

(11) Número de Publicação: **PT 1562946 E**

(51) Classificação Internacional:
C07D 473/04 (2007.10) **A61K 31/522** (2007.10)
A61P 5/50 (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2003.11.03**

(30) Prioridade(s): **2002.11.08 DE 10251927**

(43) Data de publicação do pedido: **2005.08.17**

(45) Data e BPI da concessão: **2010.05.26**
163/2010

(73) Titular(es):
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH &
CO. KG
BINGER STRASSE 172 55216 INGELHEIM AM
RHEIN **DE**

(72) Inventor(es):
ROLAND MAIER **DE**
ELKE LANGKOPF **DE**
FRANK HIMMELSBACH **DE**
MATTHIAS ECKHARDT **DE**
MOHAMMAD TADAYYON **GB**

(74) Mandatário:
PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA
RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA **PT**

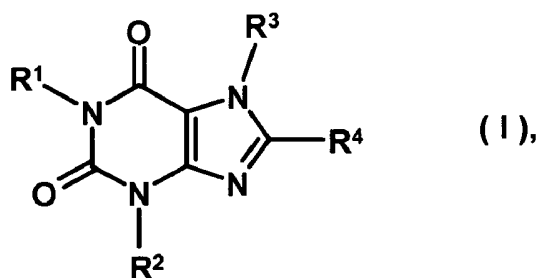
(54) Epígrafe: **NOVOS DERIVADOS DE XANTINA, SUA PREPARAÇÃO E SUA UTILIZAÇÃO COMO PRODUTOS FARMACÊUTICOS**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

"NOVOS DERIVADOS DE XANTINA, SUA PREPARAÇÃO E SUA UTILIZAÇÃO COMO PRODUTOS FARMACÊUTICOS"

São objecto da presente invenção novas xantinas substituídas da fórmula geral



seus tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, suas misturas, seus profármacos e seus sais, em particular seus sais fisiologicamente aceitáveis, com ácidos ou bases, inorgânicos ou orgânicos, os quais apresentam propriedades farmacológicas valiosas, em particular um efeito inibidor sobre a actividade da enzima dipeptidilpeptidase-IV (DPP-IV), a sua preparação, a sua utilização para a prevenção ou tratamento de doenças ou estados que estão associados a uma actividade elevada da DPP-IV ou que podem ser prevenidos ou atenuados pela redução da actividade da DPP-IV, em particular da *Diabetes mellitus* do tipo I ou do tipo II, os produtos farmacêuticos contendo um composto da fórmula geral (I) ou um sal fisiologicamente aceitável deste, bem como processos para a sua preparação.

São assim objecto da presente invenção, os compostos da fórmula geral I acima mencionados, os quais apresentam propriedades farmacológicas valiosas, os produtos farmacêuticos contendo os compostos farmacologicamente eficazes, a sua utilização e processos para a sua preparação.

Os documentos do estado da técnica WO 02/068420, DE 10109021 e DE 10117803 descrevem xantinas substituídas como inibidores da DPP4.

Na fórmula geral I acima mencionada

R¹ é um grupo metilo substituído com um grupo R_a, em que

R_a é um grupo 1,4-di-hidro-quinazolinilo ou 3,4-di-hidro-quinazolinilo,
um grupo 3,4-di-hidro-isoquinolinilo,
um grupo 1H-benzo[d][1,2]oxazinilo ou 1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazinilo,
um grupo 4H-benzo[e][1,3]oxazinilo ou 4-oxo-4H-benzo[e][1,3]oxazinilo,
um grupo 4H-benzo[d][1,3]oxazinilo ou 4-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazinilo,
grupo 2H-benzo[1,4]oxazinilo ou 2-oxo-2H-benzo[1,4]oxazinilo,
um grupo 4H-benzo[e][1,3]tiazinilo ou 4-oxo-4H-benzo[e][1,3]tiazinilo,
um grupo 4H-benzo[d][1,3]tiazinilo ou 2H-benzo[1,4]tiazinilo,
um grupo 2-oxo-2H-benzo[e][1,3]oxazinilo ou 2,2-dioxo-1H-benzo[c][1,2]tiazinilo,

um grupo 2,3-di-hidro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepinilo ou
2-oxo-2,3-di-hidro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepinilo,
um grupo 4,5-di-hidro-3*H*-benzo[*b*][1,4]diazepinilo ou
4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-benzo[*b*][1,4]diazepinilo,
um grupo 5-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-benzo[*e*][1,4]diazepinilo,
um grupo 2,3-di-hidro-benzo[*f*][1,4]oxazepinilo ou
2,3-di-hidro-benzo[*b*][1,4]oxazepinilo,
um grupo 2,3-di-hidro-benzo[*f*][1,4]tiazepinil-,
2,3-di-hidro-benzo[*b*][1,4]tiazepinilo,
um grupo 5-oxo-4,5-di-hidro-benzo[*f*][1,3,4]oxadiazepinilo,
um grupo 11*H*-dibenzo[*b,e*]azepinilo ou 11-oxo-11*H*-
dibenzo[*b,e*]azepinilo,
um grupo 11*H*-benzo[*e*]pirido[3,2-*b*]azepinilo,
um grupo 5*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]diazepinilo ou
dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepinilo,
um grupo dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepinilo,
5-oxo-dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepinilo ou
5,5-dioxo-dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepinilo,
grupo 5*H*-dibenzo[*a,d*]ciclo-heptenilo ou
5*H*-dibenzo[*b,f*]azepinilo,
um grupo fenantridinilo, benzo[*c*][1,5]naftiridinilo,
benzo[*h*][1,6]naftiridinilo, benzo[*c*][1,8]naftiridinilo ou
1,2,3,4-tetra-hidro-fenantridinilo,
um grupo benzo[*f*]quinoxalinilo,
um grupo 5*H*-dibenzo[*d,f*][1,3]diazepinilo,
5*H*-benzo[*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepinilo ou
tieno[3,2-*b*][1,4]benzoxazepinilo,
um grupo 3-oxo-2,3-di-hidro-isoindol-1-ilideno,
um grupo benzo[1,2,5]oxadiazolilo,
um grupo dibenzofuranilo,

um grupo indolizínico,
um grupo 1*H*-perimidínico,
um grupo pirazolo[1,5-*c*]quinolinico ou
um grupo imidazo[2,1-*a*]isoquinolinico ou imidazo[1,2-*a*]isoquinolinico, em que os grupos benzo dos resíduos R_a mencionados anteriormente estão substituídos com os grupos R¹⁰ até R¹² e as unidades alquilenos dos resíduos R_a mencionadas anteriormente podem estar substituídas com um ou dois grupos alquilo(C₁₋₃) ou alquil(C₁₋₃)oxi-carbonilo, em que os resíduos podem ser iguais ou diferentes, ou com um grupo trifluorometilo e os grupos imino dos resíduos R_a mencionados anteriormente podem estar substituídos com um grupo alquilo(C₁₋₃) e

R¹⁰ é um átomo de hidrogénio,
um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo,
um grupo alquilo(C₁₋₃) ou ciclopropilo,
um grupo hidroxilo, alquil(C₁₋₃)oxilo ou
ciclopropiloxilo,
um grupo nitro, amino, alquil(C₁₋₃)amino ou di-
(alquil(C₁₋₃))amino,
um grupo alquil(C₁₋₃)-carbonilamino ou alquil(C₁₋₃)-
sulfonilamino,
um grupo ciano, carboxilo, alquil(C₁₋₃)oxicarbonilo,
aminocarbonilo, alquil(C₁₋₃)-aminocarbonilo ou di-
(alquil(C₁₋₃))-aminocarbonilo,
um grupo mercapto, alquil(C₁₋₃)sulfanilo, alquil(C₁₋₃)
sulfinilo, ou alquil(C₁₋₃)sulfonilo ou aminossulfonilo
ou
um grupo difluorometilo, trifluorometilo,
difluorometoxilo ou trifluorometoxilo e

R^{11} e R^{12} , que podem ser iguais ou diferentes, são respectivamente um átomo de hidrogénio, um átomo de flúor, cloro ou bromo, um grupo metilo, trifluorometilo ou metoxilo,

R^2 é um átomo de hidrogénio,
um grupo alquilo(C_{1-3}),
um grupo cicloalquilo(C_{3-6}) ou
um grupo fenilo, eventualmente mono ou dissustituído com um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo, um grupo trifluorometilo, ciano, nitro, amino, aminocarbonilo, aminossulfonilo, metilsulfonilo, acetilamino, metilsulfonilamino, alquilo(C_{1-3}), ciclopropilo, etenilo, etinilo, hidroxilo, alquil(C_{1-3})oxilo, difluorometoxilo ou trifluorometoxilo, em que os substituintes podem ser iguais ou diferentes,

R^3 é um grupo 2-butin-1-ilo

e

R^4 é um grupo (3-amino-piperidin-1-ilo),

em que, salvo indicações em contrário, os grupos alquilo mencionados anteriormente podem ser lineares ou ramificados,

seus tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, suas misturas e seus sais.

São particularmente preferidos os compostos da fórmula geral I acima mencionada, nos quais

R^1 é um grupo metilo substituído com um grupo R_a , em que

R_a é um grupo 1,4-di-hidro-quinazolin-2-ilo ou 3,4-di-hidro-quinazolin-2-ilo,
um grupo 3,4-di-hidro-isoquinolin-1-ilo,
um grupo 1*H*-benzo[d][1,2]oxazin-4-ilo ou 1-oxo-1*H*-benzo[d][1,2]oxazin-4-ilo,
um grupo 4*H*-benzo[e][1,3]oxazin-2-ilo ou 4-oxo-4*H*-benzo[e][1,3]oxazin-2-ilo,
um grupo 4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2-ilo ou 4-oxo-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2-ilo,
grupo 2*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ilo ou 2-oxo-2*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ilo,
um grupo 4*H*-benzo[e][1,3]tiazin-2-ilo ou 4-oxo-4*H*-benzo[e][1,3]tiazin-2-ilo,
um grupo 4*H*-benzo[d][1,3]tiazin-2-ilo ou 2*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ilo,
um grupo 2-oxo-2*H*-benzo[e][1,3]oxazin-4-ilo ou 2,2-dioxo-1*H*-benzo[c][1,2]tiazin-4-ilo,
um grupo 2,3-di-hidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-5-ilo ou 2-oxo-2,3-di-hidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-5-ilo,
um grupo 4,5-di-hidro-3*H*-benzo[b][1,4]diazepin-2-ilo ou 4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-benzo[b][1,4]diazepin-2-ilo,
um grupo 5-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-benzo[e][1,4]diazepin-2-ilo,
um grupo 2,3-di-hidro-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ilo ou 2,3-di-hidro-benzo[b][1,4]oxazepin-4-ilo,
um grupo 2,3-di-hidro-benzo[f][1,4]tiazepin-5-ilo ou 2,3-di-hidro-benzo[b][1,4]tiazepin-4-ilo,
um grupo 5-oxo-4,5-di-hidro-benzo[f][1,3,4]oxadiazepin-2-ilo,

um grupo 11*H*-dibenzo[*b,e*]azepin-6-ilo ou 11-oxo-11*H*-dibenzo[*b,e*]azepin-6-ilo,

um grupo 11*H*-benzo[*e*]pirido[3,2-*b*]azepin-6-ilo

um grupo 5*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]diazepin-11-ilo ou dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-11-ilo,

um grupo dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepin-11-ilo, 5-oxo-dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepin-11-ilo ou 5,5-dioxo-dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepin-11-ilo,

um grupo 5*H*-dibenzo[*a,d*]ciclo-hepten-10-ilo ou 5*H*-dibenzo[*b,f*]azepin-10-ilo,

um grupo fenantridin-6-ilo, benzo[*c*][1,5]naftiridin-6-ilo, benzo[*h*][1,6]naftiridin-5-ilo, benzo[*c*][1,8]naftiridin-6-ilo ou 1,2,3,4-tetra-hidro-fenantridin-6-ilo grupo,

um grupo benzo[*f*]quinoxalin-6-ilo,

um grupo 5*H*-dibenzo[*d,f*][1,3]diazepin-6-ilo, 5*H*-benzo[*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-11-ilo ou tieno[3,2-*b*][1,4]benzoxazepinil-9-ilo,

um grupo 3-oxo-2,3-di-hidro-isoindol-1-ilideno,

um grupo benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ilo,

um grupo dibenzofuran-2-ilo,

um grupo indolizin-2-ilo,

um grupo 1*H*-perimidin-2-ilo grupo,

um grupo pirazolo[1,5-*c*]quinzolin-5-ilo ou

um grupo imidazo[2,1-*a*]isoquinolin-2-ilo ou imidazo[1,2-*a*]isoquinolin-2-ilo, em que os grupos benzo dos resíduos R_a mencionados anteriormente estão substituídos com os grupos R^{10} até R^{12} e as unidades alquilenos dos resíduos R_a mencionadas anteriormente podem estar substituídas com um ou dois grupos metilo ou metoxicarbonilo, em que os resíduos podem ser iguais ou diferentes, ou com um grupo trifluorometilo e os grupos imino dos resíduos R_a

mencionados anteriormente podem estar substituídos com um grupo metilo e

R^{10} é um átomo de hidrogénio,
um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo,
um grupo metilo ou etilo,
um grupo hidroxilo, metoxilo ou etoxilo ou
um grupo difluorometilo, trifluorometilo,
difluorometoxilo, ou trifluorometoxilo e

R^{11} e R^{12} , que podem ser iguais ou diferentes, são respectivamente, um átomo de hidrogénio, um átomo de flúor, cloro ou bromo, um grupo metilo, trifluorometilo ou metoxilo,

R^2 é um átomo de hidrogénio ou

um grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenilo ou ciclopropilo,

R^3 é um grupo 2-butin-1-ilo

e

R^4 é um (grupo 3-amino-piperidin-1-ilo),

seus tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, suas misturas e seus sais.

São muito particularmente preferidos os compostos da fórmula geral I acima mencionada, nos quais

R^1 é um grupo 3-metoxycarbonil-3-metil-3,4-di-hidro-isoquinolin-1-ilmetilo,
 um grupo 1-metil-2,2-dioxo-1*H*-benzo[c][1,2]tiazin-4-ilmetilo,
 um grupo 2,3-di-hidro-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ilmetilo,
 um grupo 2-oxo-2,3-di-hidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-5-ilmetilo,
 um grupo fenantridin-6-ilmetilo ou 1,2,3,4-tetra-hidro-fenantridin-6-ilmetilo,
 um grupo 11*H*-dibenzo[b,e]azepin-6-ilmetilo,
 um grupo dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-ilmetilo,
 um grupo 3-oxo-2,3-di-hidro-isoindol-1-ilidenometilo,
 um grupo 3-trifluorometil-3,4-di-hidro-isoquinolin-1-ilmetilo,
 um grupo 3,4-di-hidro-quinazolin-2-ilmetilo,
 um grupo 5-metil-5*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ilmetilo,
 um grupo 8-metil-dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-ilmetilo,
 um grupo benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ilmetilo,
 um grupo 8-metil-fenantridin-6-ilmetilo,
 um grupo 1-metil-fenantridin-6-ilmetilo,
 um grupo 4-metil-fenantridin-6-ilmetilo,
 um grupo benzo[h][1,6]naftiridin-5-ilmetilo,
 um grupo pirazolo[1,5-c]quinoxalin-5-ilo,
 um grupo benzo[c][1,8]naftiridin-6-ilmetilo,
 um grupo benzo[c][1,5]naftiridin-6-ilmetilo,
 um grupo 1*H*-perimidin-2-ilmetilo,
 um grupo benzo[f]quinoxalin-6-ilmetilo ou
 um grupo imidazo[2,1-a]isoquinolin-2-ilmetilo ou
 imidazo[1,2-a]isoquinolin-2-ilmetilo,

R^2 é um grupo metilo ou ciclopropilo,

R³ é um grupo 2-butin-1-ilo

e

R⁴ é um grupo (3-amino-piperidin-1-ilo),

seus tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, suas misturas e seus sais.

