

(11) Número de Publicação: **PT 1444233 E**

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(51) Classificação Internacional:

C07D 473/00 (2011.01) **C07D 473/06** (2011.01)
C07D 473/08 (2011.01) **A61K 31/52** (2011.01)
A61P 1/12 (2011.01) **A61P 11/06** (2011.01)
A61P 25/16 (2011.01) **A61P 25/28** (2011.01)
A61P 35/00 (2011.01)

(22) Data de pedido: **2002.11.08**

(30) Prioridade(s): **2001.11.09 US 348222 P**
2002.08.05 US 401408 P

(43) Data de publicação do pedido: **2004.08.11**

(45) Data e BPI da concessão: **2011.08.17**
187/2011

(73) Titular(es):

GILEAD PALO ALTO, INC.
333 LAKESIDE DRIVE FOSTER CITY, CA 94404
US

(72) Inventor(es):

PRABHA IBRAHIM	US
ELFATIH ELZEIN	US
VENKATA PALLE	IN
DENGMING XIAO	US
RAO KALLA	US

(74) Mandatário:

ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA
RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA PT

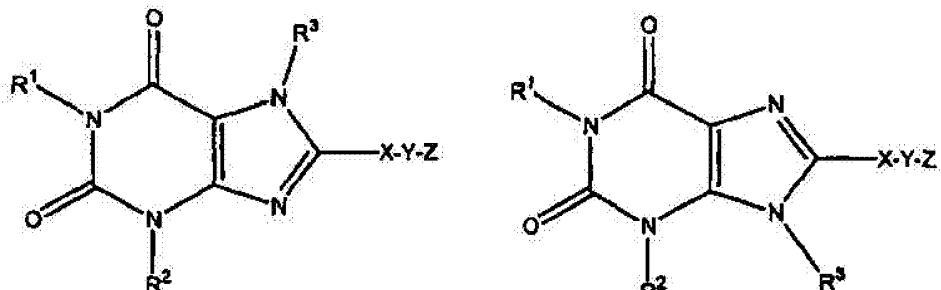
(54) Epígrafe: **ANTAGONISTAS DE RECEPTOR DE ADENOSINA A2B**

(57) Resumo:

REVELAM-SE NOVOS COMPOSTOS DE FÓRMULA I OU DE FÓRMULA II QUE SÃO ANTAGONISTAS DE RECEPTOR DE ADENOSINA A2B, ÚTEIS NO TRATAMENTO DE VÁRIOS ESTADOS DE DOENÇA, INCLUINDO A ASMA E A DIARREIA.

RESUMO

"Antagonistas de receptor de adenosina A_{2B}"



Fórmula I

Fórmula II

Revelam-se novos compostos de Fórmula I ou de Fórmula II que são antagonistas de receptor de adenosina A_{2B}, úteis no tratamento de vários estados de doença, incluindo a asma e a diarreia.

DESCRIÇÃO

"Antagonistas de receptor de adenosina A_{2B}"

Campo do Invento

O presente invento relaciona-se com antagonistas de receptor de adenosina A_{2B}, e com o seu uso na preparação de composições farmacêuticas para tratar mamíferos com vários estados de doença, tal como desordens gastrointestinais, desordens imunológicas, desordens neurológicas e doenças cardiovasculares devidas a ambos hiperproliferação celular e apoptose, e semelhantes. O invento também se relaciona com os métodos para a preparação de tais compostos, e com as composições farmacêuticas que os contêm.

Antecedentes

A adenosina é um nucleóside natural, que exerce os seus efeitos biológicos através da interacção com uma família de receptores de adenosina conhecidos como A₁, A_{2A}, A_{2B} e A₃, e todos eles modulam processos fisiológicos importantes. Por exemplo, os receptores de adenosina A_{2A} modulam a vasodilatação da artéria coronária, os receptores A_{2B} estão implicados na activação de mastócito, asma, vasodilatação, regulação do crescimento celular, função intestinal, e modulação da neurosecreção (Ver "Receptores de adenosina A_{2B} como alvos terapêuticos", *Drug Dev. Res.*, 45:198; Feoktistov et al., *Trends Pharmacol. Sci.*, 19:148-153), e os receptores de adenosina A₃ modulam os processos de proliferação celular.

A Patente EP 1084710 A1 descreve um agente terapêutico para a esterilidade masculina o qual compreende um antagonista de adenosina A₁ ou um sal dele como um ingrediente activo. A Patente US 5532368 revela derivados de xantina possuindo uma afinidade e uma selectividade elevadas pelo receptor de adenosina A₁, os processos para a sua preparação e o seu uso como composições farmacêuticas. Jacobson et al. (*Drug Dev. Res.*, 47:45-53 (1999)) descreve derivados de 1,3-dialquilxantina possuindo uma potência elevada como antagonistas de receptores de adenosina humana A_{2B}. A Patente WO 95/11681 diz respeito ao uso de compostos, identificados através do uso de receptores de adenosina humana recombinante A₁, A_{2A}, A_{2B} e A₃, e ensaios funcionais,

para se modular especificamente o papel fisiológico da activação de adenosina dos seus vários receptores. A Patente US 4879296 relaciona-se com 8-fenilxantinas substituídas na posição 3 ou 4 do grupo fenilo por um alcenileno, alcenilenoxi, alcinileno ou alcinilenoxi carregando um grupo acídico terminal, e com o seu uso em terapia humana e veterinária. A Patente WO 00/73307 revela compostos e composições farmacêuticas que são antagonistas selectivos de receptores de adenosina A_{2B}. Kuz'menko et al. (*Chem. Heterocycl. Comp.*, 36:963-970 (2000)) revelam as reacções de teofilinas.

Os receptores de adenosina A_{2B} são ubíquos, e regulam múltiplas actividades biológicas. Por exemplo, a adenosina liga-se a receptores A_{2B} nas células endoteliais, estimulando por esse meio a angiogénesse. A adenosina também regula o crescimento das populações de células de músculo liso nos vasos sanguíneos. A adenosina estimula os receptores A_{2B} nos mastócitos, modulando por conseguinte as reacções de hipersensibilidade de Tipo I. A adenosina também estimula a actividade gastrossecretória através da ligação com A_{2B} no intestino.

Enquanto muitos destes efeitos biológicos da adenosina são necessários para se manter a homeostase normal dos tecidos, é desejável sob certas alterações fisiológicas modular os seus efeitos. Por exemplo, a ligação de receptores A_{2B} estimula a angiogénesse através da promoção do crescimento de células endoteliais. Tal actividade é necessária em feridas a cicatrizar, mas a hiperproliferação de células endoteliais promove a retinopatia diabética. Também, um aumento indesejável de vasos sanguíneos ocorre na neoplasia. Por consequência, a inibição da ligação da adenosina a receptores A_{2B} no endotélio irá aliviar ou evitar a hipervascularização, evitando por conseguinte a retinopatia e inibindo a formação de tumores.

Encontram-se os receptores A_{2B} no cólon nos domínios basolaterais das células epiteliais do intestino, e quando exercem influência através de ligandos apropriados aumentam a secreção de cloreto, causando por conseguinte diarréia, a qual é uma complicaçao comum e potencialmente fatal de doenças infecciosas tal como a cólera ou o tifo. Podem se usar por esse motivo os antagonistas de A_{2B} para bloquear a

secreção de cloreto no intestino, e são por conseguinte úteis no tratamento de desordens inflamatórias do tracto gastrointestinal, incluindo a diarreia.

A insensibilidade à insulina exacerba a diabetes e a obesidade. Diminui-se a sensibilidade à insulina através da interacção da adenosina com os receptores A_{2B}. Por conseguinte, o bloqueamento dos receptores de adenosina A_{2B} de indivíduos com diabetes ou obesidade beneficiaria os doentes com estas desordens.

Um outro efeito biológico adverso da adenosina actuando num receptor A_{2B} é o de sobre-estimulação da interleucina 6 (IL-6) cerebral, uma citocina associada a demências e à doença de Alzheimer. A inibição da ligação da adenosina aos receptores A_{2B} deverá por conseguinte mitigar aquelas desordens neurológicas que se produzem pela IL-6.

As desordens de hipersensibilidade do Tipo I, tal como a asma, a febre dos fenos, e o eczema atópico são estimuladas através da ligação de mastócitos a receptores A_{2B}. Por esse motivo, o bloqueamento destes receptores de adenosina irá proporcionar um benefício terapêutico contra tais desordens.

Existem presentemente diversos compostos que se usam no tratamento da asma. Por exemplo, a teofilina é um agente antiastmático eficaz, mesmo que seja um antagonista fraco de receptor de adenosina. Todavia, são necessários níveis consideráveis no plasma para que seja eficaz. Por outro lado, a teofilina possui efeitos secundários substanciais, a maior parte deles são devidos à sua acção no sistema nervoso central, o que proporciona nenhum efeito benéfico na asma, e devido ao facto de bloquear não especificamente todos os subtipos de receptores de adenosina.

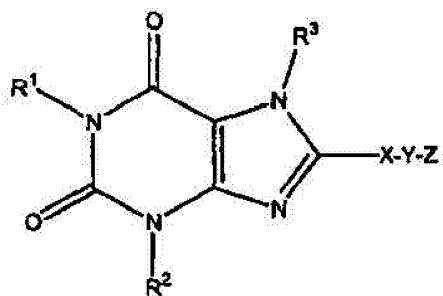
O tratamento adicional de adenosina, tal como a adenosina inalada (ou o monofosfato de adenosina), provoca broncoconstrição em asmáticos, mas não na população normal. Este processo é conhecido por envolver a activação de mastócitos, na qual se liberta mediadores de mastócitos, incluindo histamina, PGD2-β-hexossaminidase e triptase, e porque se pode bloquear através de bloqueadores específicos de histamina H₁ e cromoglicato de sódio. Por consequência, existe uma diferença intrínseca na maneira como a adenosina

interactua com os mastócitos dos asmáticos, e por conseguinte os antagonistas A_{2B} são particularmente úteis na modulação da função dos mastócitos ou na activação das células pulmonares humanas.

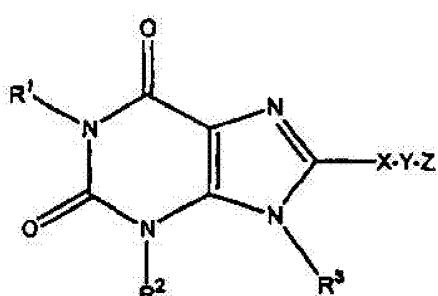
Por consequência, deseja-se proporcionar compostos que sejam potentes antagonistas A_{2B}, totalmente ou parcialmente selectivos para o receptor A_{2B}, úteis no tratamento de vários estados de doença relacionados com a modulação do receptor A_{2B}, por exemplo cancro, asma e diarreia.

Resumo do Invento

É um objectivo deste invento proporcionar antagonistas de receptor A_{2B}. Por consequência, num primeiro aspecto, o invento relaciona-se com um composto de Fórmula I e de Fórmula II, o qual é um antagonista de receptor de adenosina A_{2B}:



Fórmula I



Fórmula II

como uma base livre ou uns sais farmaceuticamente aceitáveis, onde

R¹ e R² são escolhidos independentemente a partir de hidrogénio, alquilo opcionalmente substituído, ou um grupo -D-E, no qual D é uma ligação covalente ou um alquíleno, e E é um alcoxi opcionalmente substituído, um cicloalquilo opcionalmente substituído, um arilo opcionalmente substituído, um heteroarilo opcionalmente substituído, um heterociclico opcionalmente substituído, um alcenilo opcionalmente substituído ou um alcinilo opcionalmente substituído, com a condição de que quando D é uma ligação covalente E não pode ser um alcoxi;

R³ é hidrogénio, um alquilo opcionalmente substituído ou um cicloalquilo opcionalmente substituído;

X é 1,4-pirazoleno;

Y é uma ligação covalente ou um alquileno no qual se pode substituir opcionalmente um átomo de carbono por -O-, -S-, ou -NH-, e é opcionalmente substituído por hidroxi, alcoxi, amina opcionalmente substituída, ou -COR, no qual R é hidroxi, alcoxi ou amina;

com a condição de que quando a substituição opcional é hidroxi ou amina, ela não pode ser adjacente a um heteroátomo; e

Z é hidrogénio, um arilo monocíclico opcionalmente substituído ou um heteroarilo monocíclico opcionalmente substituído; com a condição de que Z é hidrogénio só quando Y é uma ligação covalente.

Um segundo aspecto deste invento relaciona-se com o uso de um antagonista de receptor de adenosina A_{2B} de Fórmula I ou de Fórmula II como uma base livre ou um sal farmaceuticamente aceitável, onde se definem R¹, R², R³, X, e Y como acima e Z é hidrogénio, um arilo monocíclico opcionalmente substituído ou um heteroarilo monocíclico opcionalmente substituído, para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de um estado de doença num mamífero escolhida a partir de aterosclerose, angiogénesse, retinopatia diabética, cancro, asma, uma desordem inflamatória do tracto gastrointestinal e uma desordem neurológica.

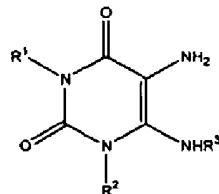
Um terceiro aspecto deste invento relaciona-se com uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um antagonista de receptor de adenosina A_{2B} de Fórmula I ou de Fórmula II como uma base livre, ou um sal farmaceuticamente aceitável, no qual se definem R¹, R², R³, X, Y e Z como no segundo aspecto.

Um quarto aspecto deste invento relaciona-se com um processo para a preparação de um composto de Fórmula I ou de Fórmula II no qual se definem R¹, R², R³, X, e Y como acima e Z é hidrogénio, um arilo monocíclico opcionalmente substituído ou um heteroarilo monocíclico opcionalmente

substituído, com a condição de que Z é hidrogénio só quando Y é uma ligação covalente;

compreendendo:

o contacto de um composto de Fórmula:



(21)

no qual se definem R¹, R² e R³ como acima;

com um composto de Fórmula Z-Y-X-CO₂H, no qual se definem X, Y e Z como acima.

Expõem-se as concretizações preferidas dos aspectos deste invento nas reivindicações 2 a 20, 22, 23 e 26 a 28.

Um grupo preferido de compostos de Fórmula I e de Fórmula II são aqueles nos quais R¹ e R² são independentemente hidrogénio, alquilo inferior opcionalmente substituído, ou um grupo -D-E, no qual D é uma ligação covalente ou um alquíleno, e E é um fenilo opcionalmente substituído, um cicloalquilo opcionalmente substituído, um alcenilo opcionalmente substituído ou um alcinilo opcionalmente substituído, particularmente aqueles em que R³ é hidrogénio.

Dentro deste grupo, uma classe preferida de compostos é aquela em que Y é um alquíleno, especialmente um alquíleno inferior, e Z é hidrogénio, um fenilo opcionalmente substituído, ou um oxadiazole opcionalmente substituído. Dentro desta classe, uma concretização preferida inclui os compostos nos quais R¹ é um alquilo inferior opcionalmente substituído por cicloalquilo, e R² é hidrogénio. Uma concretização mais preferida inclui aqueles compostos nos quais Y é -(CH₂)- ou -CH(CH₃)- e Z é um fenilo opcionalmente substituído. Uma outra concretização preferida inclui aqueles compostos nos quais Y é -(CH₂)- ou -CH(CH₃)- e Z é um oxadiazole opcionalmente substituído, particularmente 3,5-[1,2,4]-oxadiazole. Dentro desta classe, preferem-se também aqueles compostos nos quais R¹ e R² são independentemente alquilo inferior opcionalmente substituído por cicloalquilo,

especialmente n-propilo. Preferem-se mais aqueles compostos nos quais Y é uma ligação covalente, -(CH₂)- ou -CH(CH₃)- e Z é hidrogénio ou um fenilo opcionalmente substituído, particularmente quando Y é uma ligação covalente e Z é hidrogénio.

Presentemente, os compostos preferidos são:

1-propil-8-(1-{[3-(trifluorometil)fenil]-metil}pirazol-4-il)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1-propil-8-[1-benzilpirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1-butil-8-(1-{[3-fluorofenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1-propil-8-[1-(feniletil)pirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

8-(1-{[5-(4-clorofenil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)]metil}pirazol-4-il)-1-propil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

8-(1-{[5-(4-clorofenil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)]metil}pirazol-4-il)-1-butil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1,3-dipropil-8-pirazol-4-il-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1-metil-3-sec-butil-8-pirazol-4-il-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1-ciclopropilmetil-3-metil-8-{1-[(3-trifluorometilfenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1,3-dimetil-8-{1-[(3-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

3-metil-1-propil-8-{1-[(3-trifluorometilfenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

3-etil-1-propil-8-{1-[(3-trifluorometilfenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1,3-dipropil-8-(1-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1,3-dipropil-8-{1-[(3-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1-etil-3-metil-8-{1-[(3-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1,3-dipropil-8-{1-[(2-metoxifenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1,3-dipropil-8-(1-{{3-(trifluorometil)-fenil}etil}pirazol-4-il)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1,3-dipropil-8-{1-[(4-carboxifenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona; e

ácido 2-[4-(2,6-dioxo-1,3-dipropil(1,3,7-tri-hidropurina-8-il))pirazolil]-2-fenilacético.

Definições e Parâmetros Gerais

Como usado na presente especificação, as seguintes palavras e frases destinam-se geralmente a ter os significados expostos abaixo, excepto se o contexto em que eles se usam indicar de outra maneira.

O termo "alquilo" refere-se a um radical monovalente de uma cadeia de hidrocarboneto saturado ramificado ou não ramificado possuindo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20 átomos de carbono. Exemplifica-se este termo através dos grupos tais como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, n-hexilo, n-decilo, tetradecilo e semelhantes.

O termo "alquilo substituído" refere-se a:

1) um grupo alquilo como definido acima, possuindo 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes, de preferência de 1 a 3 substituintes, seleccionados a partir do grupo consistindo em alcenilo, alcinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalcenilo, acilo, acilamina, aciloxi, amina, aminocarbonilo, alcoxcarbonilamina, azida, ciano, halogéneo, hidroxi, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterocicliftio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminossulfonilo, aminocarbonilamina, heteroariloxi, heterociclico, heterociclo-oxi, hidroxiamina, alcoxiamina, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo e -SO₂-heteroarilo. A menos que de outra forma constrangido pela definição, todos os substituintes podem ser opcionalmente ainda mais substituídos por 1, 2 ou 3 substituintes escolhidos a partir de alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxi, alcoxi, halogéneo, CF₃, amina, amina substituída,

ciano, e $-S(O)_nR$, onde R é alquilo, arilo ou heteroarilo e n é 0, 1 ou 2; ou

2) um grupo alquilo como definido acima que seja interrompido por 1-10 átomos escolhidos independentemente a partir de oxigénio, enxofre e NR_a^- , onde se escolhe R_a a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, alcenilo, cicloalcenilo, alcinilo, arilo, heteroarilo e heterociclico. Todos os substituintes podem ser opcionalmente ainda mais substituídos por alquilo, alcoxi, halogéneo, CF_3 , amina, amina substituída, ciano, ou $-S(O)_nR$, no qual R é alquilo, arilo ou heteroarilo e n é 0, 1 ou 2; ou

3) um grupo alquilo como definido acima que possua ambos os 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes como definido acima e que também seja interrompido por 1-10 átomos como definido acima.

O termo "alquilo inferior" refere-se a um radical monovalente de uma cadeia de hidrocarboneto saturado ramificado ou não ramificado possuindo 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 átomos de carbono. Exemplifica-se este termo através dos grupos tais como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, n-hexilo, e semelhantes.

O termo "alquilo inferior substituído" refere-se a um alquilo inferior como definido acima possuindo de 1 a 5 substituintes, de preferência 1, 2 ou 3 substituintes, como definido para o alquilo substituído, ou um grupo alquilo inferior como definido acima que seja interrompido por 1, 2, 3, 4, ou 5 átomos como definido para o alquilo substituído, ou um grupo alquilo inferior como definido acima que possua ambos os 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes como definido acima e que também seja interrompido por 1, 2, 3, 4 ou 5 átomos como definido acima.

O termo "alquileno" refere-se a um radical divalente de uma cadeia de hidrocarboneto saturado ramificado ou não ramificado possuindo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20 átomos de carbono, de preferência de 1 a 10 átomos de carbono, em maior preferência 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 átomos de carbono. Exemplifica-se este termo através dos grupos tais como metileno ($-CH_2-$), etileno ($-CH_2CH_2-$), os isómeros de

propileno (por exemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ e $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$), e semelhantes.

O termo "alquíleno inferior" refere-se a um radical divalente de uma cadeia de hidrocarboneto saturado ramificado ou não ramificado, de preferência possuindo 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 átomos de carbono.

O termo "alquíleno substituído" refere-se a:

- 1) um grupo alquíleno como acima definido, possuindo 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes, seleccionados a partir do grupo consistindo em alquilo, alcenilo, alcinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalcenilo, acilo, acilamina, aciloxi, amina, aminocarbonilo, alcoxcarbonilamina, azida, ciano, halogéneo, hidroxi, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminossulfonilo, aminocarbonilamina, heteroariloxi, heterociclico, heterociclo-oxi, hidroxiamina, alcoxiamina, nitro, $-\text{SO}-$ alquilo, $-\text{SO}-$ arilo, $-\text{SO}-$ heteroarilo, $-\text{SO}_2-$ alquilo, $-\text{SO}_2-$ arilo e $-\text{SO}_2-$ heteroarilo. A menos que de outra forma constrangido pela definição, todos os substituintes podem opcionalmente ser ainda mais substituídos por 1, 2 ou 3 substituintes escolhidos a partir de alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxi, alcoxi, halogéneo, CF_3 , amina, amina substituída, ciano, e $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$, onde R é alquilo, arilo ou heteroarilo e n é 0, 1 ou 2; ou
- 2) um grupo alquíleno como definido acima que seja interrompido por 1-20 átomos escolhidos independentemente a partir de oxigénio, enxofre e NR_a- , onde se escolhe R_a a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, arilo, heteroarilo e heterociclico opcionalmente substituídos, ou grupos seleccionados a partir de carbonilo, carboxiéster, carboxiamida e sulfônico; ou
- 3) um grupo alquíleno como definido acima que possua ambos os 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes como definido acima e que também seja interrompido por 1-20 átomos como definido acima. Os exemplos de alquílenos substituídos são clorometileno ($-\text{CH}(\text{Cl})-$), aminoetileno ($-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2-$), metilaminoetileno ($-\text{CH}(\text{NHMe})\text{CH}_2-$), os isómeros de 2-carboxipropileno ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2-$), etoxietilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), etilmethylaminoetilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1-etoxi-

2-(2-etoxi-etoxi)etano (-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-OCH₂CH₂-OCH₂CH₂-), e semelhantes.

O termo "aralquilo" refere-se a um grupo arilo ligado covalentemente a um grupo alquíleno, onde arilo e alquíleno se definem aqui. O termo "aralquilo opcionalmente substituído" refere-se a um grupo arilo opcionalmente substituído ligado covalentemente a um grupo alquíleno opcionalmente substituído. Exemplificam-se tais grupos aralquilo através de benzilo, feniletilo, 3-(4-metoxifenil)propilo, e semelhantes.

O termo "alcoxi" refere-se a um grupo R-O-, onde R é um alquilo opcionalmente substituído ou um cicloalquilo opcionalmente substituído, ou R é um grupo -Y-Z, no qual Y é um alquíleno opcionalmente substituído e Z é um alcenilo opcionalmente substituído, um alcinilo opcionalmente substituído; ou um cicloalcenilo opcionalmente substituído, onde alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo e cicloalcenilo são como aqui definidos. Os grupos alcoxi preferidos são grupos alquil-O- opcionalmente substituídos e incluem, como exemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi, 1,2-dimetilbutoxi, trifluorometoxi, e semelhantes.

O termo "alquistio" refere-se a um grupo R-S-, onde R é um grupo como definido para o alcoxi.

O termo "alcenilo" refere-se a um radical monovalente de um grupo hidrocarboneto insaturado ramificado ou não ramificado de preferência possuindo de 2 a 20 átomos de carbono, em maior preferência de 2 a 10 átomos de carbono e ainda em maior preferência de 2 a 6 átomos de carbono e possuindo de 1 a 6, de preferência 1, dupla ligação (vinil). Os grupos alcenilo preferidos incluem etenilo ou vinilo (-CH=CH₂), 1-propileno ou alilo (-CH₂CH=CH₂), isopropileno (-C(CH₃)=CH₂), biciclo[2.2.1]hepteno, e semelhantes. No caso do alcenilo estar ligado a um azoto, a ligação dupla não pode estar em posição alfa em relação ao azoto.

O termo "alcenilo inferior" refere-se a um alcenilo como definido acima possuindo de 2 a 6 átomos de carbono.

