(CH_2)_{b'}-X^3-$ [em que b' é um número inteiro de 0 a 3, de um modo preferido, 0 ou 1, X^3 é um grupo imino, o qual pode estar substituído (por exemplo, grupo imino, o qual pode estar substituído com alquilo (C_{1-6}) inferior, cicloalquilo (C_{3-7}) inferior, formilo, alcanoílo (C_{2-7}) inferior, alcoxi (C_{1-6}) inferior-carbonilo, etc.), carbonilo, átomo de oxigénio, átomo de enxofre, o qual pode estar oxidado (por exemplo, $-S(O)_m-$ (em que, m é um número inteiro de 0 a 2), etc.); $-CH=CH-$; $-C\equiv C-$; $-CO-NH-$; $-SO_2-NH-$; e semelhantes. Estes grupos podem estar ligados ao anel A ou anel B em qualquer dos seus lados direito e esquerdo, mas X^1 está, de um modo preferido,

ligado ao anel A do lado direito deste e X^2 está, de um modo preferido, ligado ao anel B do seu lado esquerdo.

X^1 é, de um modo preferido, uma ligação, $-(CH_2)_{b'}-O-$ (em que, b' é um número inteiro de 0, 1 ou 2, de um modo preferido, 0 ou 1), $-C\equiv C-$, etc. e, de um modo mais preferido, uma ligação.

X^2 é, de um modo preferido, $-(CH_2)_{a'}-$ (em que, a' é um número inteiro de 1 ou 2), $-(CH_2)_{b'}-X^3-$ (em que, b' é um número inteiro de 0 ou 1, e X^3 é um grupo imino, o qual pode estar substituído, carbonilo, átomo de oxigénio ou átomo de enxofre, o qual pode estar oxidado), $-CH=CH-$, $-CO-NH-$, $-SO_2-NH-$, etc. e, de um modo mais preferido, $-CO-NH-$.

O grupo bivalente representado por X^1 e X^2 pode estar substituído em qualquer posição (de um modo preferido, num seu átomo de carbono) e o substituinte não se limita a um específico, desde que se possa ligar a uma cadeia bivalente que constitui uma parte de cadeia linear. Exemplos destes incluem alquilo (C_{1-6}) inferior (e. g., metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, etc.), cicloalquilo (C_{3-7}) inferior (e. g., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, etc.), formilo, alcanoílo (C_{2-7}) inferior (e. g., acetilo, propionilo, butirilo, etc.), um grupo fosfono, o qual pode estar esterificado, um grupo carboxilo, o qual pode estar esterificado, hidroxilo, oxo e semelhantes, de um modo preferido, um grupo alquilo inferior possuindo 1 a 6 átomos de carbono (de um modo mais preferido, alquilo C_{1-3}), hidroxilo, oxo, etc.

Exemplos do grupo fosfono, o qual pode estar esterificado incluem um grupo representado pela fórmula $-P(O)(OR^7)(OR^8)$ (em que R^7 e R^8 são independentemente hidrogénio, alquilo C_{1-6} ou cicloalquilo C_{3-7} , ou R^7 e R^8 podem estar ligados um ao outro para formar um anel de 5 a 7 membros).

Exemplos do alquilo C_{1-6} representado por R^7 e R^8 na fórmula acima incluem metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo e semelhantes. Exemplos do cicloalquilo C_{3-7} incluem ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo e semelhantes., de um modo preferido, R^7 e R^8 são um grupo alquilo inferior linear possuindo 1 a 6, de um modo mais preferido, 1 a 3 átomos de carbono. R^7 e R^8 podem ser iguais ou diferentes, mas, de um modo preferido, eles são iguais. Quando R^7 e R^8 estão ligados um ao outro para formar um anel de 5 a 7 membros, R^7 e R^8 estão ligados um ao outro para formar uma cadeia lateral alquíleno C_{2-4} linear representada por $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, ou $-(CH_2)_4-$. A cadeia lateral pode estar substituída e exemplos do substituinte incluem hidroxilo, halogéneo e semelhantes.

Exemplos do grupo carboxilo esterificado do grupo carboxilo, o qual pode estar esterificado incluem carboxilo ligado a alquilo C_{1-6} ou cicloalquilo C_{3-7} , e. g., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, etc.

Na fórmula [I] acima, os exemplos do "grupo cílico de 5 a 6 membros" do "grupo cílico de 5 a 6 membros, o qual pode estar

substituído", representado por A incluem hidrocarboneto alicíclico saturado ou insaturado de 5 a 6 membros, tais como cicloalcano C₅₋₆ (por exemplo, ciclopentano, ciclo-hexano, etc.), cicloalcenos C₅₋₆ (por exemplo, 1-ciclopenteno, 2-ciclopenteno, 3-ciclopenteno, 2-ciclo-hexeno, 3-ciclo-hexeno, etc.), cicloalcadienos C₅₋₆ (por exemplo, 2,4-ciclopentadieno, 2,4-ciclo-hexadieno, 2,5-ciclo-hexadieno, etc.), e semelhantes; hidrocarboneto aromático de 6 membros, tais como benzeno, etc.; anel heterocíclico aromático de 5 a 6 membros contendo pelo menos um, de um modo preferido, 1 a 4, de um modo mais preferido, 1 a 2 heteroátomos de 1 a 3 tipos (de um modo preferido, 1 a 2 tipos) seleccionados de oxigénio, enxofre e azoto; anel heterocíclico não aromático saturado ou insaturado (anéis heterocíclicos alifáticos); e semelhantes.

Exemplos do "anel heterocíclico aromático" incluem anel heterocíclico monocíclico aromático de 5 a 6 membros (por exemplo, furano, tiofeno, pirrole, oxazole, isoxazole, tiazole, isotiazole, imidazole, pirazole, 1,2,3-oxadiazole, 1,2,4-oxadiazole, 1,3,4-oxadiazole, furazano, 1,2,3-tiadiazole, 1,2,4-tiadiazole, 1,3,4-tiadiazole, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, tetrazole, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina, etc.), e semelhantes. Exemplos do "anel heterocíclico não aromático" incluem anel heterocíclico não aromático (alifático) saturado e insaturado de 5 a 6 membros, tais como pirrolidina, tetra-hidrofurano, tiolano, piperidina, tetra-hidropirano, morfolina, tiomorfolina, piperazina, pirano, oxepina, tiepina, azepina, etc., anel heterocíclico não aromático de 5 a 6 membros em que todas ou parte das ligações duplas nos referidos anéis heterocíclicos monocíclicos aromáticos estão saturadas, e semelhantes.

O "grupo cílico de 5 a 6 membros" do "grupo cílico de 5 a 6 membros, o qual pode estar substituído", representado por A é, de um modo preferido, um grupo cílico aromático de 5 a 6 membros e, de um modo mais preferido, um grupo cílico de 6 membros seleccionado de benzeno, furano, tiofeno, pirrole, piridina, etc. e, de um modo muito preferido, benzeno.

Exemplos do substituinte do "grupo cílico de 5 a 6 membros" do "grupo cílico de 5 a 6 membros, o qual pode estar substituído", representado por A, incluem o mesmo "substituinte" que o "grupo cílico de 5 a 6 membros" do "grupo cílico de 5 a 6 membros, o qual pode estar substituído", representado por R¹. O número de substituintes de A é 1 a 4, de um modo preferido, 1 a 2 e os substituintes podem ser iguais ou diferentes e estar presentes em quaisquer posições possíveis do anel. Tais posições incluem aquelas representadas por E₁, E₂ ou outras, desde que seja possível a substituição.

Exemplos do alquilo inferior do "alquilo inferior, o qual pode estar substituído", representado por R³ acima incluem alquilo C₁₋₆, tais como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, etc.

Exemplos do alcoxilo inferior do "grupo alcoxilo inferior, o qual pode estar substituído", representado por R³ acima incluem alcoxilo C₁₋₆, tais como metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, etc.

Exemplos do substituinte do "alquilo inferior, o qual pode estar substituído" e do "alcoxilo inferior, o qual pode estar substituído" incluem halogéneo (por exemplo, flúor, cloro,

bromo, iodo, etc.), hidroxilo, amino, mono-(alquil inferior)amino, di-(alquil inferior)amino, alcanoílo inferior, etc.

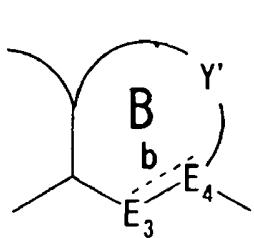
Exemplos do grupo alquilo inferior do referido grupo mono-(alquil inferior)amino e di-(alquil inferior)amino são semelhantes aos do grupo alquilo inferior do "alquilo inferior, o qual pode estar substituído", representado por R^3 acima.

Exemplos do alcanoílo inferior são alcanoílo C_{2-6} , tais como acetilo, propionilo butirilo, isobutirilo, etc.

Exemplos do "halogéneo", representado por R^3 acima são flúor, cloro, bromo, iodo, etc.

R^3 é, de um modo preferido, um alquilo C_{1-6} inferior, o qual pode estar substituído ou halogéneo e, de um modo mais preferido, metilo, o qual pode estar substituído ou halogéneo.

Na fórmula [I] acima, o "grupo cíclico de 8 a 10 membros" do "grupo cíclico de 8 a 10 membros, o qual pode estar substituído", representado por B inclui, por exemplo, um anel de 8 a 10 membros da fórmula seguinte a qual pode ter substituinte(s) em quaisquer posições do anel desde que seja possível a substituição:



em que Y' é um grupo bivalente e os outros símbolos são como definidos acima.

Na fórmula acima, o grupo bivalente representado por Y' é um grupo bivalente de modo a que o anel B forme um anel de 8 a 10 membros, o qual pode estar substituído, e os seus exemplos incluem:

(1) $-\text{Alk}_{a1}-\text{O}-\text{Alk}_{a2}-$ (em que Alk_{a1} e Alk_{a2} são uma ligação ou um grupo hidrocarboneto de cadeia linear divalente de 1 a 5 carbonos, respectivamente, e o número total de carbonos de Alk_{a1} e Alk_{a2} é 5 ou menos);

(2) $-\text{Alk}_{b1}-\text{S}(\text{O})_m-\text{Alk}_{b2}-$ (em que m é um número inteiro de 0 a 2, Alk_{b1} e Alk_{b2} são, respectivamente, uma ligação ou um grupo hidrocarboneto de cadeia linear bivalente de 1 a 5 carbonos, e o número total de carbonos de Alk_{b1} e Alk_{b2} é 5 ou menos);

(3) $-\text{Alk}_{d1}-$ (em que Alk_{d1} é um grupo hidrocarboneto de cadeia linear bivalente de 4 a 6 carbonos);

(4) $-\text{Alk}_{e1}-\text{NH}-\text{Alk}_{e2}-$

(em que Alk_{e1} e Alk_{e2} são, respectivamente, uma ligação ou um grupo hidrocarboneto de cadeia linear bivalente de 1 a 5 carbonos e o número total de carbonos de Alk_{e1} e Alk_{e2} é 5 ou menos), $-\text{Alk}_{e6}-\text{N}=\text{CH}-\text{Alk}_{e7}-$, $-\text{Alk}_{e7}-\text{CH}=\text{N}-\text{Alk}_{e6}-$ ou $-\text{Alk}_{e6}-\text{N}=\text{N}-\text{Alk}_{e7}-$ (em que Alk_{e6} e Alk_{e7} são uma ligação ou um grupo hidrocarboneto de cadeia linear bivalente de 1 a 4 carbonos, respectivamente, e o número total de carbonos de Alk_{e6} e Alk_{e7} é 4 e menos); e semelhantes.

Exemplos do grupo hidrocarboneto de cadeia linear bivalente incluem $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_5-$, $-(\text{CH}_2)_6-$,

$-\text{CH}=$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}- (\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}- (\text{CH}_2)_3-$, $-\text{CH}=\text{CH}- (\text{CH}_2)_4-$, etc.

Mais especificamente, exemplos de Y' são um grupo bivalente, tais como $-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_4-$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_5-$, $-\text{CH}_2\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{S}(\text{O})_m-(\text{CH}_2)_3-$ (em que m é um número inteiro de 0 a 2), $-\text{S}(\text{O})_m-(\text{CH}_2)_4-$ (em que m é um número inteiro de 0 a 2), $-\text{S}(\text{O})_m-(\text{CH}_2)_5-$ (em que m é um número inteiro de 0 a 2), $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_m-(\text{CH}_2)_2-$ (em que m é um número inteiro de 0 a 2), $-\text{S}(\text{O})_m-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ (em que m é um número inteiro de 0 a 2), $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_5-$, $-(\text{CH}_2)_6-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}- (\text{CH}_2)_2-$, $-\text{NH}- (\text{CH}_2)_3-$, $-\text{NH}- (\text{CH}_2)_4-$, $-\text{NH}- (\text{CH}_2)_5-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}- (\text{CH}_2)_2-$, $-\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{N}- (\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{N}=\text{N}- (\text{CH}_2)_2-$, $-\text{N}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{N}=\text{CH}-$ (expressado a partir de uma posição de partida no anel A, respectivamente)., de um modo preferido, o anel B é um anel de 8 membros.

Além disso, o referido grupo bivalente pode ter substituinte(s), e os substituintes podem ser semelhantes aos do "grupo cílico de 5 a 6 membros" do "grupo cílico de 5 a 6 membros, o qual pode estar substituído", representado por R¹, e os exemplos preferidos do(s) substituinte(s) incluem alquilo (C₁₋₃) inferior (por exemplo, metilo, etilo, propilo, etc.), fenilo, oxo, hidroxilo, etc. O grupo bivalente pode ter 1 a 6, de um modo preferido, 1 a 2, substituintes iguais ou diferentes. A substituição pode estar em quaisquer posições do grupo bivalente desde que seja possível a substituição.

Os "substituintes" do "anel de 8 a 10 membros" do "anel de 8 a 10 membros, o qual pode estar substituído", representado por B podem ser semelhantes aos do "grupo cílico de 5 a 6 membros"

do "grupo cílico de 5 a 6 membros, o qual pode estar substituído", representado por R^1 , e oxo. Os exemplos preferidos do grupo bivalente representado por Y incluem um grupo bivalente tal como $-O-(CH_2)_3-$, $-O-(CH_2)_4-$, $-O-(CH_2)_5-$, $-S(O)_m-(CH_2)_3-$ (em que m é um número inteiro de 0 a 2), $-S(O)_m-(CH_2)_4-$ (em que m é um número inteiro de 0 a 2), $-S(O)_m-(CH_2)_5-$ (em que m é um número inteiro de 0 a 2), $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$, e um grupo bivalente possuindo o grupo $-N(RO)-$ na cadeia principal [em que R^0 é hidrogénio ou um substituinte], tais como $-NH-(CH_2)_3-$, $-NH-(CH_2)_4-$ e $-NH-(CH_2)_5-$, etc, de um modo muito preferido, um grupo bivalente possuindo grupos $-N(R^0)-$ na cadeia principal [em que, R^0 é hidrogénio ou um substituinte].

Os exemplos preferidos de R^0 são átomo de hidrogénio; grupo hidrocarboneto, o qual pode estar substituído; grupo heterocíclico, o qual pode estar substituído; grupo hidroxilo, o qual pode estar substituído; grupo tiol, o qual pode estar substituído (o átomo de enxofre pode estar oxidado ou pode formar um grupo sulfinilo, o qual pode estar substituído ou grupo sulfônico, o qual pode estar substituído; grupo amino, o qual pode estar substituído; grupo carboxilo, o qual pode estar esterificado ou amidado; grupo acilo, o qual pode estar substituído; e semelhantes. R^0 é, de um modo mais preferido, átomo de hidrogénio, grupo hidrocarboneto, o qual pode estar substituído, grupo de anel heterocíclico, o qual pode estar substituído, grupo acilo, o qual pode estar substituído, e semelhantes.

As formas de realização preferidas de R^0 são átomo de hidrogénio, grupo hidrocarboneto, o qual pode estar substituído, grupo acilo, o qual pode estar substituído e semelhantes. Como o grupo hidrocarboneto, o qual pode estar substituído, são mais

preferidos o alquilo C₁₋₆, o qual pode estar halogenado ou hidroxilado e alcenilo C₂₋₆, o qual pode estar halogenado ou hidroxilado. Como o grupo acilo, o qual pode estar substituído, são mais preferidos o alquil C₁₋₆sulfônico, o qual pode estar halogenado ou hidroxilado, formilo, alcanoílo C₂₋₅, o qual pode estar halogenado ou hidroxilado, etc. R⁰ é, de um modo ainda mais preferido, alquilo C₁₋₄, o qual pode estar halogenado ou hidroxilado, formilo, alcanoílo C₂₋₅, o qual pode estar halogenado ou hidroxilado, e semelhantes, em particular, são muito preferidos o propilo, isobutilo, isobutenilo ou 3-hidroxi-2-metilpropilo.

Outras formas de realização preferidas de R⁰ incluem o grupo de fórmula -(CH₂)_s-R^x [em que S é um número inteiro de 0 ou 1, R^x é um grupo monocíclico aromático de 5 a 6 membros, o qual pode estar substituído (por exemplo, substituído com o mesmo substituinte como aquele exemplificado em relação ao grupo monocíclico aromático de 5 a 6 membros do anel A;), de um modo preferido, fenilo, piridilo, piperazolilo, tiazolilo, oxazolilo e tetrazolilo, o qual pode estar substituído com halogéneo, alquilo C₁₋₄, o qual pode estar halogenado ou hidroxilado, alcoxilo C₁₋₄, o qual pode estar halogenado ou hidroxilado, etc., respectivamente)], e semelhantes.

Exemplos do "grupo hidrocarboneto" do referido "grupo hidrocarboneto, o qual pode estar substituído" incluem:

(1) alquilo (por exemplo, alquilo C₁₋₁₀, tais como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc., de um modo

preferido, alquilo (C_{1-6}) inferior, de um modo mais preferido, alquilo (C_{1-4}) inferior e semelhantes);

(2) cicloalquilo (por exemplo, cicloalquilo C_{3-7} , tais como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, etc.);

(3) alcenilo (por exemplo, alcenilo de 2 a 10 carbonos, tais como alilo, crotilo, 2-pentenilo, 3-hexenilo, etc., de um modo preferido, alcenilo (C_{2-6}) inferior, e semelhantes);

(4) cicloalcenilo (por exemplo, cicloalcenilo de 3 a 7 carbonos, tais como 2-ciclopentenilo, 2-ciclo-hexenilo, 2-ciclopentenilmetilo, 2-ciclohexenilmetilo, etc.);

(5) alcinilo (por exemplo, alcinilo de 2 a 10 carbonos, tais como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-pentinilo, 3-hexinilo, etc., de um modo preferido, alcinilo (C_{2-6}) inferior e semelhantes);

(6) aralquilo (por exemplo, fenilalquilo C_{1-4} (por exemplo, benzilo, fenetilo, etc.);

(7) arilo (por exemplo, fenilo, naftilo, etc.);

(8) cicloalquil-alquilo (por exemplo, cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , tais como ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclo-hexilmetilo, ciclo-heptilmetilo, etc.); e semelhantes. Exemplos dos substituintes dos

(1) alquilo, (2) cicloalquilo, (3) alcenilo, (4) cicloalcenilo, (5) alcinilo, (6) aralquilo, (7) arilo e (8) cicloalquil-alquilo acima descritos incluem halogéneo (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo, etc.); nitro; ciano; hidroxilo; tiol, o qual pode estar substituído (por exemplo, tiol, alquil C_{1-4} -tio, etc.); amino, o qual pode estar substituído (por exemplo, amino, mono-alquil C_{1-4} -amino, di-alquil C_{1-4} -amino, amino cíclico de 5 a 6 membros, tais como tetra-hidropirrole, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrole e imidazole, etc.);

carboxilo, o qual pode estar esterificado ou amidado (por exemplo, carboxilo, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, carbamoílo, mono-alquil C₁₋₄-carbamoiólo, di-alquil C₁₋₄-carbamoiólo, etc.); alquilo C₁₋₄, o qual pode estar halogenado (por exemplo, trifluorometilo, metilo, etilo, etc.); alcoxilo C₁₋₄, o qual pode estar halogenado (por exemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, trifluorometoxilo, trifluoroetoxilo, etc.); alquileno C₁₋₄-dioxilo (por exemplo, -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-O-, etc.); sulfonamida a qual pode estar substituída [por exemplo, um grupo formado ligando amino, o qual pode estar substituído (por exemplo, amino, mono-alquil C₁₋₄-amino, di-alquil C₁₋₄-amino, amino cíclico de 5 a 6 membros, tais como tetra-hidropirrole, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrole, imidazole, etc.) a -SO₂-, e semelhantes]; formilo; alcanoílo C₂₋₄ (por exemplo, acetilo, propionilo, etc.); alquil C₁₋₄-sulfônico (por exemplo, metanossulfônico, etanossulfônico, etc.); grupo heterocíclico, o qual pode estar substituído; e semelhantes, e o número de substituintes é, de um modo preferido, 1 a 3.

Exemplos do "grupo heterocíclico" do "grupo heterocíclico, o qual pode estar substituído" e do grupo heterocíclico, o qual pode estar substituído, representado por R⁰, incluem um grupo formado subtraindo um átomo de hidrogénio de um anel heterocíclico aromático ou um anel heterocíclico não aromático.

O anel heterocíclico aromático inclui, por exemplo, anel heterocíclico aromático de 5 a 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos de um ou dois tipos seleccionados do grupo consistindo de átomos de azoto, enxofre e oxigénio, tais como furano, tiofeno, pirrole, imidazole, pirazole, tiazole, oxazole,

isotiazole, isoxazole, tetrazole, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, triazole, oxadiazole, tiadiazole, etc.; e o anel heterocíclico não aromático inclui, por exemplo, anel heterocíclico não aromático de 5 a 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos de um até dois tipos seleccionados do grupo consistindo de azoto, enxofre e átomo de oxigénio, tais como tetra-hidrofurano, tetra-hidrotifeno, dioxolano, ditiolano, oxatiolano, pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, imidazolina, pirazolidina, pirazolina, piperidina, piperazina, oxazina, oxadiazina, tiazina, tiadiazina, morfolina, tiomorfolina, pirano, tetra-hidropirano, etc.; anel heterocíclico não aromático em que todas ou parte das ligações são saturadas; e semelhantes (de um modo preferido, anel heterocíclico aromático, tais como pirazole, tiazole, oxazole, tetrazole, etc.).

Exemplos do "hidroxilo, o qual pode estar substituído", "tiol, o qual pode estar substituído", "amino, o qual pode estar substituído", "carboxilo, o qual pode estar esterificado" e "grupo acilo, o qual pode estar substituído", representado por R⁰, incluem os mesmos "hidroxilo, o qual pode estar substituído", "tiol, o qual pode estar substituído", "amino, o qual pode estar substituído", "carboxilo, o qual pode estar esterificado" e "acilo, o qual pode estar substituído" que os substituintes do "grupo cílico de 5 a 6 membros" do "grupo cílico de 5 a 6 membros, o qual pode estar substituído", representado por R¹. Exemplos do "carboxilo, o qual pode estar amidado" incluem um grupo formado ligando o "grupo amino, o qual pode estar substituído" e semelhantes a um grupo carbonilo e, de um modo preferido, carbamoílo, mono-alquil C₁₋₆-carbamoiólo, di-alquil C₁₋₆-carbamoiólo, etc.

O imino, o qual pode estar substituído com formilo, alquilo C₁₋₆, o qual pode estar substituído, alcenilo C₂₋₆, o qual pode estar substituído, arilo, o qual pode estar substituído, um grupo heterocíclico, o qual pode estar substituído, arilmetilo, o qual pode estar substituído ou um grupo heterocíclico-metilo, o qual pode estar substituído, representado por Y^a são os mesmos grupos correspondentes como os exemplificados em relação ao (R⁰)-de Y. De entre estes, são preferidos os que R⁰ são 1) alquilo C₁₋₆, 2) alcenilo C₂₋₆, 3) arilo C₆₋₁₀, 4) aril C₆₋₁₀-metilo, 5) grupo heterocíclico e 6) grupo heterocíclico-metilo (o 1) e 2) acima podem estar substituídos com halogéneo ou hidroxilo e os 3), 4), 5) e 6) acima podem estar substituídos com halogéneo, alquilo C₁₋₆, o qual pode estar substituído com halogéneo ou hidroxilo ou alcoxilo C₁₋₆, o qual pode estar substituído com halogéneo ou hidroxilo).

O número de substituintes do anel B pode ser de 1 a 7, de um modo preferido, 1 a 2, e os substituintes podem ser iguais e diferentes e estarem presentes em quaisquer posições possíveis do anel (incluindo E₃ e E₄), mas, de um modo preferido, a posição E₃ do anel não está substituída.

Na fórmula [I] acima, de um modo preferido, E₃ e E₄ são átomos de carbono, os quais podem estar substituídos (de um modo preferido, átomos de carbono não substituídos), respectivamente, e b é uma ligação dupla.