São particularmente preferidos os seguintes compostos da fórmula geral I:

(2) 1-[(3-metoxycarbonil-3-metil-3,4-di-hidro-isoquinolin-1-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(4) 1-[(fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(5) 1-[(1,2,3,4-tetra-hidro-fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(6) 1-[(11*H*-dibenzo[*b*,*e*]azepin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(7) 1-[(dibenzo[*b*,*f*][1,4]oxazepin-11-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(8) 1-[(3-trifluorometil-3,4-di-hidro-isoquinolin-1-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

- (9) 1-[(dibenzo[*b, f*][1,4]oxazepin-11-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
- (10) 1-[(3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
- (11) 1-[(5-metil-5*H*-dibenzo[*b, e*][1,4]diazepin-11-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
- (12) 1-[(8-metil-dibenzo[*b, f*][1,4]oxazepin-11-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
- (13) 1-[(benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
- (14) 1-[(fenantridin-6-il)metil]-3-ciclopropil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
- (15) 1-[(8-metil-fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
- (16) 1-[(fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*S*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
- (17) 1-[(fenantridin-6-il)metil]-3-ciclopropil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
- (18) 1-[(1-metil-fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

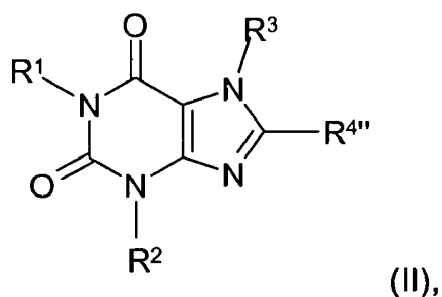
- (19) 1-[(4-metil-fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
- (20) 1-[(benzo[h][1,6]naftiridin-5-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
- (21) 1-[(pirazolo[1,5-c]quinazolin-5-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
- (22) 1-[(benzo[c][1,8]naftiridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
- (23) 1-[(benzo[c][1,5]naftiridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
- (24) 1-[(1H-perimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
- (25) 1-[(benzo[f]quinoxalin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
- (26) 1-[(imidazo[2,1-a]isoquinolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
- (27) 1-[(imidazo[1,2-a]isoquinolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
- (28) 1-[(fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(29) 1-[(2,3-di-hidro-benzo[f][1,4]oxazepin-5-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

bem como os seus sais.

De acordo com a invenção, obtém-se os compostos da fórmula geral I segundo processos em si conhecidos, por exemplo, segundo os seguintes processos:

a) Desprotecção de um composto da fórmula geral



na qual R^1 , R^2 e R^3 são definidos tal como mencionado no início e

$R^{4'}$ é um dos grupos mencionados no início para R^4 , que contém um grupo amino, em que o grupo amino está substituído com um grupo de protecção.

A libertação de um grupo amino a partir de um precursor protegido é uma reacção padrão na química orgânica sintética. Como grupos de protecção considera-se um grande número de grupos. Pode-se encontrar uma resenha sobre a química dos grupos de protecção em Theodora W. Greene e Peter G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Second Edition, 1991,

Editora John Wiley and Sons sowie em Philip J. Kocienski, Protecting Groups, Georg Thieme Verlag, 1994.

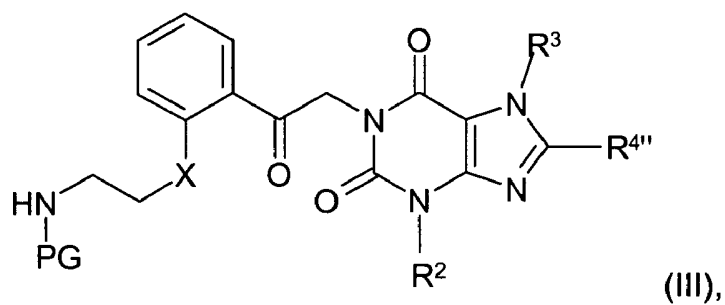
Menciona-se como exemplos para grupos de protecção:

o grupo terc-butiloxicarbonilo, que pode ser dissociado por tratamento com um ácido, tal como, por exemplo, ácido trifluoroacético ou ácido clorídrico ou por tratamento com bromotrimetilsilano ou iodotrimetilsilano, utilizando-se eventualmente um solvente, tal como cloreto de metileno, éster acético, dioxano, metanol, isopropanol ou éster dietílico, a temperaturas entre 0 e 80 °C,

o grupo 2.2.2-tricloroetoxicarbonilo, que pode ser dissociado por tratamento com metais, tal como, por exemplo, zinco ou cádmio, num solvente, tal como ácido acético ou uma mistura de tetra-hidrofurano e um ácido aquoso fraco, a temperaturas entre 0 °C e o ponto de ebulição do solvente utilizado e

o grupo carbobenziloxicarbonilo, que pode ser dissociado, por exemplo, por hidrogenólise na presença de um catalisador de um metal nobre, tal como, por exemplo, paládio sobre carvão e um solvente, tal como, por exemplo, álcoois, éster acético, dioxano, tetra-hidrofurano ou misturas destes solventes, a temperaturas entre 0 °C e o ponto de ebulição do solvente, por tratamento com tribrometo de bromo em cloreto de metileno, a temperaturas entre -20 °C e a temperatura ambiente, ou por tratamento com cloreto de alumínio/anisol, a temperaturas entre 0 °C e a temperatura ambiente.

b) Desprotecção e ciclização de um composto da fórmula geral



na qual R^2 e R^3 são definidos tal como mencionado no início,

$R^{4'}$ é um dos grupos mencionados no início para R^4 , que contém um grupo amino, em que o grupo amino está substituído com um dos grupos de protecção mencionados anteriormente,

X é um átomo de oxigénio ou de enxofre, um grupo sulfinilo, sulfonilo ou um grupo imino substituído com R_x , e

a unidade $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}$ -fenilo está substituída com R^{10} até R^{12} e pode estar adicionalmente substituída com um grupo alquilo(C_{1-3}),

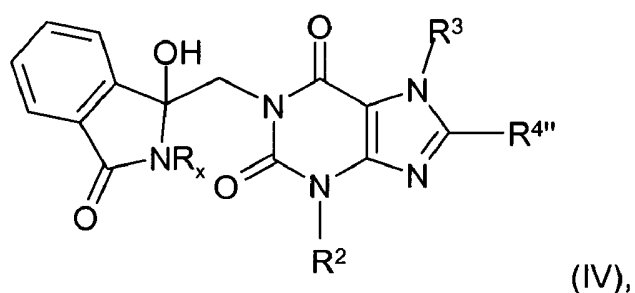
em que R_x representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo(C_{1-3}), e R^{10} até R^{12} são definidos tal como mencionado no início, e

PG é igualmente um dos de grupos protecção mencionados anteriormente,

em que ambos os grupos de protecção podem ser dissociados simultânea ou sucessivamente (ver exemplo 2).

c) Para a preparação de um composto da fórmula geral I, na qual R^1 representa um grupo 3-oxo-2,3-di-hidro-isoindol-1-ilidenometilo, eventualmente substituído com um grupo definido nas reivindicações 1 até 4:

Desprotecção e desidratação de um composto da fórmula geral



na qual o grupo benzo está substituído com R^{10} até R^{12} ,

e R^{10} até R^{12} , bem como R_x , representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo (C_{1-3}), e R^2 e R^3 estão definidos tal como mencionado no início, e

$R^{4'}$ é um dos grupos mencionados no início para R^4 , que contém um grupo amino, em que o grupo amino está substituído com um dos grupos de protecção mencionados anteriormente e

a desidratação se efectua sob as mesmas condições reaccionais que a dissociação do grupo de protecção (ver exemplo 3).

Tal como já foi mencionado no início, é ainda possível separar os compostos da fórmula geral I obtidos nos seus enantiómeros e/ou diastereómeros. Assim, as misturas cis/trans, por exemplo, podem ser separadas nos seus isómeros cis e trans, e os compostos com, pelo menos, um átomo de carbono opticamente activo, nos seus enantiómeros.

É assim possível separar, por exemplo, as misturas cis/trans obtidas, por cromatografia, nos seus isómeros cis e trans, os compostos da fórmula geral I obtidos, que ocorrem em racematos, segundo métodos em si conhecidos (ver Allinger N. L. e Eliel E. L. em "Topics in Stereochemistry", vol. 6, Wiley Interscience, 1971), nos seus antípodas ópticos e os compostos da fórmula geral I com, pelo menos, 2 átomos de carbono assimétricos, em virtude das suas diferenças físico-químicas, segundo métodos em si conhecidos, p. ex. por cromatografia e/ou cristalização fraccionada, nos seus diastereómeros que, caso estes se formem na forma racémica, podem ser subsequentemente separados nos enantiómeros tal como mencionado acima.

A separação dos enantiómeros ocorre, de um modo preferido, por separação em coluna em fases quirálicas ou por recristalização a partir de um solvente opticamente activo ou por transformação com uma substância opticamente activa, que, com o composto racémico, forme sais ou derivados, tal como, p. ex., ésteres ou amidas, em particular ácidos e seus derivados activados ou álcoois, e separação da mistura de sais diastereomérica ou do derivado, assim obtidos, p. ex. em virtude de diferentes solubilidades, em que, por acção de agentes adequados, é possível libertar os antípodas livres a partir dos sais ou derivados diastereoméricos puros. São ácidos opticamente

activos particularmente usuais, p. ex., as formas D e L do ácido tartárico ou ácido dibenzoiltartárico, ácido di-O-p-toluoil-tartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido canforsulfônico, ácido glutamínico, ácido asparagínico ou ácido quinínico. Como álcool opticamente activo considera-se, por exemplo, (+)- ou (-)-mentol e, como resíduo acilo opticamente activo em amidas, por exemplo, (+)- ou (-)-mentiloxicarbonilo.

Além disso, os compostos da fórmula I obtidos podem ser convertidos, com ácidos inorgânicos e orgânicos, nos seus sais e, para a aplicação farmacêutica em particular, nos seus sais fisiologicamente aceitáveis. Como ácidos considera-se, para o efeito, por exemplo, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido metanossulfônico, ácido fosfórico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico ou ácido maleico.

Além disso, os novos compostos da fórmula I assim obtidos, caso contenham um grupo carboxilo, podem ser subsequentemente convertidos, se desejado, com bases inorgânicas ou orgânicas, nos seus sais e, para a aplicação farmacêutica em particular, nos seus sais fisiologicamente aceitáveis. Como bases considera-se, neste caso, por exemplo, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, arginina, ciclo-hexilamina, etanolamina, dietanolamina e trietanolamina.

Os compostos das fórmulas gerais II, III e IV utilizados como substâncias de partida são conhecidos da literatura ou obtêm-se segundo processos da literatura em si conhecidos (ver exemplos I até XV).

Tal como já mencionado no início, os compostos da fórmula geral I de acordo com a invenção e os seus sais fisiologicamente aceitáveis apresentam propriedades farmacológicas valiosas, em particular um efeito inibidor sobre a enzima DPP-IV.

As propriedades biológicas dos novos compostos foram testadas tal como em seguida:

A capacidade das substâncias, e dos seus sais correspondentes, de inibir a actividade da DPP-IV pode ser mostrada numa estrutura de ensaio em que se utiliza um extracto da linha celular humana de carcinoma do cólon Caco-2 como fonte de DPP-IV. A diferenciação das células, de modo a induzir a expressão de DPP-IV, realizou-se segundo a descrição de Reiher *et al.* num artigo com o título "Increased expression of intestinal cell line Caco-2", publicado na Proc. Natl. Acad. Sci. vol. 90, páginas 5757-5761 (1993). O extracto celular foi obtido de células solubilizadas num tampão (Tris HCl 10 mM, NaCl 0,15 M, 0,04 t.i.u. de aprotinina, 0,5% de Nonidet-P40, pH 8,0) por centrifugação a 35000 g durante 30 minutos, a 4 °C (para a remoção de detritos celulares).

O ensaio relativo à DPP-IV foi realizado tal como em seguida:

Colocou-se previamente 50 µL de solução de substrato (AFC; AFC é amido-4-trifluorometilcoumarina), concentração final de 100 µM, em placas de microtitulação pretas. Por pipetagem juntou-se 20 µL de tampão de ensaio (concentrações finais Tris HCl 50 mM pH 7,8, NaCl 50 mM, 1% DMSO). Iniciou-se a reacção por adição de 30 µL de proteína de Caco-2 solubilizada (concentração

final 0,14 µg de proteína por poço). Adicionou-se as substâncias teste a testar, tipicamente diluídas previamente em 20 µL, em que se reduziu então correspondentemente o volume de tampão de ensaio. Realizou-se a reacção à temperatura ambiente, a duração de incubação perfeitamente 60 minutos. Em seguida mediu-se a fluorescência num contador Victor 1420 Multilabel, em que o comprimento de onda de excitação se situava em 405 nm e o comprimento de onda de emissão em 535 nm. Obteve-se os valores em branco (correspondendo a 0% de actividade) em lotes sem proteína de Caco-2 (o volume foi substituído por tampão de ensaio), os valores de controlo (correspondendo a 100% de actividade) foram obtidos em lotes sem adição de substância. Calculou-se a potência das respectivas substâncias teste, expressa como valores de IC₅₀, a partir de curvas dose-efeito que consistiam, respectivamente, em 11 pontos de medição. Neste caso, obteve-se os seguintes resultados:

Composto (exemplo n°)	Inibição da DPP IV IC ₅₀ [nM]
1 (1)	32
1 (3)	5
1 (4)	5
1 (7)	11
1 (8)	4
1 (10)	8
1 (12)	14
1 (15)	11
1 (20)	10
1 (25)	7

(continuação)

Composto (exemplo n°)	Inibição da DPP IV IC ₅₀ [nM]
1 (26)	7
1 (27)	2
1 (28)	2
1 (29)	3
1 (30)	3
1 (32)	4
1 (33)	4
2	6

Os compostos preparados de acordo com a invenção são bem tolerados dado que, por exemplo, após administração oral de 10 mg/kg do composto do exemplo 1 (2) em ratos, não foi possível observar quaisquer alterações comportamentais nos animais.

Em relação à capacidade de inibir a actividade da DPP-IV, os compostos da fórmula geral I de acordo com a invenção e os seus correspondentes sais farmacêuticamente aceitáveis são adequados para influenciar todos os estados ou doenças que possam ser influenciados por uma inibição da actividade da DPP-IV. Pode-se esperar, por conseguinte, que os compostos de acordo com a invenção sejam adequados para a prevenção ou tratamento de doenças ou estados, tal como a *Diabetes mellitus* do tipo I e do tipo II, complicações diabéticas, acidose ou cetose metabólica, resistência à insulina, dislipidemias de diferentes géneses, artrite, aterosclerose e doenças aparentadas, obesidade, transplante de aloenxertos e osteoporose causada por calcitonina. Para além disso, estas substâncias são adequadas para prevenir a degeneração de células B tal como, p. ex., a

apoptose ou necrose de células B pancreáticas. As substâncias são ainda adequadas para melhorar ou repor a funcionalidade de células pancreáticas, a par disso, para aumentar o número e dimensão das células B pancreáticas. Adicionalmente, e fundamentado pelo papel dos péptidos semelhantes à glucagina, tal como, p. ex., os GLP-1 e GLP-2 e pela sua ligação à inibição da DPP-IV, espera-se que os compostos de acordo com a invenção sejam adequados para alcançar, entre outros, um efeito sedativo ou ansiolítico, para além disso, que influenciem favoravelmente estados catabólicos após operações ou respostas hormonais ao stress ou que possam reduzir a mortalidade ou morbilidade após enfarte do miocárdio. Para além disso, estas são adequadas para o tratamento de todos os estados que estão associados a efeitos mencionados acima e são mediados pelo GLP-1 ou GLP-2. Os compostos de acordo com a invenção podem ser igualmente empregues como agentes diuréticos ou anti-hipertensores e são adequados para a prevenção e tratamento da falha renal aguda. Estes são igualmente adequados para a prevenção e terapia de doenças intestinais inflamatórias crónicas. Espera-se, para além disso, que os inibidores da DPP-IV, e deste modo também os compostos de acordo com a invenção, possam ser utilizados para o tratamento da infertilidade ou para a melhorar a fertilidade no ser humano ou no organismo mamífero, em particular quando a infertilidade está associada a uma resistência à insulina ou à síndrome do ovário policístico. Além disso, as substâncias são adequadas para influenciar estados de carência de hormona de crescimento implicados no nanismo.

Os compostos de acordo com a invenção também podem ser utilizados em combinação com outras substâncias activas. Os agentes terapêuticos adequados para uma tal combinação incluem,

p. ex., agentes antidiabéticos, tal como, por exemplo, metformina, ureias de sulfonilo (p. ex. glibenclamida, tolbutamida, glimepirida), nateglinidas, repaglinidas, tiazolidindionas (p. ex. rosiglitazonas, pioglitazonas), agonistas do PPAR-gama (p. ex. GI 262570), inibidores da alfa glucosidase (p. ex. acarbose, voglibose), antagonistas de alfa₂, insulina e análogos de insulina, GLP-1 e análogos de GLP-1 (p. ex. exendina-4) ou amilina. A par destes, inibidores da proteína tirosina fosfatase 1, substâncias que influenciam uma produção desregulada da glicose no fígado, tal como, p. ex., inibidores da glicose-6-fosfatase ou da frutose-1,6-bisfosfatase, da glicogénio fosforilase, antagonistas do receptor de glucagina e inibidores da fosfoenolpiruvato carboxicinase, da glicogénio sintase cinase ou da piruvato desidrocinase, redutores de lípidos, tal como, por exemplo, inibidores da HMG-CoA-redutase (p. ex. simvastatina, atorvastatina), fibratos (p. ex. bezafibrato, fenofibrato), ácido nicotínico e seus derivados, inibidores de ressorção de colesterol, tal como, por exemplo, ezetimibe, substâncias que se ligam ao ácido biliar, tal como, por exemplo, colestiramina, compostos que aumentam o HDL, tal como, por exemplo, inibidores de CETP ou reguladores de ABC1 ou substâncias activas para o tratamento de obesidade, tal como, por exemplo, sibutramina ou tetra-hidrolipstatina ou agonistas de β 3 tal como SB-418790 ou AD-9677.