O termo "alcenilo substituído" refere-se a um grupo alcenilo como definido acima possuindo 1, 2, 3, 4, ou 5 substituintes, e de preferência 1, 2, ou 3 substituintes,

seleccionados a partir do grupo consistindo em alquilo, alcenilo, alcinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalcenilo, acilo, acilamina, aciloxi, amina, aminocarbonilo, alcoxcarbonilamina, azida, ciano, halogéneo, hidroxi, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminossulfonilo, aminocarbonilamina, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclo-oxi, hidroxiamina, alcoxiamina, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo e -SO₂-heteroarilo. A menos que de outra forma constrangido pela definição, todos os substituintes podem opcionalmente ser ainda substituídos por 1, 2 ou 3 substituintes escolhidos a partir de alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxi, alcoxi, halogéneo, CF₃, amina, amina substituída, ciano, e -S(O)_nR, onde R é alquilo, arilo ou heteroarilo e n é 0, 1 ou 2.

O termo "alcinilo" refere-se a um radical monovalente de um grupo hidrocarboneto insaturado, de preferência possuindo de 2 a 20 átomos de carbono, em maior preferência de 2 a 10 átomos de carbono e ainda em maior preferência de 2 a 6 átomos de carbono e possuindo pelo menos 1 e de preferência de 1 a 6 locais de insaturação de acetileno (ligação tripla). Os grupos alcinilo preferidos incluem etinilo (-C≡CH), propargilo (ou prop-1-in-3-il, -CH₂C≡CH), e semelhantes. No caso do alcinilo estar ligado a um azoto, a ligação tripla não pode estar em posição alfa em relação ao azoto.

O termo "alcinilo substituído" refere-se a um grupo alcinilo como definido acima possuindo 1, 2, 3, 4, ou 5 substituintes, e de preferência 1, 2, ou 3 substituintes, seleccionados a partir do grupo consistindo em alquilo, alcenilo, alcinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalcenilo, acilo, acilamina, aciloxi, amina, aminocarbonilo, alcoxcarbonilamina, azida, ciano, halogéneo, hidroxi, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminossulfonilo, aminocarbonilamina, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclo-oxi, hidroxiamina, alcoxiamina, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo e -SO₂-heteroarilo. A menos que de outra forma constrangido pela definição, todos os

substituintes podem opcionalmente ser ainda substituídos por 1, 2 ou 3 substituintes escolhidos a partir de alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxi, alcoxi, halogéneo, CF_3 , amina, amina substituída, ciano, e $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$, onde R é alquilo, arilo ou heteroarilo e n é 0, 1 ou 2.

O termo "aminocarbonilo" refere-se ao grupo $-\text{C}(\text{O})\text{NRR}$ onde cada R é independentemente hidrogénio, alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclico ou quando ambos os grupos R estão ligados para formar um grupo heterociclico (por exemplo, morfolino). A menos que de outra forma constrangido pela definição, todos os substituintes podem opcionalmente ser ainda substituídos por 1 a 3 substituintes escolhidos a partir de alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxi, alcoxi, halogéneo, CF_3 , amina, amina substituída, ciano, e $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$, onde R é alquilo, arilo ou heteroarilo e n é 0, 1 ou 2.

O termo "acilamina" refere-se ao grupo $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}$ onde cada R é independentemente hidrogénio, alquilo, arilo, heteroarilo, ou heterociclico. A menos que de outra forma constrangido pela definição, todos os substituintes podem opcionalmente ser ainda substituídos por 1 a 3 substituintes escolhidos a partir de alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxi, alcoxi, halogéneo, CF_3 , amina, amina substituída, ciano, e $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$, onde R é alquilo, arilo ou heteroarilo e n é 0, 1 ou 2.

O termo "aciloxi" refere-se aos grupos $-\text{O}(\text{O})\text{C}$ -alquilo, $-\text{O}(\text{O})\text{C}$ -cicloalquilo, $-\text{O}(\text{O})\text{C}$ -arilo, $-\text{O}(\text{O})\text{C}$ -heteroarilo, e $-\text{O}(\text{O})\text{C}$ -heterociclico. A menos que de outra forma constrangido pela definição, todos os substituintes podem opcionalmente ser ainda substituídos por alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxi, alcoxi, halogéneo, CF_3 , amina, amina substituída, ciano, e $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$, onde R é alquilo, arilo ou heteroarilo e n é 0, 1 ou 2.

O termo "arilo" refere-se a um grupo carbocíclico aromático de 6 a 20 átomos de carbono possuindo um anel simples (por exemplo fenilo) ou anéis múltiplos (por exemplo bifenilo), ou anéis condensados múltiplos (fundidos) (por exemplo, naftilo ou antrílo). Os arilos preferidos incluem fenilo, naftilo e semelhantes.

O termo "arileno" refere-se a uma radical divalente de um grupos arilo como definido acima. Exemplifica-se este termo através dos grupos tais como 1,4-fenileno, 1,3-fenileno, 1,2-fenileno, 1,4'-bifenileno, e semelhantes.

A menos que de outra forma constrangido pela definição para os substituintes de arilo ou de arileno, tais grupos arilo ou arileno podem ser opcionalmente substituídos com de 1 a 5 substituintes, de preferência de 1 a 3 substituintes, seleccionados a partir do grupo consistindo em alquilo, alcenilo, alcinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalcenilo, acilo, acilamina, aciloxi, amina, aminocarbonilo, alcoxicarbonilamina, azida, ciano, halogéneo, hidroxi, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminossulfonilo, aminocarbonilamina, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclo-oxi, hidroxiamina, alcoxiamina, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo e -SO₂-heteroarilo. A menos que de outra forma constrangido pela definição, todos os substituintes podem opcionalmente ser ainda substituídos por de 1 a 3 substituintes escolhidos a partir de alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxi, alcoxi, halogéneo, CF₃, amina, amina substituída, ciano, e -S(O)_nR, onde R é alquilo, arilo ou heteroarilo e n é 0, 1 ou 2.

O termo "ariloxi" refere-se aos grupos aril-O- onde se define o grupo arilo como acima, e inclui os grupos arilo opcionalmente substituídos como também definido acima. O termo "ariltio" refere-se ao grupo R-S-, onde se define R como para o arilo.

O termo "amina" refere-se ao grupo -NH₂.

O termo "amina substituída" refere-se ao grupo -NRR onde cada R é independentemente seleccionado a partir do grupo consistindo em hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, carboxialquilo (por exemplo, benzoxicarbonilo), arilo, heteroarilo e heterociclilo desde que ambos os grupos R não sejam hidrogénio, ou um grupo -Y-Z, no qual Y é um alquíleno opcionalmente substituído e Z é um alcenilo, cicloalcenilo ou alcinilo. A menos que de outra forma constrangido pela definição, todos os substituintes podem opcionalmente ser ainda substituídos por de 1 a 3 substituintes escolhidos a partir de alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo,

hidroxi, alcoxi, halogéneo, CF_3 , amina, amina substituída, ciano, e $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$, onde R é alquilo, arilo ou heteroarilo e n é 0, 1 ou 2.

O termo "carboxialquilo" refere-se aos grupos $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -cicloalquilo, onde alquilo e cicloalquilo, como aqui definidos, podem ainda ser opcionalmente substituídos por alquilo, alcenilo, alcinilo, alcoxi, halogéneo, CF_3 , amina, amina substituída, ciano, ou $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$, onde R é alquilo, arilo ou heteroarilo e n é 0, 1 ou 2.

O termo "cicloalquilo" refere-se aos grupos carbocíclicos de 3 a 20 átomos de carbono possuindo um único anel cílico ou múltiplos anéis condensados. Tais grupos cicloalquilo incluem, como exemplo, estruturas simples em anel tais como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-octilo, e semelhantes, ou estruturas múltiplas em anel tais como adamantanilo, biciclo[2.2.1]heptano, 1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-ilo, (2,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-ilo), ou grupos carbocíclicos aos quais se encontra fundido um grupo arilo, por exemplo indano, e semelhantes.

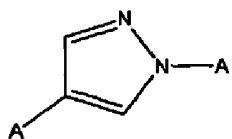
O termo "cicloalquilo substituído" refere-se aos grupos cicloalquilo possuindo 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes, e de preferência 1, 2 ou 3 substituintes, seleccionados a partir do grupo consistindo em alquilo, alcenilo, alcinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalcenilo, acilo, acilamina, aciloxi, amina, aminocarbonilo, alcoxcarbonilamina, azida, ciano, halogéneo, hidroxi, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminossulfonilo, aminocarbonilamina, heteroariloxi, heterociclico, heterociclo-oxi, hidroxiamina, alcoxiamina, nitro, $-\text{SO}$ -alquilo, $-\text{SO}$ -arilo, $-\text{SO}$ -heteroarilo, $-\text{SO}_2$ -alquilo, $-\text{SO}_2$ -arilo e $-\text{SO}_2$ -heteroarilo. A menos que de outra forma constrangido pela definição, todos os substituintes podem opcionalmente ser ainda substituídos por 1, 2 ou 3 substituintes escolhidos a partir de alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxi, alcoxi, halogéneo, CF_3 , amina, amina substituída, ciano, e $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$, onde R é alquilo, arilo ou heteroarilo e n é 0, 1 ou 2.

O termo "halogéneo" ou "halo" refere-se a grupos fluoro, bromo, cloro e iodo.

O termo "acilo" denota o grupo $-C(O)R$, no qual R é hidrogénio, alquilo opcionalmente substituído, cicloalquilo opcionalmente substituído, heterociclico opcionalmente substituído, arilo opcionalmente substituído, e heteroarilo opcionalmente substituído.

O termo "heteroarilo" refere-se a um grupo cíclico aromático (isto é, totalmente insaturado) possuindo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, ou 15 átomos de carbono e 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos seleccionados a partir de oxigénio, azoto e enxofre incluídos em pelo menos um dos anéis. Tais grupos heteroarilo podem possuir um anel simples (por exemplo piridilo ou furilo) ou múltiplos anéis condensados (por exemplo indolizinilo, benzotiazolilo ou benzotienilo). Os exemplos de heteroarilos incluem, mas não se limitam a, [1,2,4]oxadiazole, [1,3,4]oxadiazole, [1,2,4]tiadiazole, [1,3,4]tiadiazole, pirrole, imidazole, pirazole, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindole, indole, indazole, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazole, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazole, fenazina, isoxazole, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, e semelhantes assim como os compostos heteroarilos contendo N-alcoxi-azoto.

O termo "heteroarileno" refere-se a um radical divalente de um grupo heteroarilo como definido acima. Exemplifica-se este termo através dos grupos tais como 2,5-imidazoleno, 3,5-[1,2,4]oxadiazoleno, 2,4-oxazoleno, 1,4-pirazoleno, e semelhantes. Por exemplo, o 1,4-pirazoleno é:



onde A representa o ponto de ligação.

A menos que de outra forma constrangido pela definição para o substituinte heteroarilo ou heteroarileno, tais grupos heteroarilo ou heteroarileno podem ser opcionalmente substituídos com de 1 a 5 substituintes, de preferência de 1 a 3 substituintes, seleccionados a partir do grupo consistindo em alquilo, alcenilo, alcinilo, alcoxi,

cicloalquilo, cicloalcenilo, acilo, acilamina, aciloxi, amina, aminocarbonilo, alcoxcarbonilamina, azida, ciano, halogéneo, hidroxi, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminossulfonilo, aminocarbonilamina, heteroariloxi, heterociclico, heterociclo-oxi, hidroxiamina, alcoxiamina, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo e -SO₂-heteroarilo. A menos que de outra forma constrangido pela definição, todos os substituintes podem opcionalmente ainda ser substituídos por 1 a 3 substituintes escolhidos a partir de alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxi, alcoxi, halogéneo, CF₃, amina, amina substituída, ciano, e -S(O)_nR, onde R é alquilo, arilo ou heteroarilo e n é 0, 1 ou 2.

O termo "heteroaralquilo" refere-se a um grupo heteroarilo ligado covalentemente a um grupo alquíleno, onde heteroarilo e alquíleno se definem como aqui. O termo "heteroaralquilo opcionalmente substituído" refere-se a um grupo heteroarilo opcionalmente substituído ligado covalentemente a um grupo alquíleno opcionalmente substituído. Exemplificam-se tais grupos heteroaralquilo através de 3-piridilmetilo, quinolin-8-il-etilo, 4-metoxitiazol-2-il-propilo, e semelhantes.

O termo "heteroariloxi" refere-se a um grupo heteroaril-O-.

O termo "heterociclico" refere-se a um radical monovalente de um grupo saturado ou parcialmente insaturado possuindo um anel simples ou múltiplos anéis condensados, possuindo de 1 a 40 átomos de carbono e de 1 a 10 heteroátomos, de preferência 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos, seleccionados a partir de azoto, enxofre, fósforo e/ou oxigénio incluídos no anel. Os grupos heterocíclicos podem possuir um anel simples ou múltiplos anéis condensados, e incluem tetra- -hidrofuranilo, morfolino, piperidinilo, piperazina, di- -hidropiridina, e semelhantes.

A menos que de outra forma constrangido pela definição para o substituinte heterocíclico, tais grupos heterocíclicos podem ser opcionalmente substituídos com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes, de preferência 1, 2 ou 3

substituintes, seleccionados a partir do grupo consistindo em alquilo, alcenilo, alcinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalcenilo, acilo, acilamina, aciloxi, amina, aminocarbonilo, alcoxcarbonilamina, azida, ciano, halogéneo, hidroxi, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterocicliclito, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminossulfonilo, aminocarbonilamina, heteroariloxi, heterociclico, heterociclo-oxi, hidroxiamina, alcoxiamina, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo e -SO₂-heteroarilo. A menos que de outra forma constrangido pela definição, todos os substituintes podem opcionalmente ainda ser substituídos por 1 a 3 substituintes escolhidos a partir de alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxi, alcoxi, halogéneo, CF₃, amina, amina substituída, ciano, e -S(O)_nR, onde R é alquilo, arilo ou heteroarilo e n é 0, 1 ou 2.

O termo "tiol" refere-se ao grupo -SH.

O termo "alquiltio substituído" refere-se ao grupo -S-alquilo substituído.

O termo "heteroariltiol" refere-se ao grupo -S-heteroarilo onde o grupo heteroarilo se define como acima incluindo os grupos heteroarilo opcionalmente substituídos como também definidos acima.

O termo "sulfóxido" refere-se ao grupo -S(O)R, no qual R é alquilo, arilo ou heteroarilo. O termo "sulfóxido substituído" refere-se ao grupo -S(O)R, no qual R é um alquilo substituído, um arilo substituído ou um heteroarilo substituído, como aqui definido.

O termo "sulfona" refere-se ao grupo -S(O)₂R, no qual é alquilo, arilo ou heteroarilo. O termo "sulfona substituída" refere-se ao grupo -S(O)₂R, no qual R é um alquilo substituído, um arilo substituído ou um heteroarilo substituído, como aqui definido.

O termo "ceto" refere-se ao grupo -C(O)-. O termo "tiocarbonilo" refere-se ao grupo -C(S)-. O termo "carboxi" refere-se ao grupo -C(O)-OH.

"Opcional" ou "opcionalmente" significa que o caso ou a circunstância subsequentemente descrita pode ocorrer ou pode

não ocorrer, e que a descrição inclui os exemplos onde o dito caso ou circunstância ocorre e os exemplos em que ele não ocorre.

O termo "composto de Fórmula I e de Fórmula II" destina-se a englobar os compostos do invento como aqui revelados, e os sais farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos. Adicionalmente, os compostos do invento podem possuir um ou mais centros assimétricos, e podem se produzir como uma mistura racémica ou como enantiómeros ou diastereoisómeros individuais. O número de estereoisómeros presentes para qualquer composto de Fórmula I depende do número de centros assimétricos presentes (há 2^n estereoisómeros possíveis, onde n é o número de centros assimétricos). Podem se obter os estereoisómeros individuais através da resolução de uma mistura racémica ou não racémica de um intermediário num dado estágio adequado da síntese, ou através da resolução do composto de Fórmula I através de meios convencionais. Englobam-se os estereoisómeros individuais (incluindo os enantiómeros e os diastereoisómeros individuais) assim como as misturas racémica e não racémica de estereoisómeros dentro do objectivo do presente invento, todos eles destinam-se a ser representados através de estruturas desta especificação a menos que de outra maneira especificamente indicado.

"Isómeros" são compostos diferentes que possuem a mesma fórmula molecular.

"Estereoisómeros" são isómeros que diferem só na maneira como os átomos se arranjam no espaço.

"Enantiómeros" são um par de estereoisómeros que são a imagem do espelho não sobreponível um do outro. Uma mistura 1:1 de um par de enantiómeros é uma mistura "racémica". Usa-se o termo "(±)" para se designar uma mistura racémica adequada.

"Diastereoisómeros" são estereoisómeros que possuem pelo menos dois átomos assimétricos, mas que não são as imagens no espelho um do outro.

Especifica-se a estereoquímica absoluta de acordo com o sistema de Cahn-Ingold-Prelog R-S. Quando o composto é um enantiómero puro, pode se especificar a estereoquímica de cada carbono quiral através ou de R ou de S. Designam-se os

compostos resolvidos cujas configurações absolutas são desconhecidas como (+) ou (-) dependendo da direcção (dextrorotatória, dextrógira ou levorotatória, levógira) a qual eles rodam o plano da luz polarizada ao comprimento de onda da risca D do sódio.

O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" refere-se à quantidade de um composto de Fórmula I que é suficiente para realizar tratamento, como abaixo definido, quando administrado a um mamífero com necessidade de tal tratamento. A quantidade terapeuticamente eficaz irá variar dependendo do sujeito e da condição da doença a tratar, do peso e da idade do sujeito, da gravidade da condição da doença, da maneira de administração e semelhantes, as quais podem ser prontamente determinadas por alguém com uma perícia normal na especialidade.

O termo "tratamento" ou "tratar" significa qualquer tratamento de uma doença num mamífero, incluindo:

(i) evitar a doença, isto é, provocar que os sintomas clínicos da doença não se desenvolvam;

(ii) inibir a doença, isto é, bloquear o desenvolvimento dos sintomas clínicos; e/ou

(iii) aliviar a doença, isto é, provocar a regressão dos sintomas clínicos.

Em muitos casos, os compostos deste invento são capazes de formar sais de ácido e/ou sais de base por meio da presença de grupos amina e/ou carboxilo ou grupos semelhantes. O termo "sal farmaceuticamente aceitável" refere-se a sais que retêm a eficácia biológica e as propriedades dos compostos de Fórmula I, e que não são biologicamente ou de outra maneira indesejáveis. Podem se preparar os sais de adição básica farmaceuticamente aceitáveis a partir de bases inorgânicas e orgânicas. Os sais derivados a partir de bases inorgânicas, incluem só como exemplo, sais de sódio, potássio, lítio, amónio, cálcio e magnésio. Os sais derivados a partir de bases orgânicas, incluem mas não se limitam a, sais de aminas primárias, secundárias e terciárias, tais como alquilaminas, dialquilaminas, trialquilaminas, alquilaminas substituídas, di(alquilo substituído)aminas, tri(alquilo substituído)aminas, alcenilaminas, dialcenilaminas,

trialcenilaminas, alcenilaminas substituídas, di(alcenilo substituído)aminas, tri(alcenilo substituído)aminas, cicloalquilaminas, di(cicloalquilo)aminas, tri(cicloalquilo)aminas, cicloalquilaminas substituídas, cicloalquilaminas dissubstituídas, cicloalcenilaminas trissubstituídas, cicloalcenilaminas, di(cicloalcenilo)aminas, tri(cicloalcenilo)aminas, cicloalcenilaminas substituídas, cicloalcenilaminas dissubstituídas, cicloalcenilaminas trissubstituídas, arilaminas, diarilaminas, triarilaminas, heteroarilaminas, di-heteroarilaminas, tri-heteroarilaminas, aminas heterocíclicas, aminas di-heterocíclicas, aminas tri-heterocíclicas, mistura de di- e tri-aminas onde pelo menos dois dos substituintes na amina são diferentes e seleccionam-se a partir do grupo consistindo em alquilo, alquilo substituído, alcenilo, alcenilo substituído, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, cicloalcenilo, cicloalcenilo substituído, arilo, heteroarilo, heterocíclico, e semelhantes. Também se incluem as aminas onde os dois ou os três substituintes, em conjunto com o azoto da amina, formam um grupo heterocíclico ou um grupo heteroarilo.

Os exemplos específicos das aminas apropriadas incluem, só como exemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, tri(isopropil)amina, tri(n-propil)amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, trometamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaina, hidrabamina, colina, betaina, etilenodiamina, glucosamina, N-alquilglucaminas, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, morfolina, N-etylpiridina, e semelhantes.

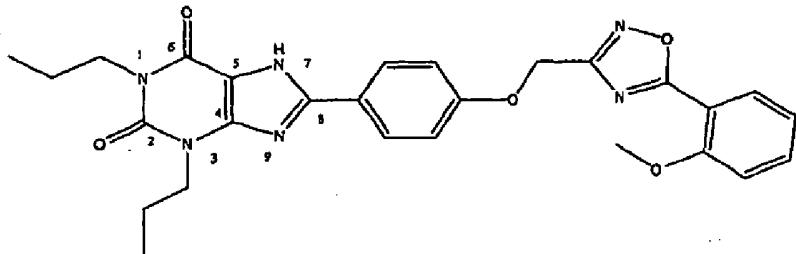
Podem se preparar os sais de adição ácida farmaceuticamente aceitáveis a partir de ácidos inorgânicos e orgânicos. Os sais derivados a partir de ácidos inorgânicos incluem ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, e semelhantes. Os sais derivados a partir de ácidos orgânicos incluem ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malônico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzólico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido

etanossulfónico, ácido p-toluenossulfónico, ácido salicílico, e semelhantes.

Como aqui usado, um "transportador farmaceuticamente aceitável" inclui qualquer um e todos os solventes, meios de dispersão, revestimentos, agentes antibacterianos e antifúngicos, agentes isotónicos e de atraso de absorção e semelhantes. O uso de tais meios e agentes para as substâncias farmaceuticamente activas é bem conhecido na arte. Excepto na medida em que qualquer meio convencional ou agente possa ser incompatível com o ingrediente activo, contempla-se o seu uso nas composições terapêuticas. Podem também se incorporar ingredientes activos suplementares nas composições.

Nomenclatura

Ilustra-se a atribuição do nome e da numeração dos compostos do invento com um composto de Fórmula I no qual R¹ é n-propilo, R² é n-propilo, R³ é hidrogénio, X é fenileno, Y é -O-(CH₂), e Z é 5-(2-metoxifenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilo,



o qual se chama:

8-{4-[5-(2-metoxifenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il-metoxi]-fenil}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona,
(exemplo de referência).

Parâmetros Reaccionais Sintéticos

Os termos "solvente", "solvente orgânico inerte" ou "solvente inerte" significam um solvente inerte nas condições da reacção sendo descrito em conjunto com elas (incluindo, por exemplo, benzeno, tolueno, acetonitrilo, tetra-hidrofurano ("THF"), dimetilformamida ("DMF"), clorofórmio, cloreto de metíleno (ou diclorometano), éter dietílico, metanol, piridina e semelhantes). A menos que

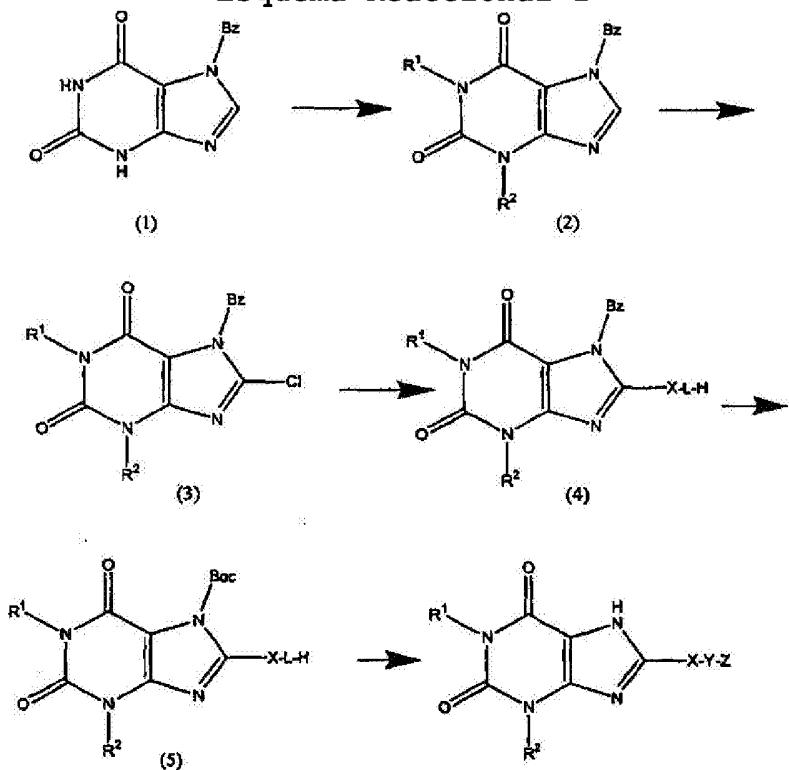
especificado de modo contrário, os solventes usados nas reacções do presente invento são solventes orgânicos inertes.

