

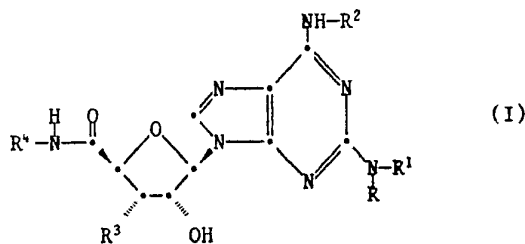
2000-00



MEMORIA DESCRITIVA

Resumo

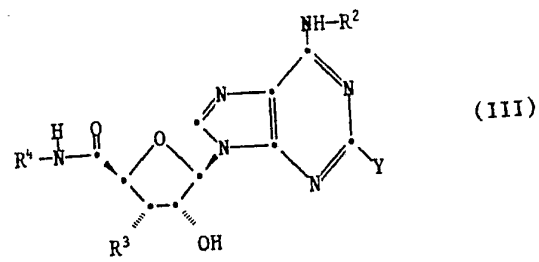
O presente invento refere-se a um processo para a preparação de compostos de fórmula I



=====
CIBA-GEIGY A.G.

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE ADENOSINA-5'-CARBOXAMIDA"

em que R representa hidrogênio ou alquilo inferior; R¹ representa cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, 2-norbornano, 2-norbornanil-alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, aril-cicloalquilo, 9-fluorenilo, diaril-alquilo inferior ou 9-fluorenil-alquilo inferior; ou R¹ representa um radical carbocíclico bicíclico, benzo-condensado, pentagonal ou hexagonal, saturado, ou um radical heterocíclico, benzo-condensado, pentagonal ou hexagonal, saturado, contendo um hetero-átomo escolhido do grupo formado por oxigênio e enxofre, que está directamente ligado ao anel de benzeno condensado, em que qualquer um dos referidos radicais bicíclicos está insubstituído ou está substituído, na porção benzo, por alquilo inferior, alcoix inferior, hidroxí, halogênio ou trifluorometilo, ou por um substituinte -W-Z, em que W representa uma ligação directa, alcileno inferior, alcenileno inferior, tioalcileno inferior ou oxi-alcileno inferior, e Z representa ciano, carboxi ou carboxi modificado sob a forma de um éster ou amida, farmacêuticamente aceitável; R² representa hidrogênio, alquilo inferior ou aril-alquilo inferior; R³ representa hidrogênio ou hidroxí; R⁴ representa hidrogênio, alquilo inferior, cicloalquilo ou hidroxí-alquilo inferior; dos seus derivados éster farmacêuticamente aceitáveis, em que grupos hidroxí livres estão esterificados sob a forma de um éster, farmacêuticamente aceitável; ou dos seus sais, farmacêuticamente aceitáveis. Estes compostos de fórmula I podem ser utilizados como agentes agonistas de receptores da adenosina-2. Os referidos compostos podem ser preparados, por exemplo, por condensação de um composto de fórmula III



em que Y representa um grupo facilmente separável, com um composto de fórmula IV



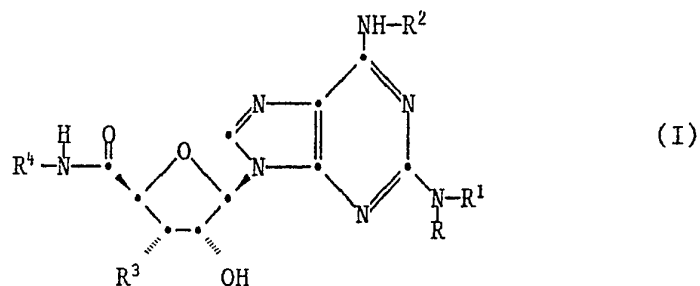
se necessário com protecção temporária de grupos reactivos presentes nos compostos de partida.

O presente invento refere-se à preparação de determinados derivados 2-substituídos de adenosina-5'-carboxamida que servem de ligandos para receptores de adenosina, e se refere ainda a composições farmacêuticas contendo os referidos derivados, e a processos para a sua preparação, bem como se refere à sua utilização, em mamíferos, sob a forma de agonistas, terapêuticamente aceitáveis, dos receptores da adenosina.

Os compostos do presente invento exercem a sua acção sob a forma de ligandos para os receptores da adenosina, em especial, receptores da adenosina-2 (A-2), que, em mamíferos, actuam como antagonísticos dos receptores da adenosina, nomeadamente como agonistas dos receptores da adenosina-2 (A-2).

As referidas propriedades farmacológicas tornam os compostos do presente invento úteis para o tratamento de estados patológicos que ocorrem nos mamíferos e que respondam a uma estimulação selectiva dos receptores da adenosina, em especial, a uma estimulação dos receptores da adenosina-2, por ex., doenças cardiovasculares, tais como hipertensão, trombose e aterosclerose, e ainda doenças do sistema nervoso central, incluindo doenças psicóticas, tal como esquizofrenia, bem como perturbações convulsivas, tal como epilepsia.

Mais especificamente, o presente invento refere-se a compostos de fórmula



em que R representa hidrogênio ou alquilo inferior; R¹ denota cicloalquilo, cicloalquilo-alquilo inferior, 2-norbornanilo, 2-norbornanilo-alquilo inferior, arilo, arilo-alquilo inferior, arilo-cicloalquilo, 9-fluorenilo, diarilo-alquilo inferior ou 9-fluorenilo-alquilo inferior; ou R¹ representa um radical carbocíclico bicíclico, benzo-condensado, saturado, pentagonal ou hexagonal, ou um radical heterocíclico saturado, benzo-condensado, pentagonal ou hexagonal, contendo um hetero-átomo escolhido do grupo formado por oxigênio ou enxofre, que se encontra directamente ligado ao anel benzênico condensado, sendo que qualquer um dos referidos radicais bicíclicos está insubstituído ou está substituído, na parte benzênica, por alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxí, halogênio ou trifluorometilo, ou por um substituinte -W-Z, em que W representa uma ligação directa, alcileno inferior, alcenileno inferior tio-alcileno inferior ou oxi-alcileno inferior, e Z significa ciano, carboxi ou carboxi modificado sob a forma um uma amida ou de um éster, farmacêuticamente aceitável; R² representa hidrogênio, alquilo inferior ou arilo-alquilo inferior; R³ representa hidrogênio ou hidroxí; R⁴ representa hidrogênio, alquilo inferior, arilo-alquilo inferior, cicloalquilo ou hidroxí-alquilo inferior; e se refere aos seus derivados esterificados, farmacêuticamente aceitáveis, em que grupos hidroxí li-

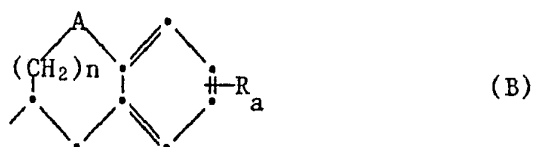
vres estão esterificados sob a forma de um éster, farmacêuticamente aceitável; e se refere ainda aos seus sais, farmacêuticamente aceitáveis.

Na presente memória descritiva, arilo representa um radical aromático carbocíclico, eventualmente substituído, representando, de preferência, 1- ou 2-naftilo, fenilo, ou naftilo ou fenilo, substituídos por um a três substituintes, tais como alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxí, halogénio ou trifluorometilo, ou naftilo ou fenilo, substituído por um substituinte -W-Z, onde W representa uma ligação directa, alcileno inferior, alcenileno inferior, tio-alcileno inferior ou oxi-alcileno inferior, e Z representa ciano, carboxi ou carboxi modificado sob a forma de um éster ou de uma amida, farmacêuticamente aceitável; ou arilo representa um radical heterocíclico, aromático, de preferência, piridilo ou tienilo, cada um dos quais está eventualmente substituído da maneira atrás referida em relação ao radical fenilo.

O presente invento refere-se também a compostos de fórmula I, em que todos os radicais têm os significados atrás descritos, com a excepção de que R não representa alquilo inferior, R^1 representa qualquer grupo excepto cicloalquilo, W representa qualquer grupo excepto alcenileno inferior, e, no âmbito da definição relativamente a arilos, os radicais naftilo, piridilo e tienilo estão totalmente substituídos.

Preferem-se os compostos de fórmula I, em que R representa hidrogénio ou alquilo inferior; R^1 representa cicloalquilo-alquilo inferior; ou R^1 representa arilo-alquilo inferior, em que arilo representa piridilo, tienilo, naftilo, fenilo, fenilo substituído por um ou dois substituintes, escolhidos do grupo formado por halogénios, trifluorometilo, alcoxi inferior, hidroxí e alquilo inferior, ou fenilo substituído por um grupo -W-Z, em que W representa uma

ligação directa, alcileno inferior, alcenileno inferior, tio-alcileno inferior ou oxialcileno inferior, e Z representa ciano, carboxi, carboxi modificado na forma de um éster, farmacêuticamente aceitável, ou carboxi modificado na forma de uma amida, farmacêuticamente aceitável; ou R¹ representa um substituinte de fórmula B

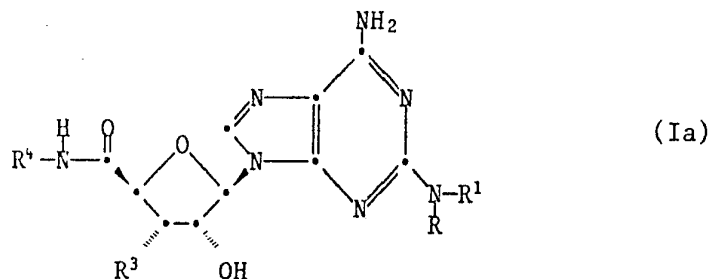


em que A representa metileno, oxigénio ou enxofre, n é igual a 0 ou 1, e R_a representa hidrogénio, alquilo inferior, alcoxi inferior, halogénio ou -W-Z, tal como atrás se define; R² representa hidrogénio ou alquilo inferior; R³ representa hidrogénio ou hidroxí; R⁴ representa hidrogénio, alquilo inferior, cicloalquilo, hidroxí-alquilo inferior, ou arilo-alquilo inferior, em que arilo significa piridilo, tienilo ou fenilo; e os seus derivados esterificados, farmacêuticamente aceitáveis, em que um ou mais grupos hidroxí livres estão esterificados sob a forma de um éster, farmacêuticamente aceitável; e os seus sais, farmacêuticamente aceitáveis.

O presente invento refere-se também a compostos de fórmula I, preferidos, de acordo com a definição antecedente, em que todos os radicais têm os significados atrás referidos, com a excepção de que R representa qualquer grupo excepto alquilo inferior, R¹ representa qualquer grupo excepto cicloalquilo-alquilo inferior e naftilo; e W representa qualquer substituinte excepto alcenileno inferior.