A par disto, é adequada uma combinação com medicamentos para influenciar a hipertensão, tal como, p. ex., antagonistas da AII ou inibidores da ACE, agentes diuréticos, bloqueadores β e outros ou combinações destes.

O doseamento necessário para alcançar um efeito apropriado perfaz, convenientemente, na administração intravenosa, 1 até 100 mg, de um modo preferido 1 até 30 mg e, na administração oral, 1 até 1000 mg, de um modo preferido 1 até 100 mg, respectivamente 1 até 4 x ao dia. Para o efeito é possível incorporar os compostos da fórmula I preparados de acordo com a invenção, eventualmente em combinação com outras substâncias activas, em conjunto com um ou vários veículos e/ou diluentes inertes habituais, p. ex. com amido de milho, lactose, açúcar de cana, celulose microcristalina, estearato de magnésio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, água, água/etanol, água/glicerina, água/sorbitol, água/poli-etilenoglicol, propilenoglicol, álcool cetilestearílico, carboximetilcelulose ou substâncias gordas, tal como gordura sólida ou suas misturas adequadas, em preparações galénicas habituais, tal como comprimidos, drageias, cápsulas, pós, suspensões ou supositórios.

Os exemplos seguintes pretendem explicar mais detalhadamente a invenção:

Preparação dos compostos de partida:

Exemplo I

1-[(1-Metil-2,2-dioxo-1*H*-benzo[c][1,2]tiazin-4-il)metil]-3-metil-7-(3-metil-2-buten-1-il)-8-[3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina

Agita-se uma mistura de 260 mg de 3-metil-7-(3-metil-2-buten-1-il)-8-[3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina, 185 mg de 2,2-dióxido de 4-bromo-metil-1-metil-1*H*-benzo[c][1,2]tiazina e 550 mg de carbonato de potássio em 4 mL de *N,N*-dimetilformamida durante aproximadamente 40 h à temperatura ambiente. Dado que, segundo a cromatografia de camada delgada, não é reconhecível qualquer transformação considerável, aquece-se a mistura durante 2 h até aos 60 °C e agita-se subsequentemente durante mais 15 h a 50 °C, até a transformação estar praticamente completa. Junta-se depois 30 mL de água, filtra-se, por sucção, o precipitado formado e seca-se. Purifica-se o produto bruto por cromatografia através de uma coluna de sílica gel de petróleo/éster acético (1:1) como eluente. Rendimento: 225 mg (59% do valor teórico)
Valor R_f : 0,19 (sílica gel, éter de petróleo/éster acético = 1:1)
Espectro de massas (ESI⁺): m/z = 640 [M+H]⁺

Analogamente ao exemplo I, obtém-se os compostos seguintes:

(1) 1-[(3-metoxicarbonil-3-metil-3,4-di-hidro-isoquinolin-1-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina

Valor R_f : 0,42 (sílica gel, cloreto de metileno/metanol/amoníaco aquoso concentrado = 95:5)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 632 [M+H]^+$

(2) 1-[2-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-etil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-bromo-xantina

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 445, 447 [M+H]^+$

(3) 1-[2-(2-etoxicarbonil-fenil)-2-oxo-etil]-3-metil-7-(3-metil-2-buten-1-il)-8-[3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina

(Realização em N-metilpirrolidin-2-ona a 60 °C)

Valor R_f : 0,35 (sílica gel, cloreto de metileno/metanol = 20:1)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 623 [M+H]^+$

(4) 1-[2-(2-nitro-fenil)-2-oxo-etil]-3-metil-7-((E)-2-buten-1-il)-8-bromo-xantina

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 462, 464 [M+H]^+$

(5) 1-[(fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina

Valor R_f : 0,80 (sílica gel, éster acético)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 608 [M+H]^+$

(6) 1-[(1,2,3,4-tetra-hidro-fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina

Valor R_f : 0,55 (sílica gel, éster acético/éter de petróleo = 2:1)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 612 [M+H]^+$

(7) 1-[(11*H*-dibenzo[*b*,*e*]azepin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina
Valor R_f : 0,40 (sílica gel, ciclo-hexano/éster acético = 1:1)
Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 622 [M+H]^+$

(8) 1-[(dibenzo[*b*,*f*][1,4]oxazepin-11-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina
Valor R_f : 0,70 (sílica gel, éster acético/ciclo-hexano = 3:1)
Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 624 [M+H]^+$

(9) 1-[(3-trifluorometil-3,4-di-hidro-isoquinolin-1-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina
Valor R_f : 0,60 (óxido de alumínio, éter de petróleo/éster acético = 1:1)
Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 628 [M+H]^+$

(10) 1-[(dibenzo[*b*,*f*][1,4]oxazepin-11-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(*R*)-3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina
Valor R_f : 0,75 (sílica gel, éster acético)
Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 624 [M+H]^+$

(11) 1-[(3,3-dimetil-3,4-di-hidro-isoquinolin-1-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina
Valor R_f : 0,50 (sílica gel, éster acético)
Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 588 [M+H]^+$

(12) 1-[(metoxycarbonil)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina

Espectro de massas (ESI⁺): m/z = 489 [M+H]⁺

(13) 1-cianometil-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina

Espectro de massas (ESI⁺): m/z = 456 [M+H]⁺

(14) 1-[(5-metil-5*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]diazepin-11-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina

Valor R_f: 0,60 (sílica gel, cloreto de metileno/éster acético = 1:1)

Espectro de massas (ESI⁺): m/z = 637 [M+H]⁺

(15) 1-[(8-metil-dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-11-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina

Valor R_f: 0,65 (sílica gel, cloreto de metileno/éster acético = 1:1)

Espectro de massas (ESI⁺): m/z = 638 [M+H]⁺

(16) 1-[(2-metil-dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-11-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina

Valor R_f: 0,70 (sílica gel, cloreto de metileno/éster acético = 1:1)

Espectro de massas (ESI⁺): m/z = 638 [M+H]⁺

(17) 1-[(benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina

Valor R_f : 0,73 (sílica gel, cloreto de metileno/éster acético = 1:1)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 549 [M+H]^+$

(18) 1-[(2-cloro-dibenzo[*b, f*][1,4]oxazepin-11-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina

Valor R_f : 0,75 (sílica gel, cloreto de metileno/éster acético = 1:1)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 658, 660 [M+H]^+$

(19) 1-[(fenantridin-6-il)metil]-3-ciclopropil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina

Valor R_f : 0,55 (sílica gel, cloreto de metileno/éster acético = 1:1)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 634 [M+H]^+$

(20) 1-[(8-metil-fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina

Valor R_f : 0,67 (sílica gel, cloreto de metileno/éster acético = 1:1)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 622 [M+H]^+$

(21) 1-[(fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(*S*)-3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina

Valor R_f : 0,75 (sílica gel, cloreto de metileno/éster acético = 1:1)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 608 [M+H]^+$

(22) 1-[(fenantridin-6-il)metil]-3-ciclopropil-7-(2-butin-1-il)-8-[(*R*)-3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina

Valor R_f : 0,60 (sílica gel, cloreto de metileno/éster acético = 1:1)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 634 [M+H]^+$

(23) 1-[(dibenzofuran-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(R)-3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina

Valor R_f : 0,85 (sílica gel, cloreto de metileno/éster acético = 1:1)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 597 [M+H]^+$

(24) 1-[(1-metil-fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(R)-3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina

Valor R_f : 0,80 (sílica gel, cloreto de metileno/éster acético = 1:1)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 622 [M+H]^+$

(25) 1-[(4-metil-fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(R)-3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina

Valor R_f : 0,85 (sílica gel, cloreto de metileno/éster acético = 1:1)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 622 [M+H]^+$

(26) 1-[(benzo[h][1,6]naftiridin-5-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina

Valor R_f : 0,54 (sílica gel, cloreto de metileno/metanol = 94:6)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 609 [M+H]^+$

(27) 1-[(pirazolo[1,5-c]quinazolin-5-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina

Valor R_f : 0,67 (sílica gel, éster acético)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 598 [M+H]^+$

(28) 1-[(benzo[c][1,8]naftiridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina

Valor R_f : 0,40 (sílica gel, cloreto de metileno/metanol = 95:5)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 609 [M+H]^+$

(29) 1-[(benzo[c][1,5]naftiridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(R)-3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina

Valor R_f : 0,55 (sílica gel, cloreto de metileno/metanol = 95:5)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 609 [M+H]^+$

(30) 1-cianometil-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(R)-3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina

Valor R_f : 0,80 (sílica gel, éster acético)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 456 [M+H]^+$

(31) 1-[(benzo[f]quinoxalin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(R)-3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina

Valor R_f : 0,48 (sílica gel, cloreto de metileno/metanol = 95:5)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 609 [M+H]^+$

(32) 1-[(imidazo[2,1-a]isoquinolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina

Valor R_f : 0,47 (sílica gel, cloreto de metileno/metanol = 95:5)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 597 [M+H]^+$

(33) 1-[(imidazo[1,2-a]isoquinolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina

Valor R_f : 0,14 (sílica gel, éster acético)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 597 [M+H]^+$

(34) 1-[(fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(R)-3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina

Valor R_f : 0,20 (sílica gel, ciclo-hexano/éster acético = 1:1)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 608 [M+H]^+$

Exemplo II

2,2-Dióxido de 4-bromo-metil-1-metil-1H-benzo[c][1,2]tiazina

Mistura-se 390 mg de 2,2-dióxido de 1,4-dimetil-1H-benzo[c][1,2]tiazina em 20 mL de 1,2-dicloroetano com 332 mg de N-bromossuccinimida e 50 mg de 2,2'-azodiisobutironitrilo. Aquece-se a solução amarela durante um total de 10 h sob refluxo e mantém-se subsequentemente em repouso durante mais dois dias à temperatura ambiente. Distribui-se a mistura reaccional entre água e cloreto de metileno, lava-se posteriormente a fase orgânica com água, seca-se sobre sulfato de magnésio e concentra-se. Remanesce uma resina amarelada que é purificada através de uma coluna de sílica gel com éter de petróleo/éster acético (5:1 até 4:1) como eluente. Obtém-se uma mistura de 2,2-dióxido de 4-bromo-metil-1-metil-1H-benzo[c][1,2]tiazina e

2,2-dióxido de 3-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*c*][1,2]tiazina que é adicionalmente transformada como tal.

Rendimento: 190 mg (35% do valor teórico)

Espectro de massas (ESI⁺): m/z = 288, 290 [M+H]⁺

Analogamente ao exemplo II, obtém-se os compostos seguintes:

(1) 5-bromometil-benzo[*h*][1,6]naftiridina

Valor R_f : 0,76 (sílica gel, éster acético/éter de petróleo = 1:1)

Espectro de massas (ESI⁺): m/z = 273, 275 [M+H]⁺

(2) 6-clorometil-benzo[*c*][1,8]naftiridina

(Realização com N-clorossuccinimida na presença de peróxido de benzoílo em tetracloreto de carbono)

Valor R_f : 0,47 (sílica gel, éster acético/metanol = 98:2)

(3) 6-bromometil-benzo[*c*][1,5]naftiridina

(Realização na presença de peróxido de benzoílo em tetracloreto de carbono)

Valor R_f : 0,64 (sílica gel, éster acético/éter de petróleo = 1:2)

Espectro de massas (ESI⁺): m/z = 273, 275 [M+H]⁺

(4) 6-bromometil-benzo[*f*]quinoxalina

(Realização na presença de peróxido de benzoílo em tetracloreto de carbono)

Valor R_f : 0,33 (sílica gel, éster acético/éter de petróleo = 1:5)

Espectro de massas (ESI⁺): m/z = 273, 275 [M+H]⁺

Exemplo III

3-Metil-7-(3-metil-2-buten-1-il)-8-[3-(terc-butiloxi-carbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina

Agita-se uma mistura de 20,50 g de 3-metil-7-(3-metil-2-buten-1-il)-8-bromo-xantina, 13,64 g de 3-terc-butiloxycarbonilamino-piperidina e 20,27 g de carbonato de potássio em 100 mL de sulfóxido de dimetilo durante 4 h a 115 °C. Junta-se depois novamente 2,50 g de 3-terc-butiloxycarbonilamino-piperidina e agita-se a mistura reaccional durante 2 h adicionais a 115 °C. Verte-se a mistura reaccional arrefecida sobre 1 L de água gelada, filtra-se, por sucção, o precipitado formado, lava-se posteriormente com água e seca-se.

Valor R_f : 0,60 (sílica gel, éster acético)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 433 [M+H]^+$

Analogamente ao exemplo III, obtém-se os compostos seguintes:

(1) 3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc-butiloxycarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina

Ponto de fusão: 235-237 °C

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 417 [M+H]^+$

(2) 1-[2-(2-hidroxi-fenil)-2-oxo-etil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc-butiloxycarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 551 [M+H]^+$

(3) 1-[2-(2-nitro-fenil)-2-oxo-etil]-3-metil-7-((*E*)-2-buten-1-il)-8-[(*R*)-3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina

Valor R_f : 0,50 (sílica gel, ciclo-hexano/éster acético = 1:2)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 582 [M+H]^+$

(4) 3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(*R*)-3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 417 [M+H]^+$

(5) 3-ciclopropil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina

Valor R_f : 0,70 (sílica gel, éster acético)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 443 [M+H]^+$

(6) 3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(*S*)-3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina

Valor R_f : 0,73 (sílica gel, éster acético)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 417 [M+H]^+$

(7) 3-ciclopropil-7-(2-butin-1-il)-8-[(*R*)-3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina

Valor R_f : 0,35 (placa pronta de CCD de fase reversa (E. Merck), acetonitrilo/água/ácido trifluoroacético = 50:50:1)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 443 [M+H]^+$

(8) 1-[(indolizin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina

Valor R_f : 0,29 (sílica gel, éter de petróleo/éster acético = 1:1)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 546 [M+H]^+$

Exemplo IV

3-Metil-7-(3-metil-2-buten-1-il)-8-bromo-xantina

Junta-se 15,37 mL de base de Hünig e 9,98 mL de brometo de 3,3-dimetilalilo a 20,00 g de 3-metil-8-bromo-xantina em 200 mL de N,N-dimetilformamida. Agita-se a mistura reaccional aproximadamente uma meia hora à temperatura ambiente e dilui-se subsequentemente com 500 mL de água. Filtra-se o precipitado formado por sucção, lava-se posteriormente com água e seca-se.

Rendimento: 20,50 g (80% do valor teórico)

Espectro de massas (ESI⁺): m/z = 313, 315 [M+H]⁺

Analogamente ao exemplo IV, obtém-se os compostos seguintes:

(1) 3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-bromo-xantina

Valor R_f: 0,72 (sílica gel, éster acético)

Espectro de massas (ESI⁺): m/z = 297, 299 [M+H]⁺

(2) 3-metil-7-((E)-2-buten-1-il)-8-bromo-xantina

Espectro de massas (ESI⁺): m/z = 299, 301 [M+H]⁺

(3) 3-ciclopropil-7-(2-butin-1-il)-8-bromo-xantina

Valor R_f: 0,45 (placa pronta de CCD de fase reversa (E. Merck), acetonitrilo/água/ácido trifluoroacético = 50:50:1)

Espectro de massas (ESI⁺): m/z = 323, 325 [M+H]⁺

Exemplo V

Éster metílico do ácido 1-clorometil-3-metil-3,4-di-hidro-isoquinolin-3-il-carboxílico

Preparado a partir de éster metílico do ácido 2-(2-cloro-acetilamino)-2-metil-3-fenil-propiónico analogamente a Das *et al.*, *Indian J. Chem.* **1985**, 24B, 1302.

Valor R_f : 0,52 (sílica gel, éter de petróleo/éster acético = 2:1)

Espectro de massas (ESI^+): m/z = 252, 254 $[M+H]^+$

Exemplo VI

1-(2-{2-[2-(terc-Butiloxicarbonilamino)-etoxi]-fenil}-2-oxo-etil)-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc-butiloxicarbonil-amino)-piperidin-1-il]-xantina

Junta-se 187 mg de éster terc-butílico do ácido 2-bromo-etil-carbâmico a 400 mg de 1-[2-(2-hidroxi-fenil)-2-oxo-etil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina e 150 mg de carbonato de potássio em 6 mL de N,N-dimetilformamida e agita-se a mistura reaccional durante a noite a 55 °C. Junta-se depois novamente 90 mg de éster terc-butílico do ácido 2-bromo-etil-carbâmico. A transformação está completa após oito horas adicionais a 55 °C. Mistura-se a mistura reaccional arrefecida com água, filtra-se, por sucção, o precipitado formado, lava-se posteriormente com água e seca-se.