O termo "q.s." significa a adição de uma quantidade suficiente para alcançar uma dada função, por exemplo, para levar uma solução a um volume desejado (isto é, 100%).

Síntese dos Compostos de Fórmula I

Podem se preparar os compostos de Fórmula I onde R¹ e R² são o mesmo, R³ é hidrogénio e Y inclui um átomo de oxigénio, enxofre ou azoto, como se mostra no Esquema Reaccional I.

Esquema Reaccional I



Fórmula I onde R³ é hidrogénio

onde Bz é benzilo, Boc é t-butiloxicarbonilo, e L é -O-, -S- ou -NH-.

De notar que quando R³ é hidrogénio, a Fórmula I e a Fórmula II são o mesmo composto como uma consequência de tautomerismo.

Passo 1 - Preparação de Fórmula (2)

O composto de Fórmula (1), o qual está protegido na posição N-7, está comercialmente disponível, ou pode se preparar através de meios bem conhecidos na arte (ver, por exemplo, *Synthetic Communications*, 20(16), 2459-2467 (1990)). Faz-se reagir o composto de Fórmula (1) com pelo menos dois equivalentes de um composto de Fórmula R¹LG, onde LG é um grupo de saída, de preferência cloro, bromo ou iodo, na presença de uma base forte, por exemplo, hidreto de sódio. Leva-se a cabo a reacção num solvente polar, por exemplo DMF, inicialmente a uma temperatura perto da temperatura ambiente, seguido pela reacção a uma temperatura de cerca de 30-100°C, por exemplo a cerca de 70°C, durante cerca de 6-24 horas. Quando a reacção estiver substancialmente completa, isola-se o produto de Fórmula (2) através de meios convencionais, por exemplo através da remoção do solvente sob pressão reduzida, seguido de cromatografia do resíduo em sílica gel.

Será notado que esta reacção só proporciona compostos de Fórmula (2) nos quais R¹ e R² são o mesmo. Mostra-se abaixo no Esquema Reaccional III um procedimento para se preparar compostos de Fórmula (2) nos quais R¹ e R² são diferentes.

É necessária uma síntese diferente para a preparação de compostos de Fórmula (2) nos quais R¹ e/ou R² são grupos arilo ou heteroarilo, e mostra-se no Esquema Reaccional III.

Passo 2 - Preparação de Fórmula (3)

Efectua-se então a halogenação do composto de Fórmula (2) na posição 8, para dar um composto de Fórmula (3), através da reacção com um agente de halogenação, por exemplo N-clorossuccinimida, para dar o composto 8-cloro de Fórmula (3). Em geral, dissolve-se o composto de Fórmula (2) num solvente inerte, por exemplo tetra-hidrofurano, e adiciona-se N-bromossuccinimida (N-clorossuccinimida). Leva-se a cabo a reacção a uma temperatura de cerca de 0-30°C, por exemplo cerca da temperatura ambiente, durante cerca de 1-10 horas, por exemplo cerca de 4 horas. Quando a reacção estiver substancialmente completa, isola-se o produto de

Fórmula (3) através de meios convencionais, e recristalizarse.

Passo 3 - Preparação de Fórmula (4)

Converte-se então o composto de Fórmula (3) num composto de Fórmula (4) através da reacção com um derivado de ácido bórico adequadamente substituído na presença de um complexo de paládio(0). Por exemplo, quando X é um fenilo opcionalmente substituído, faz-se reagir o composto de Fórmula (3) com um ácido fenilborónico opcionalmente substituído. Leva-se a cabo a reacção num solvente inerte, por exemplo tolueno/etanol, na presença de uma solução aquosa de carbonato de sódio e tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0), a uma temperatura cerca da temperatura de refluxo durante cerca de 24 horas. Quando a reacção estiver substancialmente completa, isola-se o produto de Fórmula (4) através de meios convencionais, por exemplo através da remoção do solvente sob pressão reduzida, seguido de cromatografia do resíduo em sílica gel.

Passo 4 - Preparação de Fórmula (5)

a) Substitui-se então o grupo protector do benzilo do composto de Fórmula (4) por Boc, para dar o composto de Fórmula (5). Em geral, dissolve-se o composto de Fórmula (4) num solvente inerte, por exemplo metanol, e adiciona-se um catalisador de hidrogenação. Agita-se a reacção sob uma atmosfera de hidrogénio, a uma temperatura de cerca de 0-30°C, por exemplo cerca da temperatura ambiente, durante cerca de 8-24 horas, por exemplo cerca de 18 horas. Quando a reacção estiver substancialmente completa, remove-se o catalisador através de filtração, e isola-se o produto através de meios convencionais.

b) Dissolve-se então o produto num solvente inerte, por exemplo metanol, ao qual se adicionou um excesso de di-t-butildicarbonato e uma base com impedimento, por exemplo, etildi-isopropilamina. Mantém-se a mistura em refluxo durante cerca de 8-24 horas, por exemplo cerca de 18 horas. Quando a reacção estiver substancialmente completa, remove-se o catalisador através de filtração, e isola-se o

composto de Fórmula (5) através de meios convencionais, por exemplo através da remoção do solvente sob pressão reduzida, seguido de cromatografia do resíduo em sílica gel.

Passo 5 – Preparação de Fórmula I quando R³ é hidrogénio

Converte-se então o composto de Fórmula (5) num composto de Fórmula I através da reacção com um composto de Fórmula Z-Y-LG, onde Z e Y são como definidos acima e LG é um grupo de saída, de preferência um halogéneo, em maior preferência o cloro (remove-se simultaneamente o grupo protector Boc). Leva-se a cabo a reacção na presença de uma base forte, por exemplo, hidreto de sódio, e num solvente polar inerte, de preferência DMF, a uma temperatura de 0-30°C, de preferência a uma temperatura cerca da temperatura ambiente, durante cerca de 8-24 horas, de preferência cerca de 16 horas. Também se remove o grupo protector Boc nesta sequência reacional. Quando a reacção estiver substancialmente completa, isola-se o produto de Fórmula I onde R³ é hidrogénio através de meios convencionais, por exemplo, através de cromatografia em sílica gel.

Passo 5 – Preparação de Fórmula I quando R³ é outro grupo sem ser hidrogénio

Pode se converter um composto de Fórmula I no qual R³ é hidrogénio num composto de Fórmula I no qual R³ não é hidrogénio através da reacção com um composto de Fórmula R³-LG, onde LG é um grupo de saída, de preferência iodo ou bromo. Leva-se a cabo a reacção na presença de uma base suave, por exemplo, carbonato de potássio, e num solvente polar inerte, de preferência DMF, a uma temperatura de cerca de 30-100°C, de preferência a cerca de 70°C, durante cerca de 8-24 horas, de preferência cerca de 16 horas. Quando a reacção estiver substancialmente completa, isola-se o produto de Fórmula I onde R³ é outro grupo sem ser hidrogénio através de meios convencionais, por exemplo, através de cromatografia em sílica gel.

Alternativamente, pode se substituir o grupo protector benzilo da Fórmula (4) por um grupo protector de trimetilsilil-etoximetilo (em vez de um grupo Boc), cuja

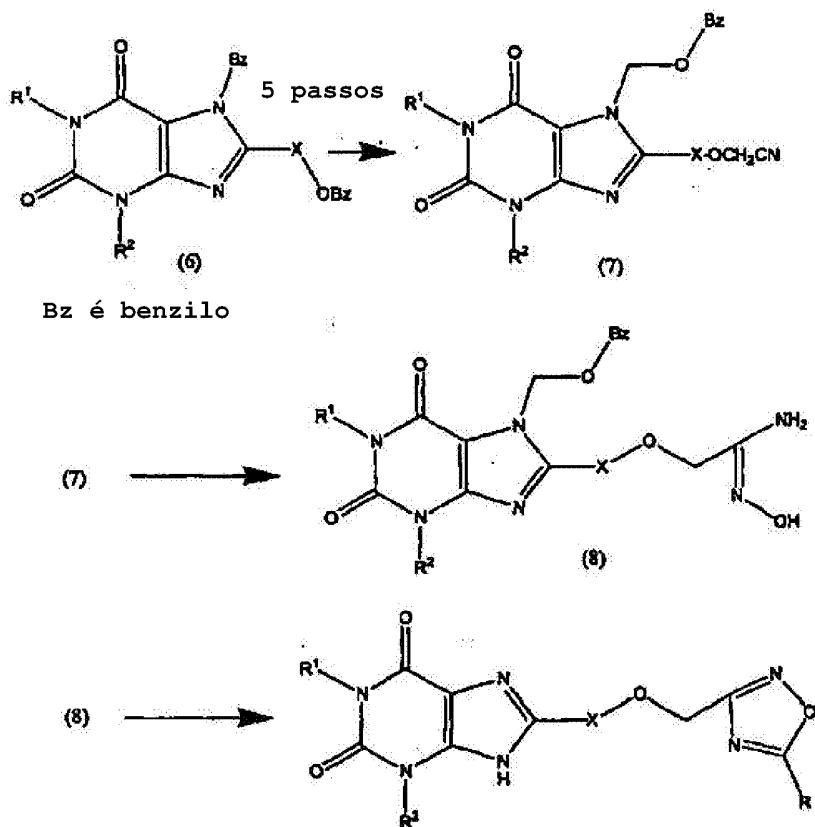
remoção subsequente se pode realizar em condições reaccionais mais suaves. Em geral, dissolve-se o produto do Passo 4a num solvente inerte, de preferência DMF anidro (100 mL) e faz-se reagir com cloreto de trimetilsilil-etoximetilo na presença de uma base, de preferência carbonato de potássio. Conduz-se a reacção a uma temperatura de cerca de 50-90°C, de preferência a cerca de 70°C, durante cerca de 1-6 dias, de preferência cerca de 72 horas. Quando a reacção estiver substancialmente completa, remove-se o catalisador através de filtração, e isola-se o produto através de meios convencionais, de preferência através de cromatografia rápida (*flash chromatography*).

Faz-se reagir então o produto com Z-Y-LG, onde Z e Y são como definidos acima e LG é um grupo de saída, como mostrado no passo 5 acima. Remove-se o grupo protector trimetilsilil-etoximetilo do composto intermediário resultante através de um tratamento com ácido num solvente prótico, de preferência ácido clorídrico em etanol, para dar o composto de Fórmula I.

Alternativamente, pode se substituir o grupo benzilo do material de partida de Fórmula I por Boc antes da halogenação do Passo 2. Desta maneira, não há necessidade de se alterar o grupo protector de benzilo para Boc como referido acima no Passo 4.

Mostra-se no Esquema Reacional II um método alternativo para se preparar os compostos de Fórmula I onde onde R³ é hidrogénio, Z é um 1,2,4-oxadiazole opcionalmente substituído, e de preferência Y é oxigénio.

Esquema Reaccional II



Fórmula I onde R³ é hidrogénio

Y é oxigénio e Z é 1,2,4-oxadiazole
opcionalmente substituído

Passo 1 – Preparação de Fórmula (7)

Prepara-se o composto de Fórmula (6) de uma maneira semelhante à mostrada acima para o composto (4). Desprotege-se através de um tratamento com hidrogénio na presença de um catalisador, de preferência Pd sobre carbono. Faz-se reagir o composto hidroxi assim produzido com cloreto de *terc*-butildimetsilsílico na presença de imidazole para dar o derivado de *terc*-butildimetsilsiloxi. Faz-se reagir este composto com hidreto de sódio, e faz-se reagir o anião assim produzido com cloreto de benziloximetilo para se proporcionar um composto que está protegido na posição N-7 pelo benziloximetilo. Remove-se então o grupo protector *terc*-butildimetsilsílico através dos meios usuais, por exemplo através do tratamento com fluoreto de tetrabutilamônio, e faz-se reagir o composto hidroxi

resultante com iodoacetonitrilo ou cloroacetonitrilo, na presença de uma base forte, por exemplo t-butóxido de potássio. Leva-se a cabo a reacção num solvente inerte, de preferência tetra-hidrofurano perto da temperatura ambiente, durante cerca de 6-24 horas. Quando a reacção estiver substancialmente completa, isola-se o produto de Fórmula (7) através dos meios convencionais, por exemplo através da remoção do solvente sob pressão reduzida, seguido de cromatografia do resíduo em sílica gel.

Passo 2 - Preparação de Fórmula (8)

Faz-se reagir então o composto de Fórmula (7) com cloridrato de hidroxilamina. Em geral, dissolve-se o composto de Fórmula (7) num solvente inerte, por exemplo etanol, e adiciona-se cloridrato de hidroxilamina, assim como uma quantidade equivalente de uma base forte, por exemplo etóxido de sódio. Leva-se a cabo a reacção a uma temperatura de cerca de 0-30°C, por exemplo cerca da temperatura ambiente, durante cerca de 6-24 horas. Quando a reacção estiver substancialmente completa, isola-se o produto de Fórmula (8) através de meios convencionais, por exemplo através da remoção do solvente sob pressão reduzida, seguido de cromatografia do resíduo em sílica gel.

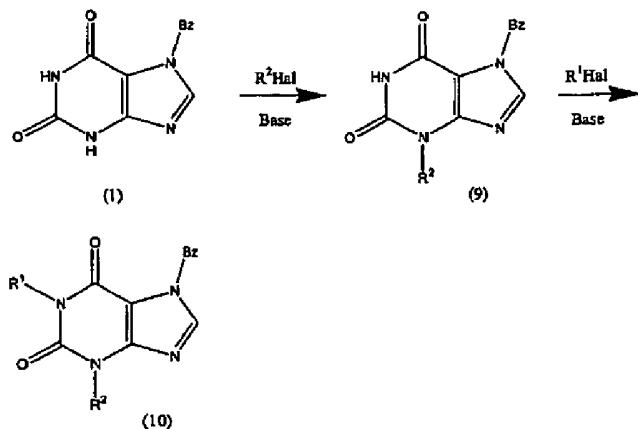
Passo 3 - Preparação de Fórmula I

Procede-se então à ciclização do composto de Fórmula (8) num 1,2,4-oxadiazole opcionalmente substituído de Fórmula I através da reacção com um cloreto de ácido adequadamente substituído de Fórmula $RC(O)Cl$, no qual R representa uma substituição opcional que leva a uma substituição na posição 5 no anel oxadiazole. Em geral, dissolve-se o composto de Fórmula (8) num solvente inerte, por exemplo dioxano, e adiciona-se carbonato de potássio e o cloreto de ácido. Deixa-se a mistura reagir durante cerca de 10 minutos a uma temperatura de cerca de 0-30°C, de preferência perto da temperatura ambiente. Quando a reacção estiver substancialmente completa, isola-se o intermediário de um modo convencional, e dissolve-se num solvente inerte de elevado ponto de ebulição, por exemplo xileno. A mistura reage durante cerca de 6-24 horas, a uma temperatura de

cerca de 100-160°C, de preferência cerca de 145°C. Isola-se o produto de Fórmula I através de meios convencionais, por exemplo através da remoção do solvente sob pressão reduzida, seguido de cromatografia do resíduo em sílica gel.

Mostra-se no Esquema Reaccional III um método para se preparar os compostos de Fórmula I nos quais R¹ e R² não são o mesmo.

Esquema Reaccional III

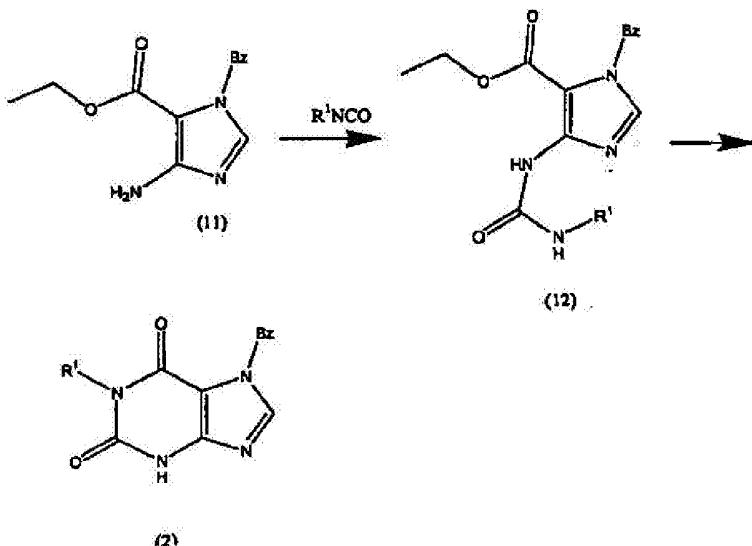


onde R¹ e R² são como definidos acima, Bz é benzilo e Hal é cloro, bromo ou iodo.

Em geral, leva-se a cabo o procedimento como descrito em *Synthetic Communications*, 20(16), 2459-2467 (1990). O esquema reaccional leva vantagem do facto das xantinas serem bem conhecidas por reagirem com agentes de alquilação pela ordem N3 > N7 > N1. Com a posição N7 protegida, como no composto de Fórmula (1), a reacção com um composto de Fórmula R²LG, onde LG é um grupo de saída, de preferência cloro, bromo ou iodo, com um ligeiro excesso de R²LG da mesma maneira como mostrada acima para a preparação de um composto de Fórmula (2), proporciona o composto de Fórmula (9). A continuação da reacção de (9) com um composto de Fórmula R¹LG proporciona um composto de Fórmula (10) no qual R¹ e R² são diferentes.

Mostra-se no Esquema Reaccional IV um método para se preparar os compostos de Fórmula (2) nos quais R² é hidrogénio ou alquilo e R¹ é arilo ou heteroarilo.

Esquema Reaccional IV



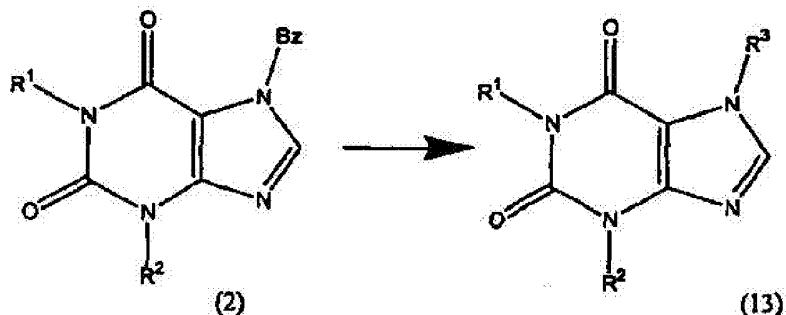
Podem se preparar os compostos de Fórmula (2) nos quais R^1 é arilo ou heteroarilo como descrito em *Synthesis*, 1995, 855-858. Em geral, faz-se reagir um composto de Fórmula (11), preparado através dos meios bem conhecidos na arte, com um isocianato adequadamente substituído de Fórmula R^1NCO para se proporcionar um composto de Fórmula (12), no qual se efectua uma ciclização sob condições básicas, por exemplo um tratamento com etóxido de sódio, para se proporcionar um composto de Fórmula (2) no qual R^1 é arilo ou heteroarilo e R^2 é hidrogénio. Pode também se usar este método para se proporcionar compostos nos quais R^1 é alquilo, etc.

Pode então se fazer reagir mais o composto de Fórmula (2) no qual R^2 é hidrogénio com um haleto de alquilo de Fórmula R^2Hal da mesma maneira como mostrado no Esquema Reaccional I para se proporcionar um composto de Fórmula (2) no qual R^1 é arilo ou heteroarilo e R^2 é alquilo.

Preparam-se os compostos de Fórmula (2) nos quais R^1 e R^2 são ambos arilo ou heteroarilo como se mostra em *Chem. Ber.*, GE; 111; 1978; 982-995.

Mostra-se no Esquema Reaccional V um método para se preparar os compostos de Fórmula I nos quais R^3 não é hidrogénio.

Esquema Reaccional V

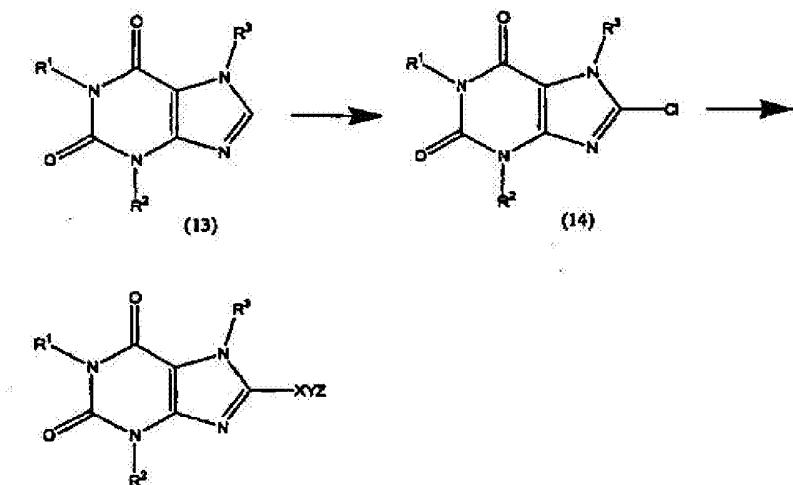


Preparação de Fórmula (13)

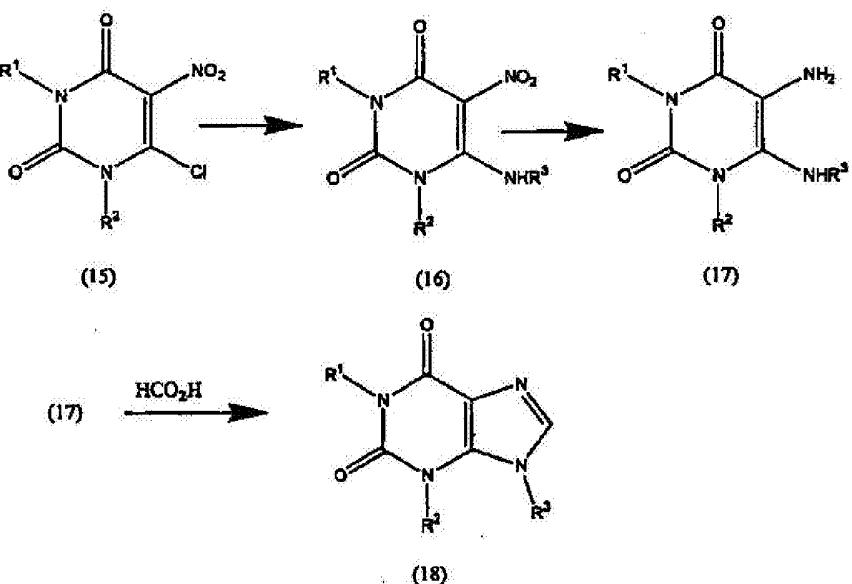
Remove-se o grupo protector benzilo do composto de Fórmula (2) através de hidrogenação como descrito no Esquema Reaccional I, Passo 4. Faz-se reagir então o composto resultante com um composto de Fórmula R^3LG , onde LG é um grupo de saída, de preferência cloro, bromo ou iodo, na presença de uma base, por exemplo, carbonato de potássio. Leva-se a cabo a reacção num solvente polar, por exemplo DMF, inicialmente a uma temperatura perto da temperatura ambiente, seguido da reacção a uma temperatura de cerca de 30-100°C, por exemplo cerca de 70°C, durante cerca de 6-24 horas. Quando a reacção estiver substancialmente completa, isola-se o produto de Fórmula (13) através de meios convencionais, por exemplo através da remoção do solvente sob pressão reduzida, seguido de cromatografia do resíduo em sílica gel.

Revela-se a reacção em mais detalhe em *J. Med. Chem.*, 1999, 42, 2527-2534.

Mostra-se no Esquema Reaccional VI um método alternativo para a preparação de compostos de Fórmula I. O acoplamento do derivado 8-cloro de Fórmula (14) com um composto de Fórmula $(HO)_2B-X-Y-Z$ é um método conveniente para se proporcionar compostos de Fórmula I sem um heteroátomo na cadeia.