Na fórmula [I] acima, os exemplos do "grupo cílico bivalente", representado por Z¹, incluem os mesmos grupos que os do "grupo cílico de 5 a 6 membros" do "grupo cílico de 5 a 6 membros, o qual pode estar substituído", representado por R¹, ou um grupo formado subtraindo dois átomos de hidrogénio de um

anel heterocíclico aromático fundido, tais como benzofurano, indole, benzotiofeno, benzoxazole, benzotiazole, indazole, benzimidazole, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, ftalazina, quinazolina, cinolina, imidazopiridina, etc. De entre estes, é preferido, o grupo cílico bivalente formado subtraindo dois átomos de hidrogénios de benzeno, furano, tiofeno, piridina, piridazina, pirimidina, benzimidazole, ciclopentano, ciclo-hexano, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, tetra-hidropirano, etc.

O "grupo cílico bivalente", representado por Z^1 , pode ter o mesmo substituinte que o do "anel de 5 a 6 membros" do "anel de 5 a 6 membros, o qual pode estar substituído", representado por R^1 . De entre aqueles, os exemplos preferidos do substituinte incluem halogéneo (por exemplo, flúor, cloro, bromo, etc.), alquilo C_{1-4} , o qual pode estar halogenado (por exemplo, metilo, etilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, etc.), alcoxilo C_{1-4} , o qual pode estar halogenado (por exemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, trifluorometoxilo, trifluoroetoxilo, etc.), e semelhantes., de um modo preferido, o grupo cílico bivalente representado por Z^1 não tem qualquer outro substituinte além de X^2 e Z^2 , e quando Z^1 é um grupo cílico de 6 membros bivalente, (de um modo preferido, fenileno), Z^2 está, de um modo preferido, localizado em posição para em relação a X^2 . Além disso, Z^1 é, de um modo preferido, fenileno, o qual pode estar substituído com 1) halogéneo, 2) alquilo C_{1-4} , o qual pode estar substituído com halogéneo ou 3) alcoxilo C_{1-4} , o qual pode estar substituído com halogéneo, em particular, fenileno, o qual pode estar substituído com metilo ou trifluorometilo.

Na fórmula [I] acima, o grupo bivalente representado por Z^2 pode ser representado pela fórmula $-Z^{2a}-W^1-Z^{2b}-$ (em que Z^{2a} e Z^{2b} são, respectivamente, O, $S(O)_m$ (em que m é um número inteiro de 0, 1 ou 2), um grupo imino, o qual pode estar substituído ($-N(R_a)-$) ou uma ligação, e W^1 é alquíleno, o qual pode estar substituído, um grupo alceníleno, o qual pode estar substituído, ou uma ligação). Quando Z^1 é um anel benzeno, Z^2 pode estar presente em quaisquer posições do anel benzeno, mas, de um modo preferido, em posição para.

Exemplos do substituinte R^a do grupo imino, o qual pode estar substituído, representado por Z^{2a} ou Z^{2b} incluem átomos de hidrogénio; alquilo (C_{1-6}) inferior (por exemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, etc.); hidroxi-alquilo C_{1-6} (por exemplo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, etc.); alquilo C_{1-6} halogenado (por exemplo, trifluorometilo, trifluoroetilo, etc.); ciano-alquilo C_{1-6} (por exemplo, cianoetilo, cianopropilo, etc.); carboxi-alquilo C_{1-6} , o qual pode estar esterificado ou amidado; formilo; alcanoílo (C_{2-5}) inferior (por exemplo, acetilo, propionilo, butirilo, etc.); alquil (C_{1-5}) inferior-sulfônico (por exemplo, metilsulfônico, etilsulfônico, etc.); e semelhantes.

Exemplos do alquíleno do "alquíleno, o qual pode estar substituído", representado por W^1 incluem uma cadeia alquíleno da fórmula $-(CH_2)_{k1}-$ (em que, k_1 é um número inteiro de 1 a 4) e semelhantes.

Exemplos do alceníleno do "alceníleno, o qual pode estar substituído", representado por W^1 , incluem o alceníleno da fórmula $-(CH_2)_{k2}-(CH=CH)-(CH_2)_{k3}-$ (em que k_2 e k_3 são iguais ou

diferentes e, cada, números inteiros de 0, 1 ou 2, mas a soma de k₂ e k₃ é 2 ou menos).

O alquíleno e alceníleno representado por W¹ podem ter substituinte(s) em quaisquer posições possíveis (de um modo preferido, em átomos de carbono) e o substituinte pode ser qualquer grupo desde que o grupo se possa ligar à cadeia de alquíleno ou alceníleno que constitui a unidade de cadeia linear, e os seus exemplos adequados incluem alquilo (C₁₋₆) inferior (por exemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, etc.); cicloalquilo (C₃₋₇) inferior (por exemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, etc.); formilo; alcanoílo (C₂₋₇) inferior (por exemplo, acetilo, propionilo, butirilo, etc.); fosfono, o qual pode estar esterificado; carboxilo, o qual pode estar esterificado ou amidado; hidroxilo; oxo; hidroxiimino; alcoxi (C₁₋₆) inferior-imino, o qual pode estar substituído; e semelhantes., de um modo preferido, é alquilo inferior de 1 a 6 carbonos (de um modo preferido, alquilo C₁₋₃), hidroxilo, oxo, hidroxiimino, alcoxi (C₁₋₆) inferior-imino, o qual pode estar substituído com um grupo polar, tais como hidroxilo, ciano, carboxilo, o qual pode estar esterificado ou amidado (por exemplo, os grupos carboxilo, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, carbamoílo, mono-alquil C₁₋₄-carbamoiólo, di-alquil C₁₋₄-carbamoiólo, etc.) e semelhantes.

O fosfono, o qual pode estar esterificado é, por exemplo, um grupo da fórmula, P(O)(OR⁹)(OR¹⁰) [em que, R⁹ e R¹⁰ são respectivamente hidrogénio, alquilo de 1 a 6 carbonos, ou cicloalquilo de 3 a 7 carbonos, e R⁹ e R¹⁰ podem ligar-se um ao outro para formar um anel de 5 a 7 membros].

Na fórmula acima, o alquilo de 1 a 6 carbonos, representado por R⁹ ou R¹⁰, pode ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, etc., e os exemplos adequados do cicloalquilo de 3 a 7 carbonos incluem ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, etc. R⁹ e R¹⁰ são, de um modo preferido, alquilo inferior de cadeia linear de 1 a 6 carbonos, de um modo mais preferido, alquilo inferior de 1 a 3 carbonos. R⁹ e R¹⁰ podem ser iguais ou diferentes, mas são, de um modo preferido, iguais. Quando R⁹ e R¹⁰ formam um anel de 5 a 7 membros ligando-se um ao outro, R⁹ e R¹⁰ formam um grupo alquileno C₂₋₄ de cadeia linear da fórmula, -(CH₂)₂- , -(CH₂)₃- ou -(CH₂)₄- . A cadeia pode ter substituinte(s) e os exemplos adequados do substituinte incluem hidroxilo, halogéneo, etc.

Exemplos do éster do carboxilo, o qual pode estar esterificado são aqueles formados ligando o carboxilo a alquilo de 1 a 6 carbonos ou cicloalquilo de 3 a 7 carbonos, tais como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, ciclo-hexiloxicarbonilo, etc.

Exemplos da amida do carboxilo, o qual pode estar amidado incluem aquelas formadas ligando o carboxilo a alquilamino de 1 a 6 carbonos, cicloalquilamino de 3 a 7 carbonos ou amina cíclica de 5 a 8 membros (por exemplo, pirrolidina, piperidina, morfolina, etc.), tais como carbamoílo, grupos monoalquil C₁₋₆-carbamooílo, grupos dialquil C₁₋₆-carbamooílo, ciclopentilaminocarbamoílo, ciclo-hexilaminocarbamoílo,

pirrolidinocarbonilo, piperidinocarbonilo, morfolinocarbonilo, tiomorfolinocarbonilo, etc.

Numa forma de realização preferida de Z^2 , um de Z^{2a} e Z^{2b} é O, $S(O)_m$ (m é um número inteiro de 0, 1 ou 2), ou $-N(R^a)-$ (em que R^a é hidrogénio ou alquilo inferior C_{1-4} , o qual pode estar substituído), o outro é uma ligação, e W é $-(CH_2)_p-$ (em que p é um número inteiro de 1 a 3), ou Z^2 é um grupo bivalente da fórmula $-CH(OH)-.$, de um modo mais preferido, Z^2 é um grupo bivalente, em que um de Z^{2a} e Z^{2b} é O ou $S(O)_m$ (m é um número inteiro de 0, 1 ou 2) ou $-N(R^a)-$ (R^a é um hidrogénio ou alquilo C_{1-4} , o qual pode estar substituído), e o outro é uma ligação, e W é $-(CH_2)_p-$ (em que p é um número inteiro de 1 a 3) ou Z^2 é um grupo bivalente da fórmula $-CH(OH)-.$. Além disso, Z^2 é particularmente preferido, $-CH_2-$, $-CH(OH)-$, $-S(O)_m-CH_2-$ (em que m é 0, 1 ou 2), sendo mais preferido, o $-S(O)_m-CH_2-$. Em particular, de um modo muito preferido, Z^2 é um grupo de $-SOCH_2-$ quando Z^{2a} está ligado a Z^1 .

Z^{2a} é uma ligação, S, SO ou SO_2 , sendo preferido, o SO. Neste caso, a configuração de SO é, de um modo preferido, (S).

Na fórmula [I] acima, os exemplos do "amino, o qual pode estar substituído ou convertido em amónio quaternário ou óxido", representado por R^2 incluem amino, o qual pode ter 1 a 2 substituintes, amino possuindo três substituintes cujo átomo de azoto está convertido em amónio quaternário, e semelhantes.

Quando o grupo amino tem dois ou mais substituintes no seu átomo de azoto, os substituintes podem ser iguais ou diferentes, e quando o átomo de azoto tem 3 substituintes, o grupo amónio pode estar em qualquer tipo das fórmulas seguintes,

$-N^+R^pR^pR^p$, $-N^+R^pR^pR^q$ e $-N^+R^pR^qR^r$ (em que R^p , R^q e R^r são diferentes e cada é hidrogénio ou substituintes). Exemplos de um contra-ião do grupo amino, o qual está convertido em amónio quaternário incluem, além de um anião halogéneo (por exemplo, Cl^- , Br^- , I^- , etc.), aníões derivados de ácidos inorgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc.; aníões derivados de ácidos orgânicos, tais como formato, acetato, trifluoroacetato, fumarato, oxalato, tartarato, maleato, citrato, succinato, malato, metanossulfonato, benzenossulfonato, p-toluenossulfonato; e aníões derivados de ácidos, tais como aspartato, glutamato, etc. e, de um modo preferido, Cl^- , Br^- , e I^- .

Exemplos do substituente do referido grupo amino incluem:

(1) alquilo, o qual pode estar substituído (por exemplo, grupos alquilo C_{1-10} , tais como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc., de um modo preferido, alquilo (C_{1-6}) inferior, e semelhantes); e

(2) cicloalquilo, o qual pode estar substituído (por exemplo, cicloalquilo C_{3-8} , tais como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, ciclooctilo, etc., e semelhantes);

(2-1) o cicloalquilo pode conter um heteroátomo seleccionado do grupo consistindo de enxofre, oxigénio e azoto, formando um anel heterocíclico, tais como oxirano, tiolano, aziridina, tetra-hidrofurano, tetra-hidrotiofeno, pirrolidina, tetra-hidropirano, tetra-hidrotiopirano, 1-óxido de tetra-hidrotiopirano,

piperidina, etc., (de um modo preferido, um anel de 6 membros, tais como tetra-hidropirano, tetra-hidrotiopirano, piperidina, etc.), em que o heteroátomo pode estar presente na posição 3 ou 4 (de um modo preferido, na posição 4) em relação ao grupo amino;

(2-2) o cicloalquilo pode estar fundido com um anel benzeno formando um grupo de anel fundido, tais como indano (por exemplo, indan-1-ilo, indan-2-ilo, etc.), tetra-hidronaftaleno (por exemplo, tetra-hidronaftalen-5-ilo, tetra-hidronaftalen-6-ilo, etc.), (e, de um modo preferido, fundido para formar um grupo indano, etc.);

(2-3) além disso, o cicloalquilo pode estar reticulado via um grupo de cadeia linear de 1 a 2 carbonos, formando um grupo hidrocarboneto cíclico reticulado, tais como biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[3.2.2]nonilo, etc., (de um modo preferido, ciclo-hexilo reticulado via um grupo de cadeia linear de 1 a 2 carbonos, de um modo mais preferido, biciclo[2.2.1]heptilo, etc.);

(3) alcenilo, o qual pode estar substituído (por exemplo, alcenilo de 2 a 10 átomos de carbono, tais como alilo, crotilo, 2-pentenilo, 3-hexenilo, etc., de um modo preferido, alcenilo (C_{2-6}) inferior, e semelhantes);

(4) cicloalcenilo, o qual pode estar substituído (por exemplo, cicloalcenilo de 3 a 7 carbonos, tais como 2-ciclopentenilo, 2-ciclo-hexenilo, 2-ciclopentenilmetilo, 2-ciclohexenilmetilo, etc.);

- (5) aralquilo, o qual pode estar substituído (por exemplo, fenil-alquilo C₁₋₄ (por exemplo, benzilo, fenantreno, etc.), e semelhantes);
- (6) formilo ou acilo, os quais podem estar substituídos (por exemplo, alcanoílo de 2 a 4 carbonos (por exemplo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, etc.), alquilsulfonilo de 1 a 4 carbonos (por exemplo, metanossulfonilo, etanossulfonilo, etc.), alcoxcarbonilo de 1 a 4 carbonos (por exemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.), aralquinoxcarbonilo de 7 a 10 carbonos (por exemplo, benziloxicarbonilo, etc.), e semelhantes);
- (7) arilo, o qual pode estar substituído (por exemplo, fenilo, naftilo, etc.);
- (8) grupo heterocíclico, o qual pode estar substituído (por exemplo, um grupo formado subtraindo um átomo de hidrogénio de um anel heterocíclico aromático de 5 a 6 membros contendo 1 a 4 átomos de um ou dois tipos seleccionados do grupo consistindo de azoto, enxofre e oxigénio, tais como furano, tiofeno, pirrole, imidazole, pirazole, tiazole, oxazole, isotiazole, isoxazole, tetrazole, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, triazole, oxadiazole, tiadiazole, etc., um grupo formado subtraindo um átomo de hidrogénio de um anel heterocíclico aromático de anel fundido, tais como benzofurano, indole, benzotiofeno, benzoxazole, benzotiazole, indazole, benzimidazole, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, ftalazina, quinazolina, cinolina, imidazopiridina, etc.; um grupo formado subtraindo um átomo de hidrogénio de um anel heterocíclico não aromático contendo 1 a 4 heteroátomos de um ou dois tipos seleccionados do grupo consistindo de azoto, enxofre e oxigénio, tais como tetra-hidrofurano,

tetra-hidrotiofeno, ditiolano, oxatiolano, pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, imidazolina, pirazolidina, pirazolina, piperidina, piperazina, oxazina, oxadiazina, tiazina, tiadiazina, morfolina, tiomorfolina, pirano, tetra-hidropirano, etc.; e semelhantes;, de um modo preferido, um grupo formado subtraindo um átomo de hidrogénio de um anel heterocíclico não aromático de 5 a 6 membros, de um modo mais preferido, grupos que são formados subtraindo um átomo de hidrogénio de um anel heterocíclico não aromático de 5 a 6 membros contendo um hetroátomos, tais como tetra-hidrofurano, piperidina, tetra-hidropirano, tetra-hidrotiopirano, etc.); e semelhantes. Os substituintes no grupo amino podem estar ligados um ao outro para formar um grupo amino cílico de 5 a 7 membros, tais como piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, etc.

Exemplos do substituinte dos (1) alquilo, o qual pode estar substituído, (2) cicloalquilo, o qual pode estar substituído, (3) alcenilo, o qual pode estar substituído, (4) cicloalcenilo, o qual pode estar substituído, (5) aralquilo, o qual pode estar substituído, (6) acilo, o qual pode estar substituído, (7) arilo, o qual pode estar substituído e (8) grupo heterocíclico, o qual pode estar substituído, descritos acima, incluem halogéneo (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo, etc.); alquilo (C_{1-4}) inferior, o qual pode estar halogenado; alquilo (C_{1-4}) inferior, o qual pode estar substituído com um grupo polar, tais como hidroxilo, ciano, carboxilo, o qual pode estar esterificado ou amidado, etc. (por exemplo, hidroxi-alquilo C_{1-4} , ciano-alquilo C_{1-4} , carboxi-alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -carbonil-alquilo C_{1-4} , carbamoil-alquilo C_{1-4} , mono-alquil C_{1-4} -carbamoiil-alquilo C_{1-4} , di-alquil C_{1-4} -carbamoiilo,

di-alquil C₁₋₄-carbamoílo, di-alquil C₁₋₄-carbamoiil-alquilo C₁₋₄, pirrolidinocarbonil-alquilo C₁₋₄, piperidinocarbonil-alquilo C₁₋₄, morfolinocarbonil-alquilo C₁₋₄, tiomorfolinocarbonil-alquilo C₁₋₄, etc.); alcoxilo C₁₋₄, o qual pode estar halogenado (por exemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, trifluorometoxilo, trifluoroetoxilo, etc.); alquileno C₁₋₄-dioxilo (por exemplo, -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-O-, etc.); formilo; alcanoílo C₂₋₄ (por exemplo, acetilo, propionilo, etc.); alquil C₁₋₄-sulfônico (por exemplo, metanossulfônico, etanossulfônico, etc.); fenil-alquilo (C₁₋₄) inferior; cicloalquilo C₃₋₇; ciano; nitro; hidroxilo; tiol, o qual pode estar substituído (por exemplo, tiol, alquil C₁₋₄-tio, etc.); amino, o qual pode estar substituído (por exemplo, amino, mono-alquil C₁₋₄-amino, di-alquil C₁₋₄-amino, amino cíclico de 5 a 6 membros, tais como tetra-hidropirrole, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrole, imidazole, etc.); carboxilo, o qual pode estar esterificado ou amidado (por exemplo, carboxilo, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, carbamoílo, mono-alquil C₁₋₄-carbamoílo, di-alquil C₁₋₄-carbamoílo, etc.); alcoxi (C₁₋₄) inferior-carbonilo; aralquiloxi (C₇₋₁₀) inferior-carbonilo; oxo; e semelhantes (de um modo preferido, halogéneo, alquilo (C₁₋₄) inferior, o qual pode estar halogenado, alcoxilo (C₁₋₄) inferior, o qual pode estar halogenado, fenil-alquilo (C₁₋₄) inferior, cicloalquilo C₃₋₇, ciano, hidroxilo, etc.). O número de substituintes é, de um modo preferido, 1 a 3.

Na fórmula [I] acima, o "amino, o qual pode estar substituído ou convertido em amónio quaternário ou óxido", representado por R² é, de um modo preferido, um grupo amino, o qual tem 1 a 3 substituintes seleccionados de:

- (1) alquilo (C₁₋₆) inferior de cadeia linear ou ramificada, o qual pode estar substituído com 1 a 3 grupos

seleccionados de halogéneo, ciano, hidroxilo e cicloalquilo C₃₋₇;

(2) cicloalquilo C₅₋₈, o qual pode estar substituído com 1 a 3 grupos seleccionados de halogéneo, alquilo (C₁₋₄) inferior, o qual pode estar halogenado e fenil-alquilo (C₁₋₄) inferior, o qual pode conter um heteroátomo seleccionado do grupo consistindo de enxofre, oxigénio e azoto, o qual pode estar fundido com um anel benzeno e, o qual pode estar reticulado via uma cadeia linear de 1 a 2 carbonos (por exemplo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, ciclooctilo, tetra-hidropiranilo, tetra-hidrotiopiranilo, piperidinilo, indanilo, tetra-hidronaftalenilo, biciclo[2.2.1]heptilo, etc.);

(3) fenil-alquilo (C₁₋₄) inferior, o qual pode conter 1 a 3 grupos seleccionados de halogéneo, alquilo (C₁₋₄) inferior, o qual pode estar halogenado e alcoxilo (C₁₋₄) inferior, o qual pode estar halogenado;

(4) fenilo, o qual pode conter 1 a 3 grupos seleccionados de halogéneo, alquilo (C₁₋₄) inferior, o qual pode estar halogenado e alcoxilo (C₁₋₄) inferior, o qual pode estar halogenado; e

(5) grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 membros, o qual pode conter 1 a 3 substituintes seleccionados de halogéneo, alquilo (C₁₋₄) inferior, o qual pode estar halogenado, grupos alcoxilo (C₁₋₄) inferior os quais podem estar halogenados, alcoxi (C₁₋₄) inferior-alcoxilo (C₁₋₄) inferior, fenil-alquilo (C₁₋₄) inferior, ciano e hidroxilo (por exemplo, furano, tiofeno, pirrole, piridina, etc.).

Na fórmula [I] acima, os exemplos do "grupo de anel heterocíclico contendo azoto" do "grupo de anel heterocíclico contendo azoto, o qual pode estar substituído, o qual pode

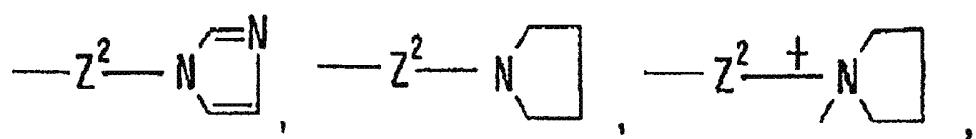
conter átomo de enxofre ou átomo de oxigénio como um átomo endocíclico e cujo átomo de azoto pode estar convertido em amónio quaternário ou óxido", representado por R², inclui o anel heterocíclico aromático de 5 a 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos de um ou dois tipos seleccionados de azoto, enxofre e oxigénio, tais como pirrole, imidazole, pirazole, tiazole, oxazole, isotiazole, isoxazole, tetrazole, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, triazole, oxadiazole, tiadiazole, etc.; anel heterocíclico aromático fundido, tais como benzofurano, indole, benzotiofeno, benzoxazole, benzotiazole, indazole, benzimidazole, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, ftalazina, quinazolina, cinolina, imidazopiridina, etc.; anel heterocíclico não aromático de 5 a 8 membros contendo um átomo de azoto e adicionalmente 1 a 3 heteroátomos de um ou dois tipos seleccionados de azoto, enxofre e oxigénio, tais como pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, imidazolina, pirazolidina, pirazolina, piperidina, piperazina, oxazina, oxadiazina, tiazina, tiadiazina, morfolina, tiomorfolina, azaciclo-heptano, azaciclooctano (azocano), etc.; e semelhantes, e estes anéis heterocíclicos contendo azoto podem formar um anel heterocíclico contendo azoto reticulado via uma cadeia linear de 1 a 2 carbonos, tais como azabiciclo[2.2.1]heptano, azabiciclo[2.2.2]octano (quinuclidina), etc. (de um modo preferido, piperidina reticulada via uma cadeia linear de 1 a 2 carbonos, etc.).

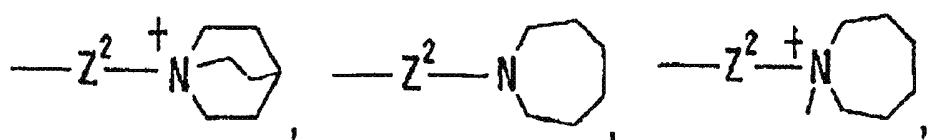
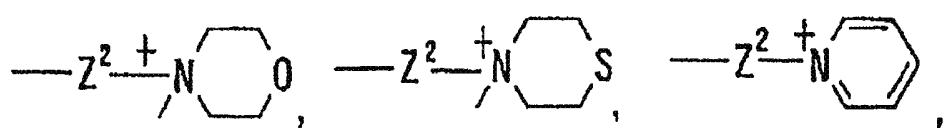
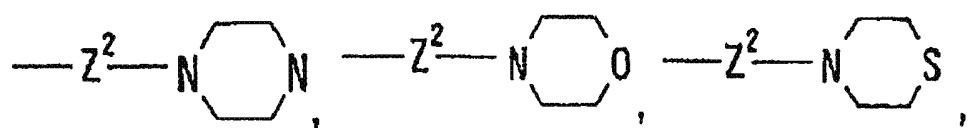
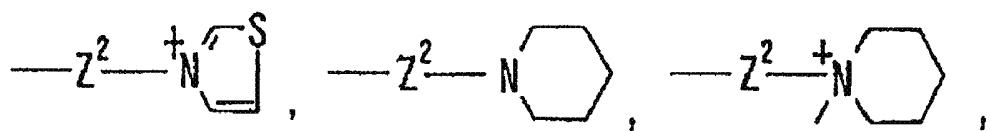
Os exemplos preferidos do anel heterocíclico contendo azoto descrito acima incluem piridina, piridazina, pirazole, imidazole, triazole, tetrazole, imidazopiridina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, azabiciclo[2.2.2]octano, etc. (de um modo preferido, piridina,

imidazole, triazole, imidazopiridina, pirrolidina, piperidina, morfolina).