Rendimento: 368 mg (73% do valor teórico)

Espectro de massas (ESI^+): m/z = 694 $[M+H]^+$

Exemplo VII

1-[2-(2-Hidroxi-fenil)-2-oxo-etil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-bromo-xantina

Preparada por tratamento de 1-[2-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-etil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-bromo-xantina com tribrometo de bromo na presença de peneira molecular 4Å em cloreto de metileno a 4 °C.

Espectro de massas (ESI⁺): m/z = 431, 433 [M+H]⁺

Exemplo VIII

1-[(1-Hidroxi-3-oxo-2,3-di-hidro-1*H*-isoindol-1-il)metil]-3-metil-7-(3-metil-2-buten-1-il)-8-[3-(terc-butiloxicarbonil-amino)-piperidin-1-il]-xantina

Agita-se uma mistura de 250 mg de 1-[2-(2-carboxi-fenil)-2-oxo-etil]-3-metil-7-(3-metil-2-buten-1-il)-8-[3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina, 404 mg de carbonato de amônio, 135 mg de tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio, 57 mg de hidroxibenzotriazole e 59 µL de trietilamina em 3 mL de tetrahidrofurano durante oito horas à temperatura ambiente. Para o processamento, dilui-se a mistura reaccional com 30 mL de éster acético, lava-se com solução a 10% de ácido cítrico, solução a 10% de carbonato de potássio e solução saturada de cloreto de sódio. Concentra-se a fase orgânica e submete-se a cromatografia através de uma coluna de sílica gel com cloreto de

metileno/metanol (98:2 até 80:20). Obtém-se o composto ciclizado como produto principal.

Rendimento: 160 mg (64% do valor teórico)

Valor R_f : 0,40 (sílica gel, cloreto de metileno/metanol = 9:1)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 594 [M+H]^+$

Exemplo IX

1-[2-(2-Carboxi-fenil)-2-oxo-etil]-3-metil-7-(3-metil-2-buten-1-il)-8-[3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina

Agita-se uma mistura de 2,60 g de 1-[2-(2-etoxicarbonil-fenil)-2-oxo-etil]-3-metil-7-(3-metil-2-buten-1-il)-8-[3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina e 8 mL de lixívia de soda 3 N em 25 mL de metanol durante duas horas à temperatura ambiente. Para o processamento, neutraliza-se a mistura reaccional com 24 mL de ácido clorídrico 1 N, acidifica-se ligeiramente por adição de 20 mL de solução a 10% de ácido cítrico e extrai-se com éster acético. Lava-se os extractos reunidos com solução saturada de cloreto de sódio, seca-se sobre sulfato de magnésio e concentra-se.

Rendimento: 2,00 g (80% do valor teórico)

Valor R_f : 0,49 (sílica gel, cloreto de metileno/metanol = 9:1)

Espectro de massas (ESI^-): $m/z = 593 [M-H]^-$

Analogamente ao exemplo IX obtém-se o composto seguinte:

(1) 1-carboximetil-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc-butil-oxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina

(A dissociação do éster efectua-se com lixívia de potassa 4 M numa mistura de metanol e tetra-hidrofurano)

Espectro de massas (ESI⁻): m/z = 473 [M-H]⁻

Exemplo X

1-[(2-Oxo-2,3-di-hidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-5-il)metil]-3-metil-7-((*E*)-2-buten-1-il)-8-[(*R*)-3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina

Agita-se uma mistura de 200 mg de 1-{2-[2-(2-cloro-acetilamino)-fenil]-2-oxo-etil}-3-metil-7-((*E*)-2-buten-1-il)-8-[(*R*)-3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina, 5 mL de amoníaco concentrado, 2 mL de tetra-hidrofurano e 2 mL de metanol durante aproximadamente uma semana à temperatura ambiente. Deita-se depois a mistura reaccional escura num pacote de 14 g de Extrelut e lava-se cuidadosamente, após 20 minutos, com cloreto de metileno. Concentra-se o filtrado e submete-se a cromatografia através de uma coluna de sílica gel com éster acético/metanol (10:0 até 8:2) como eluente.

Rendimento: 95 mg (51% do valor teórico)

Valor R_f: 0,25 (sílica gel, ciclo-hexano/éster acético = 2:8)

Exemplo XI

1-{2-[2-(2-Cloro-acetilamino)-fenil]-2-oxo-etil}-3-metil-7-((*E*)-2-buten-1-il)-8-[(*R*)-3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina

Junta-se 51 µL de cloreto de bromoacetilo a 319 mg de 1-[2-(2-amino-fenil)-2-oxo-etil]-3-metil-7-((*E*)-2-buten-1-il)-8-[(*R*)-3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina e 60 µL de piridina em 1 mL de cloreto de metileno. Agita-se a mistura reaccional duas horas a 35 °C e mistura-se, depois de arrefecida até à temperatura ambiente, com ácido cítrico 0,5 M. Separa-se a fase orgânica e extrai-se a fase aquosa com cloreto de metileno. Concentra-se as fases orgânicas reunidas e submete-se a cromatografia através de uma coluna de sílica gel com ciclo-hexano/éster acético (6:4) como eluente.

Rendimento: 210 mg (58% do valor teórico)

Valor R_f : 0,50 (sílica gel, ciclo-hexano/éster acético/isopropanol = 14:3:3)

Espectro de massas (ESI^+): m/z = 628, 630 $[M+H]^+$

Analogamente ao exemplo XI, obtém-se os compostos seguintes:

(1) N-(1-benzil-2,2,2-trifluoro-etil)-2-cloro-acetamida

(A transformação efectua-se com cloreto de cloroacetilo em éster dietílico na presença de trietilamina.)

Valor R_f : 0,45 (óxido de alumínio, éter de petróleo/éster acético = 5:1)

Espectro de massas (ESI^+): m/z = 266 $[M+H]^+$

(2) 2-cloro-N-(4-metil-bifenil-2-il)-acetamida

(A transformação efectua-se com cloreto de cloroacetilo na presença de diisopropiletilamina).

Valor R_f : 0,82 (sílica gel, ciclo-hexano/éster acético = 1:1)

Espectro de massas (ESI^+): m/z = 260, 262 $[M+H]^+$

(3) 2-cloro-N-(6-metil-bifenil-2-il)-acetamida

(A transformação efectua-se com cloreto de cloroacetilo na presença de diisopropiletilamina).

Valor R_f : 0,60 (sílica gel, ciclo-hexano/éster acético = 3:1)

Espectro de massas (ESI^+): m/z = 260, 262 $[M+H]^+$

(4) 2-cloro-N-(3-metil-bifenil-2-il)-acetamida

(A transformação efectua-se com cloreto de cloroacetilo na presença de diisopropiletilamina).

Valor R_f : 0,45 (sílica gel, ciclo-hexano/éster acético = 3:1)

Exemplo XII

1-[2-(2-Amino-fenil)-2-oxo-etil]-3-metil-7-((*E*)-2-buten-1-il)-8-[(*R*)-3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina

Preparada por redução de 6,34 g de 1-[2-(2-nitro-fenil)-2-oxo-etil]-3-metil-7-((*E*)-2-buten-1-il)-8-[(*R*)-3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina com 5,15 g de pó de ferro numa mistura de 260 mL de etanol, 85 mL água e 33 mL de éster acético glacial sob refluxo.

Rendimento: 5,38 g (90% do valor teórico)

Espectro de massas (ESI^+): m/z = 552 $[M+H]^+$

Exemplo XIII

Cloridrato de 6-clorometil-1,2,3,4-tetra-hidro-fenantridina

Preparado por tratamento de 110 mg 6-hidroximetil-1,2,3,4-tetra-hidro-fenantridina com 60 μ L de cloreto de tionilo em 2,5 mL de cloreto de metileno a 0 °C até à temperatura ambiente.

Rendimento: 140 mg (100% do valor teórico)

Valor R_f : 0,50 (sílica gel, éter de petróleo/éster acético = 5:1)

Espectro de massas (ESI^+): m/z = 232, 234 $[M+H]^+$

Exemplo XIV

6-Hidroximetil-1,2,3,4-tetra-hidro-fenantridina

A uma suspensão de 37 mg de boro-hidreto de lítio em 15 mL de tetra-hidrofurano junta-se, gota a gota, sob arrefecimento com gelo, ao longo de cinco minutos, uma solução de 350 mg de ester etílico do ácido 1,2,3,4-tetra-hidro-fenantridin-6-il-carboxílico é em 10 mL de tetra-hidrofurano. Remove-se subsequentemente o banho de gelo e agita-se posteriormente a mistura reaccional durante mais 2.5 horas à temperatura ambiente. Para o processamento, junta-se, sob arrefecimento com gelo, 2 mL de ácido cítrico 1 M à mistura reaccional castanha. Agita-se a mistura com 100 mL de éster acético e 50 mL de água e ajusta-se a pH 10 com lixívia de soda 4 N. Separa-se a fase orgânica, lava-se com água, seca-se sobre sulfato de magnésio e concentra-se. Submete-se o resíduo do balão a cromatografia através de uma coluna de sílica gel com éster acético/éter de petróleo (1:4 até 1:1) como eluente.

Rendimento: 120 mg (41% do valor teórico)

Valor R_f : 0,40 (sílica gel, éter de petróleo/éster acético = 2:1)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 214 [M+H]^+$

Exemplo XV

Éster etílico do ácido 1,2,3,4-tetra-hidro-fenantridin-6-il-carboxílico

Analogamente ao processo descrito por Gonsalves *et al.* (*Tetrahedron* **1992**, 48, 6821), aquece-se, até ao refluxo, uma solução de 3,90 g de éster etílico do ácido 5,6,7,8-tetra-hidro-benzo[1,2,4]triazin-3-carboxílico (Sagi *et al.*, *Heterocycles* **1989**, 29, 2253) em 20 mL de dioxano. Junta-se depois simultaneamente, gota a gota, ao longo de 25 minutos com auxílio de dois funis de gotejamento, 8,22 g de ácido antranílico e 7,02 g de nitrito de isoamilo, dissolvidos em 20 mL dioxano respectivamente. Aquece-se a mistura reaccional durante mais 30 minutos sob refluxo. Para o processamento, dilui-se a mistura reaccional castanho intenso, arrefecida, com 150 mL de éter dietílico, lava-se com 100 mL de lixívia de soda 2 N e com água, seca-se sobre sulfato de magnésio e concentra-se. Submete-se o resíduo do balão castanho, oleoso, a cromatografia através de uma coluna de sílica gel com éster acético/éter de petróleo (20:80 até 50:50) como eluente. O produto obtido ainda está algo contaminado, mas é adicionalmente transformado sem purificação adicional.

Rendimento: 380 mg (8% do valor teórico)

Valor R_f : 0,55 (sílica gel, éter de petróleo/éster acético = 2:1)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 256 [M+H]^+$

Exemplo XVI

1-Clorometil-3-trifluorometil-3,4-di-hidro-isoquinolina

Junta-se 0,74 mL de oxicloreto de fósforo e 530 mg de N-(1-benzil-2,2,2-trifluoro-etil)-2-cloro-acetamida a 4,00 g de ácido polifosfórico morno e agita-se a mistura reaccional viscosa durante 1,5 h a 130 °C. Depois de arrefecida até à temperatura ambiente, agita-se a mistura reaccional com água gelada e filtra-se por sucção. Dissolve-se o bolo de filtração em éster acético, seca-se a solução sobre sulfato de magnésio e concentra-se. Remanesce uma substância sólida branca.

Rendimento: 415 mg (84% do valor teórico)

Valor R_f : 0,55 (óxido de alumínio, éter de petróleo/éster acético = 10:1)

Espectro de massas (ESI^+): m/z = 248, 250 $[M+H]^+$

Exemplo XVII

1-[(3,4-Di-hidro-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina

Aquece-se uma mistura de 280 mg de 1-[2-(2-amino-benzilamino)-2-oxo-etil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina e 4 mL de éster acético glacial durante duas horas até à ebulição. Subsequentemente concentra-se a mistura reaccional e purifica-se o resíduo do balão através de uma coluna de óxido de alumínio (nível de actividade III) com cloreto de metileno/éster acético/metanol (5:5:0 até 5:4:1) como eluente. Obtém-se também,

neste caso, a par da 1-[(3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina desejada, 1-[(3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina já desprotegida.

Rendimento: 120 mg (44% do valor teórico)

Espectro de massas (ESI⁺): m/z = 561 [M+H]⁺

Exemplo XVIII

1-[2-(2-Amino-benzilamino)-2-oxo-etil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina

Mistura-se uma mistura de 397 mg de 1-carboximetil-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina, 110 mg de 2-amino-benzilamina e 460 µL de diisopropiletilamina em 3 mL de N,N-dimetilformamida com 272 mg de tetrafluoroborato de (benzotriazol-1-il)-N-tetrametil-urônio e agita-se duas horas à temperatura ambiente. Subsequentemente concentra-se a mistura reaccional, tritura-se o resíduo com 15 mL de lixívia de soda 1 M e filtra-se por sucção. Lava-se o bolo de filtração com pouco etanol e éter dietílico e seca-se.

Rendimento: 400 mg (83% do valor teórico)

Valor R_f: 0,68 (sílica gel, cloreto de metileno/metanol = 9:1)

Espectro de massas (ESI⁺): m/z = 579 [M+H]⁺

Exemplo XIX

1-[(3-Metil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina

Junta-se 0,5 mL de solução 1 M de etanolato de sódio a 400 mg de 1-cianometil-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina em 5 mL de metanol. Agita-se a mistura reaccional durante duas horas à temperatura ambiente, junta-se depois 150 µL adicionais de solução 1 M de etanolato de sódio. Após duas horas adicionais, a transformação ao éster imínico está completa e neutraliza-se a mistura reaccional com ácido acético 1 M em metanol. Junta-se depois uma solução de 130 mg de 2-metilaminometil-fenilamina em 3 mL de metanol e aquece-se a mistura reaccional durante três horas sob refluxo. Subsequentemente separa-se o metanol por destilação e agita-se o resíduo com água, filtra-se por sucção e seca-se.

Rendimento: 250 mg (50% do valor teórico)

Espectro de massas (ESI⁺): m/z = 575 [M+H]⁺

Analogamente ao exemplo XIX, obtém-se o composto seguinte:

(1) 1-[(1*H*-perimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(*R*)-3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina

Espectro de massas (ESI⁺): m/z = 597 [M+H]⁺

Exemplo XX

3-Ciclopropil-8-bromo-xantina

Junta-se lentamente, gota a gota, a uma temperatura de banho de óleo de 60 °C, 1,08 mL de bromo a uma mistura de 3,67 g de 3-ciclopropil-xantina e 3,40 g de carbonato de potássio em 60 mL de acetonitrilo. Agita-se a mistura reaccional durante seis horas a esta temperatura, depois junta-se 100 µL adicionais de bromo. Após três horas adicionais, separa-se o acetonitrilo no vácuo por destilação e dissolve-se o resíduo em 100 mL de água. Junta-se depois 10 mL de solução saturada de tiosulfato de sódio e extrai-se com éster acético. Acidifica-se a fase aquosa com ácido clorídrico 1 M, em que se forma um precipitado fino. Filtra-se o precipitado por sucção, lava-se com água e éter dietílico e seca-se na estufa de secagem com circulação de ar, a 80 °C.

Rendimento: 3,36 g (65% do valor teórico)

Valor R_f : 0,65 (placa pronta de CCD de fase reversa (E. Merck), acetonitrilo/água/ácido trifluoroacético = 50:50:1)

Espectro de massas (ESI^+): m/z = 271, 273 $[M+H]^+$

Exemplo XXI

6-Clorometil-8-metil-fenantridina

Aquece-se 600 g de 2-cloro-N-(4'-metil-bifenil-2-il)-acetamida em 3 mL de oxicloreto de fósforo durante aproximadamente 6 horas até aos 100 °C. Subsequentemente separa-se o oxicloreto de fósforo por destilação. Suspende-se o resíduo

em água e éster acético e neutraliza-se sob arrefecimento com gelo com lixívia de soda 3 M. Extrai-se a fase aquosa com éster acético e lava-se as fases orgânicas reunidas com solução saturada de cloreto de sódio, seca-se sobre sulfato de magnésio e concentra-se. Tritura-se o resíduo com éter diisopropílico, filtra-se por sucção e seca-se.