Esquema Reaccional VI**Fórmula I**Preparação de um Composto de Fórmula II

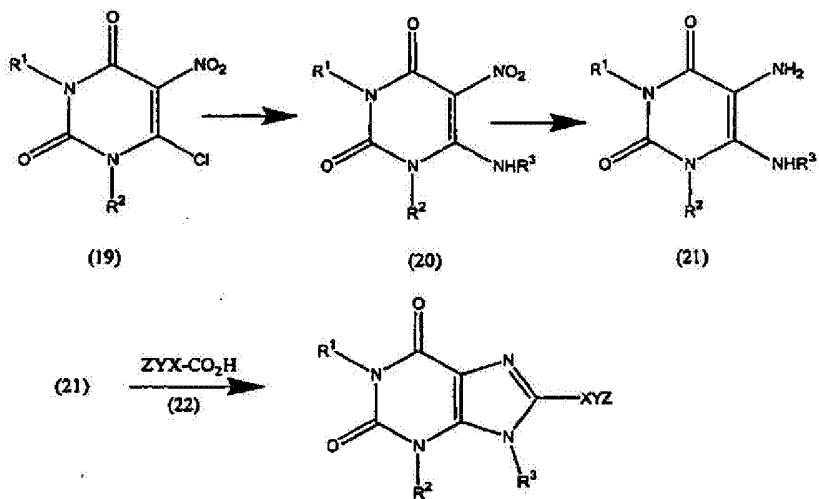
Levou-se a cabo a preparação de um composto de Fórmula II da mesma maneira como mostrado acima no Esquema Reaccional I, II e III, começando com um composto de Fórmula (18), cuja preparação se mostra no Esquema Reaccional VII.

Esquema Reaccional VII

Revelam-se as sequências reaccionais semelhantes na Patente U.S. nº 5631260.

Será de notar que se usar RCO_2H (ou RCOCl) em vez de ácido fórmico, irá resultar um composto de Fórmula (18) que estará substituído na posição 8 por R. Por conseguinte, se RCO_2H for equivalente a ZYXCO_2H (um composto de Fórmula (22)), pode se realizar uma síntese alternativa de um composto de Fórmula II, como se mostra no Esquema Reaccional VIII.

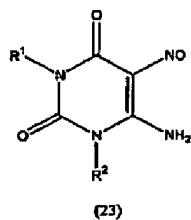
Esquema Reaccional VIII



Será de notar que se R^3 for hidrogénio, produz-se um composto de Fórmula I ou de Fórmula II.

O composto de Fórmula (19) está comercialmente disponível, ou pode se preparar através de meios bem conhecidos na arte. Converte-se no composto de Fórmula II (ou num composto de Fórmula I quando R^3 for hidrogénio) como descrito na Patente U.S. nº 5446046.

Pode se levar a cabo uma reacção semelhante começando com o derivado nitrosamina de Fórmula (23)

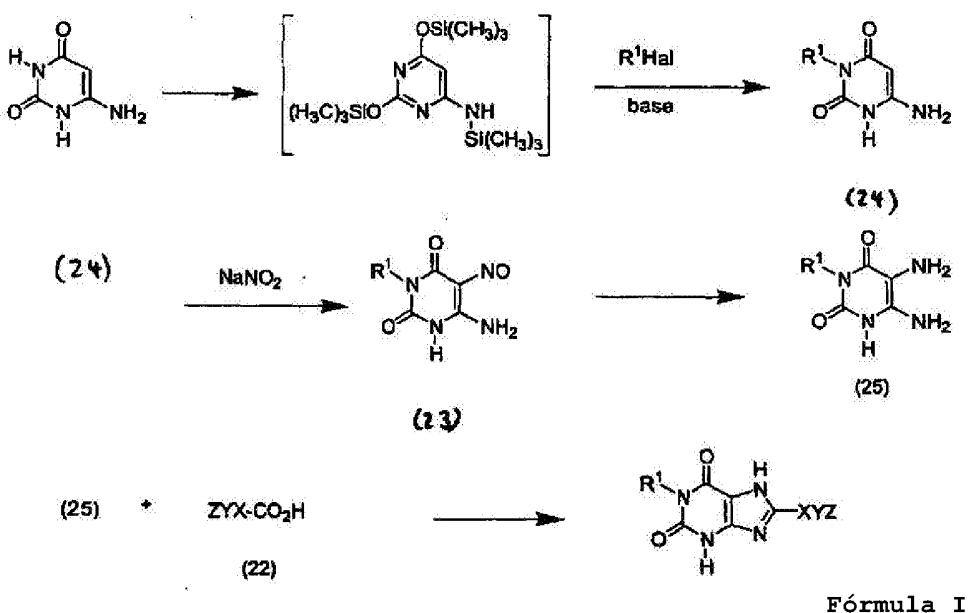


A redução do composto de Fórmula (23) com hidrogénio sobre um catalisador de óxido de platina proporciona o composto diamina correspondente de Fórmula (21) no qual R^3 é

hidrogénio. Alternativamente, pode primeiro se substituir o composto de Fórmula (23) com R^3 como descrito no Esquema Reaccional VII acima, para se proporcionar o composto diamina correspondente de Fórmula (21) onde R^3 é um grupo diferente de hidrogénio.

Alternativamente, pode se converter um composto de Fórmula (23) onde R^3 é hidrogénio num composto de Fórmula I no qual R^2 é hidrogénio e R^1 é um grupo diferente de hidrogénio como mostrado no Esquema Reaccional IX.

Esquema Reaccional IX



Passo 1 - Preparação de Fórmula (24)

Efectua-se primeiro uma sililação do composto 6-aminouracilo comercialmente disponível, por exemplo através da reacção com hexametildissilazano como um solvente na presença de um catalisador, por exemplo sulfato de amónio. Leva-se a cabo a reacção a uma temperatura cerca da temperatura de refluxo, durante cerca de 1-10 horas. Quando a reacção estiver substancialmente completa, isola-se o composto obtido da sililação assim produzido através de meios convencionais, e então faz-se reagir com um composto de Fórmula $R^1\text{Hal}$, onde R^1 é como definido acima, de preferência na ausência de um solvente. Leva-se a cabo a reacção a uma temperatura cerca da temperatura de refluxo,

durante cerca de 12 horas a 7 dias. Quando a reacção estiver substancialmente completa, isola-se o produto de Fórmula (24) através de meios convencionais.

Passo 2 - Preparação de Fórmula (23)

Dissolve-se então o composto de Fórmula (24) num ácido aquoso, por exemplo ácido acético aquoso, e faz-se reagir com nitrito de sódio. Leva-se a cabo a reacção a uma temperatura de cerca de 20-50°C, de preferência cerca de 30°C, durante cerca de 30 minutos. Quando a reacção estiver substancialmente completa, isola-se o produto de Fórmula (23) através de meios convencionais, por exemplo através de filtração.

Passo 3 - Preparação de Fórmula (25)

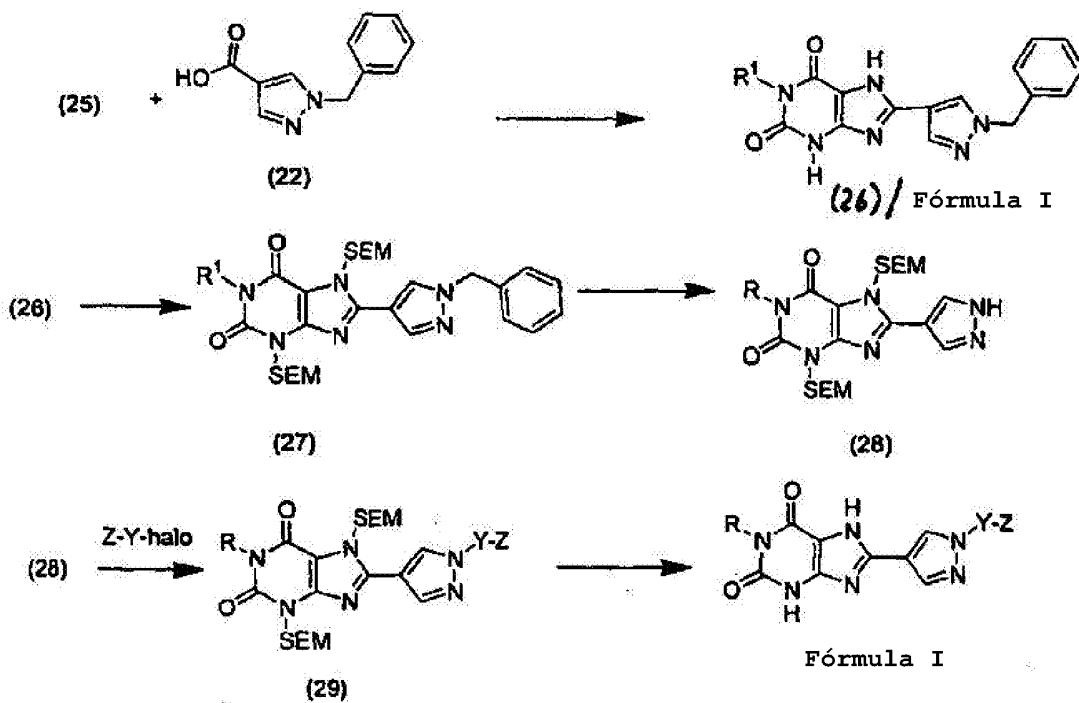
Reduz-se então o composto de Fórmula (23) a um derivado diamina. Em geral, dissolve-se o composto de Fórmula (23) em amoníaco aquoso, e então adiciona-se um agente redutor, por exemplo hidrossulfito de sódio. Conduz-se a reacção a uma temperatura de cerca de 70°C. Quando a reacção estiver substancialmente completa, isola-se o produto de Fórmula (25) através de meios convencionais, por exemplo através de filtração da mistura reacional arrefecida.

Passo 4 - Preparação de Fórmula I

Faz-se reagir então o composto de Fórmula (25) com um ácido carboxílico de Fórmula Z-Y-X-CO₂H na presença de uma carbodi-imida, por exemplo o cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida. Conduz-se a reacção a uma temperatura de cerca de 20-30°C, durante cerca de 12-48 horas. Isola-se o produto através de meios convencionais, por exemplo através de filtração, e reage-se com um excesso de hexametildissilazano na presença de sulfato de amónio, durante cerca de 2 dias em refluxo. Quando a reacção estiver substancialmente completa, isola-se o produto de Fórmula I através de meios convencionais, por exemplo através de filtração da mistura reacional arrefecida.

Mostra-se no Esquema Reaccional X um exemplo específico da preparação mostrada no Esquema Reaccional IX, onde X é 1,4-pirazoleno.

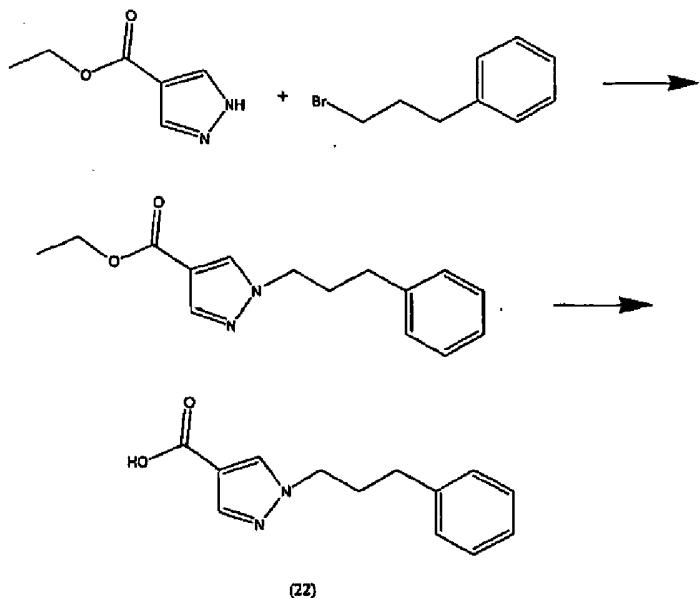
Esquema Reaccional X



onde SEM é 2,2-(trimetilsilil)etoximetilo e halo é cloro, bromo ou iodo.

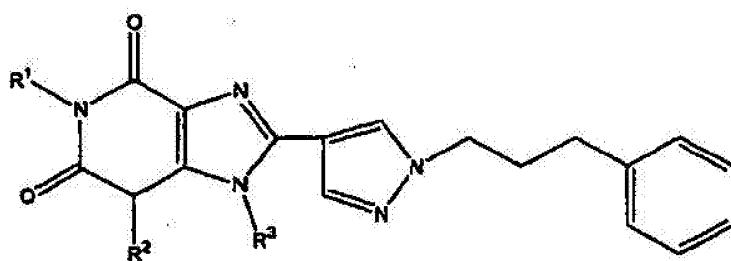
Descreve-se esta reacção em maior detalhe nos exemplos seguintes.

Mostra-se um exemplo de uma síntese de um composto de Fórmula (22) no Esquema Reaccional XI:

Esquema Reaccional XI

(22)

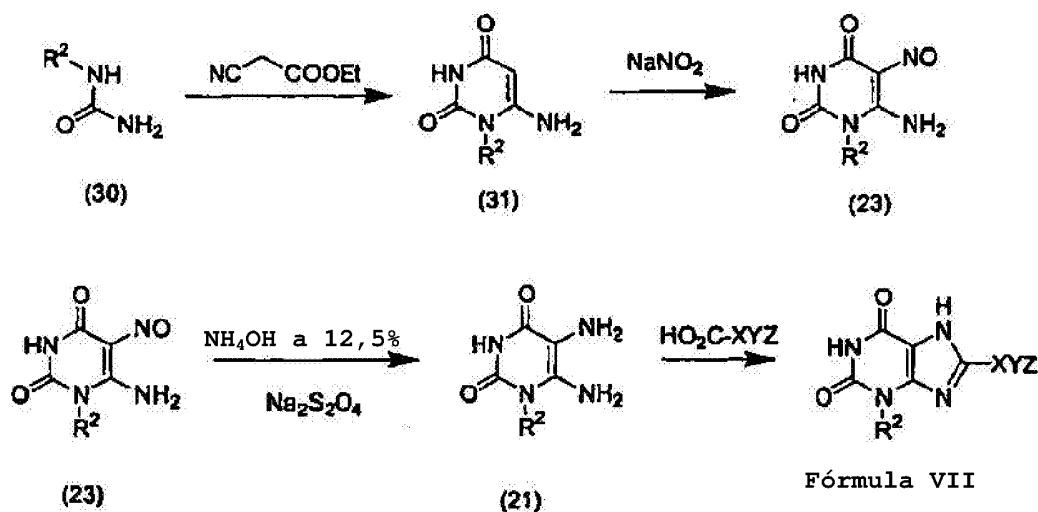
Leva-se a cabo a reacção como se mostra no Exemplo 9. Reage-se então o produto pirazole de Fórmula (22) com um composto de Fórmula (21) ou (25) como descrito acima, e no Exemplo 9, para se proporcionar um composto de Fórmula II (e de Fórmula I se R³ for hidrogénio):



Fórmula I ou Fórmula II

Mostra-se no Esquema Reaccional XII a preparação de um composto de Fórmula I no qual R¹ é hidrogénio e R² é outro grupo diferente de hidrogénio a partir de um composto de Fórmula (23).

Esquema Reaccional XII

Passo 1 – Preparação de Fórmula (31)

O composto de Fórmula (30) ou está comercialmente disponível ou se prepara através de meios bem conhecidos na arte. Faz-se reagir com cianoacetato de etilo num solvente prótico, por exemplo etanol, na presença de uma base forte, por exemplo etóxido de sódio. Leva-se a cabo a reacção a uma temperatura cerca da temperatura de refluxo, durante cerca de 4 a cerca de 24 horas. Quando a reacção estiver substancialmente completa, isola-se o composto de Fórmula (31) assim produzido através de meios convencionais.

Passo 2 – Preparação de Fórmula (23)

Mistura-se então o composto de Fórmula (31) com nitrito de sódio num solvente aquoso, por exemplo dimetilformamida e água, e faz-se reagir com um ácido forte, por exemplo ácido clorídrico, para se produzir o composto nitroso de Fórmula (23). Leva-se a cabo a reacção a uma temperatura desde cerca de 50°C a cerca de 100°C, durante cerca de 1 hora. Quando a reacção estiver substancialmente completa, isola-se o produto de Fórmula (23) através de meios convencionais.

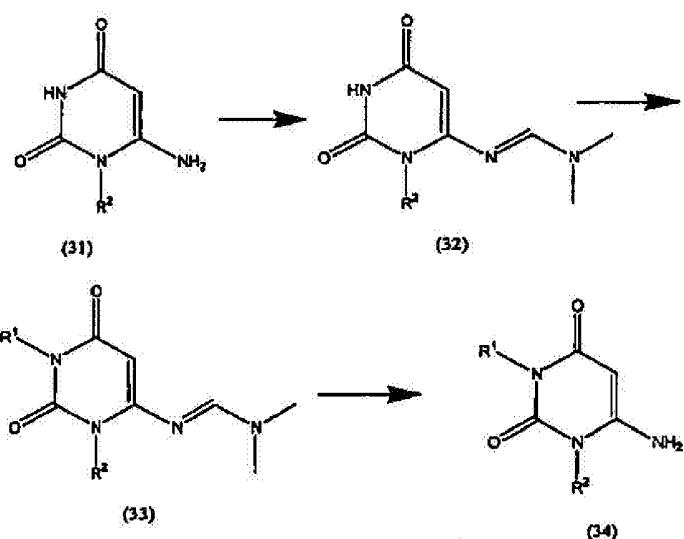
Passo 3 – Preparação de Fórmula (21)

Reduz-se então o composto de Fórmula (23) a um derivado diamina. Em geral, dissolve-se o composto de Fórmula (23) em amoníaco aquoso, e então adiciona-se um agente redutor, por exemplo hidrossulfito de sódio. Conduz-se a reacção a uma temperatura de cerca de 70°C. Quando a reacção estiver substancialmente completa, isola-se o produto de Fórmula (21) através de meios convencionais, por exemplo através de filtração da mistura reaccional arrefecida.

Passo 4 – Preparação de Fórmula I

Faz-se reagir então o composto de Fórmula (21) com um ácido carboxílico de Fórmula Z-Y-X-CO₂H da mesma maneira como descrita para o Esquema Reaccional IX, passo 4, para se produzir um composto de Fórmula I.

Pode se usar o composto de Fórmula (31) numa síntese alternativa para se preparar um composto de Fórmula I no qual R¹ é hidrogénio e R² é outro grupo diferente de hidrogénio, ou ambos R¹ e R² são outros grupos diferentes de hidrogénio e são iguais ou diferentes, como se mostra no Esquema Reaccional XIII.

Esquema Reaccional XIIIPassos 1 e 2

Faz-se reagir o composto de Fórmula (31), preparado como se mostra acima, com o acetal dimetílico de N,N-

dimetilformamida num solvente polar, por exemplo N,N-dimetilformamida. Leva-se a cabo a reacção a cerca de 40°C, durante cerca de 1 hora. Quando a reacção estiver substancialmente completa, faz-se reagir o composto de Fórmula (32) assim produzido com um composto de Fórmula R¹Hal, onde Hal é cloro, bromo ou iodo, na presença de uma base, por exemplo carbonato de potássio. Leva-se a cabo a reacção a cerca de 80°C, durante cerca de 4-24 horas. Quando a reacção estiver substancialmente completa, isola-se o produto de Fórmula (33) através de meios convencionais, por exemplo através da evaporação dos solventes sob pressão reduzida, e usa-se o resíduo na reacção seguinte sem mais nenhuma purificação.

Passo 3

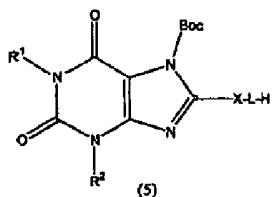
Faz-se reagir o composto de Fórmula (33) com amoníaco aquoso num solvente polar, por exemplo em suspensão em metanol. Leva-se a cabo a reacção perto da temperatura ambiente, durante cerca de 1 a 3 dias. Quando a reacção estiver substancialmente completa, isola-se o produto de Fórmula (34) através de meios convencionais, por exemplo através da evaporação dos solventes sob pressão reduzida, e tritura-se o resíduo com água.

Converte-se então o composto de Fórmula (34) num composto de Fórmula I da mesma maneira como mostrado acima para a preparação do composto de Fórmula (24) no Esquema Reaccional IX.

Processos Preferidos e Últimos Passos

Podem se preparar os compostos do presente invento de acordo com os seguintes últimos passos:

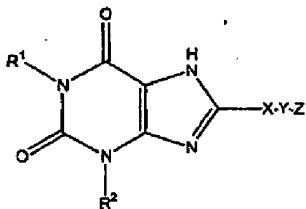
1. Manter em contacto um composto de Fórmula:



no qual R^1 , R^2 , e X são como definidos no Resumo do Invento, L é -O-, -S- ou -NH-, e Boc é t-butiloxicarbonilo;

com um composto de Fórmula Z-Y-LG, no qual Z e Y são como definidos no Resumo do Invento, e LG é um grupo de saída.

2. Manter em contacto um composto de Fórmula:

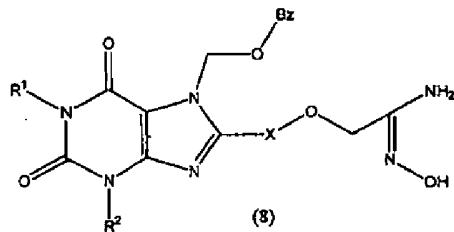


Fórmula I onde R^3 é hidrogénio

no qual R^1 , R^2 , e X, Y e Z são como definidos no Resumo do Invento;

com um composto de Fórmula R^3 -LG, onde R^3 é como definido no Resumo do Invento, e LG é um grupo de saída.

3. Manter em contacto um composto de Fórmula:

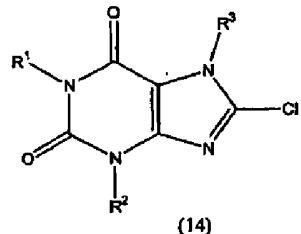


no qual R^1 , R^2 e X são como definidos no Resumo do Invento;

com um cloreto de ácido de Fórmula $RC(O)Cl$, no qual R representa uma substituição opcional que leva a uma substituição na posição 5 no anel oxadiazole;

para se proporcionar um composto de Fórmula I no qual Y é oxigénio, e Z é 1,2,4-oxadiazole opcionalmente substituído.

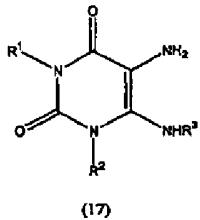
4. Manter em contacto um composto de Fórmula:



no qual R^1 , R^2 e R^3 são como definidos no Resumo do Invento;

com um composto de Fórmula $(HO)_2B-X-Y-Z$, no qual X, Y e Z são como definidos no Resumo do Invento.

5. Manter em contacto um composto de Fórmula:



no qual R^1 , R^2 e R^3 são como definidos no Resumo do Invento; com um composto de Fórmula $ZYXCO_2H$ (um composto de Fórmula (22)), no qual X, Y e Z são como definidos no Resumo do Invento.

Utilidade, Testes e Administração

Utilidade Geral

Os compostos de Fórmula I e de Fórmula II são eficazes no tratamento de condições que respondem à administração de antagonistas de receptor de adenosina A_{2B} . Tais condições incluem, mas não se limitam a, pelo menos uma de diarreia, aterosclerose, re-estenose, retinopatia diabética, cancro, demência senil, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, lesão cerebral traumática, e reacções de hipersensibilidade do Tipo I, incluindo asma, eczema atópico e febre dos fenos.

Testes

Conduziu-se os testes de actividade como descritos naquelas Patentes e Pedidos de Patente acima referenciados, e nos Exemplos abaixo referenciados, e através dos métodos evidentes para alguém que seja perito na especialidade.

Composições Farmacêuticas

Usualmente administram-se os compostos de Fórmula I na forma de composições farmacêuticas. Este invento proporciona por esse motivo as composições farmacêuticas que contêm, como ingrediente activo, um ou mais dos compostos de Fórmula I, ou um seu sal ou éster farmaceuticamente aceitável, e um ou mais excipientes, transportadores, incluindo diluentes e enchimentos sólidos inertes, diluentes, incluindo soluções

estéreis aquosas e vários solventes orgânicos, promotores de permeação, solubilizantes e adjuvantes, todos farmaceuticamente aceitáveis. Podem se administrar os compostos de Fórmula I sozinhos ou em combinação com outros agentes terapêuticos. Preparam-se tais composições de uma maneira bem conhecida na arte farmacêutica (ver, por exemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mace Publishing Co., Filadélfia, PA 17^a Edição, (1985) e "Modern Pharmaceutics", Marcel Dekker, Inc. 3^a Edição, (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Editores).