Preferem-se os compostos de fórmula

Ia



em que R representa hidrogênio ou alquilo inferior; R¹ representa cicloalquilo-alquilo inferior; ou R¹ representa arilo-alquilo inferior, em que arilo representa tienilo, piridilo, fenilo ou fenilo mono-substituído por halogênio, trifluorometilo, alcoxi inferior, hidroxí, alquilo inferior, ou por um substituinte -W-Z, onde W representa uma ligação directa, alcileno inferior, tio-alcileno inferior ou oxi-alcileno inferior e Z representa ciano, carboxi, alcoxi inferior-carbonilo, carbamoílo, N-mono- ou N,N-di-alquilo inferior-carbamoílo; ou R¹ representa um substituinte de fórmula B'



em que A' representa uma ligação directa, metileno, oxigénio ou enxofre, e R_a representa hidrogênio, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxí, halogénio ou -W-Z, tal como atrás se

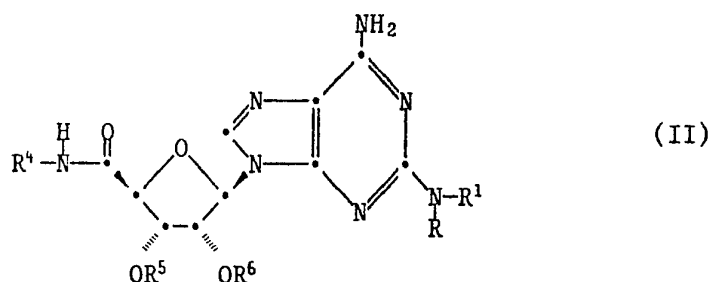
define; R^3 representa hidrogênio ou hidroxí; e R^4 representa hidrogênio, alquilo inferior, cicloalquilo ou hidroxí-alquilo inferior; e os seus derivados esterificados, farmacêuticamente aceitáveis (prodrug), em que um ou mais grupos hidroxí livres estão esterificados sob a forma de um éster, farmacêuticamente aceitável; e os seus sais, farmacêuticamente aceitáveis.

O presente invento refere-se ainda a compostos de fórmula Ia, em que todos os radicais têm os significados atrás indicados, com a exceção de que R é qualquer grupo excepto alquilo inferior e R^1 representa qualquer grupo excepto cicloalquilo-alquilo inferior e tienilo.

Preferem-se os referidos compostos de fórmula I e Ia, em que R^3 representa hidroxí, e os seus derivados esterificados.

Preferem-se sobretudo os compostos de fórmula Ia, em que R^3 representa hidroxí; R^4 representa alquilo inferior, ciclopropilo ou hidroxí-alquilo inferior; e R, R^1 , A' e R'_a têm os significados atrás referidos; e os seus derivados esterificados (forma prodrug), farmacêuticamente aceitáveis, em que grupos hidroxí livres estão esterificados sob a forma de um éster, farmacêuticamente aceitável; e os seus sais, farmacêuticamente aceitáveis.

Preferem-se ainda os compostos de fórmula II



em que R representa hidrogénio ou C₁-C₄-alquilo; R¹ representa (C₅- ou C₆)-cicloalquilo-C₁-C₄-alquilo, ou R¹ representa arilo-C₁-C₄-alquilo, em que arilo representa 2- ou 3-tienilo, 2-, 3-, ou 4-piridilo, fenilo ou fenilo, mono-substituído por halogénio, trifluorometilo, alcoxi inferior, alquilo inferior ou por um grupo -W-Z, em que W representa uma ligação directa, C₁-C₄-alcileno, tio-C₁-C₃-alcileno ou oxi-C₁-C₃-alcileno e Z representa ciano, carboxi, alcoxi inferior-carbonilo, carbamoilo, N-mono- ou N,N-di-alquilo inferior-carbamoilo; R⁴ representa C₁-C₄-alquilo, ciclopropilo ou hidroxi-C₂-C₄-alquilo; R⁵ e R⁶ representam hidrogénio, alcanóilo inferior, alcoxi inferior-alcanóilo inferior, aróilo, carbamoilo, mono- ou di-alquilo inferior-carbamoilo; e os seus sais, farmacêuticamente aceitáveis.

O presente invento refere-se também a compostos de fórmula II, em que todos os radicais têm os significados atrás definidos, excepto que R representa qualquer grupo mas não significa C₁-C₄-alquilo e R¹ representa qualquer grupo excepto (C₅- ou C₆)-cicloalquilo-C₁-C₄-alquilo e 2- ou 3-tienilo.

Preferem-se especialmente os referidos compostos de fórmula II, em que R representa C₁-C₃-alquilo ou hidrogénio; R¹ representa -CH₂CH₂-(ciclohexilo ou

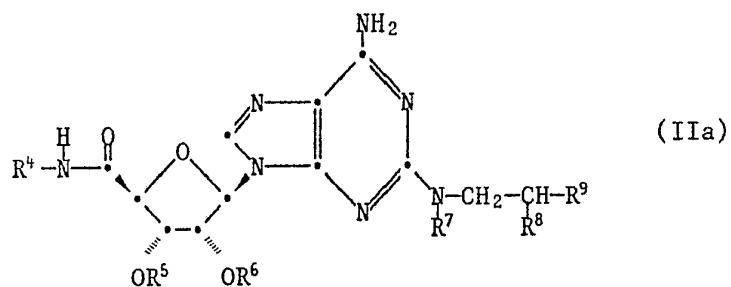
ciclopentilo), ou R^1 representa $-CH_2CH_2$ -arilo, onde arilo representa 2- ou 3-piridilo, fenilo, ou fenilo mono-substituído por um substituinte $-CH_2CH_2-Z$ ou $-CH_2-Z$, em que Z representa ciano, carboxi, alcoxi inferior-carbonilo, carbamoilo, N-mono- ou N,N-di-alquilo inferior-carbamoilo; R^4 representa etilo ou hidroxietilo; R^5 e R^6 representam hidrogênio, alcanóilo inferior ou alcoxi inferior- C_2-C_4 -alcanóilo; e os seus sais, farmacêuticamente aceitáveis.

O presente invento refere-se a compostos de fórmula II, atrás mencionados como sendo especialmente preferidos, em que todos os radicais têm os significados atrás mencionados, com a exceção de que R não representa C_1-C_3 -alquilo e R_1 representa qualquer grupo excepto $-CH_2CH_2$ - (ciclohexilo ou ciclopentilo).

Preferem-se mais especialmente os compostos de fórmula II, em que R representa hidrogênio ou metilo; R^1 representa ciclohexiletilo; ou R^1 representa 2-feniletilo, 2-(2-piridilo)-etilo ou 2-feniletilo substituído, na posição para, por $-CH_2CH_2Z$, em que Z representa carboxi, alcoxi inferior-carbonilo, carbamoilo ou mono-alquilo inferior-carbamoilo; R^4 representa etilo; R^5 e R^6 representam hidrogênio; e os seus sais, farmacêuticamente aceitáveis.

O presente invento refere-se ainda aos compostos de fórmula II, atrás indicados como sendo compostos especialmente preferidos, em que todos os radicais têm os significados atrás mencionados, com a exceção de que R representa qualquer radical excepto metilo e R^1 é qualquer radical excepto ciclohexiletilo.

O invento refere-se mais especialmente aos compostos de fórmula IIa



em que R^4 representa etilo; R^5 e R^6 representam hidrogênio ou alcanóilo inferior; R^7 representa hidrogênio ou metilo; R^8 representa hidrogênio ou metilo; R^9 representa ciclohexilo, fenilo, ou fenilo mono-substituído por halogênio, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior ou $-CH_2CH_2-Z$, em que Z significa carboxi ou alcoxi inferior-carbonilo; e se refere aos seus sais, farmacêuticamente aceitáveis.

No âmbito do presente invento, as definições genéricas adoptadas têm os seguintes significados:

O termo 'inferior' atribuído aos radicais orgânicos ou aos compostos, respectivamente, abrange radicais e compostos que contêm um número máximo de 7 átomos de carbono, de preferência, um número máximo de 4 átomos de carbono e, com vantagem, um número máximo de 1 a 2 átomos de carbono.

De preferência, alquilo inferior contém 1 a 4 átomos de carbono, e representa, por ex., etilo, propilo, isopropilo, butilo e, com vantagem, metilo.

Alcoxi inferior contém preferentemente 1 a 4 átomos de carbono e representa, por ex., metoxi,

etoxi, propoxi ou isopropoxi.

De preferência, alcileno inferior contém 1 a 4 átomos de carbono e representa, por ex., metileno ou etileno.

De preferência, alcenileno inferior contém 2 a 4 átomos de carbono e representa, por ex., etenileno, 1- ou 2-propenileno.

Halogênio representa preferentemente cloro, mas poderá também significar flúor, bromo ou iodo.

De preferência, cicloalquilo representa cicloalquilo trigonal a hexagonal, isto é, representa C₃-C₆-cicloalquilo, abrangendo radicais, tais como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ou ciclohexilo e de preferência, representa ciclopropilo.

De preferência, cicloalquilo-alquilo inferior representa (ciclopentilo ou ciclohexilo)-C₁-C₄-alquilo, com vantagem, 1- ou 2-(ciclopentilo ou ciclohexilo)-etilo, -propilo ou -butilo.

Arilo já foi definido atrás e representa, com vantagem, fenilo insubstituído ou fenilo substituído da maneira atrás indicada. De preferência, arilo-alquilo inferior representa arilo-C₁-C₄-alquilo, em que arilo representa um radical carbocíclico ou heterocíclico, aromático, tal como atrás se define, por ex., benzilo ou 1- ou 2-fenilo-(etilo, propilo ou butilo), cada um dos quais está insubstituído ou está substituído, na parte de fenilo, da maneira assinalada em relação a arilo; ou 2-, 3- ou 4-piridilmetilo ou 2-(2-, 3- ou 4-piridilo)-(etilo, propilo ou butilo); ou 1- ou 2-naftilmetilo ou 2-(1- ou 2-naftil)-(etilo, propilo ou butilo).

Diarilo-alquilo inferior representa preferentemente difenilo- C_1 - C_4 -alquilo, por ex., omega-difenilo-(metilo, etilo ou propilo).

De preferência, hidroxialquilo inferior representa 2-, 3- ou 4-hidroxialquilo- C_2 - C_4 , com vantagem, hidroxietilo.

Piridilo representa 2-, 3- ou 4-piridilo, com vantagem 2- ou 3-piridilo. Tienilo representa 2- ou 3-tienilo.

Aril-cicloalquilo representa preferentemente fenilo- C_3 - C_6 -cicloalquilo, por ex., 2-fenilciclohexilo ou 2-fenilciclopropilo.

Um radical carbocíclico bicíclico, benzo-condensado, pentagonal ou hexagonal, saturado, que vem mencionado como substituinte R^1 na fórmula B em que A representa metileno, representa preferentemente 1,2,3,4-tetrahydro-2-naftilo ou 2-indanilo, cada um dos quais está insubstituído ou está substituído, na parte benzênica, da maneira atrás indicada em relação a fenilo, abrangido pela definição de arilos.

Um radical heterocíclico bicíclico, benzo-condensado, pentagonal ou hexagonal, saturado, que vem indicado como substituinte na fórmula B, em que A representa oxigênio ou enxofre, representa preferentemente 3,4-diidro-2H-[1]-3-benzopiraniolo ou 3,4-diidro-2H-[1]-3-benzotiopiraniolo, cada um dos quais insubstituído ou está substituído, na parte benzênica, da maneira atrás indicada em relação a fenilo, abrangido pela definição de arilos.

Alcoxi inferior-carbonilo contém preferentemente 1 a 4 átomos de carbono na parte de alcoxi e representa, por ex., metoxi-carbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo ou, com vantagem, representa etoxicarbonilo.

De preferência, alcanóilo inferior representa C_1 - C_4 -alcanóilo, por ex., acetilo, isobutirilo ou pivalóilo.

Alcoxi inferior-alcanóilo inferior representa preferentemente alcoxi inferior- C_2 - C_4 -alcanóilo, por ex., metoxiacetilo, ou 3-etoxipropionilo.