O átomo de azoto no "grupo de anel heterocíclico contendo azoto" pode estar convertido em amónio quaternário ou oxidado. Quando o "átomo de azoto" do "grupo de anel heterocíclico contendo azoto" está convertido em amónio quaternário, o contra-ião pode ser, além de um anião de halogéneo (por exemplo, Cl^- , Br^- , I^- , etc.); um anião derivado de ácidos inorgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc.; um anião derivado de ácidos orgânicos, tais como formato, acetato, trifluoroacetato, fumarato, oxalato, tartarato, maleato, citrato, succinato, malato, metanossulfonato, benzenossulfonato, p-toluenossulfonato, etc.; e um anião de aminoácidos ácidos, tais como aspartato, glutamato, etc.; e, de um modo preferido, Cl^- , Br^- , e I^- .

O grupo de anel heterocíclico contendo azoto pode estar ligado via um átomo de carbono ou azoto ao grupo bivalente representado por Z^2 e pode estar ligado via um átomo de carbono endocíclico, tais como 2-piridilo, 3-piridilo, 2-piperidilo, etc., ou via um átomo de azoto endocíclico como representado pela fórmula:





Exemplos do substituinte do "grupo heterocíclico contendo azoto" incluem halogéneo (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo, etc.); alquilo (C_{1-4}) inferior, o qual pode estar substituído; alcoxilo (C_{1-4}) inferior, o qual pode estar substituído; fenilo, o qual pode estar substituído; mono- ou di-fenil-alquilo (C_{1-4}) inferior, o qual pode estar substituído; cicloalquilo C_{3-7} , o qual pode estar substituído; ciano; nitro; hidroxilo; tiol, o qual pode estar substituído (por exemplo, tio, alquil C_{1-4} -tio, etc.); amino, o qual pode estar substituído

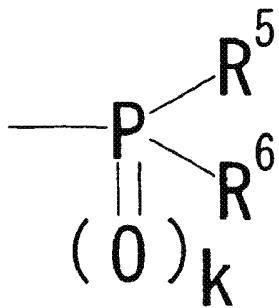
(por exemplo, amino, mono-alquil C₁₋₄-amino, di-alquil C₁₋₄-amino, amino cílico de 5 a 6 membros, tais como tetra-hidropirrole, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrole, imidazole, etc.); carboxilo, o qual pode estar esterificado ou amidado (por exemplo, carboxilo, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, carbamoílo, mono-alquil C₁₋₄-carbamóílo, di-alquil C₁₋₄-carbamóílo, etc.); alcoxi (C₁₋₄) inferior-carbonilo; formilo; alcanoílo (C₂₋₄) inferior; alquil (C₁₋₄) inferior-sulfônico; grupo heterocíclico, o qual pode estar substituído (por exemplo, anel heterocíclico aromático de 5 a 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos de um ou dois tipos seleccionados de azoto, enxofre e oxigénio, tais como furano, tiofeno, pirrole, imidazole, pirazole, tiazole, oxazole, isotiazole, isoxazole, tetrazole, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, triazole, oxadiazole, tiadiazole, etc.); um grupo formado subtraindo um átomo de hidrogénio de um anel heterocíclico aromático fundido contendo 1 a 4 heteroátomos de um ou dois tipos seleccionados de azoto, enxofre e oxigénio, tais como benzofurano, indole, benzotiofeno, benzoxazole, benzotiazole, indazole, benzimidazole, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, ftalazina, quinazolina, cinolina, imidazopiridina, etc.; um grupo formado subtraindo um átomo de hidrogénio de um anel heterocíclico não aromático de 5 a 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos de um ou dois tipos seleccionados de azoto, enxofre e oxigénio, tais como tetra-hidrofurano, tetra-hidrotiofeno, ditiolano, oxatiolano, pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, imidazolina, pirazolidina, pirazolina, piperidina, piperazina, oxazina, oxadiazina, tiazina, tiadiazina, morfolina, tiomorfolina, pirano, tetra-hidropirano, tetra-hidrotiopirano, etc.; e semelhantes, e o número de substituintes é, de um modo preferido, 1 a 3. O átomo de azoto nos anéis heterocíclicos contendo azoto pode estar oxidado.

Exemplos do substituinte do "alquilo (C_{1-4}) inferior, o qual pode estar substituído", do "alcoxilo (C_{1-4}) inferior, o qual pode estar substituído", do "fenilo, o qual pode estar substituído", do "mono- ou di-alquilo (C_{1-4}) inferior, o qual pode estar substituído", do "cicloalquilo C_{3-7} , o qual pode estar substituído" e do "grupo heterocíclico, o qual pode estar substituído", os quais são todos os substituintes do "grupo de anel heterocíclico contendo azoto", incluem halogéneo (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo, etc.); alquilo (C_{1-4}) inferior, o qual pode estar halogenado; alquilo (C_{1-4}) inferior, o qual pode estar substituído com um grupo polar, tais como hidroxilo, ciano, carboxilo, o qual pode estar esterificado ou amidado, etc. (por exemplo, hidroxi-alquilo C_{1-4} , ciano-alquilo C_{1-4} , carboxi-alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -carbonil-alquilo C_{1-4} , carbamoil-alquilo C_{1-4} , mono-alquil C_{1-4} -carbamoil-alquilo C_{1-4} , di-alquil C_{1-4} -carbamoil-alquilo C_{1-4} , pirrolidinocarbonil-alquilo C_{1-4} , piperidinocarbonil-alquilo C_{1-4} , morfolinocarbonil-alquilo C_{1-4} , tiomorfolinocarbonil-alquilo C_{1-4} , etc.); cicloalquilo (C_{3-10}) inferior; cicloalcenilo (C_{3-10}) inferior; alcoxilo C_{1-4} , o qual pode estar halogenado (por exemplo, metoxilo, etoxilo, trifluorometoxilo, trifluoroetoxilo, etc.); formilo; alcanoílo C_{2-4} (por exemplo, acetilo, propionilo, etc.); alquil C_{1-4} -sulfônico (por exemplo, metanossulfônico, etanossulfônico, etc.); alquíleno C_{1-3} -dioxilo (por exemplo, metilenodioxilo, etilenodioxilo, etc.); ciano; nitro; hidroxilo; tiol, o qual pode estar substituído (por exemplo, tiol, grupos alquil C_{1-4} -tio, etc.); amino, o qual pode estar substituído (por exemplo, amino, mono-alquil C_{1-4} -amino, di-alquil C_{1-4} -amino, amino cíclico de 5 a 6 membros, tais como tetra-hidropirrole, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrole, imidazole, etc.); carboxilo, o qual pode estar esterificado ou amidado (por exemplo, carboxilo, alcoxi C_{1-4} -carbonilo,

carbamóilo, mono-alquil C₁₋₄-carbamóilo, di-alquil C₁₋₄-carbamóilo, etc.); alcoxi (C₁₋₄) inferior-carbonilo; e semelhantes, e o número de substituintes é, de um modo preferido, 1 a 3.

Na fórmula [I] acima, os exemplos do substituinte do "grupo de anel heterocíclico contendo azoto" do "grupo de anel heterocíclico contendo azoto do anel heterocíclico, o qual pode estar substituído, o qual pode conter átomos de enxofre ou oxigénio adicionais como átomos endocíclicos e cujo átomo de azoto pode estar convertido em amónio ou óxido" incluem (1) halogéneo, (2) ciano, (3) hidroxilo, (4) carboxilo, (5) carbamoílo, (6) alquil (C₁₋₄) inferior-carbonilo, (7) alquil (C₁₋₄) inferior-carbamóilo ou amino cíclico de 5 a 6 membros (e. g., piperidino, morfolino, etc.)-carbonilo, (8) alquilo (C₁₋₄) inferior, o qual pode estar substituído com halogéneo, hidroxilo, ciano, alcoxilo (C₁₋₄) inferior ou carboxilo, o qual pode estar esterificado ou amidado, (9) alcoxilo (C₁₋₄) inferior, o qual pode estar substituído com halogéneo, hidroxilo ou alcoxilo (C₁₋₄) inferior, (10) fenilo, o qual pode estar substituído com halogéneo, alquilo (C₁₋₄) inferior, hidroxilo, alcoxilo (C₁₋₄) inferior ou alquíleno C₁₋₃-dioxilo, (11) monofenil- ou difenil-alquilo (C₁₋₄) inferior, o qual pode estar substituído com halogéneo, alquilo (C₁₋₄) inferior, hidroxilo, alcoxilo (C₁₋₄) inferior ou alquíleno C₁₋₃-dioxilo, (12) um grupo formado subtraindo um átomo de hidrogénio de um anel heterocíclico aromático de 5 a 6 membros, tais como furano, tiofeno, pirrole, piridina, etc., e semelhantes.

No grupo representado pela fórmula seguinte:



em que k é o número inteiro 0 ou 1; quando k é 0, o átomo de fósforo pode formar um sal de fosfónio; e R^5 e R^6 são, respectivamente, um grupo hidrocarboneto, o qual pode estar substituído, um grupo hidroxilo, o qual pode estar substituído ou um grupo amino, o qual pode estar substituído (de um modo preferido, um grupo hidrocarboneto, o qual pode estar substituído ou um grupo amino, o qual pode estar substituído, de um modo mais preferido, um grupo hidrocarboneto, o qual pode estar substituído, e R^5 e R^6 podem estar ligados um ao outro para formar um anel em conjunto com o átomo de fósforo adjacente) de R^2 na fórmula [I] acima, os exemplos do "grupo hidrocarboneto, o qual pode estar substituído", representado por R^5 e R^6 , incluem:

- (1) alquilo, o qual pode estar substituído (por exemplo, grupos alquilo C_{1-10} , tais como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc., de um modo preferido, alquilo (C_{1-6}) inferior, e semelhantes);
- (2) cicloalquilo, o qual pode estar substituído (por exemplo, grupos cicloalquilo C_{3-7} , tais como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo etc.);

- (3) alcenilo, o qual pode estar substituído (por exemplo, alcenilo de 2 a 10 carbonos, tais como alilo, crotilo, 2-pentenilo, 3-hexenilo, etc., de um modo preferido, alcenilo (C_{2-6}) inferior, e semelhantes);
- (4) cicloalcenilo, o qual pode estar substituído (por exemplo, cicloalcenilo de 3 a 7 carbonos, tais como 2-ciclopentenilo, 2-ciclo-hexenilo, 2-ciclopentenilmetilo, 2-ciclo-hexenilmetilo, etc.);
- (5) alcinilo, o qual pode estar substituído (por exemplo, grupos alcinilo de 2 a 10 carbonos, tais como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-pentinilo, 3-hexinilo, etc., de um modo preferido, alcinilo (C_{2-6}) inferior, e semelhantes);
- (6) aralquilo, o qual pode estar substituído (por exemplo, fenil-alquilo C_{1-4} (por exemplo, benzilo, fenetilo, etc.), e semelhantes);
- (7) arilo, o qual pode estar substituído (por exemplo, fenilo, naftilo, etc.); e semelhantes.

Exemplos do substituinte dos (1) alquilo, o qual pode estar substituído, (2) cicloalquilo, o qual pode estar substituído, (3) alcenilo, o qual pode estar substituído, (4) cicloalcenilo, o qual pode estar substituído, (5) alcinilo, o qual pode estar substituído, (6) aralquilo, o qual pode estar substituído e (7) arilo, o qual pode estar substituído, descritos acima, incluem halogéneo (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo, etc.); nitro; ciano; hidroxilo; tiol, o qual pode estar substituído (por exemplo, tiol, alquil C_{1-4} -tio, etc.); amino, o qual pode estar substituído (por exemplo, amino, amino, mono-alquil C_{1-4} -amino, di-alquil C_{1-4} -amino, amino cíclico de 5 a 6 membros, tais como tetra-hidropirrole, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrole, imidazole, etc.); carboxilo, o

qual pode estar esterificado ou amidado (por exemplo, carboxilo, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, carbamoílo, mono-alquil C₁₋₄-carbamooílo, di-alquil C₁₋₄-carbamooílo, etc.); alquilo C₁₋₄, o qual pode estar halogenado (por exemplo, trifluorometilo, metilo, etilo, etc.); alcoxilo C₁₋₄, o qual pode estar halogenado (por exemplo, metoxilo, etoxilo, trifluorometoxilo, trifluoroetoxilo, etc.); formilo; alcanoílo C₂₋₄ (por exemplo, acetilo, propionilo, etc.); alquil C₁₋₄-sulfônico (por exemplo, metanossulfônico, etanossulfônico, etc.); e semelhantes, e o número de substituintes é, de um modo preferido, 1 a 3.

Exemplos do "grupo hidroxilo, o qual pode estar substituído", representado por R⁵ e R⁶ incluem hidroxilo possuindo um substituinte seleccionado de:

- (1) alquilo, o qual pode estar substituído (por exemplo, alquilo C₁₋₁₀, tais como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc., de um modo preferido, alquilo (C₁₋₆) inferior, e semelhantes);
- (2) cicloalquilo, o qual pode estar substituído (por exemplo, cicloalquilo C₃₋₇, tais como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo etc.);
- (3) alcenilo, o qual pode estar substituído (por exemplo, grupos alcenilo de 2 a 10 carbonos, tais como alilo, crotilo, 2-pentenilo, 3-hexenilo, etc., de um modo preferido, alcenilo (C₂₋₆) inferior, e semelhantes);
- (4) cicloalcenilo, o qual pode estar substituído (por exemplo, cicloalcenilo de 3 a 7 carbonos, tais como

2-ciclopentenilo, 2-ciclo-hexenilo, 2-ciclopentenilmetilo, 2-ciclo-hexenilmetilo, etc.);

(5) aralquilo, o qual pode estar substituído (por exemplo, fenil-alquilo C₁₋₄ (por exemplo, benzilo, fenetilo, etc.));

(6) formilo ou acilo, os quais podem estar substituídos (por exemplo, alcanoílo de 2 a 4 carbonos (por exemplo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, etc.), e alquilsulfônico de 1 a 4 carbonos (por exemplo, metanossulfônico, etanossulfônico, etc.), e semelhantes);

(7) arilo, o qual pode estar substituído (por exemplo, fenilo, naftilo, etc.); e semelhantes.

Exemplos do substituinte dos (1) alquilo, o qual pode estar substituído, (2) cicloalquilo, o qual pode estar substituído, (3) alcenilo, o qual pode estar substituído, (4) cicloalcenilo, o qual pode estar substituído, (5) aralquilo, o qual pode estar substituído, (6) acilo, o qual pode estar substituído e (7) arilo, o qual pode estar substituído, descritos acima, incluem halogéneo (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo, etc.); nitro; ciano; hidroxilo; tiol, o qual pode estar substituído (por exemplo, tiol, alquil C₁₋₄-tio, etc.); amino, o qual pode estar substituído (por exemplo, amino, mono-alquil C₁₋₄-amino, di-alquil C₁₋₄-amino, amino cíclico de 5 a 6 membros, tais como tetra-hidropirrole, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrole, imidazole, etc.); carboxilo, o qual pode estar esterificado ou amidado (por exemplo, carboxilo, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, carbamoílo, mono-alquil C₁₋₄-carbamoiilo, di-alquil C₁₋₄-carbamoiilo, etc.); alquilo C₁₋₄, o qual pode estar halogenado (por exemplo, trifluorometilo, metilo, etilo, etc.); alcoxilo C₁₋₄, o qual pode estar halogenado (por exemplo, metoxilo, etoxilo, trifluorometoxilo, trifluoroetoxilo, etc.); formilo; alcanoílo C₂₋₄ (por exemplo, acetilo, propionilo, etc.);

alquil C₁₋₄-sulfônico (por exemplo, metanossulfônico, etanossulfônico, etc.); e semelhantes, e o número de substituintes é, de um modo preferido, 1 a 3.

Na fórmula acima, R⁵ e R⁶ podem ligar-se um ao outro para formar um anel em conjunto com o átomo de fósforo adjacente (de um modo preferido, um anel de 5 a 7 membros). Um tal grupo cíclico pode estar substituído e exemplos do substituinte incluem halogéneo (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo, etc.); nitro; ciano; hidroxilo; tiol, o qual pode estar substituído (por exemplo, tiol, alquil C₁₋₄-tio, etc.); amino, o qual pode estar substituído (por exemplo, amino, mono-alquil C₁₋₄-amino, di-alquil C₁₋₄-amino, amino cíclico de 5 a 6 membros, tais como tetra-hidropirrole, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrole, imidazole, etc.); carboxilo, o qual pode estar esterificado ou amidado (por exemplo, carboxilo, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, carbamoílo, mono-alquil C₁₋₄-carbamoiólo, di-alquil C₁₋₄-carbamoiólo, etc.); alquilo C₁₋₄, o qual pode estar halogenado (por exemplo, trifluorometilo, metilo, etilo, etc.); alcoxilo C₁₋₄, o qual pode estar halogenado (por exemplo, metoxilo, etoxilo, trifluorometoxilo, trifluoroetoxilo, etc.); formilo; alcanoílo C₁₋₄ (por exemplo, acetilo, propionilo, etc.); alquil C₁₋₄-sulfônico (por exemplo, metanossulfônico, etanossulfônico, etc.); e semelhantes, e o número de substituintes é, de um modo preferido, 1 a 3.

Na fórmula [I] acima, quando o átomo de fósforo forma um sal fosfônico, exemplos do contra-íão incluem um anião de halogéneo (por exemplo, Cl⁻, Br⁻, I⁻, etc.); bem como anões de ácidos inorgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc.; anões de ácidos orgânicos, tais como formato, acetato,

trifluoroacetato, fumarato, oxalato, tartarato, maleato, citrato, succinato, malato, metanossulfonato, benzenossulfonato, p-toluenossulfonato, etc.; aníões de aminoácidos ácidos, tais como aspartato, glutamato, etc.; e semelhantes e, de um modo preferido, Cl^- , Br^- , I^- , etc.

Exemplos de amino, o qual pode estar substituído, representado por R^5 e R^6 incluem amino possuindo 1 ou 2 substituintes seleccionados de:

- (1) alquilo, o qual pode estar substituído (por exemplo, alquilo C_{1-10} , tais como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc., de um modo preferido, alquilo (C_{1-6}) inferior, e semelhantes);
- (2) cicloalquilo, o qual pode estar substituído (por exemplo, grupos cicloalquilo C_{3-7} , tais como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo etc.);
- (3) alcenilo, o qual pode estar substituído (por exemplo, grupos alcenilo de 2 a 10 carbonos, tais como alilo, crotilo, 2-pentenilo, 3-hexenilo, etc., de um modo preferido, alcenilo (C_{2-6}) inferior e semelhantes);
- (4) cicloalcenilo, o qual pode estar substituído (por exemplo, grupos cicloalcenilo de 3 a 7 carbonos, tais como 2-ciclopentenilo, 2-ciclo-hexenilo, 2-ciclopentenilmetilo, 2-ciclo-hexenilmetilo, etc.);
- (5) formilo ou acilo, os quais podem estar substituídos (por exemplo, alcanoílo de 2 a 4 carbonos (por exemplo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, etc.), e

alquilsulfônico de 1 a 4 carbonos (por exemplo, metanossulfônico, etanossulfônico, etc.), e semelhantes;

(6) arilo, o qual pode estar substituído (por exemplo, fenilo, naftilo, etc.); e semelhantes.

Exemplos do substituinte dos (1) alquilo, o qual pode estar substituído, (2) cicloalquilo, o qual pode estar substituído, (3) alcenilo, o qual pode estar substituído, (4) cicloalcenilo, o qual pode estar substituído, (5) acilo, o qual pode estar substituído, e (6) arilo, o qual pode estar substituído, descritos acima, incluem halogéneo (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo, etc.); nitro; ciano; hidroxilo; tiol, o qual pode estar substituído (por exemplo, tiol, alquil C₁₋₄-tio, etc.); amino, o qual pode estar substituído (por exemplo, amino, mono-alquil C₁₋₄-amino, di-alquil C₁₋₄-amino, amino cíclico de 5 a 6 membros, tais como tetra-hidropirrole, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrole, imidazole, etc.); carboxilo, o qual pode estar esterificado ou amidado (por exemplo, carboxilo, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, carbamoílo, mono-alquil C₁₋₄-carbamooílo, di-alquil C₁₋₄-carbamooílo, etc.); alquilo C₁₋₄, o qual pode estar halogenado (por exemplo, trifluorometilo, metilo, etilo, etc.); alcoxilo C₁₋₄, o qual pode estar halogenado (por exemplo, metoxilo, etoxilo, trifluorometoxilo, trifluoroetoxilo, etc.); formilo; alcanoílo C₂₋₄ (por exemplo, acetilo, propionilo, etc.); grupos alquil C₁₋₄-sulfônico (por exemplo, metanossulfônico, etanossulfônico, etc.); e semelhantes, e o número de substituintes é, de um modo preferido, 1 a 3.

O substituinte do "amidino, o qual pode estar substituído" e do "guanidino, o qual pode estar substituído, representado por R² pode ser o mesmo substituinte que o do "grupo amino, o qual pode estar substituído e cujo átomo de azoto pode estar

convertido em amónio quaternário ou óxido", representado por R² acima.

R² é, de um modo preferido, (1) amino, o qual pode estar substituído e cujo átomo de azoto está convertido em amónio quaternário ou óxido; (2) grupo de anel heterocíclico contendo azoto, o qual pode estar substituído, o qual pode conter átomos de enxofre ou oxigénio adicionais como o átomo endocíclico e cujo átomo de azoto pode estar convertido em amónio quaternário ou óxido; (3) amidino, o qual pode estar substituído; ou (4) guanidino, o qual pode estar substituído; e, de um modo mais preferido, amino, o qual pode estar substituído e cujo átomo de azoto está convertido em amónio quaternário; e grupos de anel heterocíclico contendo azoto os quais podem estar substituídos, os quais podem conter átomos de enxofre ou oxigénio adicionais como o átomo endocíclico e cujo átomo de azoto pode estar convertido em óxido. Em particular, são preferidos o amino, o qual pode estar substituído, anel heterocíclico contendo azoto, o qual pode estar substituído, o qual pode conter átomos de enxofre ou oxigénio adicionais como o átomo endocíclico, etc.

R² é, de um modo ainda mais preferido, um grupo da fórmula -NRR" ou -N'RR'R" (em que, R, R' e R" são, respectivamente, um grupo hidrocarboneto alifático (um grupo hidrocarboneto de cadeia linear alifática ou um grupo hidrocarboneto cílico alifático), um grupo de anel heterocíclico alicíclico (não aromático), o qual pode estar substituído) ou um grupo de anel heterocíclico aromático contendo azoto, o qual pode estar substituído e cujo átomo de azoto pode estar convertido em óxido.

O "grupo hidrocarboneto alifático, o qual pode estar substituído" e "o grupo de anel heterocíclico alicíclico, o qual pode estar substituído", representado por R, R' e R" na fórmula acima podem ser os mesmos "grupo hidrocarboneto alifático, o qual pode estar substituído (por exemplo, alquilo, cicloalquilo, alcenilo, cicloalcenilo, etc., os quais podem estar todos substituídos)" e "grupos de anel heterocíclico alicíclico os quais podem estar substituídos (por exemplo, anel heterocíclico não aromático de 5 a 6 membros, o qual pode estar substituído, etc.)" como os exemplificados em relação ao substituinte do "amino, o qual pode estar substituído", representado por R².

De entre estes, cada de R e R' é, de um modo preferido, um grupo hidrocarboneto de cadeia linear, o qual pode estar substituído (por exemplo, alquilo e alcenilo, os quais podem estar ambos substituídos, etc.), de um modo mais preferido, alquilo C₁₋₆, o qual pode estar substituído e, de um modo muito preferido, metilo, o qual pode estar substituído.

R" é, de um modo preferido, um grupo hidrocarboneto alicíclico, o qual pode estar substituído (de um modo preferido, cicloalquilo C₃₋₈, o qual pode estar substituído, de um modo mais preferido, ciclo-hexílo, o qual pode estar substituído), ou um grupo de anel heterocíclico alicíclico, o qual pode estar substituído (de um modo preferido, um grupo heterocíclico alicíclico saturado (de um modo preferido, um anel de 6 membros), o qual pode estar substituído; de um modo mais preferido, tetra-hidropiranilo, o qual pode estar substituído, ou tetra-hidrotiopiranilo, o qual pode estar substituído, ou piperidilo, o qual pode estar substituído; e, de um modo muito preferido, tetra-hidropiranilo, o qual pode estar substituído).

O "grupo de anel heterocíclico aromático contendo azoto" do "grupo de anel heterocíclico aromático contendo azoto, o qual pode estar substituído ou cujo átomo de azoto pode estar convertido em óxido", representado por R^2 é, de um modo preferido, piridina, imidazole, triazole ou imidazopiridina, sendo preferidos, em particular, os imidazole e triazole.