Administração

Podem se administrar os compostos de Fórmula I quer numa dose única quer em doses múltiplas através de qualquer um dos modos de administração aceitáveis de agentes possuindo utilidades semelhantes, por exemplo como descrito naquelas Patentes e Pedidos de Patente aqui referidos, incluindo vias de administração rectal, bocal, intranasal e transdérmica, através de injecção intra-arterial, de um modo intravenoso, intraperitoneal, parentérico, intramuscular, subcutâneo, oral, tópico, e como inalante, ou como um dispositivo impregnado ou revestido tal como uma endoprótese (*stent*), por exemplo, ou um polímero cilíndrico introduzido numa artéria.

Um dos modos de administração é o parentérico particularmente através de injecção. As formas nas quais se podem incorporar as composições novas do presente invento para administração através de injecção incluem as suspensões aquosas e oleosas, ou as emulsões, com óleo de sésamo, óleo de milho, óleo de semente de algodão, ou óleo de amendoim, assim como os elixires, manitol, dextrose, ou uma solução aquosa estéril, e veículos farmacêuticos semelhantes. Também se usam convencionalmente as soluções aquosas em água salgada para injecção, mas é menos preferido no contexto do presente invento. Podem também se aplicar etanol, glicerol, propilenoglicol, polietilenoglicol líquido, e semelhantes (e suas misturas apropriadas), derivados de ciclodextrina, e óleos vegetais. Pode se manter a fluidez conveniente, por exemplo, através do uso de um revestimento, tal como a lecitina, através da manutenção do tamanho de partícula requerido no caso de dispersão e através do uso de

tensioactivos. Pode se conseguir a prevenção da acção de microrganismos através de vários agentes antibacterianos e antifúngicos, por exemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, e semelhantes.

Preparam-se as soluções estéreis injectáveis através da incorporação do composto de Fórmula I na quantidade requerida no solvente adequado com vários outros ingredientes como acima enumerados, se necessário, seguido de esterilização filtrada. Geralmente, preparam-se as dispersões através da incorporação de vários ingredientes activos esterilizados num veículo estéril o qual contém o meio de dispersão básico e os outros ingredientes necessários a partir daqueles acima enumerados. No caso dos pós estéreis para a preparação de soluções estéreis injectáveis, os métodos preferidos de preparação são as técnicas de secagem a vácuo e secagem por congelação as quais dão origem a um pó do ingrediente activo mais qualquer outro ingrediente desejável adicional a partir de uma sua solução filtrada previamente esterilizada.

Uma outra via de administração dos compostos de Fórmula I é a administração oral. Pode se fazer a administração através de uma cápsula ou comprimidos revestidos resistentes aos ácidos, ou semelhantes. No fabrico de composições farmacêuticas que incluem pelo menos um composto de Fórmula I, usualmente dilui-se o ingrediente activo através de um excipiente e/ou insere-se dentro de um transportador que pode estar na forma de uma cápsula, saqueta, papel ou outro recipiente. Quando o excipiente serve como um diluente, ele pode ser um material sólido, semi-sólido ou líquido (como acima), o qual actua como um veículo, um transportador ou um meio para o ingrediente activo. Por conseguinte, as composições podem estar na forma de comprimidos, pílulas, pós, pastilhas, saquetas, hóstias, elixires, suspensões, emulsões, soluções, xaropes, aerossóis, (como um sólido ou num meio líquido), ungamentos contendo, por exemplo, até 10% em peso do composto activo, cápsulas de gelatina mole e dura, soluções estéreis injectáveis, e pós empacotados estéreis.

Alguns exemplos de excipientes apropriados incluem lactose, dextrose, sacarose, sorbitol, manitol, amidos, goma arábica, fosfato de cálcio, alginatos, tragacanto, gelatina,

silicato de cálcio, celulose microcristalina, polivinilpirrolidona, celulose, água estéril, xarope e metilcelulose. As formulações podem incluir adicionalmente: agentes lubrificantes tal como talco, estearato de magnésio e óleo mineral; agentes de humedecimento; agentes emulsionantes e de suspensão; agentes de conservação tais como metil-hidroxibenzoatos e propil-hidroxibenzoatos; edulcorantes; e agentes aromatizantes.

Podem se formular as composições do invento de modo a se proporcionar uma libertação rápida, suportada ou retardada do ingrediente activo após a administração ao doente através do emprego de procedimentos conhecidos na arte. Os sistemas de libertação de drogas com libertação controlada para a administração oral incluem os sistemas de bomba osmótica e os sistemas de dissolução contendo reservatórios revestidos a polímero ou formulações de matriz droga-polímero. Dão-se exemplos dos sistemas de libertação controlada nas Patentes U.S. nº 3845770; 4326525; 4902514; e 5616345. Uma outra formulação para o uso nos métodos do presente invento emprega os dispositivos de libertação transdérmica ("adesivos"). Podem se usar tais adesivos transdérmicos para se proporcionar uma infusão contínua ou descontínua dos compostos do presente invento em quantidades controladas. A construção e o uso destes adesivos transdérmicos para a libertação de agentes farmacêuticos são bem conhecidos na arte. Ver, por exemplo, as Patentes U.S. nº 5023252, 4992445 e 5001139. Podem se construir tais adesivos para uma libertação contínua, pulsada ou quando precisa dos agentes farmacêuticos.

Formulam-se de preferência as composições numa forma de dosagem única. O termo "formas de dosagem única" refere-se a unidades fisicamente discretas apropriadas como dosagens unitárias para sujeitos humanos e outros mamíferos, contendo cada unidade uma quantidade predeterminada do material activo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação com um excipiente farmacêutico apropriado (por exemplo, comprimido, cápsula, ampola). Os compostos de Fórmula I são eficazes ao longo de uma gama larga de dosagem e administraram-se geralmente numa quantidade farmaceuticamente eficaz. De preferência, para uma administração oral, cada unidade de dosagem contém desde 10

mg até 2 g de um composto de Fórmula I, em maior preferência desde 10 até 700 mg, e para uma administração parentérica, de preferência desde 10 até 700 mg de um composto de Fórmula I, em maior preferência cerca de 50-200 mg. Será entendido, todavia, que a quantidade do composto de Fórmula I realmente administrado será determinado por um médico, à luz de circunstâncias relevantes, incluindo a condição a tratar, a via de administração escolhida, o actual composto administrado e a sua actividade relativa, a idade, peso, e a resposta do doente individual, a gravidade dos sintomas do doente, e semelhantes.

Para se preparar as composições sólidas tais como comprimidos, mistura-se o ingrediente activo principal com um excipiente farmacêutico para se formar uma composição sólida de pré-formulação contendo uma mistura homogénea de um composto do presente invento. Quando se referem estas pré-formulações como homogéneas, isto significa que o ingrediente activo está disperso de um modo homogéneo ao longo de todas a composição de modo que a composição pode se subdividir prontamente em formas de dosagem unitárias igualmente eficazes tais como comprimidos, pílulas e cápsulas.

Podem se revestir os comprimidos ou as pílulas do presente invento ou de outra forma se compor para se proporcionar uma forma de dosagem que conceda a vantagem de uma acção prolongada, ou para se proteger das condições ácidas do estômago. Por exemplo, um comprimido ou uma pílula pode compreender um componente de dosagem interna e um componente de dosagem externa, estando o último na forma de um envelope sobre o primeiro. Podem se separar os dois componentes através de uma camada entérica que serve para resistir à desintegração no estômago e permite que o componente interno passe intacto no duodeno ou se atrase na libertação. Pode se usar uma variedade de materiais para tais camadas entéricas ou revestimentos, incluindo tais materiais um número de ácidos poliméricos e misturas de ácidos poliméricos com materiais tais como goma-laca, álcool cetílico e acetato de celulose.

As composições para inalação e insuflação incluem as soluções e as suspensões em solventes aquosos e orgânicos farmaceuticamente aceitáveis, ou suas misturas, e pó.

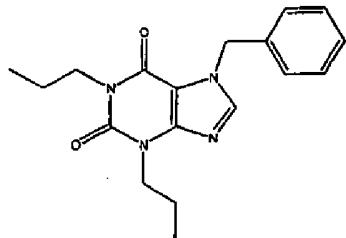
composições líquidas ou sólidas podem conter excipientes farmaceuticamente aceitáveis como acima descritos. De preferência administram-se as composições através da via oral ou respiratória nasal para um efeito local ou sistémico. Podem se usar de preferência as composições em solventes farmaceuticamente aceitáveis através de um nebulizador com o uso de gases inertes. Podem se inalar directamente as soluções aplicadas com um nebulizador a partir de um dispositivo de nebulização ou pode se ligar o dispositivo de nebulização a uma máscara facial, ou uma máquina de respiração com pressão positiva intermitente. Podem se administrar as composições em solução, suspensão ou em pó, de preferência oralmente ou de uma forma nasal, a partir de dispositivos que libertem a formulação de uma maneira adequada.

Incluem-se os exemplos seguintes para se demonstrar as concretizações preferidas do invento. Será apreciado por aqueles que são peritos na especialidade que as técnicas reveladas nos exemplos que se seguem representam técnicas descobertas pelo inventor para funcionarem bem na prática do invento, e por conseguinte pode se considerar que constituem modos preferidos para a sua prática.

Exemplo 1

Preparação de um Composto de Fórmula (2)

A. Preparação de um Composto de Fórmula (2) onde R¹ e R² são ambos n-propilo



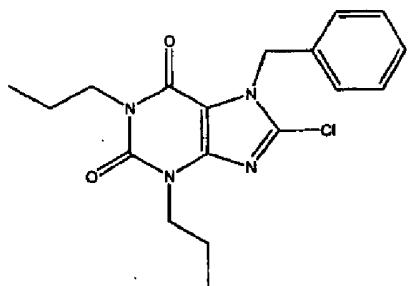
A uma solução de 7-benzil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona (6,4 g, 26,4 mmole) e do composto de Fórmula (1), em N,N-dimetilformamida (200 mL) à temperatura ambiente, adicionou-se hidreto de sódio (2,6 g, 66 mmole). Agitou-se a mistura durante 20 minutos, e então adicionou-se iodopropano (6,5 mL, 66 mmole), e agitou-se à temperatura ambiente

durante 3 horas. Aqueceu-se então a mistura até 70°C e agitou-se durante a noite. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida, dissolveu-se em diclorometano, e passou-se através de uma almofada de sílica gel, lavou-se com hexano/acetato de etilo 1:1. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida, dando origem à 7-benzil-1,3-dipropil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona bruta (8,5 g, rendimento de 98%), a qual se usou na reacção seguinte sem mais purificação.

B. Preparação de um Composto de Fórmula (2) variando R¹ e R²

De um modo semelhante, seguindo o procedimento 1A acima, mas substituindo o iodopropano por outros haletos, prepararam-se os seguintes compostos de Fórmula (2):

7-benzil-1,3-dimetil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;
7-benzil-1,3-dietil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;
7-benzil-1,3-di(metoxietil)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;
7-benzil-1,3-di-n-butil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;
7-benzil-1,3-di-isobutil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;
1,3,7-tribenzil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;
7-benzil-1,3-di(feniletil)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;
7-benzil-1,3-diciclobutil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;
7-benzil-1,3-di(pirid-4-il-metil)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;
7-benzil-1,3-di(furan-3-il-metil)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;
7-benzil-1,3-di(4-metoxibenzil)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;
7-benzil-1,3-di(4-trifluorometilbenzil)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona; e
7-benzil-1,3-di(3-fluorobenzil)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona.

Exemplo 2Preparação de um Composto de Fórmula (3)A. Preparação de um Composto de Fórmula (3) onde R¹ e R² são ambos n-propilo

Combinaram-se 7-benzil-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona, um composto de Fórmula (2) (2,0 g, 6,1 mmole) e N-clorossuccinimida (1,0 g, 7,4 mmole) em 100 mL de tetra-hidrofuranô e agitou-se à temperatura ambiente durante 4 horas. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida, e dissolveu-se o resíduo em acetato de etilo. Lavou-se a solução com água, então com água salgada, e secou-se sobre sulfato de magnésio. Removeu-se o solvente sob vácuo, para dar origem ao composto de Fórmula (3) onde R¹ e R² são ambos n-propilo, 7-benzil-8-cloro-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona, a qual se recristalizou a partir de acetato de etilo/hexano (1:50).

B. Preparação de um Composto de Fórmula (3) variando R¹ e R²

De um modo semelhante, seguindo o procedimento 2A acima, mas substituindo a 7-benzil-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona por outros compostos de Fórmula (2), prepararam-se os seguintes compostos de Fórmula (3):

7-benzil-8-cloro-1,3-dimetil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

7-benzil-8-cloro-1,3-diethyl-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

7-benzil-8-cloro-1,3-di(metoxietil)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

7-benzil-8-cloro-1,3-di-n-butil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

7-benzil-8-cloro-1,3-di-isobutil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

8-cloro-1,3,7-tribenzil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

7-benzil-8-cloro-1,3-di(feniletil)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

7-benzil-8-cloro-1,3-diciclobutil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

7-benzil-8-cloro-1,3-di(pirid-4-il-metil)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

7-benzil-8-cloro-1,3-di(furan-3-il-metil)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

7-benzil-8-cloro-1,3-di(4-metoxibenzil)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

7-benzil-8-cloro-1,3-di(4-trifluorometilbenzil)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona; e

7-benzil-8-cloro-1,3-di(3-fluorobenzil)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona.

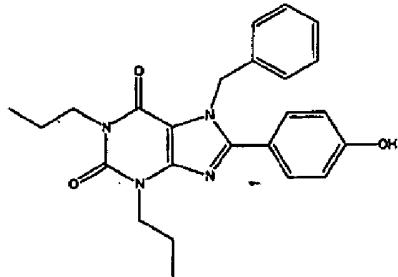
C. Preparação de um Composto de Fórmula (3) variando R¹ e R²

De um modo semelhante, seguindo o procedimento 2A acima, mas substituindo a 7-benzil-1,3-dipropil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona por outros compostos de Fórmula (2), prepararam-se qualquer um dos compostos de Fórmula (3).

Exemplo 3

Preparação de um Composto de Fórmula (4)

A. Preparação de um Composto de Fórmula (4) onde R¹ e R² são ambos n-propilo, X é fenilo, e L é -O- (exemplo de referência)



Dissolveram-se 7-benzil-8-cloro-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona, um composto de Fórmula (3) onde R¹ e R² são ambos n-propilo (5,0 g, 14 mmole) e ácido 4-hidroxifenilborónico (2,0 g, 14 mmole) em 100 mL de uma mistura de tolueno/etanol (4:1) e agitou-se à temperatura de refluxo durante 16 horas. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida, e efectuou-se uma cromatografia do resíduo numa coluna de sílica gel, eluindo com acetato de etilo/hexano (1:4), para dar um composto de Fórmula (4) onde R¹ e R² são ambos n-propilo, X é fenilo e L é -O-, 7-benzil-8-(4-hidroxifenil)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona, como um sólido amarelo pálido.

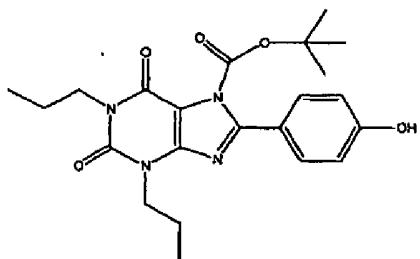
B. Preparação de um Composto de Fórmula (4), variando R¹, R², X e L

De um modo semelhante, seguindo o procedimento 3A acima, mas substituindo a 7-benzil-8-cloro-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona por outros compostos de Fórmula (3), prepararam-se qualquer um dos compostos de Fórmula (4).

Exemplo 4

Preparação de um Composto de Fórmula (5)

A. Preparação de um Composto de Fórmula (5) onde R¹ e R² são ambos n-propilo, X é fenilo, e L é -O- (exemplo de referência)



Dissolveu-se o composto de Fórmula (4) onde R¹ e R² são ambos n-propilo, X é fenilo e L é -O-, 7-benzil-8-(4-hidroxifenil)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona, (613 mg) em metanol (50 mL), adicionou-se uma quantidade catalítica de hidróxido de paládio, e agitou-se a mistura

sob hidrogénio à temperatura ambiente durante a noite. Filtrou-se a mistura, lavou-se o catalisador com metanol, e evaporou-se o solvente a partir do filtrado sob pressão reduzida para se proporcionar a 8-(4-hidroxifenil)-1,3-dipropil-1,3,7-tri-hidropurina.

Dissolveu-se este produto em metanol, adicionou-se di-terc-butildicarbonato (0,7 g, 3,2 mmole) e N,N-di-isopropiletilamina (1 mL), e manteve-se a mistura em refluxo durante a noite. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida, e efectuou-se uma cromatografia do resíduo numa coluna de sílica gel, para dar um composto de Fórmula (5), 7-t-butoxicarbonil-8-(4-hidroxifenil)-1,3-dipropil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona.

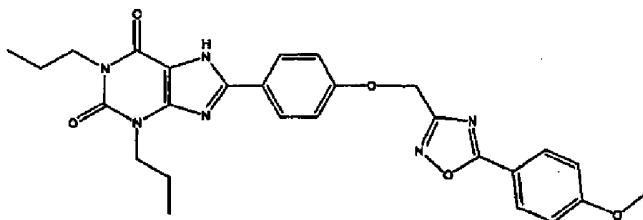
B. Preparação de um Composto de Fórmula (5), variando R¹, R² e X

De um modo semelhante, seguindo o procedimento 4A acima, mas substituindo a 7-benzil-8-(4-hidroxifenil)-1,3-dipropil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona por outros compostos de Fórmula (4), prepararam-se qualquer um dos compostos de Fórmula (5).

Exemplo 5

Preparação de um Composto de Fórmula I

A. Preparação de um Composto de Fórmula I onde R¹ e R² são ambos n-propilo, X é fenilo, Y é -O-CH₂- e Z é 5-(4-metoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo (exemplo de referência)



Agitou-se uma mistura de 7-t-butoxicarbonil-8-(4-hidroxifenil)-1,3-dipropil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona, um composto de Fórmula (5) (50 mg, 0,117 mmole), 3-clorometil-5-(4-metoxifenil)-[1,2,4]oxadiazole (26 mg, 0,117 mmole), e hidreto de sódio (10 mg, 0,234 mmole) em N,N-

dimetilformamida à temperatura ambiente durante 24 horas. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida, e purificou-se o resíduo através de uma cromatografia de camada fina preparativa, para dar origem a 8-{4-[5-(4-metoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il-metoxi]fenil}-1,3-dipropil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona.

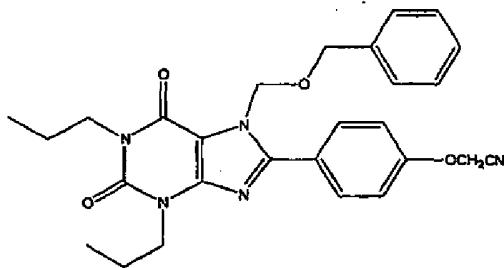
B. Preparação de um Composto de Fórmula I, variando R¹, R², X, Y e Z

De um modo semelhante, seguindo o procedimento 5A acima, mas opcionalmente substituindo a 7-t-butoxicarbonil-8-(4-hidroxifenil)-1,3-dipropil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona por outros compostos de Fórmula (5), e opcionalmente substituindo o 3-clorometil-5-(4-metoxifenil)-[1,2,4]oxadiazole por outros compostos de Fórmula YZ, podem se preparar qualquer um dos compostos de Fórmula I.

Exemplo 6

Preparação de um Composto de Fórmula (7)

A. Preparação de um Composto de Fórmula (7) onde R¹ e R² são ambos n-propilo e X é 1,4-fenileno (exemplo de referência)



a) Agitou-se sob hidrogénio uma solução de 7-benzil-8-(4-benziloxifenil)-1,3-dipropil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona (4,39 g, 8,17 mmole) (preparada de uma maneira análoga à preparação do composto de Fórmula (5)) em cloreto de metileno/metanol (1:1) (100 mL) com uma quantidade catalítica de Pd(OH)₂/C a 10% à temperatura ambiente durante a noite. Filtrou-se o catalisador, lavou-se com diclorometano/metanol, e evaporou-se o filtrado sob pressão reduzida para dar um sólido, o qual se lavou com cloreto de metileno para dar origem ao produto puro, 8-(4-hidroxifenil)-1,3-dipropil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona.

- b) Agitou-se uma mistura de 8-(4-hidroxifenil)-1,3-dipropil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona (2,2 g, 6,7 mmole), cloreto de *terc*-butildimetsilsililo (2,0 g, 13,4 mmole) e imidazole (0,91 g, 13,4 mmole) em tetra-hidrofuran (50 mL) durante a noite à temperatura ambiente, e então manteve-se em refluxo durante 10 horas. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida, e dissolveu-se o resíduo em diclorometano e passou-se através de uma almofada de sílica gel, a qual se lavou com acetato de etilo. Concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida para dar origem a 8-[(4-*terc*-butildimetsilsiloxi)fenil]-1,3-dipropil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona.
- c) A uma solução de 8-[(4-*terc*-butildimetsilsiloxi)fenil]-1,3-dipropil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona (13,7 g, 31 mmole) em tetra-hidrofuran (200 mL) adicionou-se hidreto de sódio (1,6 g, 40 mmole), e agitou-se a mistura durante 30 minutos à temperatura ambiente. Adicionou-se então cloreto de benziloximetilo (4,9 g, 31 mmole), e agitou-se a mistura durante 1 hora à temperatura ambiente. Removeu-se então o solvente sob pressão reduzida, e dissolveu-se o resíduo em cloreto de metileno. Lavou-se esta solução com água salgada, e removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Efectuou-se uma cromatografia do resíduo em sílica gel, eluindo com acetato de etilo, para dar origem a 7-benziloximetil-8-[(4-*terc*-butildimetsilsiloxi)-fenil]-1,3-dipropil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona como um líquido.
- d) A uma solução de 7-benziloximetil-8-[(4-*terc*-butildimetsilsiloxi)-fenil]-1,3-dipropil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona (10,5 g, 18,7 mmole) em tetra-hidrofuran (200 mL) adicionou-se fluoreto de tetra(*terc*-butil)amónio (3 g), e agitou-se a mistura durante 2 horas à temperatura ambiente. Passou-se o produto através de uma almofada de sílica gel, a qual se lavou com acetato de etilo. Evaporou-se o filtrado sob pressão reduzida, e lavou-se o resíduo com diclorometano, para dar origem a 7-benziloximetil-8-(4-hidroxifenil)-1,3-dipropil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona como um sólido branco.
- e) A uma solução de 7-benziloximetil-8-(4-hidroxifenil)-1,3-dipropil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona (1 g, 2,2 mmole) em tetra-hidrofuran (20 mL) adicionou-se t-butóxido de potássio (0,28 g, 2,4 mmole), e agitou-se a mistura durante

30 minutos à temperatura ambiente. Adicionou-se então iodoacetonitrilo (0,38 g, 2,23 mmole), e agitou-se a mistura durante 16 horas à temperatura ambiente. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida, e dissolveu-se o resíduo em acetato de etilo e passou-se através de uma almofada de sílica gel, para se proporcionar a 7-benziloximetil-8-(4-cianometoxifenil)-1,3-dipropil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona, um composto de Fórmula (7).

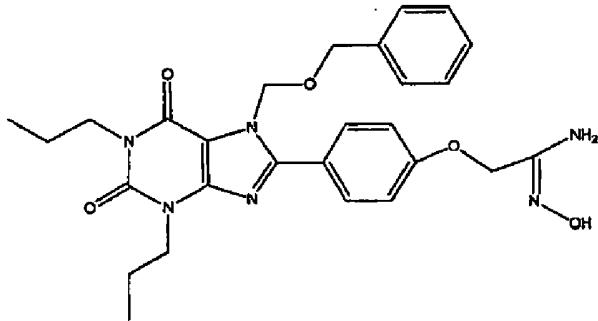
B. Preparação de um Composto de Fórmula (7), variando R¹ e R²

De um modo semelhante, seguindo o procedimento 6A acima, mas substituindo a 7-benzil-8-(4-benziloxifenil)-1,3-dipropil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona por outros compostos semelhantes, prepararam-se outros compostos de Fórmula (7).

Exemplo 7

Preparação de um Composto de Fórmula (8)

A. Preparação de um Composto de Fórmula (8) onde R¹ e R² são ambos n-propilo e X é 1,4-fenileno (exemplo de referência)



Agitou-se uma solução de 7-benziloximetil-8-(4-cianometoxifenil)-1,3-dipropil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona (1,15 g, 2,36 mmole) em etanol (50 mL) com etóxido de sódio (0,25 g, 3,54 mmole) e cloridrato de hidroxilamina (0,15 g, 3,54 mmole) à temperatura ambiente durante a noite. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida, dissolveu-se o resíduo em diclorometano/metanol (50:1), e passou-se a solução através de uma almofada de sílica gel. Evaporou-se o filtrado sob pressão reduzida para dar origem a 8-[4-(2-

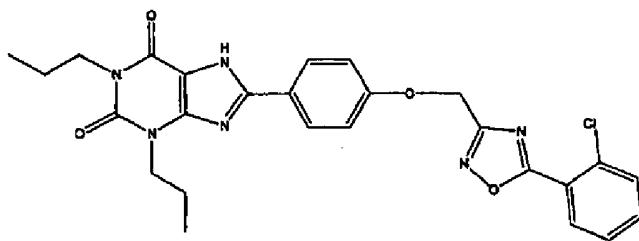
amino-2-(hidroxi-imino)etoxi)fenil]-7-[(fenilmethoxi)metil]-1,3-dipropil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona.