De preferência, aroílo representa benzóilo substituído por 1 a 3 radicais escolhidos do grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, halogênio ou trifluorometilo; 2-, 3- ou 4-piridilcarbonilo; ou 2- ou 3-tienilcarbonilo.

Mono- e di-alquilo inferior-carbamóilo representa, por ex., N-metil-, N-etil, N,N-dimetil- e N,N-dietil-carbamóilo.

Carboxi esterificado na forma de um éster, farmacêuticamente aceitável, representa com vantagem um éster convertível, por meio de solvólise ou em condições fisiológicas, no ácido carboxílico livre, por ex., alcoxi inferior-carbonilo; (amino, mono- ou di-alquilo inferior-amino)-alcoxi inferior-carbonilo; alcoxi inferior-carbonilo substituído por carboxi, por ex., alcoxi inferior-carbonilo α -carboxi-substituído; alcoxi inferior-carbonilo substituído por alcoxi inferior-carbonilo, por ex., α -alcoxi inferior-carbonilo-alcoxi inferior-carbonilo; alcoxi inferior-carbonilo substituído por arilo, por ex., benziloxi-carbonilo ou piridilmetoxicarbonilo, eventualmente substituído; alcoxi inferior-carbonilo, substituído por hidroxil, alcanóiloxi inferior ou alcoxi inferior, por ex., pivalóiloximetoxicarbonilo; alcoxi inferior-metoxicarbonilo, substituído por hidroxil, alcanóiloxi inferior ou alcoxi inferior; alcoxi inferior-carbonilo substituído por bicicloalcoxicarbonilo, por ex., biciclo-[2,2,1]-heptiloxicarbonilo-alcoxi inferior-carbonilo, em especial biciclo-[2,2,1]-heptiloxicarbonilo-metoxicarbonilo, tal como

borniloxicarbonilmetoxicarbonilo; 3-ftalidoxicarbonilo; 3-ftalidoxicarbonilo substituído por alquilo inferior, alcoxi inferior, ou halogênio; alcoxi inferiorcarboniloxi-alcoxi inferior-carbonilo, por ex., 1-(metoxi- ou etoxi-carboniloxi)-etoxicarbonilo, por ex., fenoxicarbonilo ou fenoxicarbonilo, substituído, com vantagem, na posição orto, por carboxi ou alcoxi inferior-carbonilo.

Carboxi modificado sob a forma de uma amida, farmacêuticamente aceitável, representa preferentemente carbamoílo, mono-alquilo inferior-carbamoílo ou dialquilo inferior-carbamoílo.

Os derivados esterificados, farmacêuticamente aceitáveis, em que um ou mais grupos hidroxilivres se encontram esterificados sob a forma de um éster, farmacêuticamente aceitável, são sobretudo ésteres 'prodrugs', que poderão ser convertidos, mediante solvólise ou em condições fisiológicas, nos compostos de fórmula I, contendo grupos hidroxilivres.

Preferem-se como ésteres 'prodrugs', farmacêuticamente aceitáveis, os ésteres de ácidos alcanóicos inferiores, por ex., os ésteres acético, isobutírico, pivalóico; ésteres de ácidos alcoxi inferior-alcanóicos inferiores, por ex., os ésteres do ácido metoxi-acético e do ácido 3-etoxipropiónico; ésteres de ácidos arilocarboxílicos, por ex., os ésteres do ácido benzóico e do ácido nicotínico; ésteres de ácidos carbâmicos e mono- ou di-alquilo inferior-carbâmicos (carbamatos), por os ésteres do ácido mono- ou di-etilcarbâmico ou do ácido N- mono- ou N,N-dimetilcarbâmico; Preferem-se sobretudo os ésteres de ácidos alcanóicos inferiores e de ácidos alcoxi inferior-alcanóicos.

Sais, farmacêuticamente aceitáveis, são geralmente sais de adição de ácidos, que, de preferência, derivam de ácidos orgânicos ou inorgânicos, terapêuticamente

aceitáveis, tais como ácidos minerais fortes, por ex., ácidos halídricos, por ex., ácido clorídrico ou ácido bromídrico, ácido sulfúrico, fosfórico ou nítrico, ácidos sulfônicos ou carboxílicos, alifáticos ou aromáticos, por ex., ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico, ácido succínico, ácido glicônico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido glucônico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido pirúvico, ácido fenilacético, ácido benzóico, ácido 4-amino-benzóico, ácido antranílico, ácido 4-hidrobenzóico, ácido salicílico, ácido 4-aminossalicílico, ácido pâmico, ácido nicotínico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido hidroxietanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido naftalenossulfônico, ácido sulfanílico, ácido ciclohexilsulfâmico, ou ácido ascórbico.

Em relação aos compostos que contêm um grupo carboxi livre, os sais, farmacêuticamente aceitáveis, derivam também de bases, por ex., sais de metais alcalinos, tal como o sal de sódio, ou sais derivados de aminas, farmacêuticamente aceitáveis, tal como trometamina.

Os novos compostos de acordo com o presente invento mostram-se activos no âmbito de modelos experimentais in vitro e in vivo, já conhecidos, e que assinalam a acção antagónica aos receptores da adenosina, em mamíferos.

Os compostos com acção antagónica sobre os receptores da adenosina, de acordo com o presente invento, têm utilidade no tratamento de mamíferos, incluindo seres humanos, atingidos de perturbações do SNC, em especial psicoses, tal como esquizofrenia, e de doenças cardiovasculares, em especial, hipertensão e trombose.

Estas propriedades farmacológicas atrás assinaladas podem ser verificadas, no âmbito de ensaios in vitro e in vivo, utilizando sobretudo mamíferos para os

ensaios, por ex., ratazanas, cães, macacos ou órgãos isolados tecidos e respectivas preparações destes mamíferos. Os referidos compostos podem ser aplicados, in vitro, sob a forma de soluções activas, por ex., e de preferência, sob a forma de soluções aquosas e, in vivo, podem ser aplicados quer por via entérica, quer por via parentérica, com vantagem, por via bucal ou intravenosa, por ex., contidos em cápsulas de gelatina, como sob a forma de suspensões amiláceas ou soluções aquosas. In vitro, a posologia poderá oscilar entre cerca de 10^{-5} e 10^{-9} moles (concentração molar). In vivo, a posologia poderá variar entre cerca de 0,001 e 25 mg/kg/dia, de preferência, entre cerca de 0,0025 e 10 mg/kg/dia, consoante a natureza do composto activo e a modalidade de administração.

As propriedades em termos da ligação aos receptores da adenosina-2 (A-2), que revelam a acção antagónica sobre os receptores da adenosina-2 (A-2) exercida pelos compostos do presente invento, podem ser demonstradas, in vitro, pela verificação da sua capacidade de inibirem a ligação específica de ^3H -5'-N-etil-carboxamida-adenosina (^3H -NECA), por ex., de maneira praticamente igual à referida por R. F. Bruns et al., Mol. Pharmacol. 29, 331 (1986) em preparações de membranas estriadas, obtidas do corpus striatum de ratazanas da raça Sprague-Dawley (machos). A concentração de um determinado composto que é necessária para deslocar 4nM de ^3H -NECA da sua ligação específica pode ser determinada na presença de 50 nM de ciclopentil-adenosina.

As propriedades em termos da ligação aos receptores da adenosina-1 (A-1), que revelam a acção antagónica sobre os receptores da adenosina-1 exercida pelos compostos de presente invento, podem ser demonstradas, por ex., essencialmente de acordo com o método divulgado por R.F. Bruns et al., em Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A 77, 5547 (1980), pela verificação da sua capacidade de inibirem a ligação específica de ^3H -ciclohexilo-adenosina (^3H -CHA), em preparações de membranas de encéfalo de ratazanas, obtidas de ratazanas da

raça de Sprague-Dawley. Doseia-se a concentração de um determinado composto, necessária para deslocar 1 nM de ^3H -CHA da sua ligação específica.

A acção selectiva em relação aos receptores da adenosina-2 (A-2) poderá ser avaliada pela comparação da eficácia relativa, no âmbito dos dois ensaios dos receptores da adenosina.

A acção hipotensiva dos compostos do invento, bem como o seu efeito sobre a frequência cardíaca, indicativos da sua actividade antagónica em relação aos receptores da adenosina, in vivo, podem ser evidenciados, em ratas normo-tensas ou espontaneamente hipertensas, a seguir a uma administração por via intravenosa ou oral.

No caso típico, o efeito hipotensivo, em ratas com pressão sanguínea normal, poderá ser determinada da seguinte forma.

Procede-se à anestesia, mediante Inactin, de machos de ratas adultas com um peso corporal de 300 a 400 g (100 mg/kg, i.p.). Introduce-se uma cânula na artéria femoral e na veia contralateral com o fim de medir directamente a pressão sanguínea e de administrar, i.v., o composto activo. Antes de se iniciar o ensaio, intercala-se um período de repouso para os animais de ensaio (15 minutos). Administra-se o veículo (1 ml/kg, i.v.) durante um período de 30 segundos, após o que se administra uma solução de cloreto de sódio, rapidamente durante 30 segundos. Registam-se as variações da pressão sanguínea diastólica mediante um dispositivo polígrafo de Beckman, enquanto se procede à medição da frequência cardíaca como derivada da pulsação da pressão sanguínea. O composto de ensaio é administrado da mesma maneira que o veículo, traçando-se uma curva que apresenta a relação entre a dose administrada e a resposta fisiológica. Registam-se as alterações (em %) da frequência cardíaca e da pressão

sanguínea.

Determina-se o efeito hipotensivo na ratazana espontâneamente hipertensa após a administração por via oral.

A acção antipsicótica poderá ser demonstrada, por ex., pela medição da inibição da reacção de evasão condicionada, unilateral ou evasão de Sidman, na ratazana, ou pela verificação da acção antagónica sobre os efeitos estimuladores do comportamento induzidos pela apo-morfina.

A acção anti-trombótica pode ser comprovada pela determinação da inibição da aglomeração trombocitária induzida pelo colagénio.

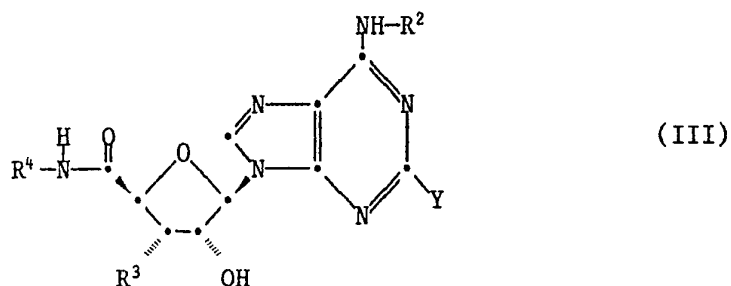
Os compostos do invento, que se mostram selectivos como agentes antagónicos dos receptores da adenosina-2, conseguem eficazmente reduzir a pressão sanguínea sem afectar de modo significativo a frequência cardíaca.

Os compostos de fórmula II a IIa, atrás definidas, são os agentes selectivos e preferidos como agonistas dos receptores da adenosina-2.