Exemplos de "um grupo heterocíclico contendo azoto, o qual pode estar substituído, pode conter um átomo de enxofre ou oxigénio como um átomo endocíclico e cujo átomo de azoto pode estar convertido em amónio quaternário ou óxido", etc. representado por $R^{2'}$ e $R^{2''}$, incluem os mesmos grupos correspondentes como os exemplificados em relação a R^2 acima.

Exemplos de "um grupo hidrocarboneto, o qual pode estar substituído", "um grupo alquilo C₁₋₆, o qual pode estar substituído", etc. do substituinte representado por R^4 do grupo imino representado por Y e do substituinte de grupo imino representado por Y', incluem os mesmos grupos correspondentes como os exemplificados em relação a R^0 acima.

Exemplos de "uma cadeia alquíleno a qual pode estar substituída representada por W², incluem os mesmos grupos correspondentes como os exemplificados em relação a W¹ acima.

Um sal do composto da presente invenção é, de um modo preferido, um sal farmaceuticamente aceitável. Exemplos do sal incluem sais com bases inorgânicas, sais com bases orgânicas, sais com ácidos inorgânicos, sais com ácidos orgânicos, sais com aminoácidos básicos ou ácidos; e semelhantes. Os exemplos adequados do sal com uma base inorgânica incluem os sais de metais alcalinos, tais como sal de sódio, sal de potássio, etc.;

sais de metais alcalino-terrosos, tais como sal de cálcio, sal de magnésio, etc.; sal de alumínio; sal de amónio; etc. Os exemplos adequados do sal com uma base orgânica incluem sais com trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclo-hexilamina, N,N'-dibenziletlenodiamina, etc. Os exemplos adequados do sal com ácido inorgânico incluem sais com ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc. Os exemplos adequados do sal com ácido orgânico incluem sais, tais como formato, acetato, trifluoroacetato, fumarato, oxalato, tartarato, maleato, citrato, succinato, malato, metanossulfonato, benzenossulfonato, p-toluenossulfonato, etc. Os exemplos adequados do sal com aminoácido básico incluem sais com arginina, lisina e ornitina. Os exemplos adequados dos sais com aminoácidos ácidos incluem sais com ácido aspártico, ácido glutâmico, etc. O composto da presente invenção pode ser um hidrato ou não hidrato. Quando o composto da presente invenção está presente como uma mistura de isómeros configuracionais, diastereómeros ou confórmeros, o composto pode ser isolado por métodos de separação e purificação conhecidos na técnica. Quando o composto da presente invenção está presente como uma mistura racémica, cada dos isómeros (S) e (R) pode ser isolado por meios correntes de resolução óptica. Cada um dos isómeros ópticos bem como a mistura racémica estão incluídos no âmbito da presente invenção.

Além disso, o composto da presente invenção pode estar marcado com isótopos (por exemplo, ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I , etc.).

Daqui em diante será divulgado um processo de produção do composto da presente invenção ou de um seu sal.

O composto da presente invenção ou o seu sal pode ser produzido por um processo conhecido *per se*. Por exemplo, ele pode ser produzido pelos processos que se seguem. Além disso, o composto da presente invenção ou um seu sal pode ser produzido pelo processo descrito no documento JP 8-73476 A ou por uma sua modificação.

Os compostos que serão utilizados em cada um dos processos seguintes podem formar sais semelhantes aos do composto da presente invenção, desde que o sal não interfira com as reacções.

Além disso, os grupos amino, carboxilo e hidroxilo que possam estar presentes nos compostos de partida utilizados nas reacções que se seguem, podem ser protegidos por grupos de protecção que são habitualmente utilizados na química de péptidos e os grupos de protecção podem ser removidos após as reacções para se obter os compostos desejados, se necessário.

Exemplos do grupo de protecção de grupo amino incluem alquil C₁₋₆-carbonilo, o qual pode estar substituído (por exemplo, acetilo, propionilo, etc); formilo; fenilcarbonilo; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo (por exemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, etc.); feniloxicarbonilo (por exemplo, benzoxicarbonilo, etc.); aralquiloxi C₇₋₁₀-carbonilo (por exemplo, benziloxicarbonilo, etc.); tritilo; ftaloílo; etc. Exemplos do substituinte dos grupos de protecção acima incluem halogéneo (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo, etc.); alquil C₁₋₆-carbonilo (por exemplo, acetilo, propionilo, butirilo, etc.); nitro; e semelhantes, e o número de substituintes é de cerca de 1 a 3.

Exemplos de grupo de protecção do grupo carboxilo incluem alquilo C₁₋₆, o qual pode estar substituído (por exemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, etc.), fenilo, tritilo, sililo, etc. Exemplos destes substituintes incluem halogéneo (por exemplo flúor, cloro, bromo, iodo, etc.), alquil C₁₋₆-carbonilo (por exemplo, acetilo, propionilo, butirilo, etc.), formilo, nitro e semelhantes, e o número de substituintes é de cerca de 1 a 3.

Exemplos de grupos de protecção do grupo hidroxilo incluem alquilo C₁₋₆, o qual pode estar substituído (por exemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, etc.), fenilo, aralquilo C₇₋₁₀ (por exemplo, benzilo, etc.), alquil C₁₋₆-carbonilo (por exemplo, acetilo, propionilo, etc.), formilo, feniloxicarbonilo, aralquilogli C₇₋₁₀-carbonilo (por exemplo, benziloxicarbonilo, etc.), piranilo, furanilo, sililo, etc. Os substituintes destes grupos de protecção incluem halogéneo (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo, etc.), alquilo C₁₋₆, fenilo, aralquilo C₇₋₁₀, nitro e semelhantes, e o número de substituintes é de cerca de 1 a 4.

A protecção e a desprotecção dos grupos de protecção são realizadas segundo um método conhecido per se ou uma modificação deste [por exemplo, o método descrito em "Protective Groups in Organic Chemistry", (J. F. W. McOmie et al., Plenum Press)] e os métodos de desprotecção incluem, por exemplo, métodos por tratamento com um ácido, uma base, um agente de redução, luz ultravioleta, hidrazina, fenil-hidrazina, N-metilditiocarbamato de sódio, fluoreto de tetrabutilamónio, acetato de paládio, etc.

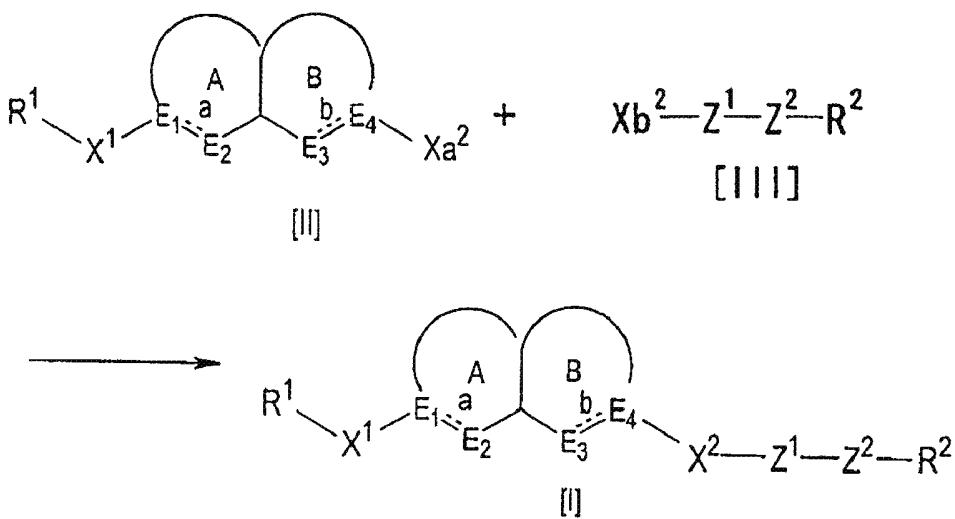
Na descrição seguinte, por vezes, os compostos representados pelas fórmulas [I], [I-1], [I-2], [I'], [I"],

[I''], [II], [II-1], [II'], [IIa'], [IIb'], [IIc'], [IID'], [IIe'], [IIf'], [III], [III-1], [IV], [V], [VI], [VII], [VIII], [IX], [X], [XI], [XII] e [XIII] incluindo os seus sais são simplesmente mencionados como composto [I], composto [I-1], composto [I-2], composto [I'], composto [I''], composto [I''], composto [II], composto [II-1], composto [II'], composto [IIa'], composto [IIb'], composto [IIc'], composto [IID'], composto [IIe'], composto [IIf'], composto [III], composto [III-1], composto [IV], composto [V], composto [VI], composto [VII], composto [VIII], composto [IX], composto [X], composto [XI], composto [XII] e composto [XIII], respectivamente.

A seguir, o método de preparação do composto da presente invenção é descrito por meio de um método de preparação do composto [I].

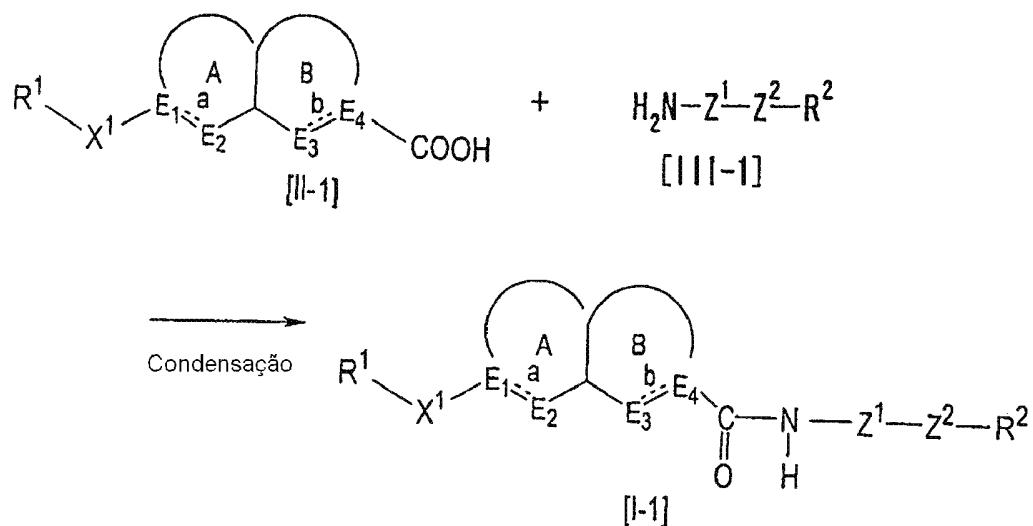
[Processo A]

O composto [I] pode ser preparado fazendo reagir um composto [II] e um composto [III], de acordo com a seguinte reacção.



em que X^{a2} representa um grupo, que reage com um substituinte X^{b2} do composto [III] para formar um grupo X^2 (por exemplo, carboxilo, etc.), e X_{b2} representa um grupo, o qual reage com o substituinte X^{a2} do composto [II] para formar o grupo X^2 (por exemplo, amino, etc.), e os outros símbolos são como definidos acima.

O esquema seguinte mostra o processo acima em que X^{a2} é carboxilo, X^{b2} é amino e X^2 é $-CO-NH-$.



em que cada símbolo é como definido acima.

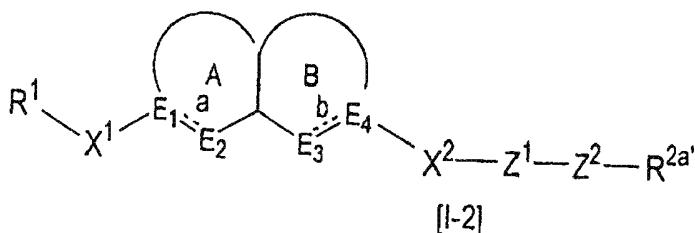
Nesta reacção, um derivado de ácido carboxílico [II-1] e um derivado de amina [III-1] são feitos reagir para dar o composto [I-1].

A condensação do composto [II-1] e composto [III-1] pode ser realizada por quaisquer meios geralmente praticados na síntese de péptidos. Os meios de síntese de péptidos pode ser

qualquer um dos métodos conhecidos na técnica, por exemplo, os métodos descritos em M. Bodansky e M. A. Ondetti Ed., Peptide Synthesis, Interscience, Nova Iorque, 1996; F.M., Einn e K. Hofmann, The Proteins, Vol. 2; H. Nenrath e R. L. Hill Ed., Academic Press Inc., Nova Iorque, 1976; e N. Izuo, Basics and Experiments in Organic Chemistry, Maruzen, 1985, os quais incluem, por exemplo, método de azida, método de cloreto, método de anidrido ácido, método de anidrido ácido misto, método de DCC, método de éster activado, método utilizando Reagente K de Woodward, método de carbonildiimidazole, método de oxidação/redução, método de DCC/HONB, bem como o método de WSC e o método de cianofosfato de dietilo (DEPC). Por outras palavras, exemplos dos derivados reactivos que podem ser utilizados incluem halogenetos ácidos (por exemplo, cloreto ácido, brometo ácido, etc.); azidas de ácido; anidridos de ácido; anidridos mistos de ácido (por exemplo, anidridos de ácidos mistos de ácido mono-alquil C₁₋₆-carbonato, (por exemplo, anidridos mistos de ácido entre um ácido livre e carbonato de monometilo, carbonato de monoetilo, carbonato de monoisopropilo, carbonato de monoisobutilo, carbonato de monoterc-butilo, carbonato de monobenzilo, carbonato de mono(p-nitrobenzilo) ou carbonato de monoalilo, etc.); anidridos de ácidos mistos de ácido carboxílico alifático C₁₋₆ (por exemplo, anidridos mistos de ácido entre um ácido livre e ácido acético, ácido tricloroacético, ácido cianoacético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido valérico, ácido isoalérgico, ácido piválico, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético, ácido acetonaacético, etc.); anidridos de ácidos mistos de ácido carboxílico aromático C₇₋₁₂ (por exemplo, anidridos de ácidos mistos entre um ácido livre e ácido benzólico, ácido p-toluico, ácido p-clorobenzólico, etc.); anidridos de ácidos mistos de ácido sulfônico orgânico (por exemplo, anidridos de ácidos

mistas entre um ácido livre e ácido metanossulfónico, ácido etanossulfónico, ácido benzenossulfónico, ácido p-toluenossulfónico, etc.); amidas activadas; ésteres activados (por exemplo, éster de dietoxifosfato, éster de difenoxifosfato, éster de p-nitrofenilo, éster de 2,4-dinitrofenilo, etc.); e tioésteres activados (por exemplo, éster de 2-piridiltiol, éster de 2-benzotiazoliltiol, etc.). A reacção de condensação pode ser realizada num solvente. O solvente pode ser desidratado ou hidratado. Os exemplos adequados do solvente incluem N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, piridina, clorofórmio, diclorometano, tetra-hidrofurano, dioxano, acetonitrilo ou uma mistura apropriada dos solventes acima. A temperatura da reacção é geralmente de cerca de -20 a cerca de 50 °C e, de um modo preferido, de cerca de -10 a cerca de 30 °C. A reacção é habitualmente realizada durante cerca de 1 a cerca de 100 horas, de um modo preferido, de cerca de 2 a cerca de 40 horas. O composto [I-1] assim preparado pode ser purificado da mistura reaccional por meios de isolamento/purificação conhecidos, incluindo, por exemplo, concentração, concentração sob vácuo, extração com solvente, cristalização, recristalização, ressolubilização, cromatografia, etc.

[Processo B]

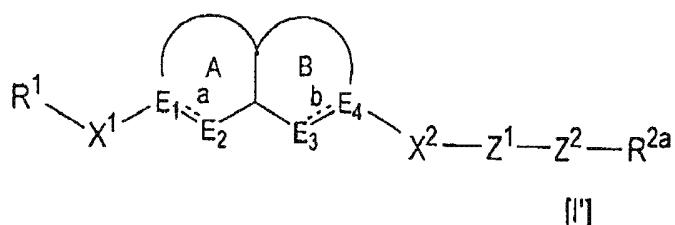


(1) Conversão em amónio

(2) Conversão em terciária

—→ (3) Alquilação redutiva,

ou (4) Oxidação



(1) Quando $R^{2a'}$, do composto [I-2] é, por exemplo, um grupo amino terciário, pode ser preparado um composto amónio quaternário [I'] por uma reacção do composto [I-2] e um halogeneto de alquilo ou um halogeneto de aralquilo. Aqui, os exemplos do átomo de halogéneo incluem cloro, bromo, iodo, etc. e o halogeneto de alquilo (por exemplo, halogenetos de alquilo (C_{1-6}) inferior, etc.), ou o halogeneto de aralquilo (por exemplo, halogenetos de alquil (C_{1-4}) inferior-fenilo, etc.) é utilizado em excesso, cerca de 1 a 5 moles por 1 mole do composto [I-2]. A reacção pode ser realizada num solvente inerte, por exemplo tolueno, benzeno, xileno, diclorometano, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida, etc., ou uma mistura dos solventes acima. A temperatura da reacção situa-se numa gama de cerca de 10 °C e cerca de 160 °C, de um modo preferido, de cerca de 20 °C e cerca de 120 °C. O tempo de reacção é de cerca de 1 a cerca de 100

horas, de um modo preferido, de cerca de 2 a cerca de 40 horas. A reacção é, de um modo preferido, realizada sob uma atmosfera de gás inerte (por exemplo, azoto, argon, etc.).

(2) Quando R^{2a} , do composto [I-2] é, por exemplo, um grupo amino secundário, pode ser preparado um composto de amónio ternário [I'] por uma reacção do composto [I-2] e um halogeneto de alquilo ou um halogeneto de aralquilo. Aqui, os exemplos do átomo de halogéneo incluem cloro, bromo, iodo, etc., e o halogeneto de alquilo ou halogeneto de aralquilo é utilizado em excesso, habitualmente cerca de 1 a 2 moles por mole de composto [I-2]. A reacção pode ser realizada mais suavemente pela adição de cerca de 1 a cerca de 3 moles de uma base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, hidreto de lítio, hidreto de sódio, metóxido de sódio, etóxido de sódio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, bicarbonato de sódio ou semelhantes, e pela adição adicional de iodeto de sódio, iodeto de potássio ou semelhantes.

A reacção para formar o composto amino terciário pode ser realizada num solvente inerte tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol, n-butanol, tetra-hidrofurano, éter dietílico, dimetoxietano, 1,4-dioxano, tolueno, benzeno, xileno, diclorometano, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), piridina ou uma mistura dos solventes acima.

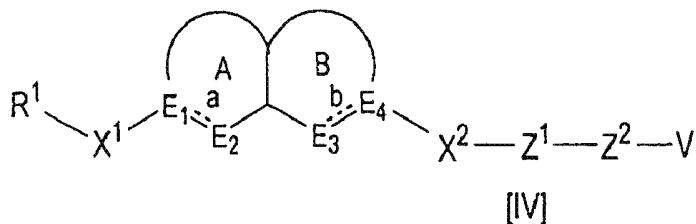
A reacção é realizada a uma temperatura de cerca de 0 °C a cerca de 180 °C durante cerca de 1 a cerca de 40 horas. A reacção é, de um modo preferido, realizada sob uma atmosfera de gás inerte (por exemplo, azoto, argon).

(3) Quando $R^{2a'}$, do composto [I-2] é, por exemplo, grupo amino secundário, pode ser preparado um composto amino terciário [I'] por uma reacção do composto [I-2] e um composto aldeído na presença de um reagente redutor de amino tal como triacetoxiboro-hidreto de sódio, cianoboro-hidreto de sódio boro-hidreto de sódio. As condições reaccionais para a alquilação redutiva do grupo amino são, de um modo preferido, alteradas de acordo com o reagente utilizado. Por exemplo, quando é utilizado triacetoxiboro-hidreto de sódio, a reacção é, de um modo preferido, realizada num solvente inerte, por exemplo, diclorometano, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, tetra-hidrofurano (THF), éter dietílico, dioxano, acetonitrilo, dimetilformamida (DMF), etc., ou numa mistura dos solventes acima. São utilizadas cerca de 1 a 2 moles do reagente por 1 mole do composto [I-2]. A reacção é habitualmente realizada a uma temperatura de cerca de 0 °C a cerca de 80 °C durante cerca de 1 a cerca de 40 horas. A reacção é, de um modo preferido, realizada sob uma atmosfera de gás inerte (por exemplo, azoto, argon, etc.).

(4) Quando $R^{2a'}$, do composto [I-2] é, por exemplo, um resíduo sulfureto ou um grupo amino terciário, ou Z^2 é, por exemplo, resíduo sulfureto, o composto [I-2] pode ser oxidado por um agente oxidante, por exemplo, ácido m-cloroperbenzóico, ácido perbenzóico, ácido p-nitroperbenzóico, monoperoxiftalato de magnésio, ácido peracético, peróxido de hidrogénio, periodato de sódio, periodato de potássio, para dar um composto [I'] possuindo um grupo sulfinilo, sulfônico ou óxido de amina. As condições reaccionais para a reacção de oxidação são, de um modo preferido, alteradas de acordo com o agente oxidante utilizado. Por exemplo, quando se utiliza ácido m-cloroperbenzóico, a reacção pode ser realizada num solvente inerte, por exemplo,

diclorometano, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, éter dietílico, tetra-hidrofurano, acetona, acetato de etilo ou numa mistura dos solventes acima. O agente oxidante é utilizado em excesso, habitualmente cerca de 1 a 3 moles por 1 mole do composto [I-2]. A reacção é habitualmente realizada a uma temperatura de cerca de -78 °C a cerca de 80 °C (de um modo preferido, -50 a 25 °C) durante cerca de 1 a cerca de 40 horas. Quando Z^2 do composto [I-2] é, por exemplo, grupo sulfureto, o composto [I'-1] possuindo um grupo sulfinilo opticamente activo pode ser preparado segundo métodos conhecidos na técnica, por exemplo, o método descrito em Ojima, I., ed., Catalytic Asymmetric Synthesis, 2000, Wiley-VCH (Nova iorque) ou uma sua modificação.

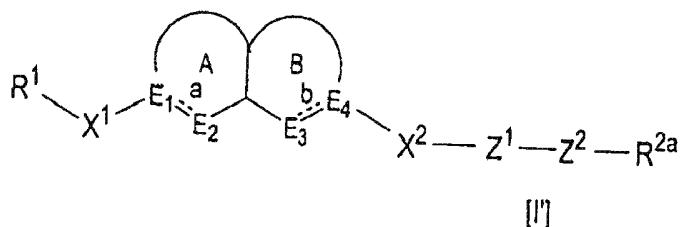
[Processo C]



(1) Conversão em amónio

(2) Conversão em fosfónio

ou (3) Substituição



O grupo V do composto [IV] é um átomo de halogéneo (cloro, bromo, iodo, etc.) ou um grupo sulfoniloxilo (por exemplo, metanossulfoniloxilo, trifluorometanossulfoniloxilo, benzenossulfoniloxilo, toluenossulfoniloxilo, etc.) e os outros símbolos são como definidos acima.

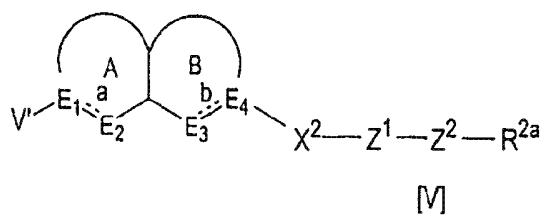
(1) Um derivado de amónio quaternário do composto [I'] pode ser preparado por uma reacção do composto [IV] e uma amina terciária. A reacção pode ser realizada num solvente inerte, por exemplo, tolueno, benzeno, xileno, clorometano, clorofórmio, 1,2-diclorometano, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida, etc., ou uma mistura dos solventes acima. A amina terciária é utilizada numa quantidade de cerca de 1 a 5 moles por 1 mole do composto [IV]. A reacção é realizada a uma temperatura de cerca de 10 °C a cerca de 120 °C durante cerca de 1 a cerca de 40 horas. A reacção é, de um modo preferido, realizada sob uma atmosfera de gás inerte (por exemplo, azoto, argon, etc.).

(2) Um derivado de amónio quaternário do composto [I'] pode ser preparado numa reacção do composto [IV] e uma fosfina terciária. A reacção pode ser realizada num solvente inerte, por exemplo, tolueno, benzeno, xileno, diclorometano, clorofórmio, 1,2-diclorometano, acetonitrilo, dimetilformamida (DMF), etc., ou numa mistura dos solventes acima. A fosfina terciária é utilizada numa quantidade de cerca de 1 a 2 moles por 1 mole de composto [IV]. A reacção é realizada a uma temperatura de cerca de 20 °C a cerca de 150 °C durante cerca de 1 a cerca de 50 horas. A reacção é, de um modo preferido, realizada sob uma atmosfera de gás inerte (por exemplo, azoto, argon, etc.).