B. Preparação de um Composto de Fórmula (8), variando R¹ e R²

De um modo semelhante, seguindo o procedimento 7A acima, mas substituindo a 7-benziloximetil-8-(4-cianometoxifenil)-1,3-dipropil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona por outros compostos semelhantes, prepararam-se outros compostos de Fórmula (8).

Exemplo 8 (exemplo de referência)

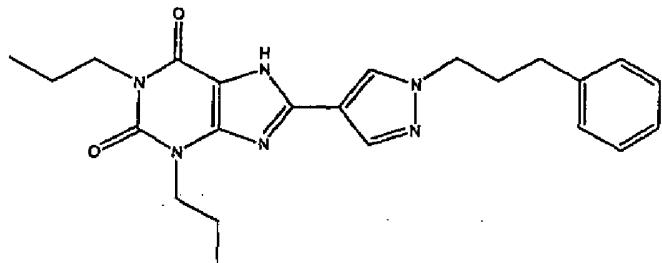
Preparação de um Composto de Fórmula I onde R¹ e R² são ambos n-propilo, R³ é hidrogénio, X é 1,4-feníleno, Y é -O(CH₂)-, e Z é 5-(2-clorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo



A uma solução de 7-benziloximetil-8-[4-(amino(hidroxi-imino)etoxi)-fenil]-1,3-dipropil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona (50 mg) em dioxano (3 mL) adicionou-se carbonato de potássio (0,5 g), seguido de cloreto de 2-clorobenzoílo. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 10 minutos, e então filtraram-se os sólidos. Evaporou-se o filtrado sob pressão reduzida, e dissolveu-se o resíduo em xileno. Aqueceu-se a solução a 145°C durante a noite, e então removeu-se o solvente sob pressão reduzida, e efectuou-se uma cromatografia do resíduo em sílica gel, eluindo com acetato de etilo, para dar origem a 8-{4-[5-(2-clorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il-metoxi]fenil}-1,3-dipropil-1,3-di-hidropurina-2,6-diona.

Exemplo 9Preparação de um Composto de Fórmula I

A. Preparação de um Composto de Fórmula I onde R¹ e R² são ambos n-propilo, X é 1,4-pirazoleno, R³ é hidrogénio, Y é propileno, e Z é fenilo



a) Preparação de um Composto de Fórmula (22) no qual Z é 1,4-pirazoleno, Y é propileno, e X é fenilo

A uma solução de 4-pirazolecarboxilato de etilo (3,57 mmole) em acetona (30 mL) adicionou-se carbonato de potássio (35,7 mmole) e 1-bromo-3-fenilpropano (3,57 mmole). Manteve-se a suspensão em refluxo durante a noite, após a qual se removeu o solvente sob pressão reduzida. Efectuou-se uma partição do resíduo entre acetato de etilo e água, secou-se a camada orgânica sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e evaporou-se o filtrado sob pressão reduzida para dar um óleo, o qual se purificou através de TLC preparativa, para dar o 1-(3-fenilpropil)pirazol-4-carboxilato de etilo.

Dissolveu então o éster em metanol (30 mL) e adicionou-se hidróxido de potássio (1,5 g). Manteve-se a mistura em refluxo durante 5 horas sob azoto, e então removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Efectuou-se uma partição do resíduo entre cloreto de metileno e água. Separou-se a camada aquosa e acidificou-se a pH 1-2 com ácido clorídrico 6 N, e então extraiu-se com acetato de etilo. Secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre sulfato de magnésio, e removeu-se o solvente sob pressão reduzida, para dar o ácido 1-(3-fenilpropil)pirazol-4-carboxílico.

b) A uma solução de ácido 1-(3-fenilpropil)pirazol-4-carboxílico (300 mg, 1,30 mmole) em N,N-dimetilformamida (7 mL) adicionou-se cloridrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodi-imida (300 mg). Agitou-se a suspensão à temperatura ambiente até que todo o sólido se dissolvesse, e então adicionou-se 5,6-diamino-1,3-dipropil-1,3-di-

-hidropirimidina-2,4-diona (450 mg) e agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante a noite. Adicionou-se então hidróxido de sódio 2 N (10 mL), e aqueceu-se a suspensão a 120°C durante 2 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional em água gelada e acidificou-se a um pH 2-3. Efectuou-se uma partição da mistura entre água e acetato de etilo, e lavou-se a camada de acetato de etilo e qualquer material sólido com água, e removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Triturou-se o resíduo com éter, dando o produto puro, 8-[1-(3-fenilpropil)pirazol-4-il]-1,3-dipropil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona.

B. Preparação de um Composto de Fórmula I, onde R¹ e R² são ambos n-propilo, variando Y e Z

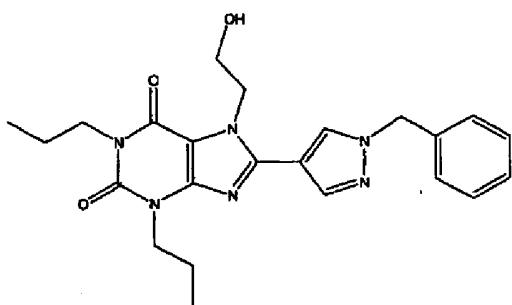
De um modo semelhante, seguindo o procedimento 9A acima, mas substituindo o 1-bromo-3-fenilpropano por brometo de benzilo, preparou-se o seguinte composto de Fórmula I: 8-(1-benzilpirazol-4-il)-1,3-dipropil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona.

De um modo semelhante, prepararam-se 8-{(1-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona e 8-[1-(3-ciclohexilpropil)pirazol-4-il]-1,3-dipropil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona.

Exemplo 10

Preparação de um Composto de Fórmula I

A. Preparação de um Composto de Fórmula I onde R¹ e R² são ambos n-propilo, X é 1,4-pirazoleno, R³ é 2-hidroxietilo, Y é metileno, e Z é fenilo



A uma solução de 8-(1-benzilpirazol-4-il)-1,3-dipropil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona (0,51 mmole) em N,N-dimetilformamida (2 mL) adicionou-se carbonato de potássio (5,1 mmole) e 2-bromoetanol (5,1 mmole). Aqueceu-se a suspensão a 70°C durante a noite, removeu-se o solvente sob pressão reduzida, e purificou-se o resíduo através de TLC preparativa, para dar origem à 7-(2-hidroxietil)-8-(1-benzilpirazol-4-il)-1,3-dipropil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona pura.

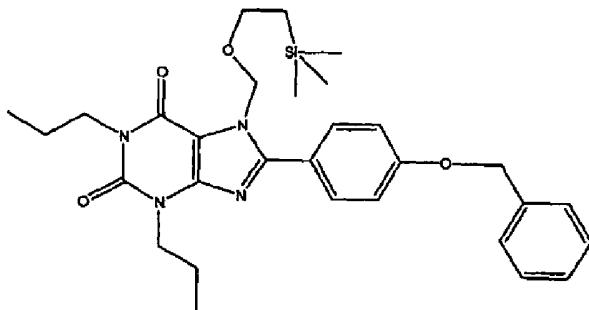
B. Preparação de um Composto de Fórmula I, onde R¹ e R² são ambos n-propilo, variando Y e Z

De um modo semelhante, seguindo o procedimento 10A acima, mas substituindo o 2-bromoetanol por outros compostos de Fórmula R³LG, preparou-se o seguinte composto de Fórmula I: 7-alil-8-(1-benzilpirazol-4-il)-1,3-dipropil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona.

Exemplo 11

Preparação de um Composto de Fórmula I

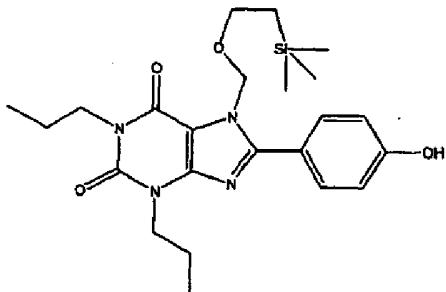
A. Preparação de um Composto de Fórmula I onde R¹ e R² são ambos n-propilo, R³ é hidrogénio, X é 1,4-fenileno, Y é -O(CH₂) - e Z é 5-(2-metoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo (exemplo de referência)



- a) A uma solução de 8-[4-(fenilmETOXI)fenil]-1,3-dipropil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona (3,8 g, 9,08 mmole) em dimetilformamida anidra (100 mL) adicionou-se carbonato de potássio (6,27 g, 45,4 mmole), seguido de cloreto de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (3,21 mL, 18 mmole) e agitou-se a mistura a 70°C durante 72 horas. Removeu-se o solvente sob

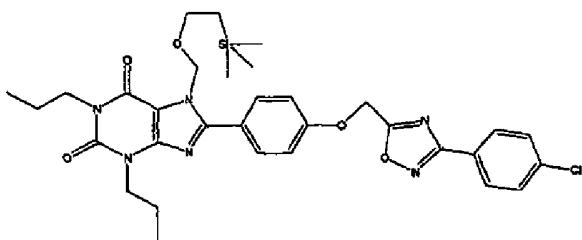
pressão reduzida, e purificou-se o resíduo através de uma cromatografia rápida em coluna, eluindo com EtOAc/Hexanos a 30%, para dar 3,7 g de 7-[(2-trimetilsilil)etoximetil]-8-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1,3-dipropil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona.

b)



Dissolveu-se 7-[(2-trimetilsilil)etoximetil]-8-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1,3-dipropil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona (1,74 g, 3,17 mmole) em metanol (100 mL), e a esta solução adicionou-se o catalisador de Pearlmann (1,0 g). Agitou-se a suspensão resultante à temperatura ambiente sob uma pressão positiva de hidrogénio durante 16 horas. Filtrou-se a suspensão através de celite, lavou-se diversas vezes com cloreto de metileno/metanol (50:50), e evaporou-se o filtrado para dar 7-[(2-trimetilsilil)etoximetil]-8-[4-hidroxifenil]-1,3-dipropil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona (1,2 g) como um sólido branco.

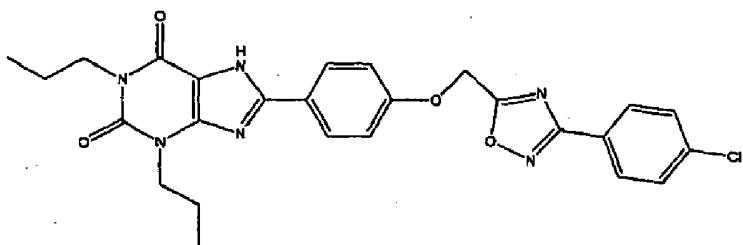
c)



Dissolveu-se 7-[(2-trimetilsilil)etoximetil]-8-[4-hidroxifenil]-1,3-dipropil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona (50 mg, 0,1 mmole) em acetona (2,5 mL), ao qual se adicionou carbonato de potássio (0,5 g), seguido de 5-clorometil-3-[(4-cloro)fenil]oxadiazole (25 mg, 0,1 mmole) e agitou-se a mistura a 60°C durante 16 horas. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida, e evaporou-se e sujeitou-se o resíduo a uma cromatografia preparativa de camada fina, eluindo com EtOAc/Hexanos a 30%, para proporcionar 7-(2-

trimetilsilil)etoximetil-8-(4-{[3-(4-clorofenil)(1,2,4-oxadiazol-5-il)]metoxi}fenil)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona (50 mg).

d)



Dissolveu-se 7-(2-trimethylsilyl)etoximetil-8-(4-{[3-(4-clorofenil)(1,2,4-oxadiazol-5-il)]metoxi}fenil)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona em etanol (2 mL), ao qual se adicionou HCl 1 M (0,5 mL). Manteve-se a mistura em refluxo durante 2 horas. Recolheu-se o resíduo branco resultante através da evaporação do solvente sob pressão reduzida, e lavou-se o resíduo com etanol (3 x 2 mL), para dar a 8-(4-{[3-(4-clorofenil)(1,2,4-oxadiazol-5-il)]metoxi}fenil)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona pura.

B. Preparação de um Composto de Fórmula I, onde R¹ e R² são ambos n-propilo, variando X, Y e Z

De um modo semelhante, seguindo o procedimento 11A acima, mas substituindo o 5-clorometil-3-[{(4-cloro)fenil]oxadiazole por outros compostos semelhantes, prepararam-se os seguintes compostos de Fórmula I:

8-(1-{[5-(2-metoxifenil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)]metil}pirazol-4-il)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

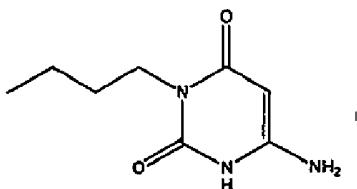
N-(2,6-dimetilfenil)-2-[4-(2,6-dioxo-1,3-dipropil(1,3,7-trihidropurina-8-il))pirazolil]acetamida;

8-(1-{[3-(4-metilfenil)(1,2,4-oxadiazol-5-il)]metil}pirazol-4-il)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

8-{1-[2-(1,3-dioxoisooindolin-2-il)etil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

2-[4-(2,6-dioxo-1,3-dipropil(1,3,7-trihidropurina-8-il))pirazolil]-N-(2-clorofenil)acetamida;

2-[4-(2,6-dioxo-1,3-dipropil(1,3,7-tri-hidropurina-8-il))pirazolil]-N-fenilacetamida;
1,3-dipropil-8-pirazol-4-il-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;
8-{1-[(2-metilfenil)metil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;
8-{1-[(3-metilfenil)metil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;
1,3-dipropil-8-(1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;
8-{1-[(4-metilfenil)metil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona
8-{1-[(2-metoxifenil)metil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;
8-{1-[(2-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;
8-{1-[(3-metoxifenil)metil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;
8-{1-[(3-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;
8-{1-[(3-clorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;
1,3-dipropil-8-(1-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;
8-{1-[(2-clorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;
1,3-dipropil-8-(1-{[4-(trifluorometil)fenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;
8-{1-[(4-clorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;
8-{1-[(4-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona; e
8-{1-[(4-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona.

Exemplo 12Preparação de um Composto de Fórmula (24)A. Preparação de um Composto de Fórmula (24) no qual R¹ é n-butilo

Manteve-se em refluxo uma mistura de 6-aminouracilo (5 g, 10 mmole), hexametildissilazano (40 mL), e sulfato de amónio (260 mg, 1,97 mmole) durante 4 horas. Removeu-se o excesso de HMDS sob pressão reduzida para se proporcionar o derivado trimetilsilado do 6-aminouracilo.

Combinou-se o produto com 1-iodobutano (10 mL) e aqueceu-se num banho de óleo a 130°C durante 3 dias. Arrefeceu-se então a mistura reaccional até 0°C, e adicionou-se uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. Filtrou-se o precipitado resultante, lavou-se com água para se proporcionar a 6-amino-3-butil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona, um composto de Fórmula (24), o qual se usou na reacção seguinte sem mais purificação.

B. Preparação de outros Compostos de Fórmula (24)

De um modo semelhante, seguindo o procedimento 12A acima, mas substituindo o 1-iodobutano por outros halogenos de Fórmula R¹Hal, prepararam-se os seguintes compostos de Fórmula (24):

- 6-amino-3-etil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
- 6-amino-3-n-propil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
- 6-amino-3-ciclopropilmetil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
- 6-amino-3-(2-metilpropil)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
- 6-amino-3-benzil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona; e
- 6-amino-3-etinil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona.

C. Preparação de outros Compostos de Fórmula (24)

De um modo semelhante, seguindo o procedimento 12A acima, mas substituindo o 1-iodobutano por outros haletonos de Fórmula R¹Hal, prepararam-se os seguintes compostos de Fórmula (24) :

6-amino-3-metil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
6-amino-3-isopropil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
6-amino-3-n-pentil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
6-amino-3-propilpentil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
6-amino-3-(2-feniletil)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
6-amino-3-(2-metoxietil)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
6-amino-3-(3-hidroxipropil)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
6-amino-3-(4-fluorobutil)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
6-amino-3-(2-etilcarboxietil)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
6-amino-3-etenil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
6-amino-3-ciclopentil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
6-amino-3-(3-hidroxiciclopentil)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
6-amino-3-ciclo-hexil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
6-amino-3-ciclopropilmetyl-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
6-amino-3-fenil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
6-amino-3-(pirid-3-il)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
6-amino-3-(pirid-3-il-metil)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
6-amino-3-(tetra-hidrofuran-3-il)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona; e
6-amino-3-(piperidin-4-il)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona.

D. Preparação de outros Compostos de Fórmula (24)

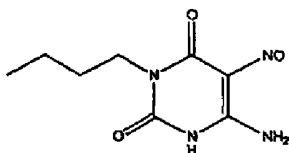
De um modo semelhante, seguindo o procedimento 12A acima, mas substituindo o 1-iodobutano por outros haletonos de

Fórmula $R^1\text{Hal}$, prepararam-se outros compostos de Fórmula (24).

Exemplo 13

Preparação de um Composto de Fórmula (23)

A. Preparação de um Composto de Fórmula (23) no qual R^1 é n-butilo



Aqueceu-se uma mistura de 6-amino-3-butil-1,3-dihdropirimidina-2,4-diona (4,0 g, 21,8 mmole) e ácido acético aquoso (120 mL) a 70°C até se obter a dissolução completa, e arrefeceu-se a solução até 30°C. Adicionou-se nitrito de sódio (3 g) em pequenas porções enquanto se agitava, formando-se um precipitado laranja. Arrefeceu-se a mistura reaccional até 0°C, filtrou-se o precipitado, lavou-se com água, e secou-se sob pressão reduzida, para se proporcionar a 5-nitroso-6-amino-3-butyl-1,3-dihdropirimidina-2,4-diona, a qual se usou na reacção seguinte sem mais purificação.

B. Preparação de outros Compostos de Fórmula (23)

De um modo semelhante, seguindo o procedimento 13A acima, mas substituindo a 6-amino-3-butyl-1,3-dihdropirimidina-2,4-diona por outros compostos de Fórmula (24), prepararam-se os seguintes compostos de Fórmula (23):

5-nitroso-6-amino-3-etil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

5-nitroso-6-amino-3-n-propil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

5-nitroso-6-amino-3-ciclopropilmetil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

5-nitroso-6-amino-3-(2-metilpropil)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

5-nitroso-6-amino-3-benzil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona; e

5-nitroso-6-amino-3-etinil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona.

C. Preparação de outros Compostos de Fórmula (23)

De um modo semelhante, seguindo o procedimento 13A acima, mas substituindo a 6-amino-3-butil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona por outros compostos de Fórmula (24), prepararam-se os seguintes compostos de Fórmula (23):

5-nitroso-6-amino-3-metil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

5-nitroso-6-amino-3-isopropil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

5-nitroso-6-amino-3-n-pentil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

5-nitroso-6-amino-3-propilpentil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

5-nitroso-6-amino-3-(2-feniletil)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

5-nitroso-6-amino-3-(2-metoxietil)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

5-nitroso-6-amino-3-(3-hidroxipropil)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

5-nitroso-6-amino-3-(4-fluorobutil)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

5-nitroso-6-amino-3-(2-etilcarboxietil)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

5-nitroso-6-amino-3-etenil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

5-nitroso-6-amino-3-ciclopentil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

5-nitroso-6-amino-3-(3-hidroxiciclopentil)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

5-nitroso-6-amino-3-ciclo-hexil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

5-nitroso-6-amino-3-ciclopropilmetyl-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

5-nitroso-6-amino-3-fenil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

5-nitroso-6-amino-3-(pirid-3-il)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

5-nitroso-6-amino-3-(pirid-3-il-metil)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

5-nitroso-6-amino-3-(tetra-hidrofuran-3-il)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona; e

5-nitroso-6-amino-3-(piperidin-4-il)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona.

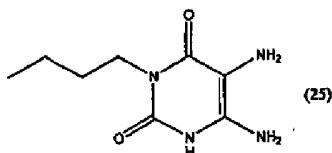
D. Preparação de outros Compostos de Fórmula (23)

De um modo semelhante, seguindo o procedimento 13A acima, mas substituindo a 6-amino-3-butil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona por outros compostos de Fórmula (24), prepararam-se outros compostos de Fórmula (23).

Exemplo 14

Preparação de um Composto de Fórmula (25)

A. Preparação de um Composto de Fórmula (25) no qual R¹ é n-butilo



Aqueceu-se uma mistura de 5-nitroso-6-amino-3-butil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona (2,1 g, 10 mmole) e amoníaco aquoso (50 mL) a 70°C até se obter a dissolução completa. Adicionou-se então hidrossulfito de sódio (7 g) em pequenas porções enquanto a solução se tornava límpida e incolor. Evaporou-se a mistura reaccional sob pressão reduzida até os cristais aparecerem, e então arrefeceu-se até 0°C. Filtrou-se o precipitado e lavou-se com água fria para se proporcionar a 5,6-diamino-3-butil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona, um composto de Fórmula (25), o qual se usou na reacção seguinte sem mais purificação.

B. Preparação de outros Compostos de Fórmula (25)

De um modo semelhante, seguindo o procedimento 14A acima, mas substituindo a 5-nitroso-6-amino-3-butil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona por outros compostos de Fórmula (23), prepararam-se os seguintes compostos de Fórmula (25):

5,6-diamino-3-etil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

5,6-diamino-3-n-propil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

5,6-diamino-3-ciclopropilmetil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

5,6-diamino-3-(2-metilpropil)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

5,6-diamino-3-benzil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona; e

5,6-diamino-3-etinil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona.

C. Preparação de outros Compostos de Fórmula (25)

De um modo semelhante, seguindo o procedimento 14A acima, mas substituindo a 5-nitroso-6-amino-3-butil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona por outros compostos de Fórmula (23), prepararam-se os seguintes compostos de Fórmula (25):

5,6-diamino-3-metil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

5,6-diamino-3-isopropil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

5,6-diamino-3-n-pentil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

5,6-diamino-3-propilpentil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

5,6-diamino-3-(2-feniletil)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

5,6-diamino-3-(2-metoxietil)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

5,6-diamino-3-(3-hidroxipropil)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

5,6-diamino-3-(4-fluorobutil)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

5,6-diamino-3-(2-etilcarboxietil)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

5,6-diamino-3-etenil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

5,6-diamino-3-ciclopentil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
 5,6-diamino-3-(3-hidroxiciclopentil)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
 5,6-diamino-3-ciclo-hexil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
 5,6-diamino-3-ciclopropilmetil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
 5,6-diamino-3-fenil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
 5,6-diamino-3-(pirid-3-il)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
 5,6-diamino-3-(pirid-3-il-metil)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
 5,6-diamino-3-(tetra-hidrofuran-3-il)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona; e
 5-nitroso-6-amino-3-(piperidin-4-il)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona.

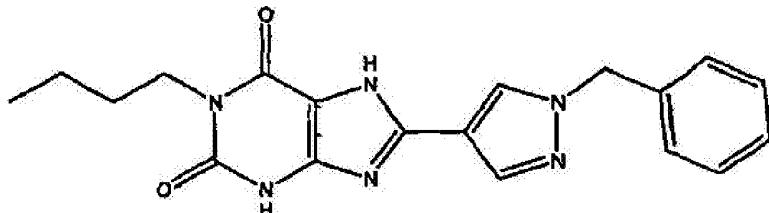
D. Preparação de outros Compostos de Fórmula (25)

De um modo semelhante, seguindo o procedimento 14A acima, mas substituindo a 5-nitroso-6-amino-3-butil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona por outros compostos de Fórmula (23), prepararam-se outros compostos de Fórmula (25).