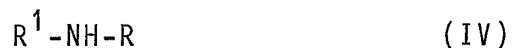
Compostos representativos do presente invento têm uma IC_{50} (concentração inibidora a 50%) de cerca de 2×10^{-8} M, tal como se demonstra no âmbito do ensaio, *in vitro*, da ligação aos receptores da adenosina-2, e conseguem reduzir a pressão sanguínea já a partir de uma dose tão baixa como 0,005 mg/kg, *i.v.*, na ratazana normo-tensa, ou com uma dose de cerca de 3 mg/kg, *p.o.*, no caso da ratazana espontâneamente hipertensa. Os referidos compostos são aproximadamente 100 vezes mais selectivos em relação à A-2 do que em relação aos receptores da A-1 (*in vitro*).

Os compostos de acordo com o invento, isto é, os compostos de fórmula I e os seus derivados aqui mencionados, podem ser preparados da seguinte maneira:

a) Condensa-se um composto de fórmula III

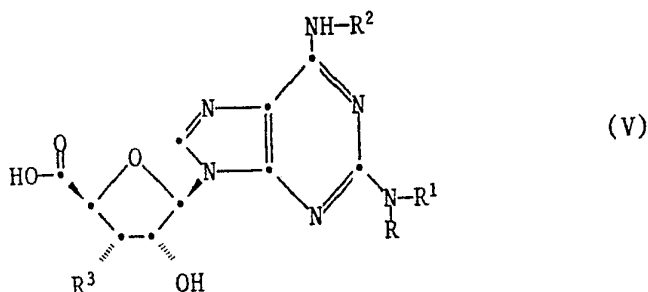


em que R^2 , R^3 e R^4 têm os significados atrás definidos e Y representa um grupo facilmente separável, com um composto de fórmula IV



em que R e R^1 têm os significados atrás referidos; e, caso se desejar, se protege, de forma passageira, qualquer (quaisquer) grupo(s) reactivo(s) interveniente(s), presente(s) nos compostos de partida, e se remove seguidamente os grupos protectores, obtendo-se um composto de fórmula I; ou

b) Se condensa um composto de fórmula V



em que R^1 , R^2 e R^3 têm os significados atrás referidos, ou um dos seus derivados reactivos, funcionais, com uma amina de fórmula VI



em que R^4 tem o significado atrás indicado; e, caso seja necessário, se protege de maneira transitória qualquer (quaisquer) grupo(s) reactivo(s) interveniente(s), nos compostos de partida, e, em seguida, se removem os grupos protectores, obtendo-se um compostos de fórmula I; e, em qualquer um destes processos de síntese, caso se desejar, se converte um composto de fórmula I obtido num outro composto do invento e, caso se desejar, se transforma num sal um composto livre obtido ou se converte um sal resultante num composto livre ou num outro sal e, caso seja necessário, se separa uma mistura isómera ou de recematos nos isómeros individuais ou racematos individuais e, caso seja necessário, se resolve um racemato nos antípodas ópticos. De entre os referidos processos se prefere o processo a).

Um grupo facilmente (grupo de saída) presente nos processos atrás mencionados representa hidroxí

reactivo, esterificado ou eterificado, e é, por ex., e em especial, halogênio, por ex., cloro, bromo ou iodo, sulfoniloxi substituído por radicais alifáticos ou aromáticos, por ex., metilsulfoniloxi ou 4-metilfenilsulfoniloxi (tosiloxi), ou tio substituído por radicais alifáticos, por ex., alquiltio inferior, tal como metiltio.

No âmbito dos processos de síntese atrás citados, os derivados funcionais, reactivos, de ácidos carboxílicos representam, por ex., anidridos, em especial anidridos, em especial anidridos mistos, haletos de ácidos, azidas de ácidos, ésteres de alquilo inferior e os seus derivados. De preferência, anidridos mistos são aqueles derivados do ácido piválico, ou um hemi-éster de alquilo inferior (etilo, butilo) do ácido carbónico; haletos de ácidos são, por ex., cloretos ou brometos de ácidos; ésteres activados são, por ex., ésteres de succinimida, ftalimida ou 4-nitrofenilo; ésteres de alquilo inferior são, por ex., os ésteres de metilo ou de etilo.

Nos compostos de partida e compostos intermediários que se transformam nos compostos do invento da maneira atrás referida, quaisquer grupos funcionais presentes, tais como grupos amino e hidroxí, estão eventualmente protegidos por grupos protectores habituais na Química Orgânica Preparativa. Grupos amino e hidroxí protegidos são aqueles que possam ser convertidos, em condições suaves, nos grupos amino e hidroxí livres, sem destruir a estrutura molecular ou sem provocar reacções secundárias indesejadas.

Grupos protectores bem conhecidos que satisfazem estas condições prévias, bem como a sua introdução e separação, vêm descritos, por ex., nas seguintes publicações: J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, New York 1973, T.W. Greene, e "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York 1984.

Assim, por ex., um grupo hidroxí poderá ser protegido sob a forma de ésteres, por ex., na forma de derivados de acilo, tais como os ésteres de alcanóilo inferior, benzoílo, benziloxicarbonilo ou alcoxi inferior-carbonilo, ou o grupo hidroxí poderá ser protegido sob a forma de ésteres, por ex., como éteres de alquilo inferior, 2-tetrahidropiraniolo, tritilo ou benzilo.

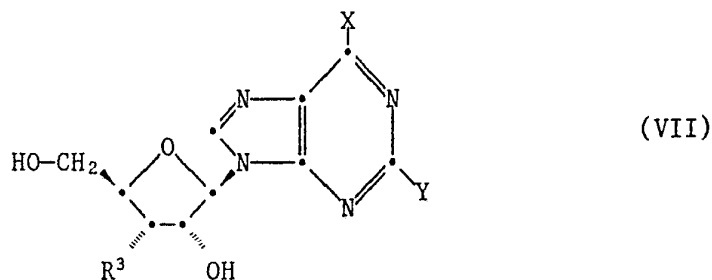
Os grupos hidroxí presentes em átomos de carbono adjacentes podem também ser protegidos, por ex., sob a forma de cetais ou acetais, tais como derivados de alcilideno inferior, por ex., isopropilideno, benzilideno ou cicloalcilideno pentagonal ou hexagonal, por ex., ciclopentilideno ou ciclohexilideno.

Num composto protegido, resultante, de fórmula I, ou num composto intermédio, em que estão protegidos 1 ou mais grupos funcionais, os grupos protegidos funcionais, por ex., grupos hidroxí, podem ser libertados de maneira usual, por ex., mediante solvólise, em especial hidrólise com ácidos, ou por meio de hidrogenólise.

Um composto do invento, contendo grupos 2'- e 3'-hidroxí, por ex., um composto de fórmula I ou Ia, em que R^3 representa hidroxí e em que ambos os grupos 2'- e 3'-hidroxí vizinhos estão protegidos sob a forma de derivados de éteres, acetais ou cetais, tal como se descreve acima, por ex., sob a forma do derivado de isopropilideno (acetoniado) poderá ser transformado num composto de fórmula I ou de fórmula Ia, em que R^3 representa hidrogênio, mediante eliminação do 3'-substituinte por tratamento com uma base forte, por ex., hidreto de sódio, em isopropanol anidro (isopropóxido de sódio), obtendo-se, primeiro, um composto com uma ligação dupla entre os átomos de carbono 3'-4', ligação dupla que, posteriormente, fica reduzida, por ex., mediante hidrogenação catalítica.

A preparação dos compostos do presente invento, realizado de acordo com o processo a), que implica a deslocação de um grupo de saída Y (por ex., cloro), num composto de fórmula III, ou num dos seus derivados protegidos, por uma amina de fórmula IV, realiza-se preferentemente a uma temperatura elevada, por ex., entre cerca de 75° e 150°C, com um excesso da amina, e na ausência ou presença de um solvente, em especial, um dissolvente polar, tal como dimetilformamida, ou sob pressão elevada, ou ainda na presença de uma base, tal como trietilamina ou carbonato de potássio.

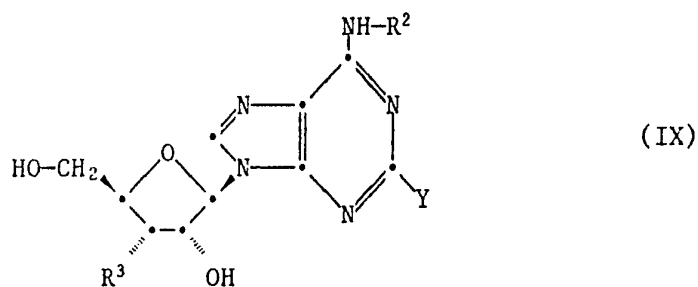
Os compostos de partida de fórmula III podem ser preparados pela condensação de um composto de fórmula VII



ou de um composto de fórmula VII, presente sob a forma parcialmente protegida, em que X e Y representam um grupo facilmente separável, e R³ tem o significado atrás definido, com um composto de fórmula VIII



em que R^2 tem o significado atrás referido; em seguida, procede-se à oxidação do grupo de álcool primário, presente num composto resultante, de fórmula IX



em que qualquer grupos hidroxí secundários estão presentes sob a forma protegida, e, em que Y, R^2 e R^3 têm os significados atrás referidos, para se formar o correspondente ácido carboxílico; em seguida, converte-se o ácido carboxílico obtido na amida de fórmula III correspondente.

Os compostos intermédios de fórmula VII e os seus derivados protegidos, por ex., naqueles em que X e Y representam halogénio, em especial cloro, são compostos conhecidos ou podem ser preparados segundo processos conhecidos na Quimica da Síntese de derivados da N-(β -D-ribofurano-sil)-purina, por ex., da maneira referida em Chem. Pharm. Bull 23, 758 (1975).

A deslocação do grupo separável X, presente num composto de fórmula VII, através de uma amina de fórmula VIII, realiza-se essencialmente tal como se refere em relação ao processo a), de preferência, utilizando cerca de 1 equivalente molar da amina, a fim de impedir na medida do possível a separação do grupo Y, menos reactivo.

A oxidação dos derivados substituídos da adenosina resultantes, por ex., 2-halo-substituídos,

em que os grupos hidroxí secundários estão presentes sob a forma protegida, realiza-se, por ex., com permanganto de potássio, tal como se revela na patente norte-americana nº 4.167.565.

Em seguida, o ácido carboxílico resultante é primeiro transformado num dos seus derivados reactivos, por ex., no cloreto do ácido, que é condensado com uma amina de fórmula VI, em condições bem conhecidas, por ex., tal como se descreve na patente norte-americana nº 4.167.565.

Os compostos de partida de fórmula IV, VI e VIII são conhecidos ou podem ser preparados através de métodos conhecidos e mencionados no presente invento.

A preparação dos compostos do invento, de acordo com o processo b), que implica a transformação de um ácido de fórmula V num composto de fórmula I, pode realizar-se mediante processos atrás referidos.

Mediante processos químicos conhecidos e exemplificados na presente invenção, os compostos do invento ou os compostos intermediários que dão origem a estes compostos, podem ser transformados em outros compostos do presente invento ou nos correspondentes compostos intermédios.

A transformação de compostos de fórmula I, contendo grupos hidroxí livres, nos seus derivados esterificados, pode realizar-se mediante condensação com um ácido carboxílico correspondente, com vantagem sob a forma de um dos seus derivados funcionais, reactivos, e de acordo com os processos de acilação bem conhecidos (esterificação).

A transformação dos compostos de fórmula I em ésteres farmacêuticamente aceitáveis, em que o grupo 2'-hidroxí (e, caso esteja presente, o grupo 3'-hidroxí) está esterificado, pode realizar-se mediante a condensação

com um correspondente ácido carboxílico ou um dos seus derivados reactivos, e segundo processos de esterificação conhecidos na química dos nucleósidos.