(3) Um composto [I'] possuindo um grupo amino secundário ou terciário, ou um grupo tio pode ser preparado numa reacção do composto [IV] e um composto de amina primária ou secundária ou um composto tiol. O composto de amina primária ou secundária ou o composto tiol é habitualmente utilizado numa quantidade de cerca de 1 a 3 moles por 1

mole do composto [IV]. A reacção pode ser realizada mais suavemente adicionando cerca de 1 a 3 moles de trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, hidreto de lítio, hidreto de sódio, metóxido de sódio, etóxido de sódio, carbonato de sódio, carbonato de potássio ou bicarbonato de sódio como uma base, e adicionando ainda iodeto de sódio, iodeto de potássio ou semelhantes. A reacção de substituição pode ser realizada num solvente inerte, por exemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, n-butanol, tetra-hidrofurano, éter dietílico, dimetoxietano, 1,4-dioxano, tolueno, benzeno, xileno, diclorometano, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), piridina, etc., ou numa mistura dos solventes acima. A reacção é realizada a uma temperatura de cerca de -10 °C a cerca de 180 °C durante cerca de 1 a cerca de 40 horas. A reacção é, de um modo preferido, realizada sob uma atmosfera de gás inerte (por exemplo, azoto, argon, etc.).

[Processo D]

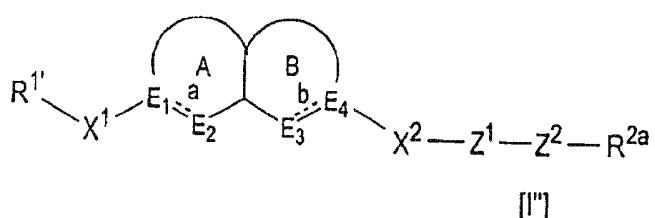


(1) Condensação por Catalisador de Pd

(Reacção de Suzuki, etc.)

→
(2) Eterificação (Reacção de Mitsunobu, etc.), ou

(3) Formação de vinilo
(Reacção de Wittig, etc.)



(1) O composto [I''] (em que X^1 é uma ligação; e R^1' é um grupo cílico aromático de 5 a 6 membros) pode ser preparado submetendo o composto [IV] (em que V' é um átomo de halogéneo (bromo, iodo, etc.), ou um grupo sulfoniloxilo (trifluorometanossulfoniloxilo, etc); e os outros símbolos são como descritos acima), à reacção de Suzuki (*i. e.*, uma reacção de condensação cruzada catalisada por um catalisador de paládio entre, por exemplo, um borato de arilo e um halogeneto de arilo ou um ariloxitrifluorometanossulfonato). O halogeneto de arilo é utilizado numa quantidade de cerca de 1 a 1,5 moles por 1 mole do composto [V] para se obter o composto [I''].

Além disso, o composto [I''] possuindo uma ligação acetileno, (*i. e.*, $-C=C-$ como X^1 pode ser preparado numa reacção de condensação cruzada entre o composto [V] e um composto de arilacetileno na presença de, por exemplo, um catalisador de paládio (diclorobis-trifenilfosfina paládio, etc.), [K. S. Y. Lau et al., J. Org. Chem., 1981, 46, 2280; J. W. Tilley, S. Zawoisky et al., J. Org. Chem., 1988, 53, 386]. O composto de arilacetileno é habitualmente utilizado numa quantidade de cerca de 1 a 2 moles por 1 mole do composto [V] para se obter o composto [I''].

(2) O composto [I''] possuindo um grupo éter pode ser preparado submetendo o composto [V] (em que, V' é um grupo hidroxilo; e os outros símbolos são iguais aos descritos acima) à reacção de Mitsunobu (*i. e.*, uma reacção de eterificação utilizando, por exemplo, trifenilfosfina e azodicarboxilato de dietilo; O. Mitsunobu et al., Synthesis, 1981, 1). O composto [I''] pode ser obtido fazendo reagir o composto álcool ou fenol correspondente

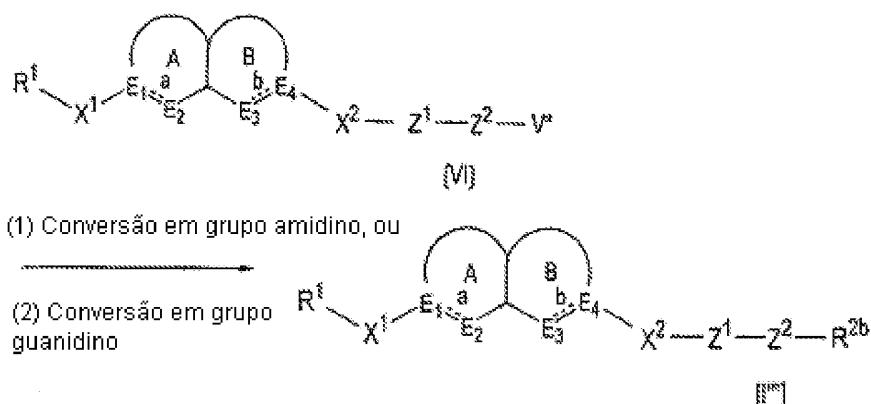
numa quantidade de cerca de 1 a 3 moles por mole do composto [V].

O composto [I''] possuindo um grupo éter também pode ser preparado por uma reacção de eterificação do composto [V] com um composto reactivo, por exemplo halogeneto (cloreto, brometo, iodeto, etc.), tosilato, mesilato, etc. O composto reactivo é habitualmente utilizado numa quantidade de cerca de 1 a 2 moles por 1 mole do composto [V]. A reacção pode ser realizada mais suavemente adicionando cerca de 1 a 3 moles de uma base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, hidreto de lítio, hidreto de sódio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, metóxido de sódio, etóxido de sódio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, bicarbonato de sódio, etc., e pela adição adicional de iodeto de sódio ou iodeto de potássio. A reacção pode ser realizada num solvente inerte tal como tetra-hidrofuran, éter dietílico, dimetoxietano, 1,4-dioxano, tolueno, benzeno, xileno, diclorometano, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), piridina, etc., ou numa mistura dos solventes acima. A reacção é realizada a uma temperatura de cerca de -10 °C até 180 °C durante cerca de 1 a cerca de 40 horas. A reacção é, de um modo preferido, realizada sob uma atmosfera de gás inerte (por exemplo, azoto, árgon, etc.).

(3) O composto [I''] possuindo um grupo vinilo pode ser preparado submetendo o composto [V] (em que, V' é um grupo carbonilo, um sal de fosfónio ou um grupo éster de fosfonato; e os outros símbolos são iguais aos descritos acima), por exemplo, à reacção de Wittig (A. Maercker, Org.React., 14, 270 (1965)) e ou à reacção de Wittig-Horner-Emmons (J. Boutagy, R. Thomas, Chem. Rev.,

74, 87 (1974)). O composto de carbonilo, sal de fosfónio ou éster de fosfonato correspondente é utilizado numa quantidade de 1 a 1,5 moles por 1 mole de composto [VI].

[Processo E]



(1) Primeiro, o composto [VI] (em que V" é um grupo ciano; e os outros símbolos são como descritos acima) é feito reagir com um álcool inferior, tais como metanol, etanol, propanol, etc., na presença de um ácido tal como ácido clorídrico para se obter um composto de imidato. A reacção é habitualmente realizada na presença de uma quantidade em excesso do referido álcool a uma temperatura de cerca de -10 °C até 50 °C durante cerca de 1 hora a cerca de 40 horas. A reacção pode ser realizada num solvente inerte tal como éter dietílico, 1,4-dioxano, tolueno, benzeno, xileno, diclorometano, clorofórmio, 1,2-dicloroetano ou uma mistura dos solventes acima.

Subsequentemente, o composto imidato é submetido a uma reacção de substituição com um composto de amina primária ou secundária para dar um composto de amidina [I'']. A

amina primária ou secundária é habitualmente utilizada numa quantidade de cerca de 1 a 5 moles por 1 mole do composto de imidato. A reacção pode ser feita prosseguir mais suavemente pela adição de cerca de 1 a 3 moles de trietilamina, piridina, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, metóxido de sódio, etóxido de sódio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, etc., como um agente de desmineralização. A reacção de substituição pode ser realizada num solvente inerte, por exemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, n-butanol, tetra-hidrofurano, éter dietílico, dimetoxietano, 1,4-dioxano, tolueno, benzeno, xileno, diclorometano, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), piridina ou numa mistura dos solventes acima. A reacção é realizada a uma temperatura de cerca de 0 °C até 150 °C durante cerca de 1 a cerca de 50 horas. A reacção é, de um modo preferido, realizada sob uma atmosfera de gás inerte (por exemplo, azoto, argon, etc.).

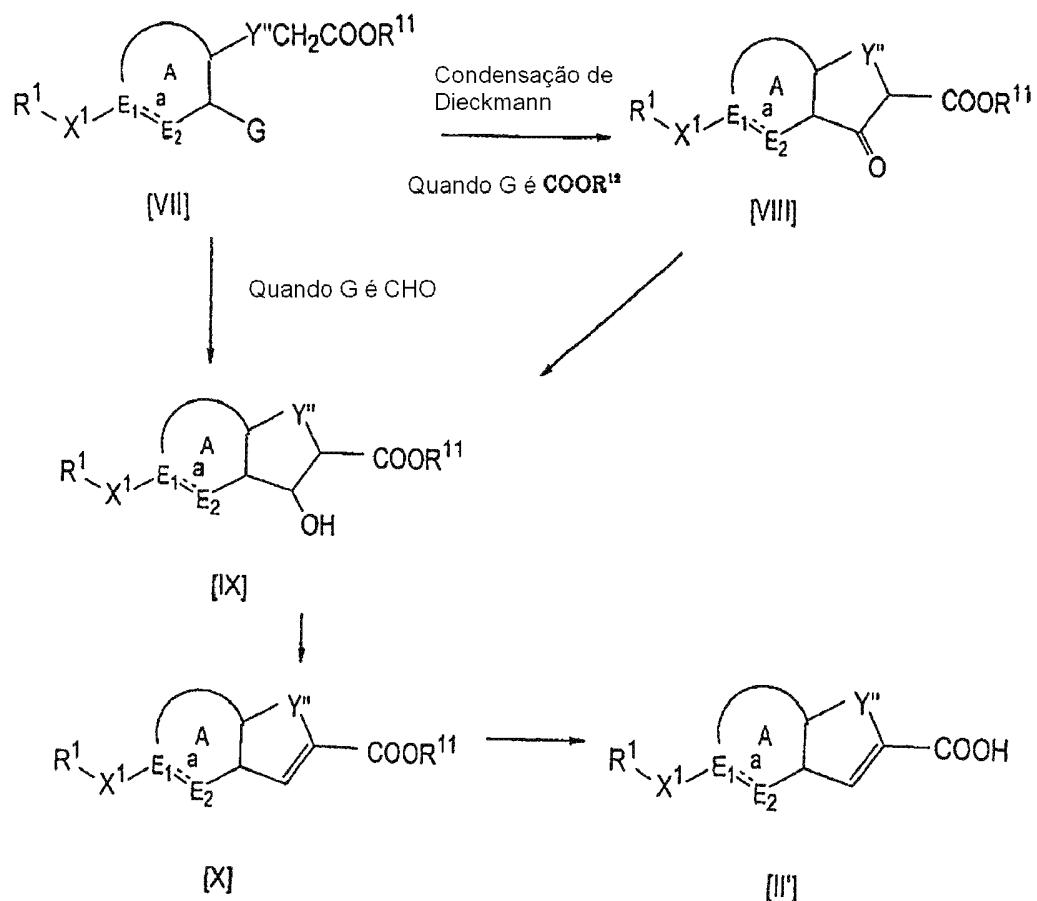
(2) Um composto de guanidina pode ser preparado numa reacção de substituição do composto [VI] (em que, V" é amino; e os outros símbolos são como descritos acima) com um composto S-alquil (por exemplo, metil, etil, etc.)-isotiocureia. O composto de S-alquil-isotiocureia é habitualmente utilizado numa quantidade de cerca de 1 a 2 moles por 1 mole do composto [VI]. A reacção pode ser realizada, se desejado, na presença de cerca de 1 a 3 moles de um agente de desmineralização, tais como trietilamina, piridina, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, metóxido de sódio, etóxido de sódio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, etc., para promover a reacção de modo mais suave. A reacção de substituição pode ser realizada num solvente inerte, por exemplo, metanol,

etanol, propanol, isopropanol, n-butanol, tetra-hidrofurano, éter dietílico, dimetoxietano, 1,4-dioxano, tolueno, benzeno, xileno, diclorometano, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), piridina, etc., ou numa mistura dos solventes acima. A reacção é realizada a uma temperatura de cerca de 0 °C até 150 °C durante cerca de 1 a cerca de 50 horas. A reacção é, de um modo preferido, realizada sob uma atmosfera de gás inerte (por exemplo, azoto, árgon, etc.).

O composto [I] assim preparado pode ser isolado e purificado por meios de isolamento e purificação conhecidos, por exemplo, concentração, concentração sob vácuo, extracção com solvente, cristalização, ressolubilização, cromatografia, etc.

O composto [II-1] utilizado como material de partida pode ser preparado por qualquer dos métodos conhecidos (por exemplo, os métodos descritos na Patente Japonesa com o nº de publicação 8-73476; e Patente Japonesa com o nº de publicação 2001-058988) ou suas modificações, por exemplo, o método do esquema I, os métodos nos Exemplos de Referência descritos abaixo e métodos modificados destes.

Esquema Reaccional I



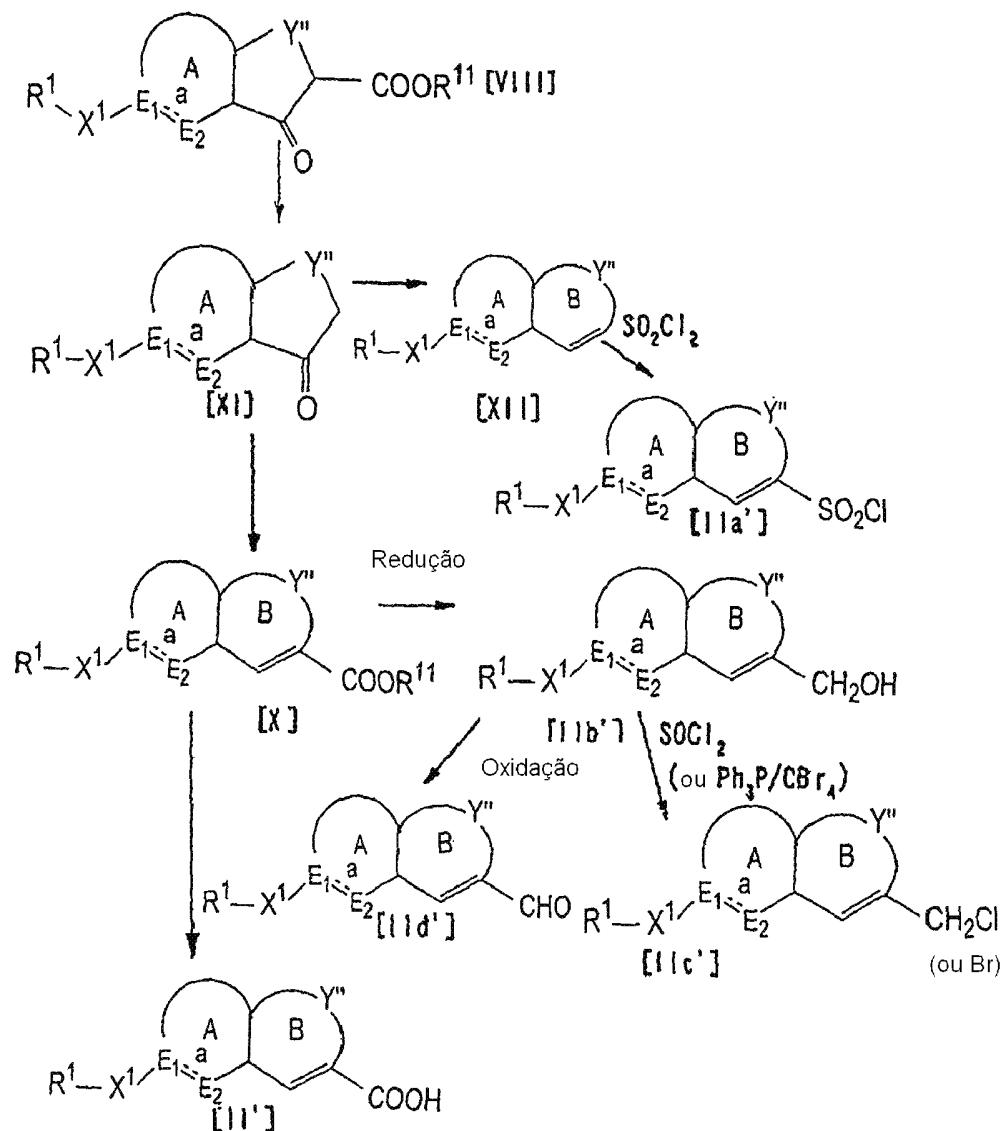
em que R^{11} e R^{12} são alquilos C_{1-4} ; Y'' é um grupo bivalente sem ligações insaturadas, o qual forma um anel B de 8 a 10 membros, e os outros símbolos são como definidos acima.

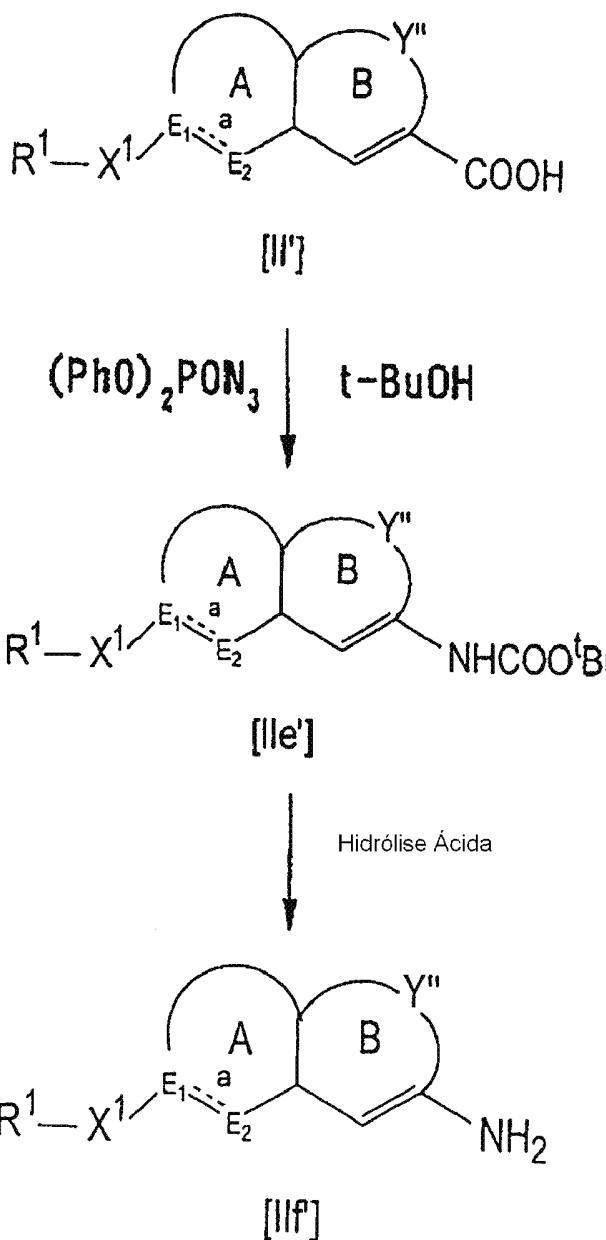
O composto [VIII] ou composto [IX] pode ser preparado submetendo o composto [VII] à reacção de condensação de Dieckmann (J. P. Schaefer e J. J. Bloomfield, Org. Reactions, 1967, 15, 1). O composto [VIII] é reduzido numa reacção de redução, por exemplo, por hidrogenação catalítica, boro-hidreto de sódio, etc., para produzir o composto [IX]. O composto [IX] é

desidratado por um método correntemente praticado para dar o composto [X], o qual é, subsequentemente, submetido a uma reacção de hidrólise de éster para dar o composto de ácido carboxílico insaturado [II'].

Os compostos [II] que não têm um grupo carboxilo como X^{a2} no composto [II] utilizado como material de partida (e. g. X^{a2} é clorossulfônico, hidroximetilo, halo(cloro ou bromo)metilo, formilo, acetamida, etc.), pode ser preparado de acordo com os métodos mostrados no esquema reaccional II, os métodos dos Exemplos de Referência descritos abaixo ou suas modificações.

Esquema Reaccional II





em que cada símbolo é como definido acima.

O composto de clorossulfônico [IIa'] pode ser preparado a partir do composto [VIII] pelos passos de; hidrólise de éster do composto [VIII] por um método correntemente praticado; descarboxilação e redução subsequente da cetona [XI] formada por

descarboxilação por um método geralmente utilizado (redução por boro-hidreto de sódio ou hidrogenação catalítica, etc.); desidratação subsequente para dar o composto [XII]; e reacção subsequente com cloreto de sulfurilo.

O composto de hidroximetilo [IIB'] pode ser preparado a partir do composto éster [X] numa reacção de redução por um método geralmente utilizado (redução por boro-hidreto de sódio, hidreto de alumínio-lítio, hidreto de diisobutilalumínio (DIBAL), etc.). O composto de hidroximetilo resultante [IIB'] pode ser submetido a uma reacção de cloração com cloreto de tionilo e semelhantes, ou a uma reacção de bromação com trifenilfosfina/tetracloreto de carbono, para produzir o composto de halometilo [IIC'].

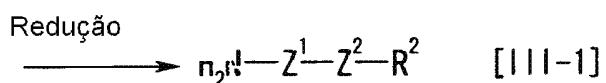
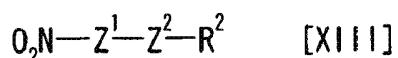
O composto de hidroximetilo [IIB'] pode estar oxidado numa reacção de oxidação com dióxido de manganês activado e semelhantes para produzir o composto de formilo [IID'].

O composto amina [IIIf'] pode ser preparado a partir do composto de ácido carboxílico [II'] pelos passos de; uma reacção de transferência com difenilfosforamida (DPPA)/t-butanol; e hidrólise ácida subsequente do composto de uretano resultante [IIe'].

Submetendo cada dos compostos assim obtidos, [IIa'], [IIB'], [IIC'], [IIC'], [IIe'] ou [IIIf'] e o composto [III] às várias reacções acima descritas, incluindo à formação de amida, formação de amino terciário, aminaçao redutiva, formação de vinilo, eterificação, alquilação (aralquilação), etc., pode obter-se o composto [I], o qual não tem um grupo carbonilamida como X².

O composto [III-1] também pode ser preparado por métodos conhecidos (por exemplo, o método descrito na Patente Japonesa com o nº de publicação 8-73476, etc.) ou suas modificações, por exemplo, pelo método mostrado no esquema reaccional III e os métodos dos Exemplos de Referência descritos abaixo, ou suas modificações.

Esquema Reaccional III



em que, cada símbolo é como definido acima.

A redução do composto [XIII] pode ser realizada por métodos conhecidos na técnica. Estes métodos incluem, por exemplo, redução com metal, hidreto de metal, composto de complexo de metal e hidrogénio, diborano e borano substituído, hidrogenação catalítica, etc. Isto é, a reacção é realizada reduzindo o composto [XIII] com um agente de redução. Os exemplos adequados do agente de redução incluem; metais, tais como ferro reduzido, zinco em pó, etc.; compostos de complexo de metal e hidrogénio, tais como boro-hidretos de metal alcalino (por exemplo, boro-hidreto de sódio, boro-hidreto de lítio, etc.), hidreto de alumínio-lítio, etc.; hidreto de metais tal como hidreto de sódio, etc.; compostos orgânicos de estanho (hidreto de trifenilestanho, etc.); metais e sais de metal, tais como compostos de níquel, compostos de zinco, etc.; agentes de

redução catalítica utilizando hidrogénio e catalisadores de metal de transição, tais como paládio, platina, ródio, etc.; diborano, etc., de um modo mais preferido, são utilizadas a redução catalítica utilizando hidrogénio e um metal de transição tais como paládio, platina, ródio, etc., e a redução por um metal tal como ferro reduzido. A reacção pode ser realizada num solvente orgânico, o qual não interfere com a reacção.

De acordo com o agente de redução a ser utilizado, um solvente adequado é seleccionado de solventes incluindo benzeno, tolueno, xileno, clorofórmio, tetracloreto de carbono, diclorometano, 1,2-dicloroetano, 1,1,2,2-tetracloroetano, éter dietílico, tetra-hidrofurano, dioxano, metanol, etanol, propanol, isopropanol, 2-metoxietanol, N,N-dimetilformamida, ácido acético ou uma mistura dos solventes acima. A reacção é habitualmente realizada a uma temperatura de cerca de -20 °C a cerca de 150 °C, de um modo preferido, cerca de 0 °C a cerca de 100 °C, durante cerca de 1 a cerca de 24 horas.