Exemplo 15

Preparação de um Composto de Fórmula I

A. Preparação de um Composto de Fórmula I onde R¹ é n-butilo, R² é hidrogénio, R³ é hidrogénio, X é 1,4-pirazoleno, Y é um metíleno, e Z é fenilo



Fórmula I

A uma mistura de 5,6-diamino-3-butil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona (1,2 g, 6 mmole) e ácido 1-

benzilpirazol-4-carboxílico (1,2 g, 6 mmole) em metanol (30 mL) adicionou-se cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida (1,16 g, 6 mmole). Precipitou um sólido amarelo vivo. Agitou-se a mistura durante a noite à temperatura ambiente, e filtrou-se o sólido, lavou-se com metanol, e secou-se sob pressão reduzida. Combinou-se o produto com hexametildissilazano (50 mL), e sulfato de amónio (18 mg) e aqueceu-se a 130°C durante 48 horas. Removeu-se então o solvente sob pressão reduzida, e triturou-se o resíduo com metanol/água (1:1), para se proporcionar a 1-butil-8-[1-benzilpirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona, um composto de Fórmula I.

B. Preparação de outros Compostos de Fórmula I

De um modo semelhante, seguindo o procedimento 15A acima, mas substituindo a 5,6-diamino-3-butil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona por outros compostos de Fórmula (25), prepararam-se os seguintes compostos de Fórmula I:

1-butil-8-[1-benzilpirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1-butil-8-(pirazol-4-il)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1-propil-8-[1-benzilpirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1-butil-8-(1-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1-butil-8-(1-{[3-fluorofenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1-butil-8-[1-(feniletil)pirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1-(2-metilpropil)-8-[1-benzilpirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1-propil-8-(1-{[3-fluorofenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1-propil-8-(1-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1-propil-8-[1-(feniletil)pirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

8-(1-{[5-(4-clorofenil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)]metil}pirazol-4-il)-1-propil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;
1-propil-8-(pirazol-4-il)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;
1-etil-8-[1-benzilpirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;
8-(1-{[5-(4-clorofenil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)]metil}pirazol-4-il)-1-butil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;
1-etil-8-(pirazol-4-il)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;
1-ciclopropilmetil-8-[1-benzilpirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;
1-(2-metilpropil)-8-(pirazol-4-il)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;
1-etinil-8-pirazol-4-il-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;
1-etinil-8-[1-benzilpirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;
1-benzil-8-(pirazol-4-il)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;
1-benzil-8-[1-benzilpirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;
1-(2-metilpropil)-8-(1-{[3-fluorofenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;
1-(2-metilpropil)-8-(1-{[3-trifluorometilfenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona; e
8-[1-benzilpirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona.

C. Preparação de outros Compostos de Fórmula I

De um modo semelhante, seguindo o procedimento 15A acima, mas opcionalmente substituindo a 5,6-diamino-3-butil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona por outros compostos de Fórmula (25), e opcionalmente substituindo o ácido 1-benzilpirazol-4-carboxílico por outros compostos de Fórmula (22), prepararam-se os seguintes compostos de Fórmula I:

1-metil-8-(1-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1-isopropil-8-(1-{[3-fluorofenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1-n-pentil-8-(1-{[3-clorofenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1-(3-propilpentil)-8-(1-{[3-fluorofenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1-(2-feniletil)-8-[1-{benzil}pirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1-(2-metoxietil)-8-(1-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1-(3-hidroxipropil)-8-(1-{[3-fluorofenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1-(4-fluorobutil)-8-(1-{[3-fluorofenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1-(2-etilcarboxietil)-8-(1-{[3-fluorofenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1-etenil-8-(1-{[3-fluorofenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1-ciclopentil-8-(1-{[3-fluorofenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1-(3-hidroxiciclopentil)-8-(1-{[3-fluorofenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1-ciclo-hexil-8-(1-{[3-fluorofenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1-ciclopropilmetil-8-(1-{[3-fluorofenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1-fenil-8-(1-{[3-fluorofenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1-(pirid-3-il)-8-(1-{[3-fluorofenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1-(pirid-3-il-metil)-8-(1-{[3-fluorofenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1-(tetra-hidrofuran-3-il)-8-(1-{[3-fluorofenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona; e

1-(piperidin-4-il)-8-(1-{[3-fluorofenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona.

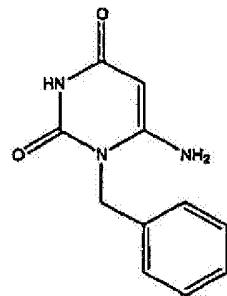
D. Preparação de outros Compostos de Fórmula I

De um modo semelhante, seguindo o procedimento 15A acima, mas opcionalmente substituindo a 5,6-diamino-3-butil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona por outros compostos de Fórmula (25), e opcionalmente substituindo o ácido 1-benzilpirazol-4-carboxílico por outros compostos de Fórmula (22), prepararam-se outros compostos de Fórmula I.

Exemplo 16

Preparação de um Composto de Fórmula (31)

A. Preparação de um Composto de Fórmula (31) onde R² é benzilo



Preparou-se uma solução de etóxido de sódio a partir de sódio (1,53 g, 67 mmole) e etanol seco (75 mL). Adicionou-se a esta solução benzilureia (5,0 g, 33 mmole) e cianoacetato de etilo (3,77 g, 33 mmole). Agitou-se esta mistura reaccional à temperatura de refluxo durante 10 horas, arrefeceu-se, e filtrou-se o precipitado e lavou-se com etanol. Dissolveu-se o precipitado em água, e ajustou-se o pH entre 5 e 6 com ácido clorídrico. Filtrou-se o material sólido, lavou-se com água e secou-se sob vácuo, para se proporcionar a 6-amino-1-benzil-1,3-dihydropirimidina-2,4-diona, um composto de Fórmula (31), o qual se usou na reacção seguinte sem mais purificação.

B. Preparação de outros Compostos de Fórmula (31)

De um modo semelhante, seguindo o procedimento 16A acima, mas substituindo a benzilureia por outros compostos de Fórmula (30), prepararam-se os seguintes compostos de Fórmula (31) :

6-amino-1-metil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
6-amino-1-n-propil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
6-amino-1-n-butil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona; e
6-amino-1-isobutil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona.

C. Preparação de outros Compostos de Fórmula (31)

De um modo semelhante, seguindo o procedimento 16A acima, mas substituindo a benzilureia por outros compostos de Fórmula (30), prepararam-se outros compostos de Fórmula (31) :

6-amino-1-metil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
6-amino-1-isopropil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
6-amino-1-n-pentil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
6-amino-1-propilpentil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
6-amino-1-(2-feniletil)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
6-amino-1-(2-metoxietil)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
6-amino-1-(3-hidroxipropil)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
6-amino-1-(4-fluorobutil)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
6-amino-1-(2-etilcarboxietil)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
6-amino-1-etenil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
6-amino-1-ciclopentil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
6-amino-1-(3-hidroxiciclopentil)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
6-amino-1-ciclo-hexil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
6-amino-1-ciclopropilmetyl-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
6-amino-1-fenil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

6-amino-1-(pirid-3-il)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
 6-amino-1-(pirid-3-il-metil)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
 6-amino-1-(tetra-hidrofuran-3-il)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona; e
 6-amino-1-(piperidin-4-il)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona.

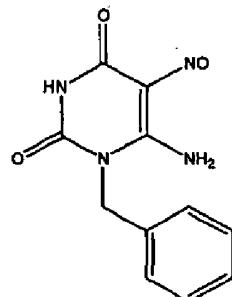
D. Preparação de outros Compostos de Fórmula (31)

De um modo semelhante, seguindo o procedimento 16A acima, mas substituindo a benzilureia por outros compostos de Fórmula (30), prepararam-se outros compostos de Fórmula (31).

Exemplo 17

Preparação de um Composto de Fórmula (23)

A. Preparação de um Composto de Fórmula (23) onde R² é benzilo



A uma solução de 6-amino-1-benzil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona (2,0 g, 9,2 mmole) numa mistura de 15 mL de N,N-dimetilformamida e 5 mL de água a 90°C, adicionou-se nitrito de sódio (1,27 g, 69 mmole). Adicionou-se a esta mistura reacional ácido clorídrico concentrado até não haver escurecimento da cor, e aqueceu-se a mistura a 70°C durante 1 hora. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida, dissolveu-se o resíduo em água, e adicionou-se ácido clorídrico concentrado para se produzir um pH de 4,0. Filtrou-se o precipitado, lavou-se com água, e secou-se sob pressão reduzida, para se proporcionar a 6-amino-5-nitroso-1-benzil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona, um composto de Fórmula (23).

B. Preparação de outros Compostos de Fórmula (23)

De um modo semelhante, seguindo o procedimento 17A acima, mas substituindo a 6-amino-1-benzil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona por outros compostos de Fórmula (31), prepararam-se os seguintes compostos de Fórmula (23):

6-amino-5-nitroso-1-metil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

6-amino-5-nitroso-1-n-propil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

6-amino-5-nitroso-1-n-butil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona; e

6-amino-5-nitroso-1-isobutil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona.

C. Preparação de outros Compostos de Fórmula (23)

De um modo semelhante, seguindo o procedimento 17A acima, mas substituindo a 6-amino-1-benzil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona por outros compostos de Fórmula (31), prepararam-se os seguintes compostos de Fórmula (23):

6-amino-5-nitroso-1-metil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

6-amino-5-nitroso-1-isopropil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

6-amino-5-nitroso-1-n-pentil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

6-amino-5-nitroso-1-propilpentil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

6-amino-5-nitroso-1-(2-feniletil)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

6-amino-5-nitroso-1-(2-metoxietil)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

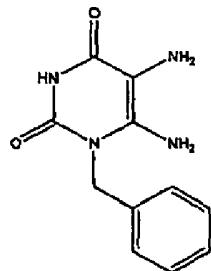
6-amino-5-nitroso-1-(3-hidroxipropil)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

6-amino-5-nitroso-1-(4-fluorobutil)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

6-amino-5-nitroso-1-(2-etilcarboxietil)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
6-amino-5-nitroso-1-etenil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
6-amino-5-nitroso-1-ciclopentil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
6-amino-5-nitroso-1-(3-hidroxiciclopentil)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
6-amino-5-nitroso-1-ciclo-hexil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
6-amino-5-nitroso-1-ciclopropilmetil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
6-amino-5-nitroso-1-fenil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
6-amino-5-nitroso-1-(pirid-3-il)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
6-amino-5-nitroso-1-(pirid-3-il-metil)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
6-amino-5-nitroso-1-(tetra-hidrofuran-3-il)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona; e
6-amino-5-nitroso-1-(piperidin-4-il)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona.

D. Preparação de outros Compostos de Fórmula (23)

De um modo semelhante, seguindo o procedimento 17A acima, mas substituindo a 6-amino-1-benzil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona por outros compostos de Fórmula (31), prepararam-se outros compostos de Fórmula (23).

Exemplo 18Preparação de um Composto de Fórmula (21)A. Preparação de um Composto de Fórmula (21) onde R² é benzilo

A uma solução de 6-amino-5-nitroso-1-benzil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona (1,15 g, 4,7 mmole) em amoníaco aquoso a 12,5% (40 mL) a 70°C, adicionou-se hidrossulfito de sódio (2,44 g, 14 mmole) em porções ao longo de 15 minutos. Ao arrefecer a mistura reaccional num banho de gelo, o produto precipitou. Filtrou-se, lavou-se com água, e secou-se sob pressão reduzida, para se proporcionar a 5,6-diamino-1-benzil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona, um composto de Fórmula (21).

B. Preparação de outros Compostos de Fórmula (21)

De um modo semelhante, seguindo o procedimento 18A acima, mas substituindo a 6-amino-5-nitroso-1-benzil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona por outros compostos de Fórmula (23), prepararam-se os seguintes compostos de Fórmula (21):

5,6-diamino-1-metil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

5,6-diamino-1-n-propil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

5,6-diamino-1-n-butil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona; e

5,6-diamino-1-isobutil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona.

C. Preparação de outros Compostos de Fórmula (21)

De um modo semelhante, seguindo o procedimento 18A acima, mas substituindo a 6-amino-5-nitroso-1-benzil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona por outros compostos de Fórmula (23), prepararam-se os seguintes compostos de Fórmula (21):

5,6-diamino-1-metil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

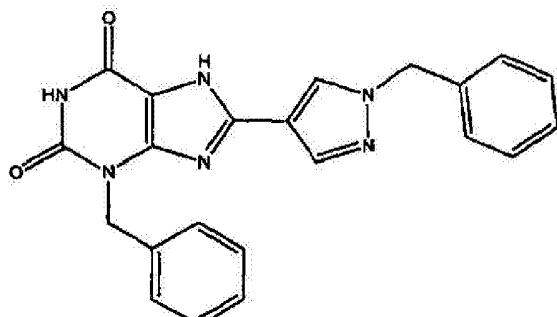
5,6-diamino-1-isopropil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
5,6-diamino-1-n-pentil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
5,6-diamino-1-propilpentil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
5,6-diamino-1-(2-feniletil)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
5,6-diamino-1-(2-metoxietil)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
5,6-diamino-1-(3-hidroxipropil)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
5,6-diamino-1-(4-fluorobutil)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
5,6-diamino-1-(2-etilcarboxietil)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
5,6-diamino-1-etenil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
5,6-diamino-1-ciclopentil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
5,6-diamino-1-(3-hidroxiciclopentil)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
5,6-diamino-1-ciclo-hexil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
5,6-diamino-1-ciclopropilmetil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
5,6-diamino-1-fenil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
5,6-diamino-1-(pirid-3-il)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
5,6-diamino-1-(pirid-3-il-metil)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
5,6-diamino-1-(tetra-hidrofuran-3-il)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona; e
5,6-diamino-1-(piperidin-4-il)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona.

D. Preparação de outros Compostos de Fórmula (21)

De um modo semelhante, seguindo o procedimento 18A acima, mas substituindo a 6-amino-5-nitroso-1-benzil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona por outros compostos de Fórmula (23), prepararam-se outros compostos de Fórmula (21).

Exemplo 19Preparação de um Composto de Fórmula I

A. Preparação de um Composto de Fórmula I onde R¹ é hidrogénio, R² é benzilo, R³ é hidrogénio, X é 1,4-pirazoleno, Y é metileno, e Z é fenilo

**Fórmula I**

Dissolveu-se uma solução de 5,6-diamino-1-benzil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona (200 mg, 0,8 mmole), ácido 1-benzilpirazol-4-carboxílico (202 mg, 1 mmole) e cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida (191 mg, 1 mmole) em N,N-dimetilformamida e agitou-se durante 16 horas. Removeu-se então o solvente sob pressão reduzida, e dissolveu-se o resíduo em hexametildissilazano (HMDS). A esta solução adicionou-se sulfato de amónio, e aqueceu-se a mistura a 125°C durante 80 horas. Removeu-se o excesso de HMDS sob pressão reduzida e produziu-se uma lama com o resíduo e uma mistura de metanol e água 1:1. Filtrou-se o sólido, lavou-se com metanol e água 1:1, e secou-se sob pressão reduzida, para se proporcionar a 3-benzil-8-[1-benzilpirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona, um composto de Fórmula I.

B. Preparação de um Compostos de Fórmula I onde R¹ é hidrogénio, R³ é hidrogénio, X é 1,4-pirazoleno, Y é um metileno, e Z é fenilo, variando R²

De um modo semelhante, seguindo o procedimento 19A acima, mas substituindo a 5,6-diamino-1-benzil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona por outros compostos de Fórmula (21), prepararam-se os seguintes compostos de Fórmula I:

3-n-propil-8-[1-benzilpirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona.

3-isobutil-8-[1-benzilpirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

3-benzil-8-[1-benzilpirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

3-n-butil-8-[1-benzilpirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

3-(2-metilpropil)-8-[1-benzilpirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona; e

3-metil-8-[1-benzilpirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona.

C. Preparação de um Composto de Fórmula I onde R¹ é hidrogénio, variando R², R³ é hidrogénio, X é 1,4-pirazoleno, Y é um metíleno, e Z é fenilo,

De um modo semelhante, seguindo o procedimento 19A acima, mas opcionalmente substituindo a 5,6-diamino-1-benzil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona por outros compostos de Fórmula (21), e opcionalmente substituindo o ácido 1-benzilpirazol-4-carboxílico por outros compostos de Fórmula (22), prepararam-se os seguintes compostos de Fórmula I:

3-metil-8-[1-benzilpirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

3-isopropil-8-[1-benzilpirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

3-n-pentil-8-[1-benzilpirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

3-(1-propilpentil)-8-[1-benzilpirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

3-(2-fenietil)-8-[1-benzilpirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

3-(2-metoxietil)-8-[1-benzilpirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

3-(3-hidroxipropil)-8-[1-benzilpirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

3-(4-fluorobutil)-8-[1-benzilpirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

3-(2-etilcarboxietil)-8-[1-benzilpirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

3-etenil-8-[1-benzilpirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

3-ciclopentil-8-[1-benzilpirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

3-(3-hidroxiciclopentil)-8-[1-benzilpirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

3-ciclo-hexil-8-[1-benzilpirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

3-ciclopropilmetil-8-[1-benzilpirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

3-fenil-8-[1-benzilpirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

3-(pirid-3-il)n-propil-8-[1-benzilpirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

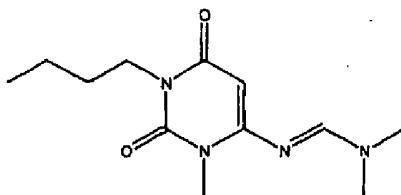
3-(pirid-3-il-metil)-8-[1-benzilpirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

3-(tetra-hidrofuran-3-il)-8-[1-benzilpirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona; e

3-(piperidin-4-il)-8-[1-benzilpirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona.

D. Preparação de um Composto de Fórmula I onde R¹ é hidrogénio, variando R², R³ é hidrogénio, X é 1,4-pirazoleno, Y é um metileno, e Z é fenilo,

De um modo semelhante, seguindo o procedimento 19A acima, mas opcionalmente substituindo a 5,6-diamino-1-benzil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona por outros compostos de Fórmula (21), e opcionalmente substituindo o ácido 1-benzilpirazol-4-carboxílico por outros compostos de Fórmula (22), prepararam-se outros compostos de Fórmula I.

Exemplo 20Preparação de um Composto de Fórmula (33)A. Preparação de um Composto de Fórmula (33) onde R¹ é n-butilo e R² é metilo

Aqueceu-se a 40°C uma suspensão de 6-amino-1-metiluracilo (3,0 g) em acetal dimetílico de N,N-dimetilformamida anidro (10 mL) e N,N-dimetilacetamida (50 mL) até se observar o desaparecimento do material de partida (60 minutos). Adicionou-se então carbonato de potássio (10 g) e brometo de n-butilo (7,8 g), e agitou-se a mistura reaccional a 80°C durante 16 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente, filtrou-se, evaporaram-se os solventes e usou-se o produto de Fórmula (33), 6-[1-aza-2-(dimethylamino)vinyl]-3-butil-1-metil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona, tal como se obteve na reacção seguinte.

B. Preparação de Compostos de Fórmula (33), variando R¹ e R²

De um modo semelhante, seguindo o procedimento 20A acima, mas opcionalmente substituindo o 6-amino-1-metiluracilo por outros compostos de Fórmula (31), e opcionalmente substituindo o brometo de n-butilo por outros halotos de alquilo, prepararam-se os seguintes compostos de Fórmula (33):

6-[1-aza-2-(dimethylamino)vinyl]-1,3-dipropil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

6-[1-aza-2-(dimethylamino)vinyl]-1,3-dibutil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

6-[1-aza-2-(dimethylamino)vinyl]-1,3-dimetil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

6-[1-aza-2-(dimethylamino)vinyl]-1,3-diethyl-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

6-[1-aza-2-(dimetilamino)vinil]-1-metil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

6-[1-aza-2-(dimetilamino)vinil]-1-metil-3-etil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

6-[1-aza-2-(dimetilamino)vinil]-1-metil-3-propil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

6-[1-aza-2-(dimetilamino)vinil]-1-etil-3-prop-2-inil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

6-[1-aza-2-(dimetilamino)vinil]-1-etil-3-propil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

6-[1-aza-2-(dimetilamino)vinil]-1-metil-3-butil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

6-[1-aza-2-(dimetilamino)vinil]-1-metil-3-sec-butil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

6-[1-aza-2-(dimetilamino)vinil]-1-metil-3-ciclopropilmetil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

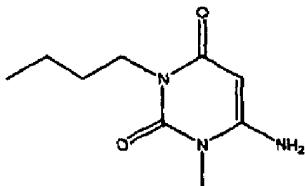
6-[1-aza-2-(dimetilamino)vinil]-1-etil-3-ciclopropilmetil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

6-[1-aza-2-(dimetilamino)vinil]-1-etil-3-sec-butil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona; e

6-[1-aza-2-(dimetilamino)vinil]-1,3-sec-butil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona.

C. Preparação de Compostos de Fórmula (33), variando R¹ e R²

De um modo semelhante, seguindo o procedimento 20A acima, mas opcionalmente substituindo o 6-amino-1-metiluracilo por outros compostos de Fórmula (31), e opcionalmente substituindo o brometo de n-butilo por outros halotos de alquilo, prepararam-se outros compostos de Fórmula (33).

Exemplo 21Preparação de um Composto de Fórmula (34)A. Preparação de um Composto de Fórmula (34) onde R¹ é n-butilo e R² é metilo

Suspendeu-se a 6-[(1E)-1-aza-2-(dimetilamino)vinil]-3-butyl-1-metil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona (4,0 g) obtido no Exemplo 20A em metanol. Adicionou-se a esta suspensão hidróxido de amónio aquoso, e agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 48 horas. Depois de já não se observar nenhum material de partida, removeram-se os solventes sob pressão reduzida, suspendeu-se o resíduo em água, e filtrou-se o precipitado, lavou-se com água, e secou-se sob pressão reduzida, para se proporcionar a 6-amino-3-butyl-1-metil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona bruta, a qual se usou tal como se obteve na reacção seguinte.

B. Preparação de Compostos de Fórmula (34), variando R¹ e R²

De um modo semelhante, seguindo o procedimento 21A acima, mas substituindo a 6-[(1E)-1-aza-2-(dimetilamino)vinil]-3-butyl-1-metil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona por outros compostos de Fórmula (33), prepararam-se os seguintes compostos de Fórmula (34):

- 6-amino-1,3-dipropil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
- 6-amino-1,3-dibutil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
- 6-amino-1,3-dimetil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
- 6-amino-1,3-dietil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
- 6-amino-1-metil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
- 6-amino-1-metil-3-etil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;
- 6-amino-1-metil-3-propil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

6-amino-1-etil-3-(prop-2-inil)-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

6-amino-1-etil-3-propil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

6-amino-1-metil-3-sec-butil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

6-amino-1-metil-3-ciclopropilmetil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

6-amino-1-etil-3-ciclopropilmetil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona;

6-amino-1-etil-3-sec-butil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona; e

6-amino-1,3-sec-butil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona.

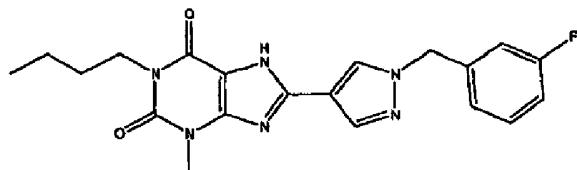
C. Preparação de Compostos de Fórmula (34), variando R¹ e R²

De um modo semelhante, seguindo o procedimento 21A acima, mas substituindo a 6-[(1E)-1-aza-2-(dimetilamino)vinil]-3-butil-1-metil-1,3-di-hidropirimidina-2,4-diona por outros compostos de Fórmula (33), prepararam-se outros compostos de Fórmula (34).