Assim, por ex., procede-se à condensação de um anidrido de ácidocarboxílico apropriado, tal como o anidrido acético, com um composto de fórmula I, na presença de uma base apropriada, por ex., piridina, trietilamina, 4-(dimetilamino)-piridina, num dissolvente inerte, tal como acetoneitrilo.

Um composto de fórmula I, contendo um grupo amino primário (por ex., em que NHR^1 ou $\text{NHR}^2 = \text{NH}_2$), poderá ser convertido num composto de fórmula I, em que NRR^1 ou NHR^2 representa um grupo amino secundário, por ex., em que R^1 ou R^2 representa, por ex., arilo-alquilo inferior, mediante tratamento com um derivado reactivo do álcool correspondente a R^1 ou R^2 , por ex., com um haleto de arilo-alquilo inferior, tal como iodeto de arilo-alquilo inferior, segundo métodos bem-conhecidos para a alquilação de aminas. De modo semelhante secundária, em que R representa hidrogénio, pode ser transformada numa amida terciária, em que R representa alquilo inferior.

As referidas reacções realizam-se de acordo com processos habituais, na presença ou ausência de diluentes, de preferência, diluentes inertes em relação aos reagentes, e que dissolvam os reagentes, na ausência ou presença de catalizadores, agentes de condensação ou outros agentes atrás referidos, e/ou em atmosferas inertes, a uma temperatura baixa, à temperatura ambiente ou a temperaturas elevadas, de preferência próximas do ponto de ebulição dos dissolventes empregados, e à pressão atmosférica ou super-atmosférica.

Além disso, o presente refere-se a qualquer variante dos processos descritos atrás, segundo a

qual um produto intermédio obtenível numa qualquer das suas etapas é utilizado como composto de partida e se efectuam as restantes etapas, ou segundo a qual se formam os compostos de partida nas condições reaccionais, ou segundo a qual se utilizam os componentes reaccionais sob a forma dos seus sais ou antípodas, ópticamente activos. Sempre que seja desejável, os processos atrás citados realizam-se só após a protecção apropriada de quaisquer grupos funcionais reactivos, eventualmente intervenientes nas reacções.

Com vantagem, deverão usar-se aqueles compostos de partida nas referidas reacções que dêem origem à formação dos compostos preferidos, atrás referidos.

O presente invento diz também respeito a novos compostos de partida e a processos para a sua obtenção.

Consoante a escolha dos compostos de partida e dos métodos de síntese, os novos compostos poderão estar presentes sob a forma de isómeros, por ex., diastereómeros, isómeros ópticos (antípodas), racematos, ou sob a forma das suas misturas.

Caso se obtenham misturas diastereómeras dos compostos atrás mencionados ou dos seus produtos intermédios, estes poderão ser preparados nos respectivos isómeros racémicos ou ópticamente activos, por meio de processos habituais, por ex., mediante destilação fraccionada, cristalização ou cromatografia.

Quaisquer produtos racémicos de fórmula I ou produtos intermédios básicos podem ser resolvidos nos antípodas ópticos, por ex., por separação dos seus sais diastereómeros, por ex., mediante cristalização fraccionada dos sais de d- ou l- (tartrato, diabenzoíltartrato, mandelato ou canforossulfonato).

Com vantagem, isola-se o mais activo dos antípodas dos compostos do presente invento.

Por último, os compostos do invento podem obter-se, quer na forma livre, quer na forma de um dos seus sais, assim, por ex., qualquer base livre resultante pode ser transformada num correspondente sal de adição de ácido, de preferência com o auxílio de um ácido farmacêuticamente aceitável ou de um composto permutador de aniões, ou os sais resultantes podem ser transformados nas correspondentes bases livre, por ex., com o auxílio de uma base forte, tal como um hidróxido de um metal ou um hidróxido de amónio, ou qualquer sal básico, por ex., um carbonato ou hidróxido de um metal alcalino, ou um composto permutador de catiões. Estes sais ou outros sais, por ex., os picratos, podem também ser aproveitados para a purificação das bases obtidas; neste caso, as bases são primeiro convertidas nos sais. Em virtude da estreita relação existente entre os compostos livres e os compostos sob a forma dos seus sais, a menção de qualquer composto neste contexto implica também a existência do correspondente sal, desde que isto seja possível ou compatível com as condições existentes.

Os compostos do invento, inclusivé os seus sais, podem também obter-se sob a forma dos seus hidratos ou podem incluir outros solventes empregados para a cristalização.

O presente invento refere-se também à utilização dos compostos do invento na preparação de composições farmacêuticas, em especial composições farmacêuticas dotadas de uma acção selectiva estimulante, sobre os receptores da adenosina-2, que se pode aproveitar por ex., no tratamento de estados psicóticos, tal como esquizofrenia, bem como no caso de doenças cardiovasculares, tais como hipertensão, trombose e aterosclerose.

As composições farmacêuticas de acordo com o presente invento são destinadas à administração por via entérica, tal como por via bucal ou rectal, por via cutânea e parentérica, a mamíferos, incluindo seres humanos, no âmbito do tratamento de doenças que respondam a uma estimulação dos receptores da adenosina-2, atrás indicadas, tal como hipertensão. As referidas composições farmacêuticas compreendem uma quantidade, suficiente para a estimulação dos receptores da adenosina-2, de um composto do invento, quer isoladamente, quer em conjunto com um ou mais veículos, farmacêuticamente aceitáveis.

Os compostos do invento, farmacologicamente activos, podem ser incorporados em composições farmacêuticas, contendo uma quantidade suficiente deste composto activo, em conjunto ou em mistura com excipientes ou veículos apropriados para uma administração por via entérica ou parentérica.

Preferem-se comprimidos a cápsulas de gelatina que contêm o composto activo juntamente com a) diluentes, por ex., lactose, dextrose, sucrose, manitol, sorbitol, celulose e/ou glicina; b) emolientes, por ex., sílica, talco, ácido esteárico, os seus sais de magnésio ou cálcio e/ou polietileno glicol; para comprimidos também c) ligantes, por ex., silicato de magnésio e alumínio, pasta amilácea (goma de amido), gelatina, traganto, metil-celulose, carboximetil-celulose sódica e/ou polivinilpirrolidona e, caso se desejar, d) desintegrantes, por ex., amidos, ágar-ágar, ácido algínico ou o seu sal de sódio, ou misturas efervescentes; e/ou e) materiais absorventes, corantes, aromatizantes, e edulcorantes.

De preferência, as composições injectáveis são suspensões ou soluções isotónicas, aquosas, e supositórios são, com vantagem, preparados a partir de suspensões ou emulsões oleosas. As referidas composições poderão

ser esterilizadas e/ou conter produtos adjuvantes, tais como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes ou emulsivos, produtos que facilitam a dissolução, sais para regular a pressão osmótica e/ou também tampões. Além disso, as composições podem também conter outras substâncias, terapêuticamente valiosas. Estas composições podem ser preparadas de acordo com métodos usuais de misturação, granulação ou drageificação, e podem conter cerca de 0,1 a 75%, de preferência, cerca de 1 a 50%, de composto activo.

Formulações apropriadas para a aplicação transdermal incluem uma quantidade efectiva de um composto do invento, juntamente com excipientes. Veículos adequados incluem dissolventes, farmacologicamente aceitáveis, susceptíveis de serem absorvidos, e que servem para facilitar a passagem através da pele do hospedeiro (paciente). Num caso típico, os dispositivos transdermais consistem numa ligadura constituída por um elemento de suporte, um 'depósito' contendo o composto activo, eventualmente com veículos, e, facultativamente, uma membrana (barreira) dosificadora a fim de libertar o composto para a pele do paciente com uma velocidade e concentração controladas e previamente determinada, durante um período de tempo prolongado, bem como elementos para fixar o dispositivo à pele do paciente.

O presente invento refere-se também à utilização de compostos de fórmula I dotados de propriedades estimuladoras sobre os receptores da adenosina-2, bem como se refere a composições farmacêuticas contendo os referidos compostos, destinados ao tratamento (em mamíferos) de afecções que respondam a uma estimulação selectiva dos receptores da adenosina, em especial estados psicóticos (por ex., esquizofrenia) e doenças do sistema cardiovascular (por ex., hipertensão e trombose).

Um dos aspectos do invento está relacionado, com vantagem, com um método de tratamento de doen-

ças cardiovasculares em mamíferos, por ex., doenças que respondam a uma estimulação dos receptores da adenosina-2, por ex., hipertensão, no qual se emprega uma quantidade efectiva de um dos compostos do presente invento, de preferência, sob a forma de uma das referidas composições farmacêuticas.

A posologia do composto activo administrado depende da espécie do animal de sangue quente (mamífero), do peso corporal, da idade e estado de saúde individual, e bem assim da modalidade de administração.

Uma forma de dosagem unitária para um mamífero com um peso corporal de cerca de 50 a 70 kg, poderá conter cerca de 5 e 100 mg do composto activo.

Os seguintes exemplos práticos servem para melhor explicitar o presente invento, mas não pretendem limitar o âmbito inventivo deste. As temperaturas vêm referidas em graus centígrados. Na falta de menção em contrario, todas as operações de evaporação são executadas sob pressão reduzida, de preferência a uma pressão entre cerca de 2 e 13 kPa. A estrutura química dos produtos finais, compostos intermediários e compostos de partida determina-se através de métodos analíticos, por ex., análise em escala micro e por meio de espectroscopia (por ex., espectroscopia de massas, espectroscopia no infravermelho, e espectroscopia de ressonância magnética nuclear).

A numeração das posições do sistema cíclico da adenina ou da purina obedece às regras geralmente aceites (por ex., índice Merck, 10ª edição).

EXEMPLO 1

Uma mistura de 1,15 g de 2-(2-fenetilamino)-2',3'-0-isopropilideno-adenosina-5'-(N-etil)-carboxamida e 25 ml de ácido clorídrico 1N é aquecida até 65°C, durante 1 hora. Neutraliza-se a mistura reaccional e extrai-se o produto com acetato de etilo. Após a secagem sobre sulfato de magnésio, remove-se o dissolvente, num vácuo, e tritura-se o resíduo com éter, obtendo-se 2-(2-fenetilamino)-adenosina-5'-(N-etil)-carboxamida. Ponto de fusão (P.F.) = 115-118°C.

O composto de partida é preparado da seguinte forma: Uma mistura de 1,04 g de 2-cloro-2',3'-0-isopropilideno-adenosina-5'-(N-etil)-carboxamida (patente norte-americana nº 4.167.565) e 8 g de 2-fenetilamina é aquecida até 130°C, durante 2 horas. Depois do arrefecimento, o excesso de 2-fenetil-amina é removido, num vácuo, e o resíduo é cromatografado sobre sílica-gel, com 5% de metanol, em diclorometano (eluente), obtendo-se 2-(2-fenetilamino)-2',3'-0-isopropilideno-adenosina-5'-(N-etil)-carboxamida.