Rendimento: 160 mg (29% do valor teórico)

Valor R_f : 0,45 (sílica gel, ciclo-hexano/éster acético = 1:1)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 242, 244 [M+H]^+$

Analogamente ao exemplo XXI, obtém-se os compostos seguintes:

(1) 6-clorometil-1-metil-fenantridina

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 242, 244 [M+H]^+$

(2) 6-clorometil-4-metil-fenantridina

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 242, 244 [M+H]^+$

Exemplo XXII

1-[(Indolizin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-bromo-xantina

Junta-se 0,61 mL de azodicarboxilato de diisopropilo a uma mistura de 594 mg de 3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-bromo-xantina, 353 mg de (indolizin-2-il)-metanol e 826 mg de trifenilfosfina em 30 mL de tetra-hidrofurano. Agita-se a mistura reaccional durante duas horas à temperatura ambiente. Para o processamento, dilui-se com cloreto de metileno, aplica-se sobre 6 g de sílica

gel e submete-se a cromatografia através de uma coluna de sílica gel com éter de petróleo/éster acético (7:3 até 1:5) como eluente.

Rendimento: 405 mg (48% do valor teórico)

Valor R_f : 0,62 (sílica gel, éter de petróleo/éster acético = 1:1)

Espectro de massas (ESI⁺): m/z = 426, 428 [M+H]⁺

Exemplo XXIII

6-Metil-benzo[c][1,8]naftiridina

Junta-se, sob arrefecimento com gelo, 8,7 mL de glicerina e 4,38 g de 3-amino-1-metil-isoquinolina a uma mistura de 960 mg de sulfato de ferro(II) hepta-hidratado, 12,00 g de ácido 3-nitrobenzosulfônico-sal de sódio, 15 mL de ácido sulfúrico concentrado e 1,70 g de ácido bórico. Aquece-se a massa pegajosa, viscosa até cerca de 55 °C, mistura-se com 15 mL de água e agita-se subsequentemente durante três horas a 140 °C. Dilui-se a mistura reaccional arrefecida com um pouco de gelo, ajusta-se à alcalinidade, sob arrefecimento com gelo, com lixívia de soda 15 N e extrai-se com cloreto de metileno. Lava-se as fases orgânicas reunidas com solução saturada de cloreto de sódio, seca-se sobre sulfato de magnésio e concentra-se. Submete-se o resíduo do balão a cromatografia através de uma coluna de sílica gel com éster acético/metanol (99:1 até 94:6) como eluente. Agita-se o produto bruto assim obtido com éter terc-butilmetílico e um pouco de éster acético, filtra-se por sucção e seca-se.

Rendimento: 2,05 g (38% do valor teórico)

Valor R_f : 0,15 (sílica gel, éster acético)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 195$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Analogamente ao exemplo XXIII, obtém-se o composto seguinte:

(1) 6-metil-benzo[*c*][1,5]naftiridina

Valor R_f : 0,52 (sílica gel, cloreto de metileno/metanol = 95:5)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 195$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemplo XXIV

6-Metil-benzo[*f*]quinoxalina

Agita-se 170 mg de 4-metil-naftalin-1,2-diamina e 114 μL de glioxal numa mistura de 2 mL de água e 2 mL de etanol durante meia hora a 75 °C. Para o processamento, dilui-se a mistura reaccional arrefecida com cloreto de metileno e água. Lava-se a fase orgânica com solução saturada de cloreto de sódio, seca-se sobre sulfato de magnésio e concentra-se. Purifica-se o produto bruto por cromatografia sobre uma coluna de sílica gel com cloreto de metileno/metanol (100:0 até 99:1) como eluente.

Rendimento: 140 mg (73% do valor teórico)

Valor R_f : 0,84 (sílica gel, éster acético)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 195$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemplo XXV

2-Clorometil-imidazo[2,1-a]isoquinolina

Aquece-se 1,47 g de 1-amino-isoquinolina e 635 mg de 1,3-dicloroacetona em 10 mL de acetonitrilo durante uma hora sob refluxo. Para o processamento, mistura-se a mistura reaccional com metanol, aplica-se sobre cerca de 5 g de sílica gel e submete-se a cromatografia através de uma coluna de sílica gel com cloreto de metileno/metanol (98:2 até 96:4) como eluente.

Rendimento: 420 mg (39% do valor teórico)

Valor R_f : 0,65 (sílica gel, cloreto de metileno/metanol = 95:5)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 217, 219 [M+H]^+$

Analogamente ao exemplo XXV, obtém-se o composto seguinte:

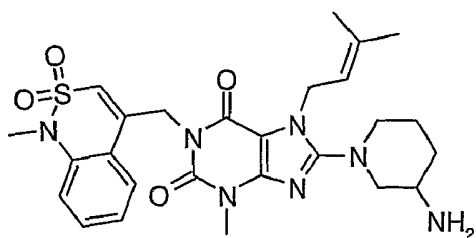
(1) 2-clorometil-imidazo[1,2-a]isoquinolina

Valor R_f : 0,64 (sílica gel, cloreto de metileno/metanol = 95:5)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 217, 219 [M+H]^+$

Preparação dos compostos finais:

Exemplo 1 (Exemplo de referência)



1-[(1-Metil-2,2-dioxo-1*H*-benzo[*c*][1,2]tiazin-4-il)metil]-3-metil-7-(3-metil-2-buten-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina

Junta-se 3,5 mL de ácido clorídrico isopropanólico (5-6 M) a 340 mg de 1-[(1-metil-2,2-dioxo-1*H*-benzo[*c*][1,2]tiazin-4-il)metil]-3-metil-7-(3-metil-2-buten-1-il)-8-[3-(terc-butiloxi-carbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina em 15 mL de cloreto de metileno e agita-se a mistura reaccional durante três horas à temperatura ambiente. Para o processamento, dilui-se com água e cloreto de metileno e mistura-se com 18 mL de lixívia de soda 1 N. Extrai-se a fase aquosa com cloreto de metileno e lava-se as fases orgânicas reunidas com água, seca-se sobre sulfato de magnésio e concentra-se. Agita-se o resíduo do balão espumoso, amarelado, com éter terc-butilmetílico e pouco éter dietílico, filtra-se o precipitado claro formado por sucção e seca-se na pistola de secagem a 60 °C.

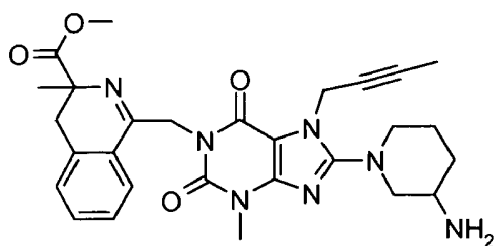
Rendimento: 220 mg (77% do valor teórico)

Ponto de fusão: 205-208 °C (decomposição)

Espectro de massas (ESI⁺): m/z = 540 [M+H]⁺

Analogamente ao exemplo 1, obtém-se os compostos seguintes:

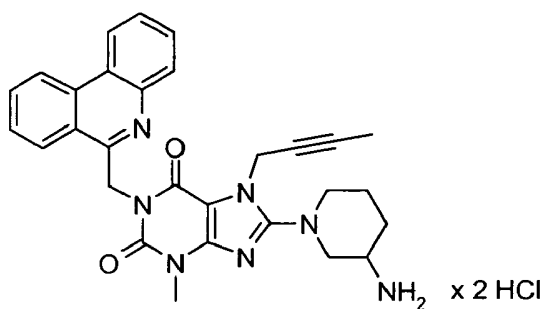
(1) 1-[(3-metoxycarbonil-3-metil-3,4-di-hidro-isoquinolin-1-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina



Valor R_f : 0,42 (sílica gel, cloreto de metileno/metanol/amoníaco aquoso concentrado = 90:10:1)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 532 [M+H]^+$

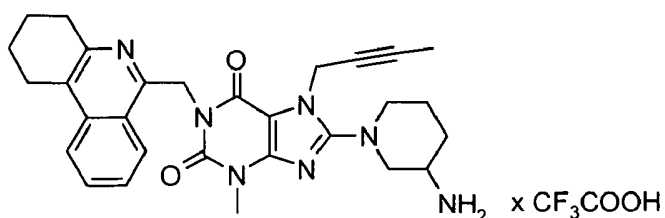
(3) dicloridrato de 1-[(fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina



Valor R_f : 0,55 (placa pronta de CCD de fase reversa (E. Merck), acetonitrilo/água/ácido trifluoroacético = 50:50:1)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 508 [M+H]^+$

(4) 1-[(1,2,3,4-tetra-hidro-fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina x ácido trifluoroacético

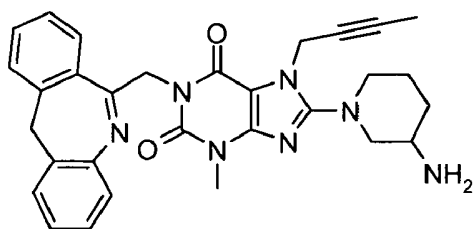


(Realização com ácido trifluoroacético em cloreto de metileno)

Valor R_f : 0,75 (óxido de alumínio, cloreto de metileno/metanol = 10:1)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 512 [M+H]^+$

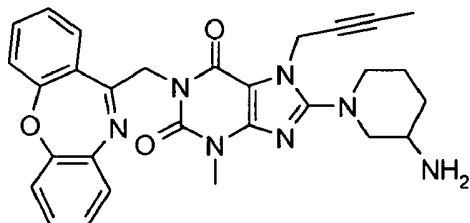
(5) 1-[(11*H*-dibenzo[*b,e*]azepin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina



Valor R_f : 0,45 (placa pronta de CCD de fase reversa (E. Merck), acetonitrilo/água/ácido trifluoroacético = 50:50:1)

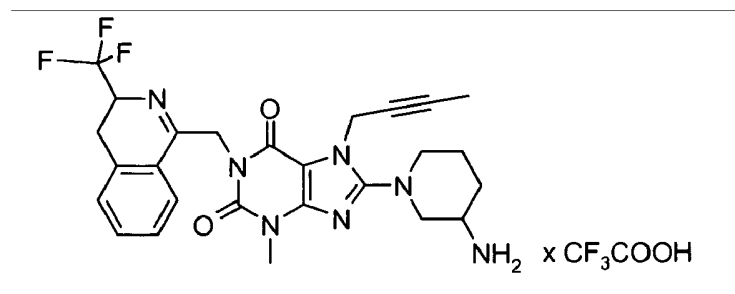
Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 522 [M+H]^+$

(6) 1-[(dibenzo[*b, f*] [1,4]oxazepin-11-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina



Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 524$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

(7) 1-[(3-trifluorometil-3,4-di-hidro-isoquinolin-1-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina x ácido trifluoroacético

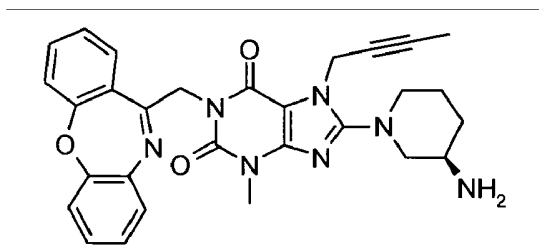


(Realização com ácido trifluoroacético em cloreto de metileno)

Valor R_f : 0,30 (sílica gel, cloreto de metileno/metanol = 10:1)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 528$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

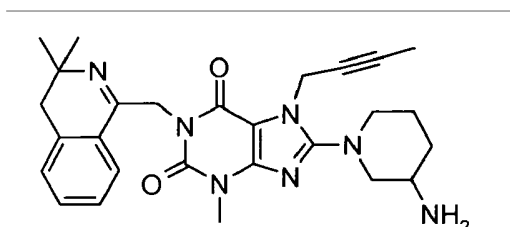
(8) 1-[(dibenzo[*b, f*] [1,4]oxazepin-11-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina



Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 524$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ponto de fusão: 128 °C

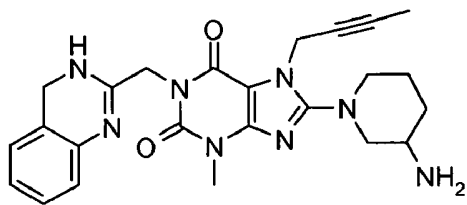
(9) 1-[(3,3-dimetil-3,4-di-hidro-isoquinolin-1-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina



Valor R_f : 0,55 (placa pronta de CCD de fase reversa (E. Merck), acetonitrilo/água/ácido trifluoroacético = 50:50:1)

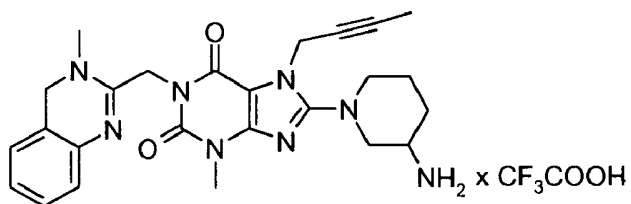
Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 488$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

(10) 1-[(3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina



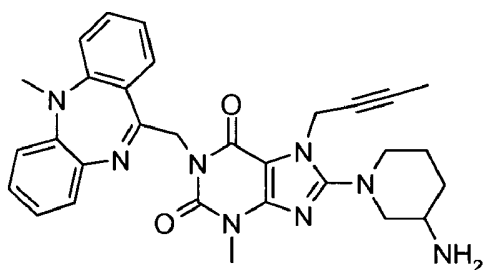
(Realização com ácido trifluoroacético em cloreto de metileno)
Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 461$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

(11) 1-[(3-metil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina x ácido trifluoroacético



(realização com ácido trifluoroacético em cloreto de metileno)
Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 475$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

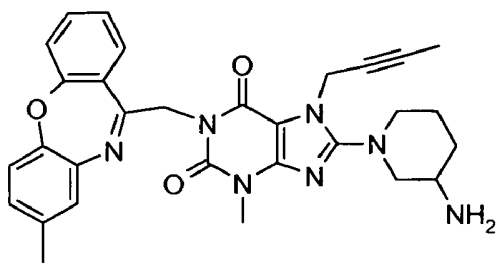
(12) 1-[(5-metil-5*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]diazepin-11-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina



Valor R_f : 0,45 (placa pronta de CCD de fase reversa (E. Merck), acetonitrilo/água/ácido trifluoroacético = 50:50:1)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 537 [M+H]^+$

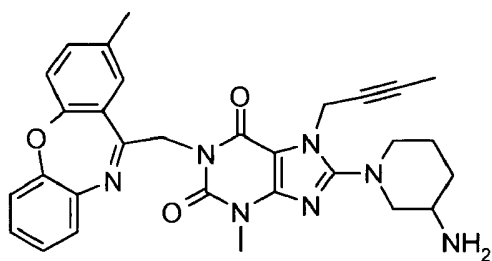
(13) 1-[(8-metil-dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-11-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina



Valor R_f : 0,60 (placa pronta de CCD de fase reversa (E. Merck), acetonitrilo/água/ácido trifluoroacético = 50:50:1)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 538 [M+H]^+$

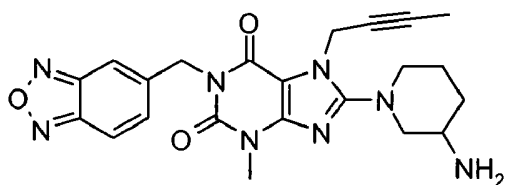
(14) 1-[(2-metil-dibenzo[*b, f*][1,4]oxazepin-11-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina



Valor R_f : 0,55 (placa pronta de CCD de fase reversa (E. Merck), acetonitrilo/água/ácido trifluoroacético = 50:50:1)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 538$ $[M+H]^+$

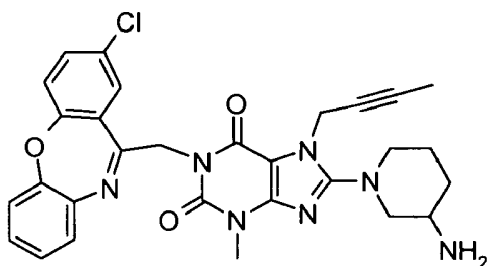
(15) 1-[(benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina



Valor R_f : 0,38 (sílica gel, cloreto de metileno/metanol = 9:1)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 449$ $[M+H]^+$

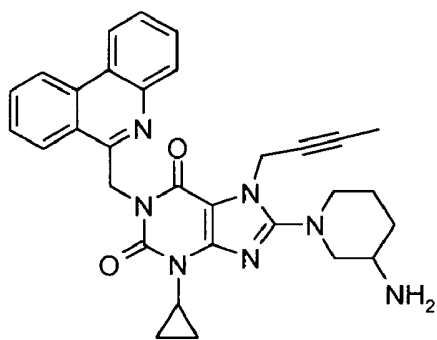
(16) 1-[(2-cloro-dibenzo[*b, f*][1,4]oxazepin-11-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina



Valor R_f : 0,50 (placa pronta de CCD de fase reversa (E. Merck), acetonitrilo/água/ácido trifluoroacético = 50:50:1)