O composto [III-1] assim obtido pode ser isolado e purificado por qualquer um dos métodos conhecidos tal como concentração, concentração sob vácuo, extracção com solvente, cristalização, recristalização, ressolubilização, cromatografia, etc.

O composto da fórmula [I] da presente invenção ou o seu sal incluindo o composto [I-1], composto [I-2], compostos [I'], composto [I''] e composto [I''] (daqui em diante, o composto da fórmula [I] inclui o composto de fórmula [I] e um seu sal) acima pode ser administrado por via oral ou parentérica sozinho ou formulando-o em conjunto com um veículo farmaceuticamente aceitável na forma de uma preparação sólida, tais como

comprimidos, cápsulas, granulados, etc. ou pó, ou uma preparação líquida tal como um xarope, solução injectável, etc.

Os exemplos de uma forma de dosagem para administração parentérica incluem solução injectável, infusão, supositório, supositório vaginal, etc., e um supositório vaginal é especialmente eficaz para prevenção de infecção pelo HIV.

Como veículos farmaceuticamente aceitáveis pode utilizar-se uma variedade de veículos orgânicos ou inorgânicos geralmente utilizados como materiais farmacêuticos, e esses veículos incluem, para preparações sólidas, diluentes, lubrificantes, aglutinantes e desintegrantes, e para preparações líquidas, solventes, agentes solubilizantes, agentes de suspensão, agentes isotónicos, tampões, agentes calmantes, etc. Também podem ser adicionados, se necessário, outros aditivos farmacêuticos, tais como substâncias anti-sépticas, antioxidantes, agentes corantes e edulcorantes. Os exemplos adequados do diluente incluem lactose, sacarose, D-manitol, amido, celulose cristalina, anidrato de sílica leve, etc. Os exemplos adequados do lubrificante incluem estearato de magnésio, estearato de cálcio, talco, sílica coloidal, etc. Os exemplos adequados do aglutinante incluem celulose cristalina, sacarose, D-manitol, dextrina, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetylcelulose, polivinilpirrolidona, etc. Os exemplos adequados do desintegrante incluem amido, carboximetilcelulose, carboximetilcelulose de cálcio, croscarmelose sódica, carboximetilamido de sódio, etc. Os exemplos adequados do solvente incluem água injectável, álcool, propileno glicol, macrogol, óleo de sésamo, óleo de milho, etc. Os exemplos adequados do agente solubilizante incluem polietileno glicol, propileno glicol, D-manitol, benzoato de benzilo, etanol,

trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sódio, citrato de sódio, etc. Os exemplos adequados do agente de suspensão incluem tensioactivos, tais como esteariltrieanolamina, laurilsulfato de sódio, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, cloreto de benzalcónio, cloreto de benzetónio, monoestearato de glicerina, etc.; e polímeros hidrófilos, tais como poli(álcool vinílico), polivinilpirrolidona, carboximetilcelulose sódica, metilcelulose, hidroximetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, etc. Os exemplos adequados do agente isotónico incluem cloreto de sódio, glicerina, D-manose, etc. Os exemplos adequados do tampão incluem soluções tampão de sais, tais como fosfato, acetatos, carbonatos e citratos. Os exemplos adequados do agente calmante incluem álcool benzílico, etc. Os exemplos adequados da substância anti-séptica incluem ésteres do ácido para-oxibenzóico, clorobutanol, álcool benzílico, álcool fenetílico, ácido desidroacético, ácido sórbico, etc. Os exemplos adequados do antioxidante incluem sais de sulfito, ácido ascórbico, etc.

O composto da fórmula [I] da presente invenção tem uma excelente acção antagonista de CCR, em particular, acção antagonista de CCR5 e/ou CCR2, especialmente, uma forte acção antagonista de CCR5 e pode ser utilizado, por exemplo, para prevenção e tratamento de uma variedade de doenças infecciosas pelo HIV humano, por exemplo, SIDA e várias outras doenças. O composto da fórmula [I] da presente invenção tem baixa toxicidade e pode ser utilizado de modo seguro.

Por exemplo, uma composição farmacêutica contendo o composto da fórmula [I] pode ser utilizada como um antagonista de CCR5, por exemplo, como um medicamento profiláctico e

terapêutico para a SIDA e para supressão da progressão patológica de SIDA.

Uma composição farmacêutica contendo um composto da fórmula [I] pode ser utilizada em associação com outros medicamentos, embora sejam diferentes de alguma forma da doença objecto. Os exemplos dos outros medicamentos incluem, fármacos que aumentam o HDL [inibidor da esqualeno-sintase, inibidor de CETP, activador de LPL, etc.]; fármaco profiláctico e terapêutico para doença infecciosa pelo HIV [inibidores da transcriptase inversa de ácido nucleico, tais como zidovudina, didanosina, zalcitabina, lamivudina, estavudina, abacavir, adefovir, adefovir dipivoxil, fozivudina tidoxil, etc., inibidores da transcriptase inversa de não ácido nucleico, tais como nevirapina, delavirdina, efavirenz, lovirda, imuncal, oltipraz, etc., inibidores da protease, tais como saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, palinavir, lasinavir, lopinavir, etc.]; inibidores da HMG-COA-redutase [cerivastatina, atorvastatina, pravastatina, simvastatina, Itavastatina, lovastatina, Ivastatina, ácido (+)-3R,5S-7-[4-[4-fluorofenil]-6-isopropil-2-(N-metil-N-metanossulfonilamino)pirimidin-5-il]-3,5-di-hidroxi-6(E)-peptenóico, etc.]; fármacos para a dermatite atópica [cromoglicato de sódio, etc.]; fármacos para o catarro alérgico nasal [cromoglicato de sódio, maleato de clorfeniramina, tartarato de alimemazina, fumarato de clemastina, cloridrato de homoclorciclizina, terfenadina, mequitazina, etc.]; imipenem·cilastatina de sódio; antagonistas ou anticorpos de endotoxina; oxidosqualeno-lanosterol-ciclagase [e. g., derivados de decalina, derivados de azadecalina e derivados de indano]; antagonistas de cálcio (diltiazem, etc.); glicerol; inibidores da colinesterase (e. g., Aricept (donepezil), etc.); compostos supressores da captação de

colesterol [e. g., sitosterol, neomicina, etc.]; compostos inibidores da biossíntese de colesterol [e. g., inibidores da HMG-CoA-redutase, tais como lovastatina, simvastatina, pravastatina, etc.]; inibidores da ciclooxigenase [inibidores da Cox-I, Cox-II, tais como celecoxib, rofecoxib, derivados de ácido salicílico, tais como aspirina e semelhantes, diclofenac, indometacina, loxoprofeno, etc.]; inibidores da transdução de sinal, inibidores da escaleno-epoxidase [e. g., NB-598 e os compostos análogos, etc.]; fármacos esteroidais [dexametasona, hexestrol, metimazole, betametasona, triamcinolona, acetonido de triamcinolona, fluocinonida, acetonido de fluocinolona, prednisolona, metilprednisolona, acetato de cortisona, hidrocortisona, fluorometolona, dipropionato de beclometasona, estriol, etc.]; diacerina; ácido nicotínico e os seus derivados e análogos [e. g., acipimox e probucol]; nicergolina, fármacos para a síndrome nefrótica: prednisolona (Predonina), prednisolona succinato de sódio (Predonina), metilprednisolona succinato de sódio (Solumedrol), betametasona (Rinderon), dipiridamole (Persantine), di-cloridrato de dilazepe (Comelian), ticlopidina, clopidogrel, fármacos antiplaquetários e anticoagulantes, tais como inibidores de FXa, etc.; fármacos anticonvulsivos ou anestésicos à base de barbital (fenobarbital, mefobarbital, metarbital, etc.); fármacos para a doença de Parkinson (e. g., L-DOPA, etc.); bloqueadores do receptor de histamina (cimetidina, famotidina, etc.); fármacos anticonvulsivos à base de hidantoína (fenitoína, mefenitoína, etotoína, etc.); hidroxicam, fibratos [e. g., clofibrato, benzafibrato, gemfibrozil, etc.]; prostaglandinas; acetato de megestrol; fármacos para a úlcera gástrica e intraduodenal: antiácidos [e. g., antagonistas da histamina H₂ (cimetidina, etc.), inibidores da bomba de protões (lansoprazole etc.,), etc.]; inibidores de mediadores inflamatórios; vasodilatadores

coronários: nifedipina, diltiazem, nicorandil, fármacos de nitrito, etc.; fármacos para doença infecciosa: [e. g., formulações antibióticas (cloridrato de cefotiam, cloridrato cefozoprano, ampicilina, etc.), agentes quimioterapêuticos (fármacos sulfa, agentes antibacterianos sintéticos, agentes antivirais, etc.), formulações biológicas (vacinas, preparações de sangue incluindo imunoglobulinas) etc.] etc.; fármacos para doenças hepáticas: formulações de glicirrizina [e. g., "Stronger Minophagen", etc.]; hidrolisado hepático; compostos SH [e. g., glutationa, etc.]; formulações de aminoácidos especiais [e. g., aminolebano, etc.]; fosfolípidos [e. g., polieno-fosfatidilcolina, etc.]; vitaminas [e. g., vitamina B₁, B₂, B₆, B₁₂, C, etc.]; hormonas adrenocorticais [e. g., dexametasona, betametasona, etc.]; interferões [e. g., interferão α, β, etc.]; fármacos para a encefalopatia hepática [e. g., lactulose, etc.]; hemostáticos utilizados em casos de ruptura de cancro esofágico ou venoso gástrico [e. g., vasopressina, somatostatina, etc] etc.; fármacos para artrite; relaxantes musculares [pridinol, tubocurarina, pancuronio, cloridrato de tolperisona, carbamato de clorfenesina, baclofeno, clormezanona, mefenesina, clorzoxazona, eperisona, tizanidina, etc.]; vasodilatadores [oxifedrina, diltiazem, tolazolina, hexobendina, bametano, clonidina, metildopa, guanabenz, etc.]; vasoconstritores [dopamina, dobutamina denopamina, etc.]; fármacos antiplaquetários (ozagrel, etc.); fármacos profiláticos e terapêuticos da trombogénese: fármacos anticoagulantes [e. g., heparina de sódio, heparina de cálcio, warfarina de cálcio (Warfarina), inibidor de Xa]; fármacos trombolíticos [e. g., tPA, uroquinase]; fármacos antiplaqueta [e. g., aspirina, sulfpirazone (Anturan), dipiridamole (Persantina), ticlopidina (Panaldina), cilostazol (Pletaal), antagonista de GPIIb/IIIa (ReoPro)]; antidepressivo [imipramina,

clomipramina, noxiptilina, feneridina, cloridrato de amitriptilina, cloridrato de nortriptilina, amoxapina, cloridrato mianserina, cloridrato de maprotilina, sulpirida, fluvoxamina, maleato, cloridrato de trazodona, etc.]; fármacos antiepilépticos [gavapentina, fenitoína, ethosuximida, acetazolamida, clordiazepóxido, trimetadiona, carbamazepina, fenobarbital, primidona, sultiamo, valproato de sódio, clonazepam, diazepam, nitrazepam, etc.]; fármacos antialérgicos [difenidramina, clorfeniramina, tripelenamina, metodiramina, clemizole, difenilpiralina, metoxifenamina, cromoglicato de sódio, tranilast, repininast, amlexanox, ibudilast, cetotifeno, terfenadina, mequitazina, azelastina, epinastina, cloridrato de ozagrel, hidrato de pranlucaste, seratrodaste, fexofenadina, ebastina, bucilamina, oxatomido, "Stronger Neo-Minophagen C", ácido tranexâmico, fumarato de cetotifeno, etc.]; fármacos anticolinérgicos (e. g., brometo de ipratrópio, brometo de flutrópio, brometo de oxitrópio, etc.); fármacos anti-Parkinson (dopamina, levodopa, etc.); fármacos anti-reumáticos; fármacos anti-inflamatórios (e. g., aspirina, acetaminofeno, diclofenac de sódio, ibuprofeno, indometacina, loxoprofeno de sódio, dexametasona, etc.); fármacos anticoagulantes e antiplaquetas [citrato de sódio, proteína C activada, inibidores da via do factor tecidual, antitrombina III, dalteparina de sódio, argatrobano, gabexato, ozagrel de sódio, icosapentato de etilo, beraprost de sódio, alprostadil, pentoxifilina, tisocinase, estreptocinase, heparina, etc.]; fármacos terapêuticos anticoagulantes [dipiridamole (Persantina), cloridrato de dilazep (Comelian), ticlopidina, clopidogrel, inibidores de Xa]; fármacos antibacterianos [(1) fármacos de tipo sulfá [sulfametizole, sulfisoxazole, sulfamonometoxina, sulfametizole, salazossulfapiridina, sulfadiazina de prata, etc.], (2) fármacos antibacterianos à base de quinolona [ácido nalidíxico, ácido

pipemídico tri-hidrato, enoxacina, norfloxacina, ofloxacina, tosilato de tosufloxacina, cloridrato de ciprofloxacina, cloridrato de lomefloxacin, esparfloxacina, fleroxacina, etc.], (3) fármacos antituberculose [isoniazida, etambutol (etambutol ácido clorídrico), ácido p-amino-salicílico (p-amino-salicilato de cálcio), pirazinamida, etionamida, protionamida, rifampicina, sulfato de estreptomicina, sulfato de canamicina, cicloserina, etc.], (4) fármacos anti-bactérias ácido-resistentes [diafenilsulfona, rifampicina, etc.], (5) fármacos antivirais [idoxuridina, aciclovir, vidarabina, ganciclovir, etc.], (6) fármacos anti-HIV [zidovudina, didanosina, zalcitabina, sulfato etanolato de indinavir, ritonavir, etc.], (7) espiroceticida, (8) antibióticos [cloridrato de tetraciclina, ampicilina, piperacilina; gentamicina, dibecacina, canendomicina, rocitamicina, tobramicina, amicacina, fradiomicina, sisomicina, tetraciclina, oxitetraciclina, rolitetraciclina, doxiciclina, ampicilina, piperacilina, ticarcilina, cefalotina, cefapirina, cefaloridina, cefaclor, cefalexina, cefroxadina, cefadroxil, cefamandole, cefotiam, cefuroxima, cefotiam, hexetil de cefotiam, axetil de cefuroxima, cefdinir, cefditoren pivoxil, ceftazidima, cefpiramida, cefsulodina, cefmenoxima, cefpodoxima proxetil, cefpiroma, cefozoprano, cefepima, cefsulodina, cefmetazole, cefminox, cefoxitina, cefbuperazona, latamoxef, flomoxef, cefazolina, cefotaxima, cefoperazona, ceftizoxima, moxalactama, tienamicina, sufazecina, aztreonam ou seus sais, griseofulvina, lancacidinas [J. Antibiotics, 38, 877-885 (1985)], etc., cefixima, levofloxacina]; fármacos antitrombóticos (argatrobano, etc.); fármacos antiprotozoários [metronidazole, tinidazole, citrato de dietilcarbamazina, cloridrato de quinina, sulfato de quinina, etc.]; fármacos antitumorais [6-O-(N-cloroacetilcarbamoil)fumagilol, bleomicina, metotrexato,

actinomicina D, mitomicina C, daunorrubicina, adriamicina, neocarzinostatina, citosina arabinosídeo, fluorouracilo, tetra-hidrofuranil-5-fluorouracilo, picibanil, lentinano, levamisole, bestatina, azimexona, glicirrizina, cloridrato de doxorrubicina, cloridrato de aclarrubicina, cloridrato de bleomicina, sulfato de peplomicina, sulfato de vincristina, sulfato de vinblastina, cloridrato de irinotecano, ciclofosfamida, melfalano, bussulfano, tiotepa, cloridrato de procarbazina, cisplatina, azatiopurina, mercaptopurina, tegafur, carmofur, citarabina, metiltestosterona, propionato de testosterona, enantato de testosterona, mepitiostano, fosfestrol, acetato de clormadinona, acetato de leuprolina, acetato de buserelina, etc.]; fármacos antifúngicos [(1) antibióticos à base de polietileno (e. g., anfotericina B, nistatina, tricomicina), (2) griseofulvina, pirrolnitrina, etc., (3) antagonistas do metabolismo da citosina (e. g., flucitosina), (4) derivados de imidazole (e. g., econazole, clotrimazole, nitrato de miconazole, bifonazole, croconazole), (5) derivados de triazole (e. g., fluconazole, itoraconazole, compostos de azole [2-[(1R,2R)-2-[2,4-difluorofenil]-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazole-1-il)propil]-4-[4-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)fenil-3-(2H,4H)-1,2,4-triazolona], (6) derivados de tiocarbamato [e. g., trinaftol], (7) derivados à base de equinocandina (e. g., caspofungina, FK-463, V-equinocandina), etc.]; fármacos antipsicóticos [cloridrato de clorpromazina, proclorperazina, trifluoperazina, cloridrato de tioridazina, maleato de perfenazina, enantato de flufenazina, maleato de proclorperazina, maleato de levomepromazina, cloridrato de prometazina, haloperidol, bromperidol, espiperona, reserpina, cloridrato de clozaprina, sulpirida, zotepina, etc.]; fármacos antiúlcera [metoclopramida, cloridrato de histidina, lansoprazole, metoclopramida, pirenzepina, cimetidina,

ranitidina, famotidina, urogastrona, oxetazaina, proglumida, omeprazole, sucralfato, sulpirida, cetraxato, gefarnato, aldioxa, teprenona, prostaglandinas etc.]; fármacos antidiabéticos [e. g., pioglitazona, nateglinida, voglibose, acarbose, etc.]; fármacos antiobesidade [mazindol, etc.]; fármacos anti-reumáticos; ansiolíticos [diazepam, lorazepam, oxazepam, clordiazepóxido, medazepam, oxazolam, cloxazolam, clotiazepam, bromazepam, etizolam, fludiazepam, hidroxizina, etc.]; fármacos antiarrítmicos [disopiramida, lidocaína, sulfato de quinidina, acetato de flecainida, cloridrato de mexiletina, cloridrato de amiodarona e bloqueadores β , antagonistas de Ca, etc.]; fármacos antiasmáticos [cloridrato de isoprenalina, sulfato de salbutamol, cloridrato de procaterol, sulfato de terbutalina, cloridrato de trimetoquinol, cloridrato de tulobuterol, sulfato de orciprenalina, bromidrato de fenoterol, cloridrato de efedrina, brometo de ipratrópio, brometo de oxitrópio, brometo de flutrópio, teofilina, aminofilina, cromoglicato de sódio, tranilast, repirinast, amlexanox, ibudilast, cetotifeno, terfenadina, mequitazina, azelastina, epinastina, cloridrato de ozagrel, hidrato de pranlucaste, seratrodaste, dexametasona, prednisolona, hidrocortisona, propionato de beclometasona, propionato de fluticasona, propionato de beclometasona, procaterol, etc.]; fármacos anti-hipotiroïdismo [tiroideia anidra (Thyreoid), levotiroxina de sódio (Tyradin S), liotironina de sódio (tironina, tironamina)]; fármacos para o síndrome nefrótico [prednisolona (Predonina), prednisolona succinato de sódio (Predonina), metilprednisolona succinato de sódio (Solumedrol), betametasona (Rinderon)]; fármacos anti-hipertensivos {(1) sedativos do nervo simpatético [fármacos estimuladores de α_2 (e. g., clonidina, guanabenze, guanfacina, metildopa, etc.), bloqueadores ganglionicos (e. g., hexametónio, trimetafano, etc.), bloqueadores pré-sinápticos

(e. g., Alusa-Oxilone, reserupinato de dimetilamino, rescinamina, reserpina, sirosingopina, etc.), bloquadores neuronais (e. g., betanidina, guanetidina, etc.), bloquadores de α_1 (e. g., bunazosina, doxazosina, prazosina, terazosina, urapidil, etc.), bloquadores β (e. g., propranolol, nadolol, timolol, nipladilol, bunitrolol, indenolol, penbutolol, carteolol, carvedilol, pindolol, acebutolol, atenolol, bisoprolol, metoprolol, labetalol, amosulalol, arotinolol, etc.), etc], (2) vasodilatadores [antagonistas do canal de cálcio (e. g., manidipina, nicardipina, nilvadipina, nisoldipina, nitrendipina, benidipina, amlodipina, aranidipina, etc.), derivados de ftalazina (e. g., budralazina, cadralazina, ecarazina, hidralazina, todralazina, etc.), etc.], (3) inibidores da ACE [alacepril, captoril, cilazapril, delapril, enalapril, lisinopril, temocapril, trandolapril, quinapril, imidapril, benazepril, perindopril, etc.]), (4) antagonistas de AII [losartan, candesartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, forasartan, etc.], (5) fármacos diuréticos [e. g., fármacos diuréticos descritos acima, etc.]; fármacos anti-hipertensivos {fármacos diuréticos [e. g., furosemida (Lasix), bumetanida (Lunetoron), azosemida (DIART)]}, fármacos anti-hipertensivos [e. g., inibidores da ACE, (maleato de enalapril (RENIVACE) etc.,) e antagonistas de Ca (manidipina, amlodipina, etc.), bloqueadores do receptor α ou β , etc.], fármacos anti-hiperlipemia [inibidores da HMG-CoA-redutase (e. g., lovastatina, cerivastatina, atorvastatina, etc.), fibratos [e. g., simfibrato, clofibrato de alumínio, clinofibrato, fenofibrato, etc.], resina de troca aniónica [e. g., holestiramina, etc.], fármacos de ácido nicotínico [e. g., nicomol, nericitrol, nicotinato de tocoferol etc.], derivados de ácido gordo insaturado polivalente [e. g., ácido etil-icosapentenóico, polieno fosfatidil-colina, melinamida,

etc.], fitosteróis [e. g., .gama.-orizanol, esterol de soja, etc.], elastase, dextranossulfato de sódio, inibidores da esqualeno-sintase, inibidores de CETP, propionato de 2-cloro-3-[4-(2-metil-2-fenilpropoxi)fenil]etilo [Chem. Pharm. Bull., 38, 2792-2796 (1990)], etc.}; fármacos para doenças ósseas {formulações de cálcio [e. g., carbonato de cálcio, etc.], formulações de calcitonina, formulações de vitamina D₃ activada [e. g., alfacalcidol (Alfarol etc.), calcitriol (ROCALTROL), etc.], hormonas sexuais [e. g., estrogénio, estradiol, etc.], formulações de hormonas [e. g., estrogénio conjugado (Premarin), etc.], formulações de ipriflavona [osteno, etc.], vitamina K₂, formulações de vitamina K₂ [e. g., menatetrenona (Glakay), etc.], formulações à base de bis-fosfonato [etidronato, etc.], prostaglandina E2, compostos de flúor [e. g., fluoreto de sódio, etc.], proteína morfogenética óssea (BMP), factor de crescimento de fibroblasto (FGF), factor de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crescimento transformante (TGF-β), factor de crescimento tipo insulina-1 e -2 (IGF-1,-2), hormonas supra-renais da paratireóide (PTH) e os compostos descritos nos documentos EP-A1-376197, EP-A1-460488 e EP-A1-719782 [e. g., (2R,4S)-(-)-N-[4-(dietoxifosforilmetil)fenil]-1,2,4,5-tetra-hidro-4-metil-7,8-metilenodioxi-5-oxo-3-benzotiepin-2-carboxamida, etc.}, etc.}, fármacos de vitaminas lipossolúveis [(1) família da vitamina A (vitamina A₁, vitamina A₂ e palmitato de retinol), (2) família da vitamina D (vitamina D₁, D₂, D₃, D₄ e D₅), (3) família da vitamina E (α-tocoferol, β-tocoferol, γ-tocoferol, δ-tocoferol, nicotinato de dl-α-tocoferol.), (4) família da vitamina K (vitamina K₁, K₂, K₃ e K₄), (5) ácidos fólicos (vitamina M), etc.]; derivados de vitamina [vários derivados de vitamina, e. g., derivados de vitamina D₃, tais como 5,6-trans-colecalciferol, 2,5-hidroxicolecalciferol, 1-α-hidroxicolecalciferol, derivados de vitamina D₂, tais como