EXEMPLO 2

Preparam-se de maneira semelhante os seguintes compostos:

- a) 2-(2-fenetilamino)-adenosina-5'-(N-ciclopropil)-carboxamida, P.F. = 115-118°C;
- b) 2-(p-metoxi-2-fenetilamino)-adenosina-5'-(N-etil)-carboxamida, P.F. = 110-115°C;

- c) 2-(p-cloro-2-fenetilamino)-adenosina-5'-(N-etil)-carboxamida, P.F. = 110-115°C;
- d) 2-(2-fenetilamino)-adenosina-5'-(N-metil)-carboxamida, P.F. = 188-190°C;
- e) 2-(2-fenetilamino)-adenosina-5'-(N-2-hidroxi-etil)-carboxamida, P.F. = 157-160°C;
- f) 2-(p-fluoro-2-fenetilamino)-adenosina-5'-(N-etil)-carboxamida, P.F. = 108-112°C;
- g) 2-/[p-(2-carboxietil)-2-fenetilamino]-adenosina-5'-(N-etil)carboxamida, P.F. = 197-202°C; sob a forma do seu sal de cloridrato: P.F. = 200-203°C; sob a forma do sal de trometamina: P.F. = 100°C; sob a forma do sal de sódio, P.F. = 160-165°C.

O composto de partida aminado pode ser preparado da seguinte forma: Uma mistura de 5 g de p-bromofenilacetoneitrilo, 4,6 ml de acrilato de t-butilo, 57 mg de diacetato de paládio, 310 mg de tri-o-tolilfosfina e 12 ml de trietilamina é mantida ao refluxo, durante 5 horas. A mistura reaccional é diluída com acetato de etilo e lavada com ácido clorídrico a 10% e uma solução saturada de bicarbonato de sódio. Depois da secagem sobre sulfato de magnésio, remove-se o dissolvente, num vácuo, e obtém-se p-(cianometil)-fenilacrilato de t-butilo.

Este composto é dissolvido em etanol e hidrogenado, passando sobre 1,1 g de paládio-em-carvão (a 10%) como catalisador, durante um período de 3 dias, a uma pressão de 300 kPa de hidrogênio. Após a filtração, remove-se o solvente, num vácuo, e procede-se à cromatografia sobre sílica-gel, utilizando éter/hexano (1:1) como eluente,

obtendo-se p-(2-t-butoxicarboniletil)-fenil-acetonitrilo; 2,8 g deste composto são dissolvidos em 90 ml de tetrahydrofurano e 50 ml de metanol, juntando-se à mistura resultante 6,2 g de cloreto de cobalto, em 90 ml de água, e, em seguida, 2,1 g de borohidreto de sódio, em pequenas porções.

Após filtração e remoção do dissolvente, o resíduo é cromatografado sobre sílica-gel, utilizando-se como eluente metanol saturado com amônia a 7,5 %, em diclorometano, obtendo-se p-(2-t-butoxicarboniletil)-2-fenetilamina sob a forma de um óleo.

O composto de partida é preparado pela redução de p-(cianometil)-fenilacrilato de t-butilo (obtido segundo o processo do exemplo 2 g) à p-(t-butoxicarboniletenil)-2-fenetilamina, como borohidreto de sódio e cloreto de cobalto, tal como se descreve na rúbrica g).

i) cloridrato de 2-[p-(carboximetoxi)-2-fenetilamino]-adenosina-5'-(N-etil)-carboxamida, P.F. = 137-141°C;

O composto de partida aminado é preparado da seguinte forma: Uma mistura de 3 g de p-hidroxifenilacetonitrilo, 3,6 ml de bromo-acetato de t-butilo, 6,5 g de carbonato de potássio, em 45 ml de dimetilformamida, é agitado, à temperatura ambiente, durante 16 horas. Depois da diluição em água, o produto é extraído com éter. A fase de etilo é lavada com hidróxido de sódio 1N, é seca sobre sulfato de magnésio e o solvente é separado, num vácuo, pelo que se obtém p-(t-butoxicarbonilmetoxi)-fenilacetonitrilo, que se reduz à p-(t-butoxicarbonilmetoxi)-2-fenetilamina com borohidreto de sódio e cloreto de cobalto, tal como se refere em relação ao composto de partida na rúbrica g).

j) 2-(S-2-fenilpropilamino)-adenosina-5'-(N-etil)-carboxamida, P.F. = 117-121°C, preparada a partir da (S)-2-fenilpro-

pilamina levógiara, [J. Med. Chem. 17, 717 (1974)];

k) 2-(N-metil-2-fenetilamino)-adenosina-5'-(N-etil)-carboxamida. cloridrato, P. F. = 115-119°C, preparada a partir de N-metil-fenetilamina.

1) Cloridrato de 2-(p-carboximetil-2-fenetilamino)-adenosina-5'-(N-etil)-carboxamida, P. F. = 140-145°C.

O composto de partida aminado para o composto 1) é preparado do seguinte modo:
Uma mistura de 20 g de ácido p-bromofenilacético, 30 ml de éter, 1 ml de ácido sulfúrico e 35 ml de isobutileno é agitada, num balão tapado, durante 24 horas. A mistura reaccional é diluída em éter e lavada com uma solução de hidróxido de sódio. Após a secagem sobre sulfato de magnésio, remove-se o éter, num vácuo, obtendo-se o éster t-butílico sob a forma de um óleo. Uma mistura de 9,6 g deste composto é mantida ao refluxo com uma mistura de 6,1 g de N-vinil-ftalimida, 160 mg de acetato de paládio, 800 mg de tri-o-tolil-fosfina, 100 ml de acetonitrilo e 8 ml de diisopropiletilamina, durante 24 horas. A mistura reaccional é diluída com água, recolhe-se o precipitado formado e recristaliza-se a partir de metanol/diclorometano. O sólido resultante é hidrogenado, a uma pressão de 400 kPa, passando sobre 2 g de paládio-em-carvão (a 10%) como catalisador, em 100 ml de etanol e 100 ml de tetrahydrofurano, durante 16 horas, à temperatura ambiente. Depois de remover o solvente, num vácuo, o resíduo é aquecido ao refluxo com 10 ml de hidrato de hidrazina e 20 ml de etanol, durante 2 horas. A mistura reaccional é diluída com éter e lavada com uma solução de hidróxido de potássio a 5%.

Seca-se o éter sobre sulfato de magnésio e remove-se o dissolvente, num vácuo. O resíduo é cromatografado sobre uma coluna de sílica-gel, utilizando-se metanol saturado com amônia (a 5%), diclorometano, como sistema eluente, obtendo-se p-(t-butoxicarbonilmetil)-2-fenetilamina

sob a forma de um óleo.

m) 2-[p-(dimetilaminocarbonilmetil)-2-fenetilamino]-adenosina-5'-(N-etil)-carboxamida.

O composto de partida aminado é preparado da seguinte forma:

Uma mistura de 6 g de ácido p-bromofenilacético, em 100 ml de diclorometano e 5 ml de cloreto de oxalilo é agitada, à temperatura ambiente, durante 16 horas. Após a remoção do solvente, num vazio, o residuo é dissolvido em diclorometano e tratado com dimetilamina, em excesso, à temperatura ambiente. Passada 1 hora, a mistura reaccional é lavada com água, a fase orgânica é seca sobre sulfato de magnésio e o dissolvente é removido, num vácuo, obtendo-se p-bromo-N,N-dimetil-fenil-acetamida sob a forma de um óleo, que se transforma na p-(dimetilaminocarbonilmetil)-2-fenetilamina, tal como se refere em relação ao composto de partida na rúbrica l).

n) Cloridrato de 2-(2-ciclohexiletilamino)-adenosina-5'-(N-etil)-carboxamida, P.F. = 154-157°C.

o) 2-(2-ciclopentiletilamino)-adenosina-5'-(N-etil)-carboxamida.

p) 2-(N-metil-2-ciclohexiletilamino)-adenosina-5'-(N-etil)-carboxamida.

q) 2-(p-carboxi-2-fenetilamino)-adenosina-5'-(N-etil)-carboxamida. O composto de partida aminado é preparado, lançando mão do processo referido em l), a partir do ácido p-bromo-benzóico.

EXEMPLO 3

Os seguintes compostos de fórmula Ia, em que R³ representa hidróxi, podem ser preparados essencialmente da maneira descrita nos exemplo anteriores.

<u>Composto</u>	<u>NRR¹</u>	<u>R⁴</u>
a)	3,4-diidro-5-metoxi-2H-[1]-benzotio piran-3-ilamino	CH ₂ CH ₃
b)	2-indanilamino	CH ₂ CH ₃
c)	1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamino	CH ₂ CH ₃
d)	3,4-diidro-2H-[1]-benzopiran-3-ila- mino	CH ₂ CH ₃
e)	NH-CH ₂ CH ₂ -p-C ₆ H ₄ -OCH ₂ CON(C ₂ H ₅) ₂	CH ₂ CH ₃
f)	2,2-difeniletilamino	CH ₂ CH ₃
g)	2-(2-piridil)-etilamino	CH ₂ CH ₃
h)	2-(2-tienil)-etilamino	CH ₂ CH ₃
i)	(9-9H-fluorenil)-metilamino	CH ₂ CH ₃
j)	N-metil-2-(2-piridil)-etilamino	CH ₂ CH ₃
k)	N-metil-2-(2-tienil)-etilamino	CH ₂ CH ₃
l)	2-(2-piridil)-propilamino	CH ₂ CH ₃

O composto de partida para o com -
posto a) pode ser preparado da seguinte forma:

Juntam-se 36,0 g de ácido α -(bro-
nometil)-acrilico, em 25 ml de sulfóxido de dimetilo, a uma
mistura arrefecida de 30,6 g de m-metoxibenzenotiol, 54,5 g
de hidróxido de potássio, a 45%, em 100 ml de sulfóxido de

dimetilo, a uma velocidade tal que a temperatura de reacção seja mantida entre 50 e 55°C. Decorrida 1 hora, a mistura reaccional é diluída com água e lavada com éter. A seguir à acidificação, o produto é extraído com éter, a fase orgânica é seca sobre sulfato de magnésio e o dissolvente é removido, num vácuo, obtendo-se ácido -(3-metoxibenzenotiometil)-acrilico. Este composto é dissolvido em 570 ml de o-diclorobenzeno e 7,2 g de trietilamina, e é aquecido até 200°C, durante 5 horas. Após o arrefecimento, os produtos são extraídos com uma solução de bicarbonato de sódio, a fase aquosa é acidificada e os produtos são extraídos com éter. Após a secagem sobre sulfato de magnésio, remove-se o solvente, num vácuo, obtendo-se uma mistura de ácido 3,4-diidro-5-metoxi-2H-/1/-benzotiopiran-3-carboxílico e de ácido 3,4-diidro-7-metoxi-2H-/1/-benzotiopiran-3-carboxílico.

Esta mistura de ácidos é dissolvida em 500 ml de álcool t-butílico e tratada com 17 g de trietilamina e 36 ml de azida de difenilfosforilo. Depois de manter a mistura ao refluxo durante um período de 5 horas, remove-se o dissolvente, num vácuo, e dissolve-se o resíduo em éter e lava-se com hidróxido de sódio 1N e ácido clorídrico 1N. Depois da secagem sobre sulfato de magnésio, o solvente é removido, num vácuo, e o resíduo é cromatografado num coluna de sílica-gel (1 kg), utilizando-se éter/hexano (1 : 4) como sistema eluente, obtendo-se, sucessivamente, N-t-butoxicarbonil-3,4-diidro-5-metoxi-2H-/1/-benzotiopiran-3-amina e N-t-butoxicarbonil-3,4-diidro-7-metoxi-2H-/1/-benzotiopiran-3-amina.