Espectro de massas (ESI^+): m/z = 558, 560 $[M+H]^+$

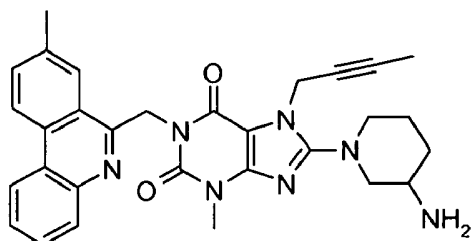
(17) 1-[(fenantridin-6-il)metil]-3-ciclopropil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina



Valor R_f : 0,50 (placa pronta de CCD de fase reversa (E. Merck), acetonitrilo/água/ácido trifluoroacético = 50:50:1)

Espectro de massas (ESI^+): m/z = 534 $[M+H]^+$

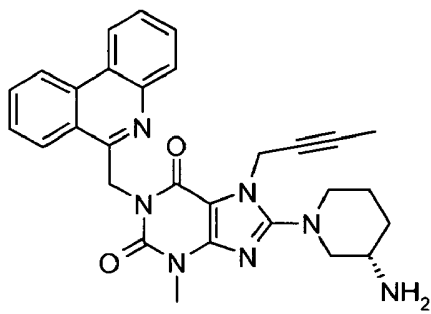
(18) 1-[(8-metil-fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-il)-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina



Ponto de fusão: 200-205 °C

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 522$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

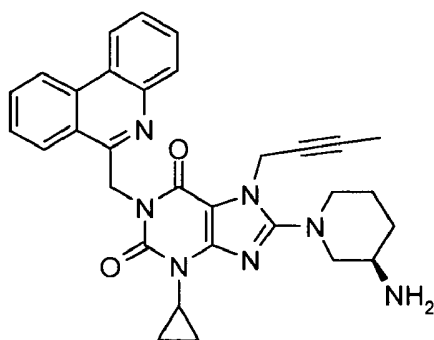
(19) 1-[(fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-il)-((S)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina



Valor R_f : 0,55 (placa pronta de CCD de fase reversa (E. Merck), acetonitrilo/água/ácido trifluoroacético = 50:50:1)

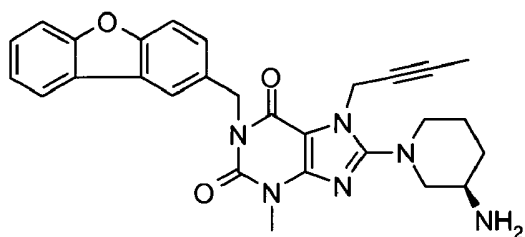
Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 508$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

(20) 1-[(fenantridin-6-il)metil]-3-ciclopropil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina



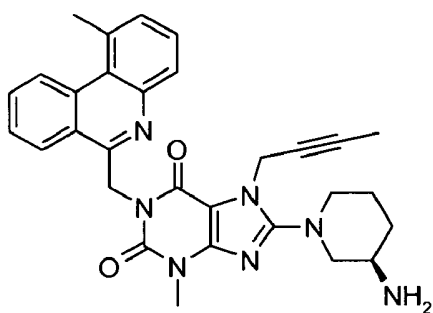
Valor R_f : 0,50 (placa pronta de CCD de fase reversa (E. Merck),
acetonitrilo/água/ácido trifluoroacético = 50:50:1)
Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 534 [M+H]^+$

(21) 1-[(dibenzofuran-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina



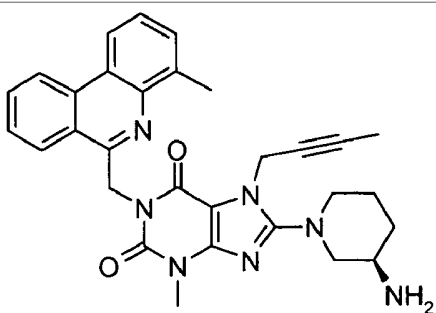
Valor R_f : 0,40 (placa pronta de CCD de fase reversa (E. Merck),
acetonitrilo/água/ácido trifluoroacético = 50:50:1)
Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 497 [M+H]^+$

(22) 1-[(1-metil-fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina



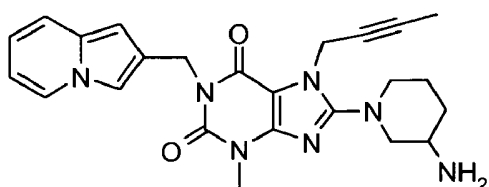
Valor R_f : 0,50 (placa pronta de CCD de fase reversa (E. Merck),
acetonitrilo/água/ácido trifluoroacético = 50:50:1)
Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 522 [M+H]^+$

(23) 1-[(4-metil-fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina



Valor R_f : 0,40 (placa pronta de CCD de fase reversa (E. Merck),
acetonitrilo/água/ácido trifluoroacético = 50:50:1)
Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 522 [M+H]^+$

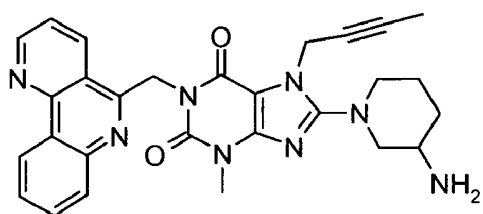
(24) 1-[(indolizin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina



Valor R_f : 0,47 (sílica gel, cloreto de metileno/metanol/amoníaco aquoso concentrado = 90:10:1)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 446 [M+H]^+$

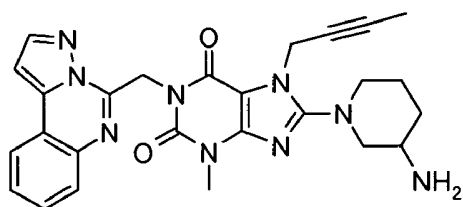
(25) 1-[(benzo[h][1,6]naftiridin-5-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina



Valor R_f : 0,49 (sílica gel, cloreto de metileno/metanol/amoníaco aquoso concentrado = 90:10:1)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 509 [M+H]^+$

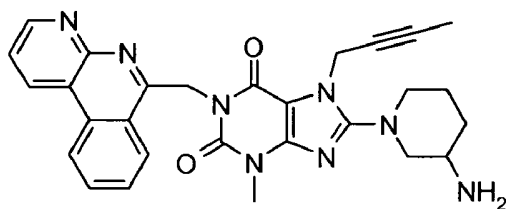
(26) 1-[(pirazolo[1,5-c]quinazolin-5-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina



Valor R_f : 0,46 (sílica gel, cloreto de metileno/metanol/amoníaco aquoso concentrado = 90:10:1)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 498 [M+H]^+$

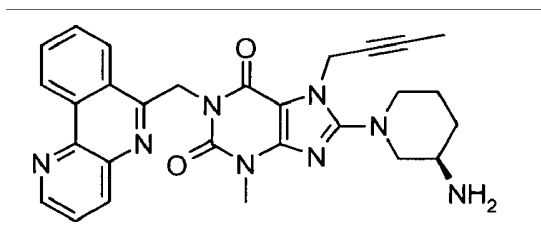
(27) 1-[(benzo[c][1,8]naftiridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina



Valor R_f : 0,48 (sílica gel, cloreto de metileno/metanol/amoníaco aquoso concentrado = 90:10:1)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 509 [M+H]^+$

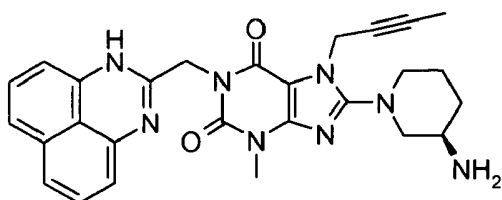
(28) 1-[(benzo[c][1,5]naftiridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina



Valor R_f : 0,51 (sílica gel, cloreto de metileno/metanol/amoníaco aquoso concentrado = 90:10:1)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 509 [M+H]^+$

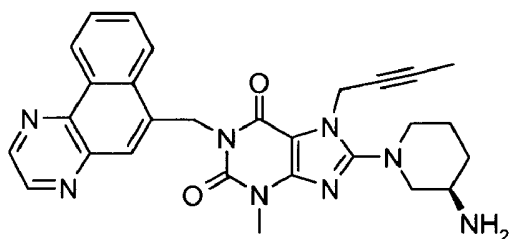
(29) 1-[(1H-perimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina



Valor R_f : 0,47 (sílica gel, cloreto de metileno/metanol/amoníaco aquoso concentrado = 90:10:1)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 497 [M+H]^+$

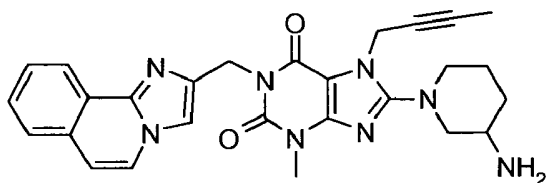
(30) 1-[(benzo[*f*]quinoxalin-6-yl)methyl]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina



Valor R_f : 0,50 (sílica gel, cloreto de metileno/metanol/amoniaco aquoso concentrado = 90:10:1)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 509 [M+H]^+$

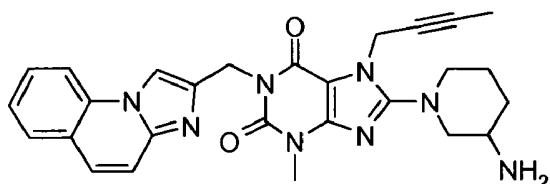
(31) 1-[(imidazo[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl)methyl]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina



Valor R_f : 0,54 (sílica gel, cloreto de metileno/metanol/amoniaco aquoso concentrado = 90:10:1)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 497 [M+H]^+$

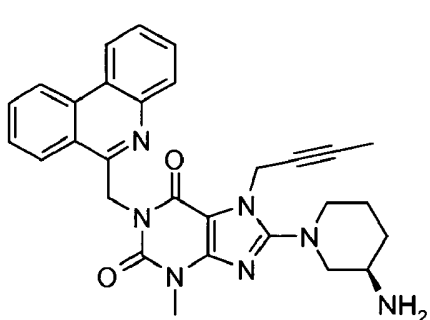
(32) 1-[(imidazo[1,2-a]isoquinolin-2-yl)methyl]-3-metil-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xantina



Ponto de fusão: 194-198,5 °C

Espectro de massas (ESI⁺): m/z = 497 [M+H]⁺

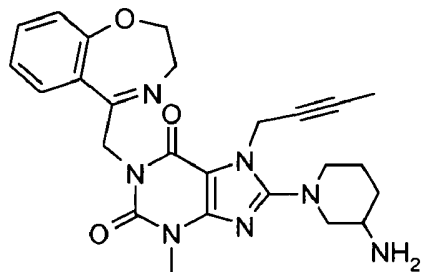
(33) 1-[(fenantridin-6-yl)methyl]-3-metil-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xantina



Valor R_f: 0,55 (placa pronta de CCD de fase reversa (E. Merck), acetonitrilo/água/ácido trifluoroacético = 50:50:1)

Espectro de massas (ESI⁺): m/z = 508 [M+H]⁺

Exemplo 2



1-[(2,3-Di-hidro-benzo[f][1,4]oxazepin-5-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina

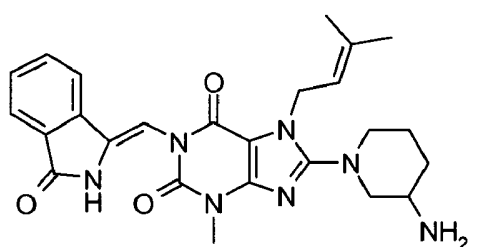
Junta-se, sob arrefecimento com gelo, 1,15 mL de ácido trifluoroacético a 368 mg de 1-(2-{2-[2-(terc-butiloxycarbonilamino)-etoxi]-fenil}-2-oxo-etil)-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc-butiloxycarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina em 7 mL de cloreto de metileno. Agita-se a mistura reaccional durante aproximadamente três horas à temperatura ambiente e deita-se subsequentemente sobre uma solução arrefecida de carbonato de potássio. Lava-se a fase orgânica com solução saturada de cloreto de sódio, seca-se sobre sulfato de magnésio e concentra-se. Purifica-se o produto bruto sobre uma coluna de sílica gel com cloreto de metileno/metanol (10:0 até 7:3) como eluente.

Rendimento: 75 mg (30% do valor teórico)

Valor R_f : 0,20 (sílica gel, cloreto de metileno/metanol = 9:1)

Espectro de massas (ESI^+): $m/z = 476 [M+H]^+$

Exemplo 3 (Exemplo de referência)



1-[(3-Oxo-2,3-di-hidro-isoindol-1-iliden)metil]-3-metil-7-(3-metil-2-buten-1-il)-8-(3-amino-diperidin-1-il)-xantina

Agita-se 150 mg de 1-[(1-hidroxi-3-oxo-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-il)metil]-3-metil-7-(3-metil-2-buten-1-il)-8-[3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina durante quatro horas numa mistura de 0,4 mL de ácido trifluoroacético e 1,2 mL de cloreto de metileno. Para o processamento, dilui-se a mistura reaccional com 30 mL de cloreto de metileno, mistura-se com 10 mL de solução a 10% de carbonato de potássio e agita-se vigorosamente. Separa-se a fase orgânica, seca-se sobre sulfato de magnésio e concentra-se.

Rendimento: 50 mg (42% do valor teórico)

Valor R_f : 0,56 (placa pronta de CCD de fase reversa (E. Merck), acetonitrilo/água/ácido trifluoroacético = 50:50:1)

Espectro de massas (ESI+): m/z = 476 $[M+H]^+$

Analogamente aos exemplos anteriores e a outros processos conhecidos da literatura, é possível obter também os compostos seguintes:

N°	Nome	Fórmula estrutural
(1)	1-[(1-Metil-1,4-di-hidro-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(2)	1-[(3,4-Di-hidro-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(3)	1-[(3-Metil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(4)	1-[(3,4-Di-hidro-isoquinolin-1-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(5)	1-[(3,3-Dimetil-3,4-di-hidro-isoquinolin-1-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(6)	1-[(4,4-Dimetil-3,4-di-hidro-isoquinolin-1-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	

(continuação)

N°	Nome	Fórmula estrutural
(7)	1-[(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>][1,2]oxazin-4-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(8)	1-[(1-Oxo-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>][1,2]oxazin-4-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(9)	1-[(4 <i>H</i> -benzo[<i>e</i>][1,3]oxazin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(10)	1-[(4,4-Dimetil-4 <i>H</i> -benzo[<i>e</i>][1,3]oxazin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(11)	1-[(4-Oxo-4 <i>H</i> -benzo[<i>e</i>][1,3]oxazin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(12)	1-[(4 <i>H</i> -Benzo[<i>d</i>][1,3]oxazin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	

(continuação)

N°	Nome	Fórmula estrutural
(13)	1-[(4,4-Dimetil-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(14)	1-[(4-Oxo-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(15)	1-[(2 <i>H</i> -Benzo[1,4]oxazin-3-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(16)	1-[(2-Oxo-2 <i>H</i> -benzo[1,4]oxazin-3-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(17)	1-[(2,2-Dimetil-2 <i>H</i> -benzo[1,4]oxazin-3-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(18)	1-[4 <i>H</i> -Benzo[e][1,3]tiazin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	

(continuação)

N°	Nome	Fórmula estrutural
(19)	1-[4,4-Dimetil-4 <i>H</i> -benzo[e][1,3]tiazin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(20)	1-[4-Oxo-4 <i>H</i> -benzo[e][1,3]tiazin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(21)	1-[(4 <i>H</i> -Benzo[d][1,3]tiazin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(22)	1-[(2 <i>H</i> -Benzo[1,4]tiazin-3-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(23)	1-[(2-Oxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,3]oxazin-4-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(24)	1-[(2,3-Di-hidro-1 <i>H</i> -benzo[e][1,4]diazepin-5-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	

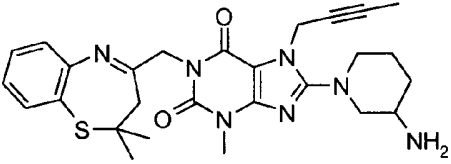
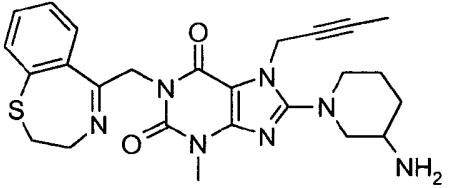
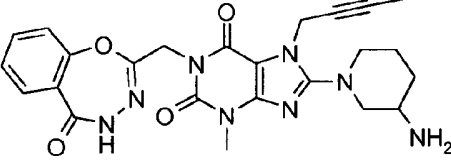
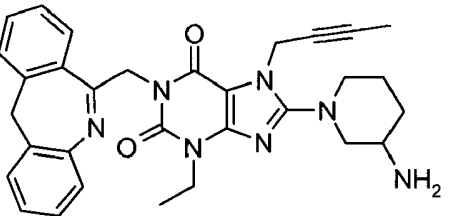
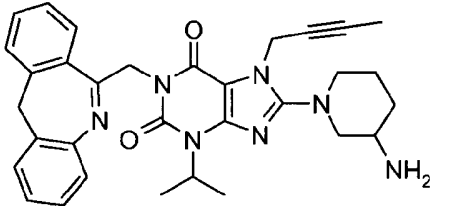
(continuação)