5,6-trans-ergocalciferol e semelhantes]; fármacos anti-reumáticos e imunossupressores modificadores da doença [e. g., metotrexato, leflunomida, prograf, sulfasalazina, D-penicilamina, os sais de ouro orais]; hipertensores [dopamina, dobutamina, denopamina, digitoxina, digoxina, metildigoxina, lanatoside C, G-estrofantina, etc.]; fármacos protectores do miocárdio: abridor de ATP-K cardíaco (inibidores da troca de Na-H, antagonistas de endotelina, antagonista de urotensina, etc.), fármacos para insuficiência cardíaca [estimuladores cardíacos (e. g., digitoxina, digoxina, metildigoxina, lanatoside C, proscilaridina, etc.), fármacos α , β -estimulantes (e. g., epinefrina, norepinefrina, isoproterenol, dopamina, docarpamina, dobutamina, denopamina, etc.), inibidores de fosfodiesterase (e. g., amrinona, milrinona, cloridrato de olprinona, etc.), melhoradores da sensibilidade do canal de cálcio (e. g., pimobendano, etc.), fármacos de nitrato (e. g., nitroglicerina, nitrato de isosorbida, etc.), inibidores da ACE (e. g., o inibidor da ACE descrito acima, etc.), fármacos diuréticos (e. g., fármacos diuréticos descritos acima, etc.), calperitida, ubidecarenona, vesnarinona, aminofilina, etc.]; factores neurotróficos; insuficiência renal e fármacos para nefropatia; formulações biológicas [e. g., anticorpos monoclonais (e. g., anticorpos anti-TNF- α , anticorpos anti-IL-12, anticorpos anti-IL-6, anticorpos anti-ICAM-I, anticorpos anti-CD4, etc.), receptores solúveis (e. g., receptores de TNF- α solúveis, etc.), ligandos de proteína (agonista do receptor de IL-I, etc.)]; resinas de ligação de ácidos biliares [e. g., colestiramina, colestipol, etc.]; fármacos para doenças do aparelho biliar: fármacos colepoiéticos [e. g., ácido desidrocólico, etc.], fármacos colecinéticos [e. g., sulfato de magnésio, etc.], etc.; agonistas do sistema nervoso central: ansiolíticos, hipnóticos e sedativos, fármacos anestésicos,

espasmolíticos, fármacos autonómicos, fármacos anti-Parkinson e outros fármacos psiconeuroológicos, etc.; antitússicos e expectorantes [cloridrato de efedrina, cloridrato de noscapina, fosfato de codeína, fosfato de di-hidrocodeína, cloridrato de isoproterenol, cloridrato de efedrina, cloridrato de metilefedrina, cloridrato de noscapina, arocloramida, clofedanol, picoperidamina, cloperastina, protoxlol, isoproterenol, salbutamol, terbutalina, oximetebanol, cloridrato de morfina, bromidrato de dextrometorfano, cloridrato de oxicodona, fosfato de dimemorfano, hibenzato de tipepidina, citrato de pentoxyverina, cloridrato de clofedanol, benzonatato, guaifenesina, cloridrato de bromexina, cloridrato de ambroxol, acetilcisteína, cloridrato de etilcisteína, carbocisteína, etc.], sedativos [cloridrato de clorpromazina, sulfato de atropina, fenobarbital, barbital, amobarbital, pentobarbital, tiopental de sódio, tiamilal de sódio, nitrazepam, estazolam, flurazepam, haloxazolam, triazolam, flunitrazepam, bromovalerilureia, hidrato de cloral, triclofos de sódio, etc.], fármacos analgésicos e antiflogísticos [e. g., fármacos analgésicos centrais (e. g., morfina, codeína, pentazocina etc.), fármacos esteróides (e. g., prednisolona, dexametasona, betametasona), etc., fármacos enzimáticos antiflogísticos (e. g., bromersina, lisozimas, protease, etc.)], fármacos diabéticos [fármacos de sulfonilureia (e. g., tolbutamida, clorpropamida, gliclopiramida, aceto-hexamida, tolazamida, glibenclamida, glibuzole, etc.), fármacos de biguanida (e. g., cloridrato de metformina, cloridrato de buformina, etc.), inibidores de α -glucosidase (e. g., voglibose, acarbose, etc.), melhoradores da resistência à insulina (e. g., pioglitazona, troglitazona, etc.), insulina, glucagina, fármacos para complicações diabéticas (e. g., epalrestat, ácido tióctico, etc.), actos, rosiglatazona, kinedak, penfill, humulina,

euglucon, glimicron, daonil, novolina, monotard, família de insulina, glucobay, dimelina, rastinona, bacilcon, deamelina S, família da Iszilina, etc.]; agentes de diluição da função cerebral (e. g., idebenona, vinpocetina, etc.); fármacos para doenças urinárias e dos genitais masculinos [e. g., fármacos para a prostatomegalia (cloridrato de tamsulosina, cloridrato de prazosina, acetato de clormadinona, etc.), fármacos para o cancro da próstata (acetato de leuprorelina, acetato de goserelina, acetato de clormadinona, etc.)], etc; fármacos anti-inflamatórios não esteróides [acetaminofeno, fenacetina, etenbamida, sulpirina, antipirina, migrenina, aspirina, ácido mefenâmico, ácido fulfenâmico, diclofenac de sódio, loxoprofeno de sódio, fenilbutazona, indometacina, ibuprofeno, cetoprofeno, naproxeno, oxaoprozina, flurbiprofeno, fenbufeno, pranoprofeno, floctafenina, epirizole, cloridrato de tiaramida, zaltoprofeno, mesilato de gabexato, mesilato de camostat, urinastatina, colchicina, probenecid, sulfpirazona, benzebromarona, allopurinol, aurotiomalato de sódio, hialuronato de sódio, salicilato de sódio, cloridrato de morfina, ácido salicílico, atropina, escopolamina, morfina, petidina, levorfanol, cetoprofeno, naproxeno, oximorfina ou os seus sais, etc.]; fármacos para a micção frequente incontinência urinária [cloridrato de flavoxato, etc.]; estabilizadores de placa instável [inibidores de MMP, inibidores da quimase, etc.]; fármacos antiarrítmicos [bloqueadores do canal de sódio (e. g., quinidina, procainamida, disopiramida, ajmalina, cibenzolina, lidocaína, difenil-hidantoína, mexiletina, propafenona, flecainida, pilsicainida, fenitoína, etc.), bloqueadores β (e. g., propranolol, alprenolol, bufetolol, oxprenolol, atenolol, acebutolol, metoprolol, bisoprolol, pindolol, carteolol, arotinolol, etc.), bloqueadores do canal de potássio (e. g., amiodarona, etc.), bloqueadores do canal de cálcio

(e. g., verapamil, diltiazem, etc.), etc.]; fármacos para doenças ginecológicas [e. g., fármacos para distúrbios climatéricos (estrogénio conjugado, estradiol, enantato de testosterona, valerato de estradilo, etc.), fármacos para o cancro da mama (citrato de tamoxifeno, etc.), fármacos para endometriose e histeromioma (acetato de leuprorelina, danazol, etc.)], etc.; fármacos anestésicos [a. fármacos anestésicos locais [cloridrato de cocaína, cloridrato de procaina, lidocaína, cloridrato de dibucaina, cloridrato de tetracaína, cloridrato de mepivacaína, cloridrato de bupivacaína, cloridrato de ocibuprocaína, aminobenzoato de etilo, oxetazaína], etc.]; b. fármacos anestésicos gerais [(1) fármacos anestésicos por inalação (e. g., éter, halotano, óxido nitroso, influrano, enflurano), (2) fármacos anestésicos intravenosos (e. g., cloridrato de cetamina, droperidol, tiopental de sódio, tiamilal de sódio, pentobarbital), etc.]]; antagonistas anestésicos [levalorfano, nalorfina, naloxona ou os seus sais, etc.]; fármacos para insuficiência cardíaca crónica: estimulantes cardíacos [e. g., glicosídeo cardíaco (digoxina), etc., fármacos estimulantes do receptor β (preparações de catecolamina, tais como denopamina, dobutamina.), inibidores de PDE, etc.]; fármacos diuréticos [e. g., furosemida (Lasix), espironolactona (Aldactone), bumetanida (Lunetoron), azosemida (Diart), etc.]; inibidores da ACE [e. g., maleato de enalapril (Renivace), etc.]; antagonistas de Ca [e. g., amlodipina, manidipina, etc.] e bloqueadores do receptor β , etc.; imunomoduladores [ciclosporina, tacrolimus, gusperimus, azatioprina, soro antilinfócito, imunoglobulinas sulfonadas secas, eritropoietinas, factores estimuladores de colónias, interleucinas, interferões, etc.]; fármacos diuréticos [fármacos diuréticos à base de tiazida (benzil-hidroclorotiazida, ciclopentiazida, etiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida,

metilclotiazida, penflutiazida, politiazida, triclormetiazida, etc.), fármacos diuréticos de ansa (clortalidona, clofenamida, indapamida, mefrusida, meticrano, sotrazona, tripamida, quinetazona, metolazona, furosemida, mefrusida, etc.), fármacos diuréticos poupadores de potássio (espironolactona, triamtereno, etc.); e fármacos para disfunção erétil (Viagra, apomorfina, etc.).

Estes fármacos podem ser preparados separada ou simultaneamente misturando com veículos, excipientes, aglutinantes, diluentes farmacêuticos ou semelhantes os quais podem ser farmacologicamente aceites e podem ser administrados por via oral ou parentérica. Quando o fármaco é preparado separadamente, o fármaco que é preparado separadamente pode ser misturado com um diluente ou semelhantes antes da utilização e depois administrado ou cada das preparações preparadas separadamente podem ser administradas, a uma mesma pessoa, simultânea ou separadamente num intervalo de tempo. Também são incluídos na composição farmacêutica da presente invenção os kits utilizados para misturar as preparações preparadas separadamente com um diluente e semelhantes antes da utilização e administração, (por exemplo, um kit injectável incluindo ampolas para conter cada fármaco em pó e um diluente para misturar e dissolver com 2 ou mais fármacos antes da utilização, e semelhantes), kits utilizados para administrar cada uma das preparações, formulações preparadas separadamente, de modo simultâneo ou separadamente num intervalo de tempo, a uma mesma pessoa, (por exemplo, um kit de comprimidos para 2 ou mais comprimidos, simultânea ou separadamente num intervalo, colocar o fármaco n, o qual está contido cada um dos fármacos no mesmo saco ou em sacos separados, se necessário, é proporcionada uma

coluna nos sacos onde é indicada a data de administração do fármaco, e semelhantes), ou semelhantes.

Uma dosagem da composição farmacêutica da presente invenção pode ser apropriadamente seleccionada tendo em consideração o indivíduo, idade e peso do indivíduo, estados patológicos, altura de administração, via de administração, forma de dosagem, etc.

Uma dosagem de um indivíduo particular pode ser determinada de acordo com a idade, peso, estado físico geral, género do indivíduo, refeição, altura de administração, via de administração, taxa de excreção e o grau dos estados patológicos particulares a serem tratados tendo em consideração estes e outros factores.

Quando a composição farmacêutica descrita acima é utilizada como um medicamento profiláctico e terapêutico para a SIDA e um medicamento para supressão da progressão da SIDA, uma dosagem da composição depende do estado do doente e do peso corporal. No entanto, habitualmente, no caso de administração oral, uma dosagem diária situa-se numa gama de cerca de 5 a 1000 mg, de um modo preferido, de cerca de 10 a 600 mg e, de um modo mais preferido, de cerca de 10 a 300 mg, de um modo muito preferido, de cerca de 15 a 150 mg como o ingrediente activo (*i. e.* como o composto da fórmula [I]) por um adulto de peso corporal de 50 kg e o medicamento pode ser administrado uma vez ou em 2 a 3 doses divididas por dia.

Quando a composição farmacêutica descrita acima é utilizada como um medicamento profiláctico e terapêutico para a doença do enxerto contra o hospedeiro e/ou rejeição associada ao

transplante de órgãos, tais como coração, rim, fígado, medula óssea, etc., a administração da composição começa 3 dias antes do transplante e continua após o transplante. Uma dosagem diária da composição farmacêutica pode ser modificada de acordo com o estado do doente, peso e via de administração, mas é habitualmente, no caso de administração oral, de cerca de 5 a 1000mg como um ingrediente activo (*i. e.*, como o composto da fórmula [I]), por doente adulto de 50 kg, de um modo preferido, cerca de 10 a 600 mg, de um modo mais preferido, cerca de 10 a 300 mg e, de um modo muito preferido, cerca de 15 a 150 mg, e a composição pode ser administrada, uma vez por dia, ou separadamente 2 ou 3 vezes por dia. Neste caso, a composição pode ser utilizada em associação com outros fármacos para reprimir a doença do enxerto contra o hospedeiro e/ou a rejeição na altura do transplante de outro órgão. Exemplos específicos da supressão da doença do enxerto contra o hospedeiro e/ou rejeição na altura do transplante de órgão que são utilizados em associação com o composto representado pelo composto da fórmula [I] incluem ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, esteróides, azatguioprina, micofenolato de mofetil, mizoribina, etc. Quando um fármaco interfere com o metabolismo de outros fármacos no caso de estes fármacos serem utilizados em associação, a dosagem de cada um dos fármacos é convenientemente ajustada, mas na maioria dos casos a dosagem de cada um dos fármacos utilizados em associação é a mesma de cada dos fármacos quando utilizado independentemente.

Quando o composto da fórmula [I] descrito acima é utilizado para a doença objecto excepto para supressão da doença do enxerto contra o hospedeiro e/ou rejeição na altura do transplante de órgão, uma dosagem diária daquele pode ser modificada de acordo com o estado do doente, peso e via de

administração mas é, habitualmente, na administração oral, de cerca de 5 a 1000mg como um ingrediente activo (*i. e.*, como o composto livre da fórmula [I]), por doente adulto de 50 kg, de um modo preferido, cerca de 10 a 600 mg, de um modo mais preferido, cerca de 10 a 300 mg e, de um modo muito preferido, cerca de 15 a 150 mg, e a composição pode ser administrada, uma vez por dia ou separadamente 2 ou 3 vezes por dia. Quando o composto é utilizado em associação com outros fármacos, a dosagem dos outros fármacos é convenientemente seleccionada na gama de cerca de 1/200 a 1/2 ou mais a cerca de 2 a 3 vezes inferior à dosagem habitual. Além disso, quando o composto é utilizado em associação com 2 ou mais fármacos e um dos outros fármacos interfere com o metabolismo de outros fármacos, a dosagem de cada um dos fármacos é convenientemente ajustada, mas na maioria dos casos a dosagem de cada dos fármacos utilizados em associação é a mesma de cada fármaco quando utilizado independentemente.

Além disso, o composto da fórmula [I] pode ser incluído ou utilizado em associação com sangue para transfusão ou com derivados de sangue. Habitualmente, o sangue para transfusão ou derivados de sangue são produzidos misturando sangue obtido de várias pessoas e, nalguns casos, células não infectadas são contaminadas com células infectadas pelo vírus HIV. Neste caso, as células não infectadas serão provavelmente infectadas pelo vírus HIV. Quando o composto da fórmula [I] da presente invenção é adicionado ao sangue para transfusão ou derivados de sangue de, a infecção e proliferação do vírus podem ser prevenidas ou controladas. Especialmente, quando os derivados de sangue são conservados, a infecção e proliferação do vírus é eficazmente prevenida ou controlada pela adição do composto da fórmula [I] da presente invenção. Além do mais, quando o sangue para

transfusão ou derivados de sangue contaminados com o vírus HIV são administrados a uma pessoa, a infecção e proliferação do vírus no corpo da pessoa podem ser prevenidas adicionando o composto da fórmula [I] ao sangue ou derivados de sangue. Por exemplo, habitualmente, para prevenir doença infecciosa por HIV ao utilizar sangue ou derivados de sangue por administração oral, uma dosagem situa-se numa gama de cerca de 0,02 a 50 mg/kg, de um modo preferido, de cerca de 0,05 a 30 mg/kg e, de um modo mais preferido, de cerca de 0,1 a 10 mg/kg como o antagonista de CCR por um adulto de peso corporal de cerca de 60 kg e o medicamento pode ser administrado uma vez ou em 2 a 3 doses por dia. De facto, embora a gama de dosagem possa ser controlada com base nas dosagens unitárias necessárias para dividir a dosagem diária, como descrito acima, uma dosagem de um indivíduo particular pode ser determinada de acordo com a idade, peso, estado físico geral, género do indivíduo, refeição, altura de administração, via de administração, taxa de excreção e o grau dos estados patológicos particulares a serem tratados tendo em consideração estes e outros factores. Neste caso, a via de administração também é convenientemente seleccionada e o medicamento para prevenir a doença infecciosa pelo HIV da presente invenção pode ser adicionado directamente ao sangue para transfusão ou derivados de sangue antes da transfusão ou da utilização dos derivados de sangue. Neste caso, de modo desejável, o medicamento da presente invenção é misturado com o sangue ou derivados de sangue de imediatamente antes a 24 horas antes, de um modo preferido, imediatamente antes a 12 horas antes, de um modo mais preferido, imediatamente antes até 6 horas antes da transfusão ou utilização dos derivados de sangue.

À parte do sangue para transfusão ou derivados de sangue, quando o medicamento para prevenir uma doença infecciosa pelo HIV da presente invenção é administrado conjuntamente com o sangue para transfusão ou derivados de sangue, o medicamento é administrado, de um modo preferido, ao mesmo tempo, até 1 hora antes da transfusão ou utilização dos derivados de sangue., de um modo mais preferido, o medicamento é administrado de uma vez até 3 vezes por dia e a administração continua durante 4 semanas.

Além do mais, quando o composto de fórmula [I] é utilizado em associação com um inibidor da transcriptase inversa e/ou um inibidor da protease, a dosagem do inibidor da transcriptase inversa ou da protease é convenientemente seleccionada numa gama de cerca de 1/200 a 1/2, a cerca de 2 a 3 vezes a dosagem habitual. Quando os dois ou mais medicamentos são utilizados em associação, a dosagem de cada medicamento é geralmente idêntica à dosagem do medicamento quando utilizado independentemente, mas quando um medicamento interfere com o metabolismo de outros medicamentos, a dosagem de cada medicamento é convenientemente ajustada.

As dosagens habituais dos inibidores da transcriptase inversa e proteases representativos são como se segue; zidovudina: 100 mg, didanosina: 125-200 mg, zalcitabina: 0,75 mg, lamivudina: 150 mg, estavudina: 30-40 mg, saquinavir: 600 mg, ritonavir: 600 mg, indinavir: 800 mg e nelfinavir: 750 mg.

Uma forma de realização típica da utilização associada do composto da fórmula [I] e de um inibidor da transcriptase inversa e/ou da protease será descrita a seguir.

(1) Cerca de 1,0 a 300 mg do composto de fórmula [I] ou do seu sal e cerca de 50 a 200 mg de zidovudina, por um adulto de peso corporal de 50 kg, são administrados em associação ao mesmo indivíduo. Cada medicamento pode ser administrado simultânea ou separadamente num intervalo de tempo inferior a 12 horas.

(2) Cerca de 10 a 300 mg do composto de fórmula [I] ou do seu sal e cerca de 300 a 1200 mg de saquinavir, por um adulto de peso corporal de 50 kg, são administrados em associação ao mesmo indivíduo. Cada medicamento pode ser administrado simultânea ou separadamente num intervalo de tempo inferior a 12 horas.

Os Exemplos, Exemplos de Referência, Exemplo Experimental e Exemplos de Formulação seguintes ilustram adicionalmente a presente invenção em pormenor mas não são para serem interpretados como limitando o seu âmbito.

Exemplo 1 (Preparação do Composto 1)

A uma solução de ácido 8-[4-(2-butoxietoxi)fenil]-1-isobutil-1,2,3,4-tetra-hidro-1-benzazocina-5-carboxílico (700 mg) em tetra-hidrofuran (15 mL) foram adicionadas uma gota de DMF e, em seguida, cloreto de tionilo (0,15 mL) e a solução foi agitada sob uma atmosfera de azoto durante 1 hora. Depois de destilar o solvente e o excesso de cloreto de tionilo sob pressão reduzida, o resíduo foi redissolvido em THF (15 mL). A solução foi adicionada gota a gota a uma solução de carbonotioato de S-(4-aminofenil)-O-benzilo (402 mg) e trimetilamina (1,1 mL) em THF (15 mL) a 0 °C sob uma atmosfera de argon. Após a adição, gota a gota, a solução foi deixada

aquecer até à temperatura ambiente e agitada, de um dia para o outro, sob uma atmosfera de árgon. Depois da adição de metanol (30 mL) e ainda solução de hidróxido de sódio 1 N (7,8 mL), a solução foi agitada sob uma atmosfera de árgon durante 30 minutos. À solução, foi adicionado cloridrato de 5-(clorometil)-1-propil-1H-imidazole (333 mg) e a solução resultante foi ainda agitada durante 1,5 horas sob uma atmosfera de árgon. Depois da adição de água e extracção com acetato de etilo, a camada orgânica foi lavada com soro fisiológico saturado e seca sobre sulfato de magnésio. Depois de destilar o solvente sob pressão reduzida, o resíduo foi separado e purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel básica (hexano : acetato de etilo = 1 : 1 a acetato de etilo) para obter 8-[4-(2-butoxietoxi)fenil]-1-isobutil-N-[4-[[[1-propil-1H-imidazol-5-il]metil]sulfanil]fenil-1,2,3,9-tetra-hidro-1-benzazocina-5-carboxamida amarelada (Composto 1, 846 mg).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 0,89-1,01 (12H, m), 1,30-1,44 (2H, m), 1,50-1,70 (4H, m), 1,75-1,93 (2H, m), 2,05-2,25 (1H, m), 2,50-2,65 (2H, m), 3,06 (2H, d, $J=7,6$ Hz), 3,45-3,58 (4H, m), 3,80 (2H, t, $J=5,0$ Hz), 3,93 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 3,99 (2H, s), 4,15 (2H, t, $J=5,0$ Hz), 6,69 (1H, s), 6,85 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 6,96 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,26-7,56 (10H, m), 7,72 (1H, s).

Análise Elementar $\text{C}_{41}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{OS}$, Calc. C, 72-32; H, 7,70; N, 8,23; Encontrado. C, 72,11; H, 7,99; N, 8,14.

Exemplo 2 (Preparação de Compostos 2 e 3)

Uma solução de ácido 3-cloroperbenzóico a 70% (217 mg) em diclorometano (10 mL) foi adicionada, gota a gota, a uma solução

de 8-[4-(2-butoxietoxi)fenil]-1-isobutil-N-[4-[[[1-propil-1H-imidazol-5-il]metil]sulfanil]fenil]-1,2,3,4-tetra-hidro-1-benzazocina-5-carboxamida (400 mg) em diclorometano (10 mL) a -78 °C. Depois de agitar, a -15 °C, durante 1 hora, foi adicionado sulfureto de dimetilo (0,1 mL). A solução foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada durante 30 minutos. Depois da adição de água e extração com acetato de etilo, a camada orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio e soro fisiológico saturado e seca sobre sulfato de magnésio. Depois de destilar o solvente sob pressão reduzida, o resíduo foi separado e purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel básica (hexano : acetato de etilo = 1 : 4 a acetato de etilo) e a recristalização de hexano : acetato de etilo deu cristais amarelos de 8-[4-(2-butoxietoxi)fenil]-1-isobutil-N-[4-[[[1-propil-1H-imidazol-5-il]metil]sulfinil]fenil]-1,2,3,4-tetra-hidro-1-benzazocina-5-carboxamida (Composto 2, 182 mg) e a recristalização de hexano: acetato de etilo deu cristais amarelos de 8-[4-(2-butoxietoxi)fenil]-1-isobutil-N-[4-[[[1-propil-1H-imidazol-5-il]metil]sulfanil]fenil]-1,2,3,4-tetra-hidro-1-benzazocina-5-carboxamida (Composto 3, 58 mg).

Composto 2:

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 0,87-1,02 (12H, m), 1,30-1,80 (8H, m), 2,05-2,25 (1H, m), 2,55-2,65 (2H, m), 3,08 (2H, d, $J=7,6$ Hz), 3,52-3,59 (4H, m), 3,75-3,83 (4H, m), 4,02 (1H, d, $J=14,4$ Hz), 4,08-4,18 (3H, m), 6,57 (1H, s), 6,85 (1H, d, $J=8,8$ Hz), 6,96 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,28-7,85 (8H, m), 7,75 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,95 (1H, s).

Análise Elementar; C₄₁H₅₂N₄O₄S-0,5H₂O, Calc. C, 69,76; H, 7,57; N, 7,94; Encontrado. C, 69,67; H, 7,63; N, 7,81.

Composto 3:

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) 60,91-1,01 (12H, m), 1,33-1,43 (2H, m), 1,45-1,65 (4H, m), 1,70-1,85 (2H, m), 2,10-2,25 (1H, m), 2,55-2,65 (2H, m), 3,08 (2H, d, J=7,5 Hz), 3,45-3,60 (4H, m), 3,81 (2H, t, J=4,8 Hz), 3,96 (2H, t, J=6,9 Hz), 4,15 (2H, t, J=4,8 Hz), 4,33 (2H, s), 6,54 (1H, s), 6,85 (1H, d, J=9,3 Hz), 6,96 (2H, d, J=9,0 Hz), 7,30 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,39-7,62 (7H, m), 7,77 (2H, d, J=8,7Hz), 8,10 (1H, s).

Análise Elementar C₄₁H₅₂N₄O₅S-0,25H₂O, Calc. C, 68,64; H, 7,38; N, 7,81; Encontrado. C, 68,61; H, 7,51; N, 7,56.