Uma solução de 10 g de N-t-butoxicarbonil-3,4-diidro-5-metoxi-2H-/1/-benzotiopiran-3-amina, em 30 ml de ácido trifluoroacético, é mantida à temperatura ambiente, durante 1 hora. O dissolvente é removido, num vácuo, o resíduo é tratado com hidróxido de sódio 1N e o produto obtido é extraído com éter. Depois da secagem sobre

sulfato de magnésio, o dissolvente é removido, num vácuo, obtendo-se 3,4-diidro-5-metoxi-2H-[1]-benzotiopiran-3-amina sob a forma de um óleo.

EXEMPLO 4

Uma mistura de 2,70 g de 2-[p-(2-t-butoxicarboniletil)-2-fenetilamino]-2',3'-0-isopropilideno-adenosina-5'-(N-etil)-carboxamida e 45 ml de ácido clorídrico 1 N é aquecida até 65°C, durante 1 hora. A mistura reaccional é arrefecida, o precipitado resultante é recolhido, lavado primeiro com água gelada e depois com uma mistura de acetato de etilo e éter, obtendo-se o cloridrato de 2-[p-(2-carboxietil)-2-fenetilamino]-adenosina-5'-(N-etil)-carboxamida, com P.F. de 200-203°C (do exemplo 2g)).

O composto de partida é preparado da seguinte forma:

Uma mistura de 2,31 g de p-(ciano metil)fenilacrilato de t-butilo (exemplo 2 g)), 6,28 g de uma solução concentrada de hidróxido de amónio aquoso e 0,46 g de ródio-em-alumina (a 5%) em 50 ml de etanol abs., é submetida à hidrogenação, a uma pressão de 300 kPa, e à temperatura ambiente, durante 22 horas. Junta-se uma segunda porção de 0,46 g de ródio-em-alumina e continua-se a hidrogenação por mais 6 horas. A mistura reaccional é filtrada, o catalisador é lavado com etanol, e o filtrado é evaporado, até à secagem. O resíduo é dissolvido em 50 ml de acetato de etilo, faz-se borbulhar cloreto de hidrogénio gasoso através da solução, durante 10 minutos, e evapora-se a solu-

ção, até à secagem. O produto é triturado com éter e é recolhido, obtendo-se o cloridrato de p-(2-t-butoxicarboniletil)-2-fenetilamina, que, em seguida, é convertido na base livre.

Uma mistura de 4,0 g de 2-cloro-2',3'-0-isopropilideno-adenosina-5'-(N-etil)-carboxamida e 14,0 g de p-(2-t-butoxicarboniletil)-2-fenetilamina é aquecida até 130°C, durante 3 horas. A mistura reaccional é dissolvida em diclorometano, a solução resultante é lavada com uma solução de bicarbonato de sódio e é evaporada, até à secagem.

O resíduo é cristalizado a partir de éter, obtendo-se 2-[p-(2-t-butoxicarboniletil)-2-fenetilamino]-2',3'-0-isopropilideno-adenosina-5'-(N-etil)-carboxamida, P.F. = 180°C.

EXEMPLO 5

Uma solução de 12 mg de 2 β -{2-[p-(2-t-butoxicarboniletil)-2-fenetilamino]-9-adenil}-3- α -hidroxi-2,3-diidrofuran-5-N-etil-carboxamida, em 1,5 ml de etanol, à qual se adicionam-se 10 mg de ródio-em-carvão (a 5%), é hidrogenada, à temperatura ambiente e a uma pressão de 300 kPa, durante 30 horas. O catalisador é filtrado e a solução é evaporada, até à secagem, obtendo-se uma mistura de isómeros constituída por 2-[p-(2-carboxietil)-2-fenetilamino]-3'-desoxiadenosina-5'-(N-etil)-carboxamida;
RMN (CD₃OD): 8,0 (s, 1H), 5,93 (d, 1H).

O composto de partida é preparado da seguinte forma:

Hidreto de sódio (6 mg de uma dispersão, a 60%, em óleo mineral) é adicionado a uma solução de 20 mg de 2-[p-(2-t-butoxi-carboniletil)-2-fenetilamino]-2',3'-O-isopropilidenoadenosina-5'-(N-etil)-carboxamida, em 25 ml de isopropanol anidro. A mistura reaccional é aquecida, a 70°C, durante 6 horas. A mistura reaccional é depois arrefecida e a reacção é terminada pela adição de 0,5 ml de um tampão de fosfato (pH = 6), e a mistura é evaporada, até à secagem. O produto resultante é cromatografado sobre sílica-gel utilizando metanol a 10%, em diclorometano, como eluente, e obtendo-se 2-{2β-[p-(2-t-butoxicarboniletil)-2-fenetilamino]-9-adenil}-3-α-hidroxi-2,3-dihidrofuran-5-N-etilcarboxamida sob a forma de um óleo;

RMN (CD₃OD): 7,82 (s, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,1 (d, 1H), 5,52 (t, 1H).

EXEMPLO 6

Trata-se, em refluxo, 2-(p-(2-carboxietil)-2-fenetilamino)-adenosina-5'-(N-etil)-carboxamida com etanol absoluto, na presença de uma quantidade catalítica de ácido sulfúrico concentrado, obtendo-se 2-(p-(2-etoxicarboniletil)-2-fenetilamino)-adenosina-5'-(N-etil)-carboxamida.

EXEMPLO 7

a) Preparação de 10.000 comprimidos, cada um dos quais contém 10 mg do composto activo, por ex., da seguinte fórmula:

2-(2-fenetilamino)-adenosina-5'-(N-etil)- carboxamida	100,00 g
Lactose	2400,00 g
Amido de milho	125,00 g
Polietileno glicol 6000	150,00 g
Estearato de magnésio	40,00 g
Água purificada	g.s.

Preparação

Fazem-se passar todas as substâncias pulverulentas através de uma peneira cujas malhas têm uma largura de 0,6 mm. Em seguida, misturam-se a substância activa, lactose, o estearato de magnésio e metade do amido num dispositivo apropriado. A segunda metade do amido é suspensa em 65 ml de água e a suspensão formada é adicionada à solução ebuliente do polietileno glicol, em 260 ml de água. A pasta assim obtida é adicionada às substâncias pulverulentas, que, se necessário, são granuladas, com um volume adicional de água. Seca-se o granulado durante a noite, a 35°C, faz-se passar o granulado seco através de uma peneira com

malhas de 1,2 mm de diâmetro e transforma-se a massa tritura-da obtida em comprimidos munidos de uma ranhura de fracciona-mento.

b) Preparação de 1.000 cápsulas, cada uma das quais contém 10 mg do composto activo, por ex., da seguinte fórmula:

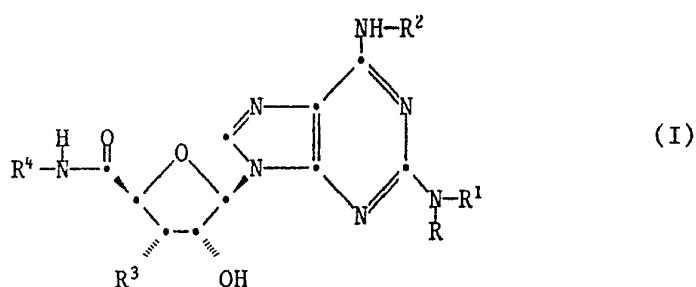
Cloridrato de 2-[<u>p</u> -(2-carboxietil)-2-fenetilamino]-adenosina-5'-(N-etil)-carboxamida	10,0 g
Lactose	207,0 g
Amido modificado	80,0 g
Estearato de magnésio	3,0 g

Preparação:

Fazem-se passar todas as substâncias pulverulentas através de um crivo com malhas de 0,6 mm de diâmetro. Em seguida, coloca-se a substância activa num dispositi-vo misturador adequado e combina-se a substância activa, primeiro com o estearato de magnésio, e, em seguida, com a lactose e o amido, até se formar uma massa homogênea. Median-te o auxílio de uma máquina para o enchimento de cápsulas in-troduzem-se 300 mg de referida mistura, em cada caso, em câp-sulas de gelatina rígidas. (Nº 2).

REIVINDICAÇÕES:

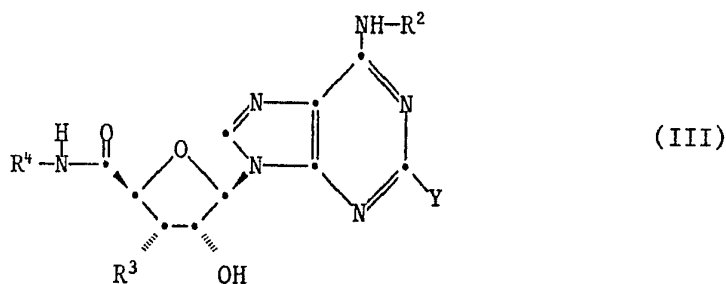
1ª. - Processo para a preparação de um composto de fórmula I



em que R representa hidrogénio ou alquilo inferior; R¹ denota cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, 2-norbornanilo, 2-norbornanil-alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, aril-cicloalquilo, 9-fluorenilo, diaril-alquilo inferior ou 9-fluorenil-alquilo inferior; ou R¹ representa um radical carbocíclico, bicíclico, benzo-condensado, pentagonal ou hexagonal, saturado, ou representa um radical heterocíclico benzo-condensado, pentagonal ou hexagonal, saturado, contendo um hetero-átomo escolhido do grupo formado por oxigénio e enxofre, que se encontra directamente ligado ao anel de benzeno condensado, em que qualquer dos referidos radicais bicíclicos está insubstituído ou substituído na porção benzo por alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, halogénio ou trifluorometilo, ou por um substituinte -W-Z, onde W significa uma ligação directa, alcileno inferior, alcenileno inferior, tio-alcileno inferior ou oxi-alcileno inferior e Z representa ciano, carboxi ou carboxi modificado sob a forma de uma amida ou de um éster, farmacêuticamente aceitável; R² representa hidrogénio, alquilo inferior ou aril-alquilo inferior; R³ representa hidrogénio

ou hidroxí; R^4 representa hidrogénio, alquilo inferior, aril-alquilo inferior, cicloalquilo ou hidroxí-alquilo inferior; de um derivado ester farmacêuticamente aceitável, do referido composto, em que os grupos hidroxí livres estão esterificados sob a forma de um éster, farmacêuticamente aceitável; ou de um dos seus sais, farmacêuticamente aceitável, caracterizado por

a) se condensar um composto de fórmula III

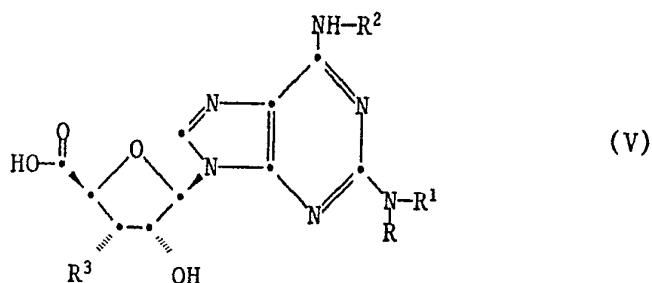


em que R^2 , R^3 e R^4 têm os significados atribuídos nesta reivindicação e Y representa um grupo facilmente separável, com um composto de fórmula IV



em que R e R^1 têm os significados referidos atrás; e, caso seja necessário, se proteger temporariamente qualquer (quaisquer) grupo(s) reactivo(s) que interfira(m), nos compostos de partida, e, em seguida, se remover os grupos protectores, de modo a obter-se um composto resultante de fórmula I; ou

b) se condensar um composto de fórmula V



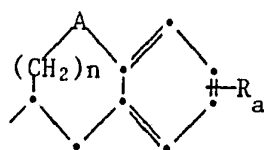
em que R^1 , R^2 e R^3 têm os significados atribuídos nesta reivindicação, ou um dos seus derivados funcionais, reactivos, com uma amina de fórmula VI



em que R^4 tem o significado atribuído nesta reivindicação; e, caso se desejar, se proteger temporariamente qualquer (quaisquer) grupo(s) reactivo(s) que interfiram, nos compostos de partida, e, em seguida, se remover os grupos protectores, de modo a obter-se um composto resultante de fórmula I; e, caso se desejar, em qualquer um destes processos, se converter um composto resultante, de fórmula I, num outro composto do invento e, caso se desejar, se converter num sal um composto livre resultante ou se transformar um sal resultante num composto livre ou um outro sal, e, caso seja necessário, se separar qualquer mistura de isómeros ou racematos obtida nos isómeros ou racematos individuais e, caso seja necessário, se resolver um racemato nos antípodas ópticos.