N°	Nome	Fórmula estrutural
(25)	1-[(1-Metil-2,3-di-hidro-1 <i>H</i> -benzo[e][1,4]diazepin-5-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(26)	1-[(1-Metil-2-oxo-2,3-di-hidro-1 <i>H</i> -benzo[e][1,4]diazepin-5-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(27)	1-[(4-Oxo-4,5-di-hidro-3 <i>H</i> -benzo[b][1,4]diazepin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(28)	1-[(5-Metil-4-oxo-4,5-di-hidro-3 <i>H</i> -benzo[b][1,4]diazepin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(29)	1-[5-Oxo-4,5-di-hidro-3 <i>H</i> -benzo[e][1,4]diazepin-2-il)-metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(30)	1-[4-Metil-5-oxo-4,5-di-hidro-3 <i>H</i> -benzo[e][1,4]diazepin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	

(continuação)

N°	Nome	Fórmula estrutural
	xantina	
(31)	1-[(3,3-Dimetil-2,3-di-hidro-benzo[<i>f</i>][1,4]oxazepin-5-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(32)	1-[(2,2-Dimetil-2,3-di-hidro-benzo[<i>f</i>][1,4]oxazepin-5-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(33)	1-[(2,3-Di-hidro-benzo[<i>b</i>][1,4]oxazepin-4-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(34)	1-[(6,6-Dimetil-2,3-di-hidro-benzo[<i>b</i>][1,4]oxazepin-4-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(35)	1-[(2,3-Di-hidro-benzo[<i>b</i>][1,4]tiazepin-4-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	

(continuação)

N°	Nome	Fórmula estrutural
(36)	1-[(2,2-Dimetil-2,3-di-hidro-benzo[b][1,4]tiazepin-4-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(37)	1-[(2,3-Di-hidro-benzo[f][1,4]tiazepin-5-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(38)	1-[(5-Oxo-4,5-di-hidro-benzo[f][1,3,4]oxadiazepin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(39)	1-[(11H-Dibenzo[b,e]azepin-6-il)metil]-3-etil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(40)	1-[(11H-Dibenzo[b,e]azepin-6-il)metil]-3-isopropil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	

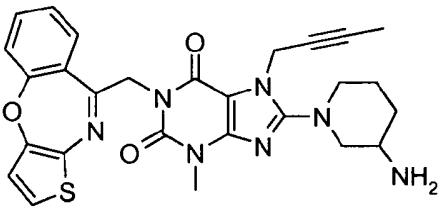
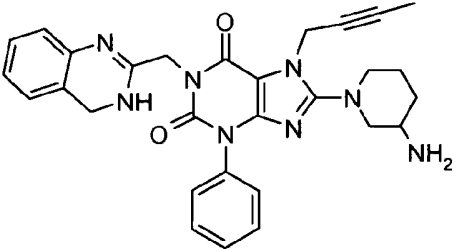
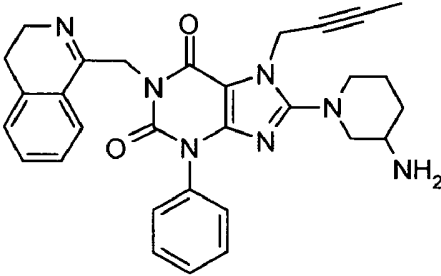
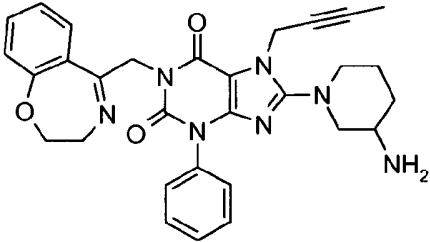
(continuação)

N°	Nome	Fórmula estrutural
(41)	1-[(11-Oxo-11H-dibenzo[<i>b, e</i>]azepin-6-yl)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xantina	
(42)	1-[(11H-Benzo[<i>e</i>]pirido[3, 2- <i>b</i>]azepin-6-yl)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xantina	
(43)	1-[(5-Metil-5H-dibenzo[<i>b, e</i>][1, 4]diazepin-11-yl)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xantina	
(44)	1-[(Dibenzo[<i>b, f</i>][1, 4]tiazepin-11-yl)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xantina	
(45)	1-[(5-Oxo-dibenzo[<i>b, f</i>][1, 4]tiazepin-11-yl)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xantina	
(46)	1-[(5,5-Dioxo-dibenzo[<i>b, f</i>][1, 4]tiazepin-11-yl)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xantina	

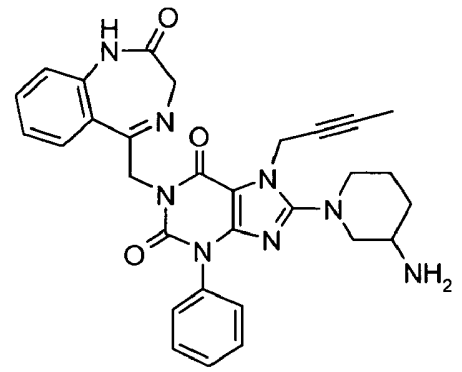
(continuação)

Nº	Nome	Fórmula estrutural
	xantina	
(47)	1-[(5 <i>H</i> -Dibenzo[<i>a, d</i>]ciclo-hepten-10-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(48)	1-[(5-Metil-5 <i>H</i> -dibenzo[<i>b, f</i>]azepin-10-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(53)	1-[(Benzo[<i>c</i>][1,5]naftiridin-6-il)metil]3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(54)	1-[(5 <i>H</i> -Dibenzo[<i>d, f</i>][1,3]diazepin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(55)	1-[(5 <i>H</i> -Benzo[<i>e</i>]pirrolo[1,2- <i>a</i>][1,4]diazepin-11-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	

(continuação)

N°	Nome	Fórmula estrutural
(56)	1-[(Tieno[3,2-b][1,4]benzoxazepin-9-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(57)	1-[(3,4-Di-hidro-quinazolin-2-il)metil]-3-fenil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(58)	1-[(3,4-Di-hidro-isoquinolin-1-il)metil]-3-fenil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(59)	1-[(2,3-Di-hidro-benzo[f][1,4]oxazepin-5-il)metil]-3-fenil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	

(continuação)

Nº	Nome	Fórmula estrutural
(60)	1-[(2-Oxo-2,3-di-hidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-5-il)-metil]-3-fenil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	

Exemplo 4

Drageias com 75 mg de substância activa

1 Núcleo de drageia contém:

Substância activa	75,0 mg
Fosfato de cálcio	93,0 mg
Amido de milho	35,5 mg
Polivinilpirrolidona	10,0 mg
Hidroxipropilmetilcelulose	15,0 mg
Estearato de magnésio	<u>1,5 mg</u>
	230,0 mg

Preparação:

Mistura-se a substância activa com fosfato de cálcio, amido de milho, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulose e

metade da quantidade indicada de estearato de magnésio. Numa máquina de compressão prepara-se prensados com um diâmetro de cerca de 13 mm, fricciona-se os mesmos, numa máquina adequada, através de uma peneira com uma largura de malha de 1,5 mm e mistura-se com a quantidade restante de estearato de magnésio. Prensa-se este granulado numa máquina de compressão para formar comprimidos com a forma desejada.

Peso do núcleo: 230 mg
Timbre: 9 mm, abaulado

Reveste-se os núcleos de drageia assim preparados com uma película que consiste essencialmente de hidroxipropilmetilcelulose. Submete-se as drageias revestidas com película prontas a um tratamento abrillantador com cera de abelha.

Peso da drageia: 245 mg.

Exemplo 5

Comprimidos com 100 mg de substância activa

Composição:

1 Comprimido contém:

Substância activa	100,0 mg
Lactose	80,0 mg
Amido de milho	34,0 mg
Polivinilpirrolidona	4,0 mg
Estearato de magnésio	<u>2,0 mg</u>
	220,0 mg

Processo de preparação:

Mistura-se a substância activa, a lactose e o amido e humedece-se uniformemente com uma solução aquosa da polivinilpirrolidona. Após peneiração da massa húmida (largura de malha de 2,0 mm) e secagem na estufa de grelhas a 50 °C, peneira-se novamente (largura de malha de 1,5 mm) e mistura-se o lubrificante. Processa-se a mistura pronta para prensar para formar comprimidos.

Peso do comprimido:	220 mg
Diâmetro:	10 mm, biplano facetado de ambos os lados e entalhe de segmentação numa das faces.

Exemplo 6

Comprimidos com 150 mg substância activa

Composição:

1 Comprimido contém:

Substância activa	150,0 mg
Pó de lactose.	89,0 mg
Amido de milho	40,0 mg
Ácido silícico coloidal	10,0 mg
Polivinilpirrolidona	10,0 mg
Estearato de magnésio	<u>1,0 mg</u>
	300,0 mg

Preparação:

Humedece-se a substância activa misturada com lactose, amido de milho e ácido silícico com uma solução aquosa a 20% de polivinilpirrolidona e bate-se através de uma peneira com 1,5 mm de largura de malha.

Fricciona-se o granulado seco a 45 °C novamente pela mesma peneira e mistura-se com a quantidade indicada de estearato de magnésio. Prensam-se comprimidos a partir da mistura.

Peso do comprimido: 300 mg
Timbre: 10 mm, plano

Exemplo 7

Cápsulas de gelatina dura com 150 mg de substância activa

1 Cápsula contém:

Substância activa	150,0 mg
Amido de milho seco	cerca de 180,0 mg
Pó de lactose	cerca de 87,0 mg
Estearato de magnésio	<u>3,0 mg</u>
	cerca de 420,0 mg

Preparação:

Mistura-se a substância activa com as substâncias auxiliares, passa-se através de uma peneira de 0,75 mm de largura de malha e mistura-se homogeneamente num aparelho

adequado. Enche-se cápsulas de gelatina dura do tamanho 1 com a mistura final.

Conteúdo da cápsula: cerca de 320 mg

Invólucro da cápsula: cápsula de gelatina dura
tamanho 1.

Exemplo 8

Supositórios com 150 mg de substância activa

- 1 Supositório contém:

Substância activa	150,0 mg
Polietilenoglicol 1500	550,0 mg
Polietilenoglicol 6000	460,0 mg
Monostearato de polioxietilenossorbitano	<u>840,0 mg</u>
	2000,0 mg

Preparação:

Depois de fundida a massa de supositório, distribui-se a substância activa homogeneamente na mesma e verte-se a massa fundida em formas previamente arrefecidas.

Exemplo 9

Suspensão com 50 mg de substância activa

100 mL de suspensão contêm:

Substância activa	1,00 g
Carboximetilcelulose-sal de Na	0,10 g
Éster metílico do ácido p-hidroxibenzóico	0,05 g
Éster propílico do ácido p-hidroxibenzóico	0,01 g
Açúcar de cana	10,00 g
Glicerina	5,00 g
Solução de sorbitol a 70%	20,00 g
Aroma	0,30 g
Água destilada	até 100 mL

Preparação:

Aquece-se a água destilada até aos 70 °C. Nesta dissolve-se, sob agitação, éster metílico e éster propílico do ácido p-hidroxibenzóico, bem como glicerina e carboximetilcelulose-sal de sódio. Arrefece-se até à temperatura ambiente e junta-se a substância activa sob agitação e dispersa-se homogeneamente. Após adição e dissolução do açúcar, da solução de sorbitol e do aroma, evacua-se a suspensão, sob agitação, para eliminar o ar.

5 mL de suspensão contêm 50 mg de substância activa.

Exemplo 10

Ampolas com 10 mg de substância activa

Composição:

Substância activa	10,0 mg
Ácido clorídrico 0,01 N <i>q.s.</i>	
Água destilada	até 2,0 mL

Preparação:

Dissolve-se a substância activa na quantidade necessária de HCl 0,01 N, ajusta-se à isotonicidade com solução de cloreto de sódio, filtra-se para esterilização e enche-se em ampolas de 2 mL.

Exemplo 11

Ampolas com 50 mg de substância activa

Composição:

Substância activa	50,0 mg
Ácido clorídrico 0,01 N <i>q.s.</i>	
<i>Aqua bideest</i>	até 10,0 mL

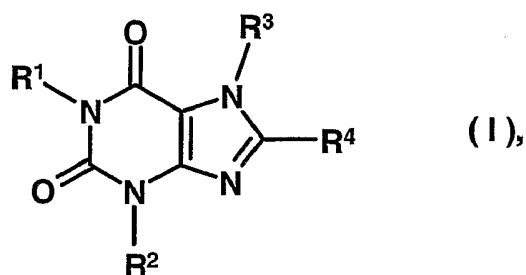
Preparação:

Dissolve-se a substância activa na quantidade necessária de HCl 0,01 N, ajusta-se à isotonicidade com solução de cloreto de sódio, filtra-se para esterilização e enche-se em ampolas de 10 mL.

Lisboa, 17 de Agosto de 2010

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos da fórmula geral



na qual

R¹ é um grupo metilo substituído com um grupo R_a, em que

R_a é um grupo 1,4-di-hidro-quinazolinilo ou 3,4-di-hidro-quinazolinilo,

um grupo 3,4-di-hidro-isoquinolinilo,

um grupo 1H-benzo[d][1,2]oxazinilo ou 1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazinilo,

um grupo 4H-benzo[e][1,3]oxazinilo ou 4-oxo-4H-benzo[e][1,3]oxazinilo,

um grupo 4H-benzo[d][1,3]oxazinilo ou 4-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazinilo,

grupo 2H-benzo[1,4]oxazinilo ou 2-oxo-2H-benzo[1,4]oxazinilo,

um grupo 4H-benzo[e][1,3]tiazinilo ou 4-oxo-4H-benzo[e][1,3]tiazinilo,

um grupo 4H-benzo[d][1,3]tiazinilo ou 2H-benzo[1,4]tiazinilo,

um grupo 2-oxo-2H-benzo[e][1,3]oxazinilo ou 2,2-dioxo-1H-benzo[c][1,2]tiazinilo,

um grupo 2,3-di-hidro-1H-benzo[e][1,4]diazepinilo ou 2-oxo-2,3-di-hidro-1H-benzo[e][1,4]diazepinilo,

um grupo 4,5-di-hidro-3H-benzo[b][1,4]diazepinilo ou 4-oxo-4,5-di-hidro-3H-benzo[b][1,4]diazepinilo,

um grupo 5-oxo-4,5-di-hidro-3H-benzo[e][1,4]diazepinilo,

um grupo 2,3-di-hidro-benzo[f][1,4]oxazepinilo ou 2,3-di-hidro-benzo[b][1,4]oxazepinilo,

um grupo 2,3-di-hidro-benzo[f][1,4]tiazepinil-2,3-di-hidro-benzo[b][1,4]tiazepinilo,

um grupo 5-oxo-4,5-di-hidro-benzo[f][1,3,4]oxadiazepinilo,

um grupo 11H-dibenzo[b,e]azepinilo ou 11-oxo-11H-dibenzo[b,e]azepinilo,

um grupo 11H-benzo[e]pirido[3,2-b]azepinilo,

um grupo 5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepinilo ou dibenzo[b,f][1,4]oxazepinilo,

um grupo dibenzo[b,f][1,4]tiazepinilo, 5-oxo-dibenzo[b,f][1,4]tiazepinilo ou 5,5-dioxo-dibenzo[b,f][1,4]tiazepinilo,

grupo 5H-dibenzo[a,d]ciclo-heptenilo ou 5H-dibenzo[b,f]azepinilo,

um grupo fenantridinilo, benzo[c][1,5]naftiridinilo, benzo[h][1,6]naftiridinilo, benzo[c][1,8]naftiridinilo ou 1,2,3,4-tetra-hidro-fenantridinilo,

um grupo benzo[f]quinoxalinilo,

um grupo 5H-dibenzo[d,f][1,3]diazepinilo, 5H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepinilo ou tieno[3,2-b][1,4]benzoxazepinilo,

um grupo 3-oxo-2,3-di-hidro-isoindol-1-ilideno,
um grupo benzo[1,2,5]oxadiazolilo,
um grupo dibenzofuranilo,
um grupo indolizininilo,
um grupo 1H-perimidinilo,
um grupo pirazolo[1,5-c]quinoxolinilo ou
um grupo imidazo[2,1-a]isoquinolinilo ou imidazo[1,2-a]isoquinolinilo, em que os grupos benzo dos resíduos R_a mencionados anteriormente estão substituídos com os grupos R^{10} até R^{12} e as unidades alquilenos dos resíduos R_a mencionadas anteriormente podem estar substituídas com um ou dois grupos alquilo(C_{1-3}) ou alquil(C_{1-3})oxi-carbonilo, em que os resíduos podem ser iguais ou diferentes, ou com um grupo trifluorometilo e os grupos imino dos resíduos R_a mencionados anteriormente podem estar substituídos com um grupo alquilo(C_{1-3}) e

R^{10} é um átomo de hidrogénio,
um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo,
um grupo alquilo(C_{1-3}) ou ciclopropilo,
um grupo hidroxilo, alquil(C_{1-3})oxilo ou
ciclopropiloxilo,
um grupo nitro, amino, alquil(C_{1-3})amino ou
di-(alquil(C_{1-3}))amino,
um grupo alquil(C_{1-3})-carbonilamino ou
alquil(C_{1-3})-sulfonilamino,
um grupo ciano, carboxilo, alquil(C_{1-3})oxi-carbonilo,
aminocarbonilo, alquil(C_{1-3})-aminocarbonilo ou
di-(alquil(C_{1-3}))-aminocarbonilo,

um grupo mercapto, alquil(C₁₋₃)sulfanilo, alquil(C₁₋₃)sulfinilo, ou alquil(C₁₋₃)sulfonilo ou aminossulfonilo ou um grupo difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxilo ou trifluorometoxilo e

R¹¹ e R¹², que podem ser iguais ou diferentes, são, respectivamente, um átomo de hidrogénio, um átomo de flúor, cloro ou bromo, um grupo metilo, trifluorometilo ou metoxilo,

R² é um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo(C₁₋₃), um grupo cicloalquilo(C₃₋₆) ou um grupo fenilo, eventualmente mono ou dissustituído com um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo, um grupo trifluorometilo, ciano, nitro, amino, aminocarbonilo, aminossulfonilo, metilsulfonilo, acetilamino, metilsulfonilamino, alquilo(C₁₋₃), ciclopropilo, etenilo, etinilo, hidroxilo, alquil(C₁₋₃)oxilo, difluorometoxilo ou trifluorometoxilo, em que os substituintes podem ser iguais ou diferentes,

R³ é um grupo 2-butin-1-ilo

e

R⁴ é um grupo (3-amino-piperidin-1-ilo),

em que, salvo indicações em contrário, os grupos alquilo mencionados anteriormente podem ser lineares ou ramificados,

seus tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, suas misturas e seus sais.