Exemplo 3 (Preparação de compostos 4 e 5)

8-[9-(2-Butoxietoxi)fenil]-1-isobutil-N-[4-[[1-propil-1H-imidazol-5-il]metil]sulfinil]fenil]-1,2,3,4-tetra-hidro-1-benzazocin-5-carboxamida (165 mg) foi resolvido utilizando CHIRAKCEL OJ 50mm ID × 500 mm L (hexano/etanol) para dar (-)-8-[4-(2-butoxietoxi)fenil]-1-isobutil-N-[4-[[1-propil-1H-imidazol-5-il]metil]sulfinil]fenil]-1,2,3,4-tetra-hidro-1-benzazocina-5-carboxamida (74 mg) (Composto 4) e (+)-8-[4-(2-butoxietoxi)fenil]-1-isobutil-N-[4-[[1-propil-1H-imidazol-5-il]metil]sulfinil]fenil]-1,2,3,4-tetra-hidro-1-benzazocina-5-carboxamida (61 mg) (Composto 5).

Composto 4

$[\alpha]_D = -130,4^\circ$ (C = 0,440% em etanol).

Composto 5

$[\alpha]_D = +127,5^\circ$ (C = 0,467% em etanol).

Exemplo 4 (Preparação de Composto 6)

A uma solução de (-)-8-[4-(2-butoxietoxi)fenil]-1-isobutil-N-[4-[[[1-propil-1H-imidazol-5-il]metil]sulfinil]fenil]-1,2,3,4-tetra-hidro-1-benzazocina-5-carboxamida (100 mg) em acetato de etilo (4 mL) foi adicionada uma solução de ácido oxálico (6,46 mg) em etanol (2 mL), após o que o solvente foi destilado sob pressão reduzida. Foi adicionado acetato de etilo (5 mL) e o solvente foi novamente destilado sob pressão reduzida, após o que foi adicionado acetato de etilo (4 mL) e a mistura foi deixada em repouso de um dia para o outro, sob protecção da luz. Os cristais precipitados foram filtrados e ainda lavados com acetato de etilo (5 mL), após o que o produto resultante foi seco sob pressão reduzida para dar (-)-8-[4-(2-butoxietoxi)fenil]-1-isobutil-N-[4-[[[1-propil-1H-imidazol-5-il]metil]sulfinil]fenil]-1,2,3,4-tetra-hidro-1-benzazocina-5-carboxamida/oxalato (50 mg) como cristais amarelos (Composto 6)

p.f. 139,5-141,5 °C

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,90-0,99 (12H, m), 1,32-1,45 (2H, m), 1,55-1,65 (4H, m). 1,73-1,83 (2H, m), 2,05-2,17 (1H,

m), 2,55-2,61 (2H, m), 3,00-3,20 (2H, m), 3,50-3,60 (4H, m), 3,74-3,81 (3H, m), 3,96-4,06 (2H, m), 4,14 (2H, t, J= 5,7 Hz), 4,25 (1H, d, J= 14,7 Hz), 6,61 (1H, s), 6,84 (1H, d, J= 9,0 Hz), 6,95 (2H, d, J= 8,7 Hz), 7,20 (2H, d, J= 8,7 Hz), 7,38-7,46 (4H, m), 7,63 (1H, s), 7,83 (2H, d, J= 8,7 Hz), 8,43 (1H, s), 8,80 (1H, s).

Análise elementar C₄₃H₅₄N₄O₈S Calc. C, 65,63; H, 6,92; N, 7,12; Encontrado. C, 65,41; H, 7,11; N, 6,90.

[α]_D = -158,9° (C = 0,450% em etanol).

Exemplo 5 (Preparação de Composto 7)

A uma solução de (-)-8-[4-(2-butoxietoxi)fenil]-1-isobutil-N-[4-[[[1-propil-1H-imidazol-5-il]metil]sulfinil]fenil]-1,2,3,4-tetra-hidro-1-benzazocina-5-carboxamida (100 mg) em acetato de etilo (4 mL) foi adicionada, gota a gota, uma solução de ácido metanossulfônico (9,31 μ L) em acetato de etilo (2 mL) sob agitação vigorosa, após o que a mistura foi agitada, sob protecção da luz de um dia para o outro. Os cristais precipitados foram filtrados e ainda lavados com acetato de etilo (5 mL), seguida de secagem sob pressão reduzida. Os cristais resultantes foram recristalizados de 2-butanona (4 mL) para dar metanossulfonato de (-)-8-[4-(2-butoxietoxi)fenil]-1-isobutil-N-[4-[[[1-propil-1H-imidazol-5-il]metil]sulfinil]fenil]-1,2,3,4-tetra-hidro-1-benzazocina-5-carboxamida (88,4 mg) como cristais amarelos (Composto 7)

p.f. 145,5-147,5 °C.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,82-0,97 (12H, m), 1,29-1,39 (2H, m), 1,40-1,55 (4H, m), 1,65-1,85 (2H, m), 2,00-2,25 (1H, m), 2,29 (3H, s), 2,38-2,60 (2H, m), 3,10 (2H, d, $J= 7,8$ Hz), 3,30-3,60 (4H, m), 3,70 (2H, t, $J= 4,8$ Hz), 3,98 (2H, t, $J= 6,6$ Hz), 4,10 (2H, t, $J= 4,8$ Hz), 4,34 (1H, d, $J= 15,0$ Hz), 4,68 (1H, d, $J= 15,0$ Hz), 6,87 (1H, d, $J= 8,7$ Hz), 6,99 (2H, d, $J= 8,7$ Hz), 7,16 (1H, s), 7,42-7,60 (8H, m), 7,93 (2H, d, $J= 8,7$ Hz), 9,05 (1H, s), 10,18 (1H, s). Análise elementar C₄₂H₅₆N₄O₇S₂ Calc. C, 63,61; H, 7,12; N, 7,06; Encontrado. C, 63,21; H, 7,10; N, 6,96.

$[\alpha]_D = -191,9^\circ$ ($C= 0,512\%$ em etanol).

Exemplo 11 (Preparação de Composto 15)

Exemplo de Referência 1

Uma suspensão de hidróxido de potássio a 85% (36,6 g) e brometo de tetrabutilamónio (9,1 g) em tolueno (400 mL) foi aquecida a refluxo de um dia para o outro, num equipamento de Dean Stark. Em seguida foi adicionada, gota a gota, a 115 °C, uma solução de 2-piperidona (50,0 g) e iodoisobutano (120,7 g) em tolueno (150 mL) à solução anterior. Depois da adição gota a gota, a mistura foi aquecida a refluxo durante mais 2,5 horas e em seguida arrefecida, e filtrada para eliminar matéria insolúvel. O filtrado foi lavado com água e a camada aquosa foi extraída com tolueno. As camadas orgânicas foram combinadas e secas sobre sulfato de magnésio. Depois de destilar o solvente sob pressão reduzida, o resíduo foi separado e purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etilo) para obter um óleo amarelo de 1-isobutil-2-piperidona (9,3 g).

RMN de ^1H (200MHz, CDCl_3) δ 0,89 (6H, d, $J=6,9$ Hz), 1,75-1,82 (4H, m), 1,90-2,07 (1H, m), 2,37-2,42 (2H, m), 3,19 (2H, d, $J=7,8$ Hz), 3,24-3,28 (2H, m).

Exemplo de Referência 2

Uma mistura de 1-isobutil-2-piperidona (8,8 g) e solução aquosa de ácido metanossulfônico (10,9 g/19 mL) foi aquecida a refluxo a 110 °C durante 3 dias. À mistura que foi previamente arrefecida até à temperatura ambiente, foram adicionados lentamente água (10 mL) e carbonato de sódio (18,0 g). Em seguida, depois de aquecer a mistura a 50 °C durante 1 hora, foi adicionado DMSO (13 mL). A mistura resultante foi aquecida até 135 °C e, em seguida, foi adicionada, gota a gota, uma solução de 5-bromo-2-fluorobenzaldeído (11,5 g) em DMSO (15 mL). Depois de agitar a 135 °C durante 6 horas, a mistura foi arrefecida até 0 °C e a mistura foi ajustada até pH 2,5 utilizando ácido clorídrico 6 N. Após extracção com acetato de etilo, a camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi destilado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (hexano : acetato de etilo = 1 : 1 a acetato de etilo) para obter um óleo castanho de ácido 5-(4-bromo-2-formil-N-isobutilanilino)pentanóico (15,3 g).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 0,86 (6H, d, $J=6,6$ Hz), 1,52-1,59 (4H, m), 1,77-1,90 (1H, m), 2,25-2,35 (2H, m), 2,95 (2H, d, $J=7,2$ Hz), 3,10-3,23 (2H, m), 7,04 (1H, d, $J=8,8$), 7,54 (1H, dd, $J=8,8, 2,6$ Hz), 7,88 (1H, d, $J=2,6$ Hz), 10,23 (1H, s).

Exemplo de Referência 3

A uma suspensão de ácido 5-(4-bromo-2-formil-N-isobutilanilino)pentanóico (15,0 g), carbonato de potássio (7,0 g) em DMF (50 mL) foi adicionada, gota a gota, uma solução de iodometano (8,4 g) em DMF (10 mL) a 0 °C sob uma atmosfera de azoto. A mistura foi aquecida até à temperatura ambiente e agitada, durante 2 horas, sob uma atmosfera de azoto. Depois da adição de água, a solução foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com água e soro fisiológico saturado, e seca sobre sulfato de magnésio. Depois de destilar o solvente sob pressão reduzida, o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (hexano : acetato de etilo = 9 : 1 a hexano : acetato de etilo = 1 : 1) para obter um óleo castanho de 5-(4-bromo-2-formil-N-isobutilanilino)pentanoato de metilo (13,1 g).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 0,86 (6H, d, $J=6,6$ Hz), 1,52-1,55 (4H, m), 1,75-1,90 (1H, m), 2,21-2,29 (2H, m), 2,95 (2H, d, $J=7,2$ Hz), 3,10-3,20 (2H, m), 3,64 (3H, s), 7,04 (1H, d, $J=8,7$), 7,54 (1H, dd, $J=8, 7, 2,4$ Hz), 7,89 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 10,22 (1H, s).

Exemplo de Referência 4

A uma solução de 5-(4-bromo-2-formil-N-isobutilanilino)pentanoato de metilo (10,0 g) em carbonato de dimetilo (250 mL) foi adicionada uma solução de metóxido de sódio a 28% em metanol (6,8 g) e a mistura foi aquecida a 50 °C, durante 3 horas sob uma atmosfera de azoto. A mistura foi arrefecida até 0 °C, neutralizada com ácido clorídrico 1 N e

extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com soro fisiológico saturado e seca sobre sulfato de magnésio. Depois de destilar o solvente sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (hexano : acetato de etilo = 9 : 1) para obter um óleo amarelo de 8-bromo-1-isobutil-1,2,3,4-tetra-hidro-1-benzazocina-5-carboxilato de metilo (8,6 g). Uma suspensão de 8-bromo-1-isobutil-1,2,3,4-tetra-hidro-1-benzazocina-5-carboxilato de metilo (5,0 g), ácido 4-(2-butoxietoxi)fenilbórico (4,8 g) e carbonato de potássio (5,6 g) em tolueno (60 mL), etanol (6,0 mL) e água (6,0 mL) foi agitada durante 30 minutos sob uma atmosfera de argon. Depois da adição de tetraquis(trifenil)fosfina paládio (0,9 g), a mistura foi aquecida a 105 °C, durante 3 horas, sob uma atmosfera de argon. A mistura foi arrefecida, seguida da adição de água e extracção com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com soro fisiológico saturado e seca sobre sulfato de magnésio. Depois de destilar o solvente sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (hexano : acetato de etilo = 9 : 1) para obter um óleo amarelo de 8-[4-(2-butoxietoxi)fenil]-1-isobutil-1,2,3,4-tetra-hidro-1-benzazocina-5-carboxilato de metilo (5,43 g). O óleo foi redissolvido em THF (50 mL) e metanol (50 mL). À solução foi adicionada solução aquosa de hidróxido de sódio 2 N (23 mL) e a mistura resultante foi aquecida a 90 °C, durante 3,5 dias. A mistura foi arrefecida até 0 °C, seguida da adição de água e neutralizada com ácido clorídrico 1 N. Após extracção com acetato de etilo, a camada orgânica foi lavada com soro fisiológico saturado e seca sobre sulfato de magnésio. Depois de destilar o solvente sob pressão reduzida, o resíduo foi recristalizado de éter diisopropílico-acetato de etilo para obter cristais amarelos de ácido 8-[4-(2-butoxietoxi)fenil-1-

isobutil-1,2,3,4-tetra-hidro-1-benzazocina-5-carboxílico (1,04 g).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 0,89-1,01 (9H, m), 1,30-1,68 (6H, m), 2,10-2,20 (1H, m), 2,50-2,65 (2H, m), 3,07 (2H, d, $J=7,2$ Hz), 3,45-3,58 (4H, m), 3,80 (2H, t, $J=4,8$ Hz), 4,15 (2H, t, $J=4,8$ Hz), 6,82 (1H, d, $J=8,8$ Hz), 6,96 (2H, d, $J=8$ Hz), 7,33-7,46 (4H, m), 8,01 (1H, s).

Análise Elementar; $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{NO}_4$, Calc. C, 74,47; H, 8,26; N, 3,10; Encontrado. C, 74,40; H, 8,45; N, 2,71.

Exemplo de Referência 5

4-Aminotiofenol (2,5 g) foi dissolvido em água (2,5 mL) e foi ali adicionado isopropanol (10 mL) e trietilamina (5,5 mL). A mistura foi arrefecida até -15 - -10 °C.

Foi ali adicionada uma solução de cloridrato de 5-(clorometil)-1-propil-1H-imidazole (3,9 g) em água (2,5 mL) gota a gota a -15 - -10 °C, e a mistura reaccional foi agitada à mesma temperatura durante 1 hora. Depois de destilar o isopropanol sob pressão reduzida, foi adicionada metil-isobutilcetona (25 mL) e a camada orgânica foi lavada com água. À camada orgânica foi adicionado carvão activado (0,1 g) e a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 10 minutos. A camada orgânica foi concentrada e dissolvida em metil-isobutilcetona (30 mL).

Separadamente, ácido di-p-toluoil-(D)-tartárico (7,7 g) foi dissolvido numa solução mista de tolueno (90 mL) e metil-

isobutil-cetona (60 mL) e à solução foi adicionada água (3,6 mL). Em seguida, a solução de metil-isobutil-cetona acima foi adicionada lentamente, gota a gota, ao longo de 2 horas. Depois de agitar durante 1 hora, foi adicionado peróxido de hidrogénio aquoso a 30% (6,8 g) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente, durante 24 horas. Foi adicionado metanol (30 mL) e a mistura foi agitada, a 50 °C, durante 8 horas. Foi adicionada água (30 mL) e a mistura foi agitada, à temperatura ambiente durante 5 horas. Os cristais precipitados foram recolhidos por filtração e lavados com água (30 mL) para dar di-p-toluoil-D-tartarato de (-)-4-{[(1-propil-1H-imidazol-5-il)metil]sulfenil}fenilamina mono-hidratado (7,1 g, 53%).

Exemplo de Referência 6

A di-p-toluoil-D-tartarato de (-)-4-{[(1-propil-1H-imidazol-5-il)metil]sulfenil}fenilamina mono-hidratado (5 g) foram adicionados ácido clorídrico 1 N (25 mL) e acetato de etilo (15 mL) para efectuar retroextracção. à camada aquosa foi adicionada solução aquosa de carbonato de potássio a 25% (25 mL) (pH 9) e a mistura foi extraída três vezes com 25 mL de acetato de etilo - IPA (4 : 1). A camada orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (25 mL) e seca com sulfato de magnésio. O solvente foi destilado para dar (-)-4-{[(1-propil-1H-imidazol-5-il)metil]sulfinil}-fenilamina.

Exemplo de Referência 7

A uma solução de ácido 8-[4-(2-butoxietoxi)fenil]-1-isobutil-1,2,3,4-tetra-hidro-1-benzoazocina-5-carboxílico (90 g)

em THF (7,5 mL) foi adicionada DMF (460 mg), seguida de adição de cloreto de tionilo (24,9 g), gota a gota ,a 10 - 15 °C e a mistura foi agitada, à mesma temperatura, durante 40 minutos.

Separadamente, a uma solução de (-)-4-{[(1-propil-1H-imidazol-5-il)metil]sulfinil}fenilamina em THF (540 mL) foi adicionada piridina (55,18 g) e a mistura foi ajustada até 5 °C ou menos. Em seguida, foi adicionada a solução de cloreto de ácido acima, gota a gota, a 5 °C ou menos, e a mistura foi agitada à mesma temperatura durante 2,8 horas. Foram adicionadas água (540 mL) e solução aquosa de ácido cítrico a 20% (360 mL) e o THF foi destilado sob pressão reduzida, após o que a mistura reaccional foi extraída com acetato de etilo. O extracto foi por sua vez lavado com água, solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e água, após o que o solvente foi destilado. Ao material residual foram adicionados acetonitrilo (720 mL) e acetato de etilo (720 mL) e, em seguida, foi adicionado ácido metanossulfónico (18,2 g), gota a gota. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. Os cristais precipitados foram recolhidos por filtração, para dar metanossulfonato de (-)-8-[4-(2-butoxietoxi)fenil]-1-isobutil-N-{[(1-propil-1H-imidazol-5-il)metil]sulfinil}fenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-benzazocina-5-carboxiamida como cristais amarelos (141,8 g, 94,4%).

Exemplo Experimental

(1) Clonagem do receptor de quimiocina CCR5 humano

A clonagem do gene de CCR5 foi realizada de ADNc de baço humano pelo método de PCR. Utilizando ADNc (0,5 ng) de baço (Toyobo, QUICK-Clone cDNA) como uma cadeia molde genética, e conjuntos de iniciadores preparados em relação à sequência de nucleótidos do gene de CCR5 descrita por Samson et al. (Biochemistry 35 (11), 3362-3367 (1996)), i. e.

SEQ ID NO: 1 (comprimento da sequência: 34; tipo de sequência: ácido nucleico; cadeia: simples; topologia: linear; tipo de sequência: outro ácido nucleico, ADN sintético) descrita no Exemplo Experimental (1) do documento WO 99/32100 e

SEQ ID NO: 2 (comprimento da sequência: 34; tipo de sequência: ácido nucleico; cadeia: simples; topologia: linear; tipo de sequência: outro ácido nucleico, ADN sintético) descrita no Exemplo Experimental (1) do documento WO 99/32100 (25 pmol, respectivamente) e TaKaRa EX Taq (Takara Shuzo), foi efectuada uma reacção PCR num DNA Thermal Cycler 480 (Perkin Elmer). As condições reaccionais: 30 ciclos de 95 °C durante 1 minuto, 60 °C durante 1 minuto e 75 °C durante 5 minutos. Os produtos de PCR foram submetidos a electroforese em gel de agarose e foram recolhidos os fragmentos de ADN de cerca de 1,0 kb. O gene de CCR5 foi clonado utilizando o Kit Original TA Cloning (Funakoshi).

(2) Preparação do plasmídeo de expressão de CCR5 humano

Depois dos plasmídeos obtido acima, terem sido digeridos pelas enzimas de restrição XbaI (Takara Shuzo) e BamHI (Takara Shuzo), os fragmentos de ADN de cerca de 1,0 kb foram recolhidos por electroforose em gel de agarose. Os fragmentos de ADN e um plasmídeo de expressão para células animais pcDN A3.1 (Funakoshi), o qual foi previamente digerido por XbaI e BamHI, foram misturados e ligados utilizando o kit DNA Ligation Ver.2 (Takara Shuzo). A transformação de células competentes de *E. coli* JM109 (Takara Shuzo) deu o plasmídeo pCKR5.

(3) Introdução do plasmídeo de expressão de CCR5 humano em células CHO-K1 e a sua expressão

Células CHO-K1 multiplicadas num balão de cultura de tecido de 750 mL (Becton Dickinson) utilizando meio Ham F12 (Nihon Pharm.) contendo 10% de soro fetal bovino (Lifetech Oriental) foram recolhidas utilizando 0,5g/L de tripsina-0,2g/L de EDTA (Lifetech Oriental). As células foram lavadas com PBS (Lifetech Oriental), centrifugadas (1000 rpm, 5 minutos) e ressuspensas em PBS. O ADN foi introduzido nas células utilizando Gene Pulser (BioRad) de acordo com as seguintes condições. Nomeadamente, 8×10^6 células e 10 µg de plasmídeo de expressão de CCR5 humano pCKR5 foram colocados numa cuveta com fenda de 0,4 cm e a mistura foi electroaplicada em condições de tensão eléctrica de 0,25 kV e capacidade inferior a 960 µF.

Em seguida, as células foram transferidas para meio Ham F12 contendo 10% de soro fetal bovino. Após incubação durante 24 horas, as células foram recolhidas, centrifugadas e ressuspensas

em meio de Ham F12 contendo 10% de soro fetal bovino e Geneticina (Lifetech Oriental) a uma concentração de 500 µg/mL. As células foram diluídas até uma concentração de 10^4 células/mL e inoculadas numa placa de 96 poços (Becton Dickinson), para se obter células resistentes a Geneticina.

As células resistentes a Geneticina foram multiplicadas numa placa de 96 poços (Becton Dickinson) e as células que expressam CCR5 foram seleccionadas das células resistentes. Nomeadamente, num tampão de ensaio (meio Ham F12 contendo 0,5% de BSA e HEPES 20 mM (Wako Pure Chemical Ind., pH 7,2)) contendo [^{125}I]-RANTES 200 pM (Amersham) como um ligando, as células foram submetidas a reacção de ligação à temperatura ambiente durante 40 minutos. A placa de poços contendo as células foi lavada com PBS gelado, adicionada com NaOH 1 M numa quantidade de 50 µL/poço e agitada. As células às quais o ligando se ligou especificamente, *i. e.*, células CCR5/CHO, foram seleccionadas por medição da radioactividade com um contador γ .

(4) Avaliação dos compostos com base na actividade antagonista de CCR5

As células CCR5/CHO foram inoculadas em microplaca de 96 poços a uma concentração de 5×10^4 células/poço e multiplicadas durante 24 horas. Após remoção do meio por aspiração, a cada poço foi adicionado um tampão de ensaio contendo um composto de ensaio (1 µM) e (^{125}I)/ RANTES (Amersham) utilizado como um ligando a uma concentração de 100 pM. A mistura foi submetida à reacção à temperatura ambiente durante 40 minutos. Após remoção do tampão de ensaio por aspiração, cada poço foi lavado duas vezes com PBS arrefecido. Em seguida, foram adicionados 200 µL

de MicroScint 20 (Packerd) a cada poço e a radioactividade de cada poço foi medida por TopCount (Packerd).

De acordo com o método acima forma determinadas as taxas inibidoras de ligação ao CCR5 dos compostos de ensaio. Os resultados são mostrados no Quadro 1.

Quadro 1

Nº Composto	Taxa Inibidora da Ligação (%)
1	98
2	100
3	99
7	98

Exemplo de Formulação 1 (cápsulas)

(1) (S)-8-[4-(2-butoxietoxi)fenil]-1-isobutil-N-[4-[[1-propil-1H-imidazol-5-il]metil]sulfinil]fenil]-1,2,3,4-tetra-hidro-1-benzazocina-5-carboxamida

metanossulfonato	40 mg
(2) lactose	61 mg
(3) celulose microcristalina	18 mg
(4) estearato de magnésio	1 mg
conteúdo de 1 cápsula	120 mg

Depois de misturar (1), (2), (3) e (4), a mistura é introduzida em cápsulas de gelatina.

Como descrito acima, o composto da fórmula [I] ou um seu sal da presente invenção tem uma actividade antagonista de CCR5 forte e pode ser, vantajosamente, utilizado para a prevenção e tratamento de uma variedade de doenças infecciosas pelo HIV humano, por exemplo SIDA.

Lisboa, 1 de Abril de 2010

REIVINDICAÇÕES

1. (S)-8-[4-(2-butoxietoxi)fenil]-1-isobutil-N-(4-{[(1-propil-1H-imidazol-5-il)-metil]sulfinil}fenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-benzazocina-5-carboxamida ou um seu sal.
2. Sal de cloridrato de (S)-8-[4-(2-butoxietoxi)fenil]-1-isobutil-N-(4-{[(1-propil-1H-imidazol-5-il)-metil]sulfinil}fenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-benzazocina-5-carboxamida.
3. Sal de metanossulfonato de (S)-8-[4-(2-butoxietoxi)fenil]-1-isobutil-N-(4-{[(1-propil-1H-imidazol-5-il)-metil]sulfinil}fenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-benzazocina-5-carboxamida.
4. Composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 e um veículo, excipiente e/ou diluente farmaceuticamente aceitável.
5. Composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3 para utilização no tratamento de uma doença infecciosa pelo HIV.
6. Composto da reivindicação 5 para utilização no tratamento de SIDA.
7. Composto da reivindicação 5 em associação com um inibidor da transcriptase inversa, um inibidor da protease, ou combinações destes.

Lisboa, 1 de Abril de 2010