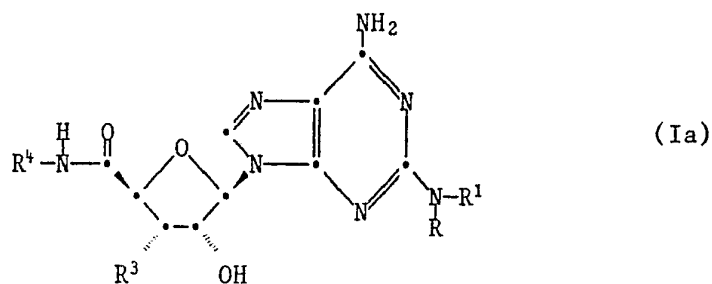
2ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto de

fórmula I, em que R representa hidrogénio ou alquilo inferior; R¹ representa cicloalquil-alquilo inferior; ou R¹ representa aril-alquilo inferior, em que arilo representa piridilo, tienilo, naftilo, fenilo, fenilo substituído por um ou dois substituintes escolhidos do grupo formado por halogénio, trifluorometilo, alcoxi inferior, hidroxí e alquilo inferior, ou fenilo substituído por um substituinte -W-Z, onde W representa uma ligação directa, alcileno inferior, alcenileno inferior, tio-alcileno inferior ou oxi-alcileno inferior, e Z representa ciano, carboxi, carboxi modificado sob a forma de um éster farmacologicamente aceitável, ou carboxi modificado sob a forma de uma amida, farmacologicamente aceitável; ou R¹ representa um substituinte de fórmula B



em que A representa metileno, oxigénio ou enxofre, n representa zero ou 1, e R_a representa hidrogénio, alquilo inferior, alcoxi inferior, halogénio ou -W-Z tal como foi definido atrás R² representa hidrogénio ou alquilo inferior; R³ representa hidrogénio ou hidroxí; R⁴ representa hidrogénio, alquilo inferior, cicloalquilo, hidroxí-alquilo inferior, ou aril-alquilo inferior, onde arilo representa piridilo, tienilo ou fenilo; ou um dos seus derivados éster, farmacologicamente aceitável, em que um ou mais grupos hidroxí livres estão esterificados sob a forma de um éster, farmacologicamente aceitável; ou um dos seus sais, farmacologicamente aceitável.

3ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto de fórmula Ia



em que R representa hidrogênio ou alquilo inferior; R¹ representa cicloalquil-alquilo inferior; ou R¹ representa aril-alquilo inferior, em que arilo representa tienilo, piridilo, fenilo ou fenilo mono-substituído por halogênio, trifluorometilo, alcoxi inferior, hidroxilo, alquilo inferior, ou por um substituinte -W-Z, em que W representa uma ligação directa, alcileno inferior, tio-alcileno inferior ou oxi-alcileno inferior e Z representa ciano, carboxi, alcoxi inferior-carbonilo, carbamoilo, N-mono- ou N,N-di-alquil inferior-carbamoilo; ou R¹ representa um substituinte de fórmula B'

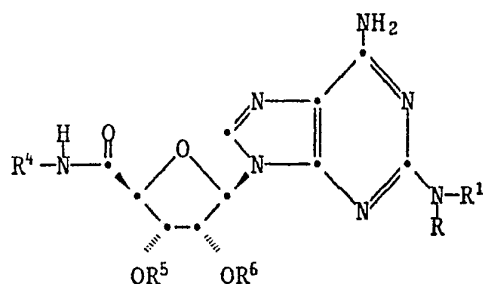


em que A' representa uma ligação directa, metileno, oxigénio ou enxofre, e R_a representa hidrogénio, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxí, halogénio ou -W-Z tal como foi definido atrás; R³ representa hidrogénio ou hidroxí; e R⁴ representa hidrogénio, alquilo inferior, cicloalquilo ou hidroxí-alquilo inferior; ou um dos seus derivados ester, farmacêuticamente aceitável, em que um ou mais grupos hidroxí livres estão esterificados sob a forma de um éster, farmacêuticamente aceitável; ou um dos seus sais, farmacêuticamente aceitável.

4ª. - Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por se preparar um composto de fórmula I ou Ia, em que R³ representa hidroxí, ou se preparar um dos seus derivados ester pró-droga, farmacêuticamente aceitável, em que um dos mais grupos hidroxí livres estão esterificados sob a forma de um éster, farmacêuticamente aceitável; ou um dos seus sais, farmacêuticamente aceitável.

5ª. - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por se preparar um composto de fórmula Ia, em que R³ representa hidroxí; R⁴ representa alquilo inferior, ciclopropilo ou hidroxí-alquilo inferior; e R, R^T, A' e R_a têm os significados atribuídos na referida reivindicação; ou um dos seus derivados ester pró-droga, farmacêuticamente aceitável, em que os grupos hidroxí livres estão esterificados sob a forma de um éster, farmacêuticamente aceitável; ou um dos seus sais, farmacêuticamente aceitável.

6ª. - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por se preparar um composto de fórmula II



(II)

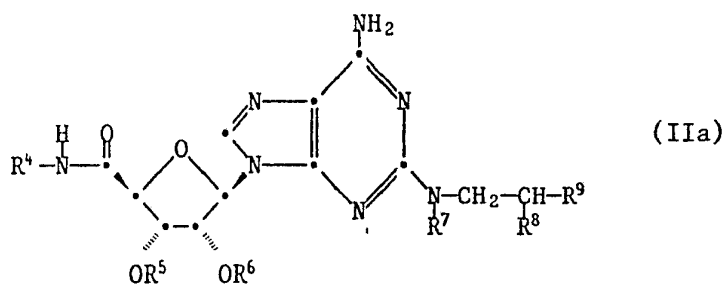
em que R representa hidrogênio ou C₁-C₄-alquilo; R¹ representa (C₅-ou C₆)-cicloalquil-C₁-C₄-alquilo, ou R¹ representa aril-C₁-C₄-alquilo, onde arilo representa 2- ou 3-tienilo, 2-, 3- ou 4-piridilo, fenilo, ou fenilo mono-substituído por halogênio, trifluorometilo, alcoxi inferior, alquilo inferior, ou por um substituinte -W-Z, em que W representa uma ligação directa, C₁-C₄-alcileno, tio-C₁-C₃-alcileno ou oxi-C₁-C₃-alcileno e Z representa ciano, carboxi, alcoxi inferior-carbamoilo, carbamoilo, N-mono- ou N,N-dialquil inferior-carbamoilo; R⁴ representa C₁-C₄-alquilo, ciclopropilo ou hidroxí-C₂-C₄-alquilo; R⁵ e R⁶ representam hidrogênio, alcanoilo inferior, alcoxi inferior-alcanoilo inferior, aroilo, carbamoilo, mono- ou di-alquil inferior-carbamoilo; ou um dos seus sais, farmacêuticamente aceitável.

7^a. - Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por se preparar um composto de fórmula II, em que R representa C₁-C₃-alquilo ou hidrogênio; R¹ representa -CH₂CH₂-(ciclo-hexil ou ciclopentil); ou R¹ representa -CH₂CH₂-aril, em que arilo representa 2- ou 3-

piridilo, fenilo, ou fenilo mono-substituído por um substituído -CH₂CH₂-Z ou -OCH₂-Z, onde Z representa ciano, carboxi, alcoxi inferior-carbonilo, carbamoilo, N-mono- ou N,N-di-alquil inferior-carbamoilo; R⁴ representa etilo ou hidroxietilo; R⁵ e R⁶ representam hidrogénio, alcanoilo inferior ou alcoxi inferior-C₂-C₄-alcanoilo; ou um dos seus sais, farmacologicamente aceitável.

8ª. - Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por se preparar um composto de fórmula II, em que R representa hidrogénio ou metilo; R¹ representa ciclo-hexietilo; ou R¹ representa 2-feniletilo, 2-(2-piridil)-etilo ou 2-feniletilo, substituído, na posição para, por -CH₂CH₂-Z, em que Z representa carboxi, alcoxi inferior-carbonilo, carbamoilo ou mono-alquilo inferior-carbamoilo; R⁴ representa etilo; R⁵ e R⁶ representam hidrogénio; ou um dos seus sais farmacologicamente aceitável.

9ª. - Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por se preparar um composto de fórmula IIa



em que R⁴ representa etilo; R⁵ e R⁶ representam hidrogénio ou alcanóilo inferior; R⁷ representa hidrogénio ou metilo; R⁸ representa hidrogénio ou metilo; R⁹ representa ciclo-hexilo, fenilo ou fenilo mono-substituído por halogénio, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior ou -CH₂CH₂-Z, em que Z representa carboxi ou alcoxi inferior-carbonilo; ou um dos seus sais, farmacologicamente aceitável.

10a. - Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por se preparar 2-(2-ciclo-hexiletamino)-adenosina-5'-(N-etil)-carboxamida ou um dos seus sais, farmacologicamente aceitável.

11a. - Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por se preparar 2-(2-fenetilamino)-adenosina-5'-(N-etil)-carboxamida ou um dos seus sais, farmacologicamente aceitável.

12a. - Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por se preparar 2-[p-2-carboxietil]-2-fenetilamino]-adenosina-5'-(N-etil)-carboxamida ou um dos seus sais, farmacologicamente aceitável.

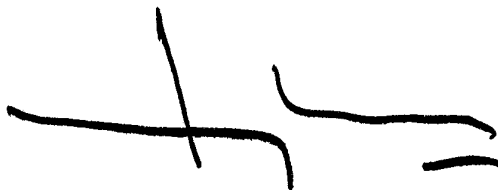
13a. - Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por se preparar 2-[p-carboximetoxi]-2-fenetilamino]-adenosina-5'-(N-etil)-carboxamida ou um dos seus sais, farmacologicamente aceitável.

14a. - Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por se preparar 2-(p-metoxi-2-fenetilamino)-adenosina-5'-(N-etil)-carboxamida ou um dos seus sais, farmacologicamente aceitável.

15ª. - Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por se preparar 2-(p-cloro-2-fenetilamino)-adenosina-5'-(N-etil)-carboxamida ou um dos seus sais, farmacêuticamente aceitável.

16ª. - Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por se preparar 2-(p-fluoro-2-fenetilamino)-adenosina-5'-(N-etil)-carboxamida ou um dos seus sais, farmacêuticamente aceitável.

Lisboa, 29 de Janeiro de 1988



J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial de Propriedade Industrial
RUA VICTOR GORDON, 10-A, 1.º
1200 LISBOA