2. Compostos da fórmula geral I de acordo com a reivindicação 1, nos quais

R^1 é um grupo metilo substituído com um grupo R_a , em que

R_a é um grupo 1,4-di-hidro-quinazolin-2-ilo ou 3,4-di-hidro-quinazolin-2-ilo,
um grupo 3,4-di-hidro-isoquinolin-1-ilo,
um grupo 1H-benzo[d][1,2]oxazin-4-ilo ou 1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-4-ilo,
um grupo 4H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ilo ou 4-oxo-4H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ilo,
um grupo 4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-ilo ou 4-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-ilo,
grupo 2H-benzo[1,4]oxazin-3-ilo ou 2-oxo-2H-benzo[1,4]oxazin-3-ilo,
um grupo 4H-benzo[e][1,3]tiazin-2-ilo ou 4-oxo-4H-benzo[e][1,3]tiazin-2-ilo,
um grupo 4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-ilo ou 2H-benzo[1,4]tiazin-3-ilo,
um grupo 2-oxo-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4-ilo ou 2,2-dioxo-1H-benzo[c][1,2]tiazin-4-ilo,
um grupo 2,3-di-hidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ilo ou 2-oxo-2,3-di-hidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ilo,
um grupo 4,5-di-hidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-ilo ou 4-oxo-4,5-di-hidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-ilo,

um grupo 5-oxo-4,5-di-hidro-3H-benzo[e][1,4]diazepin-2-ilo,

um grupo 2,3-di-hidro-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ilo ou 2,3-di-hidro-benzo[b]-[1,4]oxazepin-4-ilo,

um grupo 2,3-di-hidro-benzo[f][1,4]tiazepin-5-ilo ou 2,3-di-hidro-benzo[b][1,4]tiazepin-4-ilo,

um grupo 5-oxo-4,5-di-hidro-benzo[f][1,3,4]oxadiazepin-2-ilo,

um grupo 11H-dibenzo[b,e]azepin-6-ilo ou 11-oxo-11H-dibenzo[b,e]azepin-6-ilo,

um grupo 11H-benzo[e]pirido[3,2-b]azepin-6-ilo

um grupo 5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ilo ou dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-ilo,

um grupo dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-ilo, 5-oxo-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-ilo ou 5,5-dioxo-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-ilo,

um grupo 5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-10-ilo ou 5H-dibenzo[b,f]azepin-10-ilo,

um grupo fenantridin-6-ilo, benzo[c][1,5]naftiridin-6-ilo, benzo[h][1,6]naftiridin-5-ilo, benzo[c][1,8]naftiridin-6-ilo ou 1,2,3,4-tetra-hidro-fenantridin-6-ilo,

um grupo benzo[f]quinoxalin-6-ilo,

um grupo 5H-dibenzo[d,f][1,3]diazepin-6-ilo, 5H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-11-ilo ou tieno[3,2-b][1,4]benzoxazepinil-9-ilo,

um grupo 3-oxo-2,3-di-hidro-isoindol-1-ilideno,

um grupo benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ilo,

um grupo dibenzofuran-2-ilo,

um grupo indolizin-2-ilo,

um grupo 1H-perimidin-2-ilo,

um grupo pirazolo[1,5-c]quinoxalin-5-ilo ou
um grupo imidazo[2,1-a]isoquinolin-2-ilo ou
imidazo[1,2-a]isoquinolin-2-ilo, em que os grupos
benzo dos resíduos R_a mencionados anteriormente estão
substituídos com os grupos R^{10} até R^{12} e as unidades
alquilenos dos resíduos R_a mencionadas anteriormente
podem estar substituídas com um ou dois grupos metilo
ou metoxycarbonilo, em que os resíduos podem ser
iguais ou diferentes, ou com um grupo trifluorometilo
e os grupos imino dos resíduos R_a mencionados
anteriormente podem estar substituídos com um grupo
metilo e

R^{10} é um átomo de hidrogénio,
um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo,
um grupo metilo ou etilo,
um grupo hidroxilo, metoxilo ou etoxilo ou
um grupo difluorometilo, trifluorometilo,
difluorometoxilo, ou trifluorometoxilo e

R^{11} e R^{12} , que podem ser iguais ou diferentes, são
respectivamente, um átomo de hidrogénio, um átomo
de flúor, cloro ou bromo, um grupo metilo,
trifluorometilo ou metoxilo,

R^2 é um átomo de hidrogénio ou
um grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenilo ou
ciclopropilo,

R^3 é um grupo 2-buten-1-ilo

e

R⁴ é um grupo (3-amino-piperidin-1-ilo),
seus tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, suas
misturas e seus sais.

3. Compostos da fórmula geral I de acordo com a reivindicação
2, nos quais

R¹ é um grupo 3-metoxycarbonil-3-metil-3,4-di-hidro-
isoquinolin-1-ilmetilo,
um grupo 1-metil-2,2-dioxo-1H-benzo[c][1,2]tiazin-4-
ilmetilo,
um grupo 2,3-di-hidro-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ilmetilo,
um grupo 2-oxo-2,3-di-hidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-5-
ilmetilo,
um grupo fenantridin-6-ilmetilo ou 1,2,3,4-tetra-hidro-
fenantridin-6-ilmetilo,
um grupo 11H-dibenzo[b,e]azepin-6-ilmetilo,
um grupo dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-ilmetilo,
um grupo 3-oxo-2,3-di-hidro-isoindol-1-ilidenometilo,
um grupo 3-trifluorometil-3,4-di-hidro-isoquinolin-1-
ilmetilo,
um grupo 3,4-di-hidro-quinazolin-2-ilmetilo,
um grupo 5-metil-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ilmetilo,
um grupo 8-metil-dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-ilmetilo,
um grupo benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ilmetilo,
um grupo 8-metil-fenantridin-6-ilmetilo,
um grupo 1-metil-fenantridin-6-ilmetilo,
um grupo 4-metil-fenantridin-6-ilmetilo,
um grupo benzo[h][1,6]naftiridin-5-ilmetilo,

um grupo pirazolo[1,5-c]quinoxalin-5-ilo,
um grupo benzo[c][1,8]naftiridin-6-ilmetilo,
um grupo benzo[c][1,5]naftiridin-6-ilmetilo,
um grupo 1H-perimidin-2-ilmetilo,
um grupo benzo[f]quinoxalin-6-ilmetilo ou
um grupo imidazo[2,1-a]isoquinolin-2-ilmetilo ou
imidazo[1,2-a]isoquinolin-2-ilmetilo,

R² é um grupo metilo ou ciclopropilo,

R³ é um grupo 2-butin-1-ilo

e

R⁴ é um grupo (3-amino-piperidin-1-ilo),

seus tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, suas misturas e seus sais.

4. Seguintes compostos da fórmula geral I de acordo com a reivindicação 1:

(2) 1-[(3-metoxycarbonil-3-metil-3,4-di-hidro-isoquinolin-1-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(4) 1-[(fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(5) 1-[(1,2,3,4-tetra-hidro-fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(6) 1-[(11H-dibenzo[b,e]azepin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(7) 1-[(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(8) 1-[(3-trifluorometil-3,4-di-hidro-isoquinolin-1-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(9) 1-[(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(10) 1-[(3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(11) 1-[(5-metil-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(12) 1-[(8-metil-dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(13) 1-[(benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(14) 1-[(fenantridin-6-il)metil]-3-ciclopropil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(15) 1-[(8-metil-fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(16) 1-[(fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-
8-((S)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(17) 1-[(fenantridin-6-il)metil]-3-ciclopropil-7-(2-butin-
1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(18) 1-[(1-metil-fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-
butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(19) 1-[(4-metil-fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-
butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(20) 1-[(benzo[h][1,6]naftiridin-5-il)metil]-3-metil-7-(2-
butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(21) 1-[(pirazolo[1,5-c]quinazolin-5-il)metil]-3-metil-7-
(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(22) 1-[(benzo[c][1,8]naftiridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-
butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(23) 1-[(benzo[c][1,5]naftiridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-
butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(24) 1-[(1H-perimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-
8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(25) 1-[(benzo[f]quinoxalin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-
1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(26) 1-[(imidazo[2,1-a]isoquinolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(27) 1-[(imidazo[1,2-a]isoquinolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

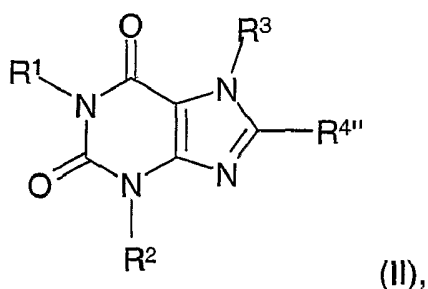
(28) 1-[(fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina, e

(29) 1-[(2,3-di-hidro-benzo[f][1,4]oxazepin-5-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

bem como os seus sais.

5. Sais fisiologicamente aceitáveis dos compostos de acordo com, pelo menos, uma das reivindicações 1 a 4 com ácidos ou bases, inorgânicos ou orgânicos.
6. Produtos farmacêuticos, contendo um composto de acordo com, pelo menos, uma das reivindicações 1 a 4, ou um sal fisiologicamente aceitável de acordo com a reivindicação 5, a par de, eventualmente, um ou vários veículos e/ou diluentes inertes.
7. Utilização de um composto de acordo com, pelo menos, uma das reivindicações 1 a 5 para a preparação de um produto farmacêutico que é adequado para o tratamento de Diabetes mellitus do tipo I e tipo II, artrite, obesidade, transplante de aloenxertos e osteoporose causada por calcitonina.

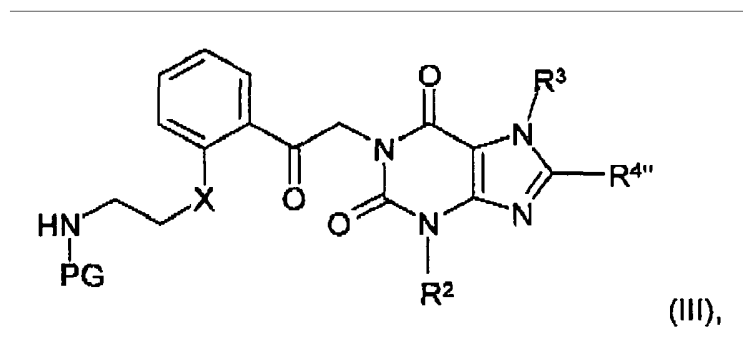
8. Processo para a preparação de um produto farmacêutico de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por um composto de acordo com, pelo menos, uma das reivindicações 1 a 5, ser incorporado, por uma via não química, em um ou vários veículos e/ou diluentes inertes.
9. Processo para a preparação dos compostos da fórmula geral I de acordo com as reivindicações 1 a 5, caracterizado por
- a) ser desprotegido um composto da fórmula geral



na qual R^1 , R^2 e R^3 são definidos tal como mencionado na reivindicação 1 e

R^4 é um dos grupos mencionados no início para R^4 , que contém um grupo amino, em que o grupo amino está substituído com um grupo de protecção,

b) ser desprotegido e ciclizado um composto da fórmula geral



na qual R^2 e R^3 são definidos tal como mencionado na reivindicação 1,

$R^{4'}$ é um dos grupos mencionados no início para R^4 , que contém um grupo amino, em que o grupo amino está substituído com um dos grupos de protecção mencionados anteriormente,

X é um átomo de oxigénio ou de enxofre, um grupo sulfinilo, sulfonilo ou um grupo imino substituído com R_x , e

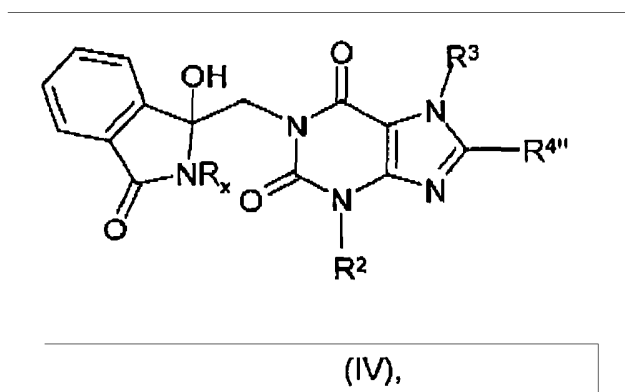
a unidade $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}$ -fenilo está substituída com R^{10} até R^{12} e pode estar adicionalmente substituída com um grupo alquilo(C_{1-3}),

em que R_x representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo(C_{1-3}), e R^{10} até R^{12} estão definidos tal como mencionado no início, e

PG é igualmente um dos grupos de protecção mencionados anteriormente,

em que ambos os grupos de protecção podem ser dissociados simultânea ou sucessivamente,

c) para a preparação de um composto da fórmula geral I, na qual R^1 representa um grupo 3-oxo-2,3-di-hidro-isoindol-1-ilidenometilo, eventualmente substituído com um grupo definido nas reivindicações 1 a 4, ser desprotegido e desidratado um composto da fórmula geral



na qual o grupo benzo está substituído com R^{10} até R^{12} ,

e R^{10} até R^{12} , bem como R_x representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo(C_{1-3}), e R^2 e R^3 estão definidos tal como mencionado no início, e

$R^{4'}$ é um dos grupos mencionados no início para R^4 , que contém um grupo amino, em que o grupo amino está substituído com um dos grupos de protecção mencionados anteriormente e

a desidratação ser efectuada sob as mesmas condições reaccionais que a dissociação do grupo de protecção,

os compostos da fórmula geral I assim obtidos serem separados nos seus enantiómeros e/ou diastereómeros e/ou

os compostos da fórmula I obtidos serem convertidos, com ácidos ou bases, inorgânicos ou orgânicos, nos seus sais e, para a aplicação farmacêutica em particular, nos seus sais fisiologicamente aceitáveis.

Lisboa, 17 de Agosto de 2010

RESUMO

"NOVOS DERIVADOS DE XANTINA, SUA PREPARAÇÃO E SUA UTILIZAÇÃO COMO PRODUTOS FARMACÊUTICOS"

A presente invenção refere-se a xantinas substituídas da fórmula geral (I), na qual R¹ até R⁴ são como definido na reivindicação 1, aos seus tautómeros, seus estereoisómeros, suas misturas, seus profármacos e seus sais, os quais apresentam propriedades farmacológicas valiosas, em particular um efeito inibidor sobre a actividade da enzima dipeptidilpeptidase-IV (DPP-IV).