Exemplo 22

Preparação de um Composto de Fórmula I

Preparação de um Composto de Fórmula I onde R¹ é n-butilo, R² é metilo, X é 1,4-pirazoleno, Y é metileno, e Z é 3-fluorofenilo



Converte-se então o composto de Fórmula (34) num composto de Fórmula I da mesma maneira como mostrado para a conversão de um composto de Fórmula (24) nos Exemplos 12, 13, 14 e 15. Isto é, a reacção com o nitrito de sódio para dar um derivado de 5-nitroso-6-amino, o qual se reduz a um derivado 5,6-diamina, que por seu lado reage com um ácido

carboxílico adequadamente substituído de Fórmula Z-Y-X-CO₂H para se proporcionar um composto de Fórmula I. Desta maneira, prepararam-se os seguintes compostos:

1-butil-3-metil-8-{1-[(3-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1,3-dipropil-8-{1-[(3-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1,3-dipropil-8-[1-fenilpirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1,3-dipropil-8-[1,3-dimetilpirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1,3-dipropil-8-[1-etil-3-metilpirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1,3-dibutil-8-[1-benzilpirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1,3-dibutil-8-pirazol-4-il-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1,3-dipropil-8-pirazol-4-il-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1-metil-3-sec-butil-8-pirazol-4-il-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1,3-dimetil-8-[1-benzilpirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1,3-dietil-8-[1-benzilpirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

3-metil-1-propil-8-[1-benzilpirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

3-etil-1-(prop-2-inil)-8-[1-benzilpirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

3-etil-1-propil-8-[1-benzilpirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1-sec-butil-3-metil-8-[1-benzilpirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1-ciclopropilmetil-3-metil-8-[1-benzilpirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

3-etil-1-propil-8-{1-[(3-trifluorometilfenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1,3-dipropil-8-{1-[(2-metoxifenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

3-etil-1-propil-8-(pirazol-4-il)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1-ciclopropilmetil-3-etil-8-{1-[(3-trifluorometilfenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

2-[4-(2,6-dioxo-1,3-dipropil(1,3,7-tri-hidropurina-8-il))pirazolil]-2-fenilacetato de etilo;

1-ciclopropilmetil-3-metil-8-{1-[(3-trifluorometilfenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

3-metil-1-propil-8-{1-[(3-trifluorometilfenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

3-metil-1-propil-8-{1-[(3-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1-ciclopropilmetil-3-metil-8-{1-[(3-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1-ciclopropilmetil-3-etil-8-pirazol-4-il-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1-sec-butil-3-etil-8-{1-[(3-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1-butil-3-metil-8-[1-benzilpirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1-butil-3-metil-8-(pirazol-4-il)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1-sec-butil-3-etil-8-[1-benzilpirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1,3-di-(sec-butil)-8-[1-benzilpirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1,3-di(sec-butil)-8-{1-[(3-trifluorometilfenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1,3-di(sec-butil)-8-{1-[(3-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1-sec-butil-3-metil-8-(pirazol-4-il)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1-sec-butil-3-metil-8-{1-[(3-trifluorometilfenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1-sec-butil-3-metil-8-{1-[(3-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1,3-dimetil-8-{1-[(3-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1-etil-3-metil-8-{1-[(3-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1-etil-3-metil-8-{1-[(3-trifluorometilfenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1,3-dipropil-8-{1-[(2,5-diclorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1,3-dietil-8-{1-[(3-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1,3-dietil-8-{1-[(3-trifluorometilfenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1-sec-butil-3-etil-8-{1-[(3-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1,3-dipropil-8-{1-[(4-carboxifenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1,3-dipropil-8-(1-[3-(trifluorometil)fenil]metil)pirazol-4-il)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

1,3-dipropil-8-(1-[3-(trifluorometil)fenil]etil)pirazol-4-il)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;

ácido 2-[4-(2,6-dioxo-1,3-dipropil(1,3,7-tri-hidropurin-8-il))pirazolil]-2-fenilacético;

1,3-dietil-8-(pirazol-4-il)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona;
e

1-ciclopropilmetil-3-etil-8-{1-[(3-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona.

Exemplo 23

Prepararam-se as cápsulas duras de gelatina contendo os ingredientes seguintes:

<u>Ingrediente</u>	<u>Quantidade (mg/cápsula)</u>
Ingrediente activo	30,0
Amido	305,0
Estearato de magnésio	5,0

Misturam-se os ingredientes acima e encheram-se as cápsulas duras de gelatina.

Exemplo 24

Preparou-se a Fórmula de um comprimido usando os ingredientes abaixo:

<u>Ingrediente</u>	<u>Quantidade (mg/comprimido)</u>
Ingrediente activo	25,0
Celulose, microcristalina	200,0
Dióxido de silício coloidal	10,0
Ácido esteárico	5,0

Misturam-se os componentes e comprimem-se para formarem comprimidos.

Exemplo 25

Preparou-se uma formulação de um pó seco para inalação contendo os componentes seguintes:

<u>Ingrediente</u>	<u>% em peso</u>
Ingrediente activo	5
Lactose	95

Mistura-se o ingrediente activo com a lactose e adiciona-se a mistura a uma aplicação de inalação de pó seco.

Exemplo 26

Prepararam-se os comprimidos como se segue, cada um deles contendo 30 mg de ingrediente activo:

<u>Ingrediente</u>	<u>Quantidade</u> <u>(mg/comprimido)</u>
Ingrediente activo	30,0 mg
Amido	45,0 mg
Celulose microcristalina	35,0 mg
Polivinilpirrolidona (como uma solução a 10% em água estéril)	4,0 mg
Carboximetilamido de sódio	4,5 mg
Esterato de magnésio	0,5 mg
Talco	1,0 mg
Total	120 mg

O ingrediente activo, o amido e a celulose passam através de um crivo de malha U.S. nº 20 e misturam-semeticulosamente. Mistura-se a solução de polivinilpirrolidona com os pós resultantes, os quais então passam através de um crivo de malha U.S. nº 16. Secam-se os grânulos assim produzidos de 50°C a 60°C e passam-se através de um crivo de malha U.S. nº 16. Adicionam-se então o carboximetilamido de sódio, o estearato de magnésio e o talco, que passaram previamente através de um crivo de malha U.S. nº 30, aos grânulos, os quais, após a mistura, comprimem-se numa máquina de comprimidos para dar origem aos comprimidos, cada um deles pesando 120 mg.

Exemplo 27

Fazem-se os supositórios, cada um deles contendo 25 mg de ingrediente activo, como se segue:

<u>Ingrediente</u>	<u>Quantidade</u>
Ingrediente activo	25 mg
Glicerídeos de ácido gordo saturado	2000 mg

O ingrediente activo passa através de um crivo de malha U.S. nº 60 e suspende-se nos glicerídeos de ácido gordo saturado previamente fundidos usando um mínimo de calor necessário. Deita-se então a mistura para dentro de um molde de supositório com capacidade nominal de 2,0 g e deixa-se arrefecer.

Exemplo 28

Fazem-se as suspensões, cada uma delas contendo 50 mg de ingrediente activo por 5,0 mL, como se segue:

<u>Ingrediente</u>	<u>Quantidade</u>
Ingrediente activo	50,0 mg
Goma xantana	4,0 mg
Carboximetilcelulose de sódio (11%)	
Celulose microcristalina (89%)	50,0 mg
Sacarose	1,75 g
Benzoato de sódio	10,0 mg
Aroma e Cor	q.b.
Água purificada	5,0 mL

Mistura-se o ingrediente activo, a sacarose e a goma xantana, passam através de um crivo de malha U.S. nº 10 e então misturam-se com uma solução de celulose

microcristalina e carboximetilcelulose de sódio em água, previamente preparada. Dilui-se o benzoato de sódio, o aroma e o corante com alguma da água e adiciona-se com agitação. Adiciona-se então a água suficiente para se produzir o volume requerido.

Exemplo 29

Pode se preparar uma formulação subcutânea da maneira que se segue:

<u>Ingrediente</u>	<u>Quantidade</u>
Ingrediente activo	5,0 mg
Óleo de milho	1,0 mL

Exemplo 30

Prepara-se uma preparação injectável possuindo a seguinte composição:

<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade</u>
Ingrediente activo	2,0 mg/mL
Manitol, USP	50 mg/mL
Ácido Glucónico, USP	q.s. (pH 5-6)
Água (destilada, estéril)	q.s. até 1,0 mL
Azoto, NF	q.s.

Exemplo 31

Prepara-se uma preparação tópica possuindo a seguinte composição:

<u>Ingredientes</u>	<u>Gramas</u>
Ingrediente activo	0,2-10
Span 60 (estearato de sorbitano)	2,0
Tween 60 (monoestearato de polioxietileno de sorbitano)	2,0
Óleo mineral	5,0
Vaselina	0,10
Metilparabeno	0,15
Propilparabeno	0,05
BHA (butil-hidroxianisolo)	0,01
Água	q.s. até 100

Combinam-se todos os ingredientes acima referidos excepto a água e aquece-se a 60°C com agitação. Adiciona-se então uma quantidade suficiente de água a 60°C com agitação vigorosa para emulsionar os ingredientes, e então adiciona-se a água em quantidade suficiente até 100 g.

Exemplo 32

Composição de libertação sustentada

<u>Ingrediente</u>	<u>Gama em peso (%)</u>	<u>Gama preferida (%)</u>	<u>A mais preferida</u>
Ingrediente Activo	50-95	70-90	75
Celulose microcristalina (enchimento)	1-35	5-15	10,6
Copolímero de ácido metacrílico	1-35	5-12,5	10,0

<u>Ingrediente</u>	<u>Gama em peso (%)</u>	<u>Gama preferida (%)</u>	<u>A mais preferida</u>
Hidróxido de sódio	0,1-1,0	0,2-0,6	0,4
Hidroxipropilmetilcelulose	0,5-5,0	1-3	2,0
Estearato de magnésio	0,5-5,0	1-3	2,0

Preparam-se as formulações de libertação sustentada deste invento como se segue: mistura-se intimamente um composto e um aglutinante dependente de pH e quaisquer excipientes opcionais (mistura a seco). A mistura a seco é então granulada na presença de uma solução aquosa de uma base forte a qual se pulveriza no pó de mistura. Seca-se o granulado, passa-se por um crivo, mistura-se com lubrificantes opcionais (tal como talco ou estearato de magnésio), e comprime-se em comprimidos. As soluções aquosas de base forte preferidas são as soluções de hidróxidos de metal alcalino, tal como hidróxido de sódio ou de potássio, de preferência hidróxido de sódio, em água (opcionalmente contendo até 25% de solventes miscíveis com a água tal como álcoois inferiores).

Podem se revestir os comprimidos resultantes com um agente de formação de filme opcional, para identificação, com o objectivo de mascarar o sabor e para melhorar a facilidade de engolir. O agente de formação de filme estará tipicamente presente numa quantidade na gama entre 2% e 4% do peso do comprimido. Os agentes de formação de filme apropriados são bem conhecidos na arte e incluem hidroxipropilmetilcelulose, copolímeros catiónicos de metacrilato (copolímeros de metacrilato de dimetilaminoetilo / metacrilato de metilbutilo - Eudragit® E - Röhm Pharma), e semelhantes. Estes agentes de formação de filme podem opcionalmente conter colorantes, plastificantes, e outros ingredientes suplementares.

Os comprimidos possuem de preferência uma dureza suficiente para aguentar 8 kp de compressão. O tamanho do comprimido irá depender em primeiro lugar da quantidade de composto no comprimido. Os comprimidos irão incluir desde

300 até 1100 mg de composto de base livre. De preferência, os comprimidos irão incluir quantidades de composto de base livre numa gama desde 400 a 600 mg, de 650 a 850 mg, e de 900 a 1100 mg.

De modo a influenciar a velocidade de dissolução, controla-se o tempo durante o qual o composto contendo o pó está misturado húmido. De preferência, o tempo total de mistura do pó, isto é, o tempo durante o qual o pó está exposto à solução de hidróxido de sódio, estará na gama entre 1 a 10 minutos e de preferência desde 2 até 5 minutos. A seguir à granulação, removem-se as partículas do granulador e são postas num secador de leito fluidizado para secagem a cerca de 60°C.

Exemplo 33

Ensaios de receptor de adenosina A_{2B}

Métodos

Ligaçāo de ligandos radioactivos ao receptor de adenosina A_{2B}

Efectuou-se uma transfecção estável do ADN complementar do receptor de adenosina humana A_{2B} para dentro das células HEK-293 (referidas como células HEK-A2B). Lavou-se uma vez uma monocamada de células HEK-A2B com PBS e recolheu-se num tampão contendo 10 mM de HEPES (pH 7,4), 10 mM de EDTA e inibidores de protease. Homogeneizaram-se estas células num homogeneizador *polytron* durante 1 minuto na posição 4 e centrifugou-se a 29000 g durante 15 minutos a 4°C. Lavaram-se uma vez os granulados de células com um tampão contendo 10 mM de HEPES (pH 7,4), 1 mM de EDTA e inibidores de protease e voltou-se a suspender os granulados de células no mesmo tampão com um suplemento de sacarose a 10%. Mantiveram-se as alíquotas congeladas a -80°C. Iniciaram-se os ensaios de competição através da mistura de 10 nM de ³H-ZM214385 (*Tocris Cookson*) com várias concentrações dos compostos de teste e 50 µg de proteínas de membrana num tampão TE (50 mM de Tris e 1 mM de EDTA) com um suplemento de 1 unidade/mL de adenosina deaminase. Incubaram-se os ensaios durante 90 minutos, parou-se através de filtração usando um colector Packard e lavou-se quatro vezes com um tampão TM gelado (10 mM de Tris, 1 mM de MgCl₂, pH 7,4).

Determinou-se a ligação não específica na presença de 10 μM de ZM214385. Calcularam-se as afinidades dos compostos (isto é, os valores de K_i) usando o software GraphPad.

Ligaçao de ligandos radioactivos a outros receptores de adenosina

Efectuou-se uma transfecção estável dos ADNs complementares dos receptores de adenosina humana A₁, A_{2A} e A₃ para dentro ou de células CHO ou de células HEK-293 (referidas como células CHO-A1, células HEK-A2A, células CHO-A3). Prepararam-se as membranas a partir destas células usando o mesmo protocolo descrito acima. Iniciaram-se os ensaios de competição através da mistura de 0,5 nM de ³H-CPX (para CHO-A1), 2 nM de ³H-ZM214385 (HEK-A2A) ou 0,1 nM de ¹²⁵I-AB-MECA (CHO-A3) com várias concentrações dos compostos de teste e as membranas em perspectiva num tampão TE (50 mM de Tris e 1 mM de EDTA para CHO-A1 e HEK-A2A) ou num tampão TEM (50 mM de Tris, 1 mM de EDTA e 10 mM de MgCl₂ para CHO-A3) com um suplemento de 1 unidade/mL de adenosina deaminase. Incubaram-se os ensaios durante 90 minutos, parou-se através de filtração usando um coletor Packard e lavou-se quatro vezes com um tampão TM gelado (10 mM de Tris, 1 mM de MgCl₂, pH 7,4). Determinou-se a ligação não específica na presença de 1 μM de CPX (CHO-A1), 1 μM de ZM214385 (HEK-A2A) e 1 μM de IB-MECA (CHO-A3). Calcularam-se as afinidades dos compostos (isto é, os valores de K_i) usando o software GraphPad.

Medidas de cAMP (Adenosina monofosfato cíclica)

Recolheu-se uma monocamada de células transfectadas em PBS contendo 5 mM de EDTA. Lavaram-se as células uma vez com DMEM e voltou-se a suspender em DMEM contendo 1 unidade/mL de adenosina deaminase a uma densidade de 100000-500000 células/mL. Misturou-se 100 μL da suspensão de células com 25 μL contendo vários agonistas e/ou antagonistas e manteve-se a reacção a 37°C durante 15 minutos. Ao fim de 15 minutos, adicionou-se 125 μL de HCl 0,2 N para se parar a reacção. Centrifugaram-se as células durante 10 minutos a 1000 rpm. Removeu-se 100 μL do sobrenadante e acetilou-se. Mediram-se

as concentrações de cAMP nos sobrenadantes usando o ensaio directo de cAMP a partir do *Assay Design*.

Os receptores de adenosina A_{2A} e A_{2B} estão ligados às proteínas G_s e por conseguinte os agonistas para o receptor de adenosina A_{2A} (tal como CGS21680) ou para o receptor de adenosina A_{2B} (tal como NECA) aumentam as acumulações de cAMP visto que os antagonistas destes receptores evitam o aumento nas acumulações de cAMP induzidas pelos agonistas. Os receptores de adenosina A₁ e A₃ estão ligados às proteínas G_i e por conseguinte os agonistas para o receptor de adenosina A₁ (tal como CPA) ou para o receptor de adenosina A₃ (tal como IB-MECA) inibem o aumento nas acumulações de cAMP induzidas por forskolin.

Os antagonistas para os receptores A₁ e A₃ evitam a inibição nas acumulações de cAMP.

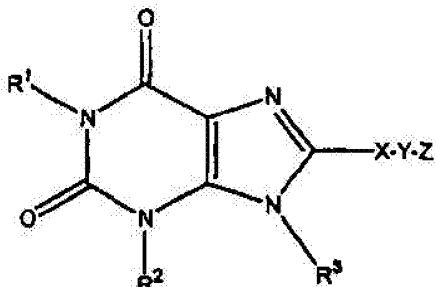
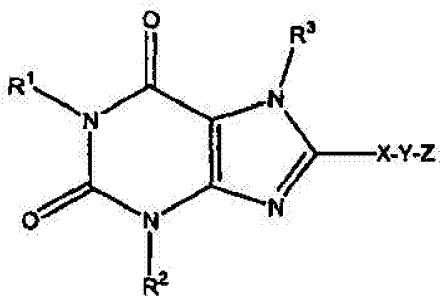
Os compostos do invento mostraram ser antagonistas de A_{2B} através dos testes acima referidos.

Também se testaram os compostos do invento num modelo de rato para a asma, usando os procedimentos revelados na Patente U.S. nº 6387913, e mostraram-se ser eficazes.

Lisboa, 2011-09-22

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de Fórmula I ou de Fórmula II o qual é um antagonista de receptor de adenosina A_{2B}:



como uma base livre ou um sal farmaceuticamente aceitável, onde:

R¹ e R² são independentemente escolhidos a partir de hidrogénio, alquilo opcionalmente substituído, ou um grupo -D-E, no qual D é uma ligação covalente ou um alquíleno, e E é um alcoxi opcionalmente substituído, um cicloalquilo opcionalmente substituído, um arilo opcionalmente substituído, um heteroarilo opcionalmente substituído, um heterociclico opcionalmente substituído, um alcenilo opcionalmente substituído ou um alcinilo opcionalmente substituído, com a condição de que quando D é uma ligação covalente E não pode ser um alcoxi;

R³ é hidrogénio, um alquilo opcionalmente substituído ou um cicloalquilo opcionalmente substituído;

X é 1,4-pirazoleno;

Y é uma ligação covalente ou um alquíleno no qual se pode substituir opcionalmente um átomo de carbono por -O-, -S-, ou -NH-, e é opcionalmente substituído por hidroxi, alcoxi, amina opcionalmente substituída, ou -COR, no qual R é hidroxi, alcoxi ou amina;

com a condição de que quando a substituição opcional é hidroxi ou amina, ela não pode ser adjacente a um heteroátomo; e

Z é hidrogénio, um arilo monocíclico opcionalmente substituído ou um heteroarilo monocíclico opcionalmente substituído; com a condição de que Z é hidrogénio só quando Y é uma ligação covalente;

onde

alquilo substituído refere-se a um grupo alquilo:

(i) possuindo de 1 a 5 substituintes seleccionados a partir do grupo consistindo em alcenilo, alcinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalcenilo, acilo, acilamina, aciloxi, amina, aminocarbonilo, alcoxcarbonilamina, azida, ciano, halogéneo, hidroxi, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminossulfonilo, aminocarbonilamina, heteroariloxi, heterociclico, heterociclo-oxi, hidroxiamina, alcoxiamina, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo e -SO₂-heteroarilo, onde todos os substituintes podem opcionalmente ser ainda substituídos por 1 a 3 substituintes escolhidos a partir de alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxi, alcoxi, halogéneo, CF₃, amina, amina substituída, ciano, e -S(O)_nR, onde R é alquilo, arilo ou heteroarilo e n é 0, 1 ou 2;

e/ou

(ii) sendo interrompido por de 1 a 10 átomos escolhidos independentemente a partir de oxigénio, enxofre e NR_a-, onde se escolhe R_a a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, alcenilo, cicloalcenilo, alcinilo, arilo, heteroarilo e heterociclico, onde todos os substituintes podem opcionalmente ser ainda substituídos por alquilo, alcoxi, halogéneo, CF₃, amina, amina substituída, ciano, ou -S(O)_nR, no qual R é alquilo, arilo ou heteroarilo e n é 0, 1 ou 2;

alcoxi substituído refere-se a um grupo R-O-, onde R é um alquilo opcionalmente substituído ou um cicloalquilo opcionalmente substituído, ou R é um grupo -Y-Z, no qual Y é um alquíleno opcionalmente substituído e Z é um alcenilo opcionalmente substituído, um alcinilo opcionalmente substituído, ou um cicloalcenilo opcionalmente substituído;

amina substituída refere-se ao grupo -NRR onde cada R é independentemente seleccionado a partir do grupo consistindo

em hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, carboxialquilo, arilo, heteroarilo e heterociclico desde que ambos os grupos R não sejam hidrogénio, ou um grupo -Y-Z, no qual Y é um alquíleno opcionalmente substituído e Z é um alcenilo, cicloalcenilo ou alcinilo, onde todos os substituintes ainda podem ser opcionalmente substituídos por 1 a 3 substituintes escolhidos a partir de alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxi, alcoxi, halogéneo, CF₃, amina, amina substituída, ciano, e -S(O)_nR, onde R é alquilo, arilo ou heteroarilo e n é 0, 1 ou 2;

alquíleno substituído refere-se a

(i') um grupo alquíleno possuindo de 1 a 5 substituintes, seleccionados a partir do grupo consistindo em alquilo, alcenilo, alcinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalcenilo, acilo, acilamina, aciloxi, amina, aminocarbonilo, alcoxcarbonilamina, azida, ciano, halogéneo, hidroxi, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminossulfônico, aminocarbonilamina, heteroariloxi, heterociclico, heterociclo-oxi, hidroxiamina, alcoxiamina, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo e -SO₂-heteroarilo, onde todos os substituintes podem opcionalmente ser ainda substituídos por 1 a 3 substituintes escolhidos a partir de alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxi, alcoxi, halogéneo, CF₃, amina, amina substituída, ciano, e -S(O)_nR, onde R é alquilo, arilo ou heteroarilo e n é 0, 1 ou 2;

(ii') um grupo alquíleno que seja interrompido por 1 a 20 átomos escolhidos independentemente a partir de oxigénio, enxofre e NR_a-, onde se escolhe R_a a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, arilo, heteroarilo e heterociclico opcionalmente substituídos, ou grupos seleccionados a partir de carbonilo, carboxiéster, carboxiamida e sulfônico; ou

(iii') um grupo alquíleno que possua não só de 1 a 5 substituintes como definido acima em (i') e que também seja interrompido por 1 a 20 átomos como definido acima em (ii');

e

a substituição num alcenilo substituído, num alcinilo substituído, num arilo substituído, num cicloalquilo

substituído, num heteroarilo substituído e num heterociclico substituído é por 1 a 5 substituintes seleccionados a partir do grupo consistindo em alquilo, alcenilo, alcinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalcenilo, acilo, acilamina, aciloxi, amina, aminocarbonilo, alcoxcarbonilamina, azida, ciano, halogéneo, hidroxi, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminossulfonilo, aminocarbonilamina, heteroariloxi, heterociclico, heterociclo-oxi, hidroxiamina, alcoxiamina, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo e -SO₂-heteroarilo, onde todos os substituintes podem opcionalmente ser ainda substituídos por 1 a 3 substituintes escolhidos a partir de alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxi, alcoxi, halogéneo, CF₃, amina, amina substituída, ciano, e -S(O)_nR, onde R é alquilo, arilo ou heteroarilo e n é 0, 1 ou 2.

2. Composto da reivindicação 1, onde:

R¹ e R² são independentemente hidrogénio, alquilo inferior opcionalmente substituído, ou um grupo -D-E, no qual D é uma ligação covalente ou um alquíleno, e E é um fenilo opcionalmente substituído, um cicloalquilo opcionalmente substituído, um alcenilo opcionalmente substituído ou um alcinilo opcionalmente substituído,

R³ é hidrogénio; e

Y é uma ligação covalente ou um alquíleno inferior.

3. Composto da reivindicação 2, onde Y é um alquíleno inferior, e Z é um fenilo opcionalmente substituído ou um oxadiazole opcionalmente substituído.

4. Composto da reivindicação 3, onde R¹ é um alquilo inferior opcionalmente substituído por cicloalquilo e R² é hidrogénio.

5. Composto da reivindicação 4, onde Y é -CH₂- ou -CH(CH₃)-, e Z é um fenilo opcionalmente substituído.

6. Composto da reivindicação 5, onde R¹ é n-propilo, Y é -CH₂-, e Z é 3-trifluorometilfenilo, nomeadamente 1-propil-8-(1-{[3-(trifluorometil)fenil]-metil}pirazol-4-il)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona.

7. Composto da reivindicação 5, onde R¹ é n-propilo, Y é -CH₂-, e Z é fenilo, nomeadamente 1-propil-8-[1-benzilpirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona.

8. Composto da reivindicação 5, onde R¹ é n-butilo, Y é -CH₂-, e Z é 3-fluorofenilo, nomeadamente 1-butil-8-(1-{[3-fluorofenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona.

9. Composto da reivindicação 5, onde R¹ é n-propilo, Y é -CH(CH₃)-, e Z é fenilo, nomeadamente 1-propil-8-[1-(1-fenilet-1-il)pirazol-4-il]-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona.

10. Composto da reivindicação 4, onde Y é -CH₂- ou -CH(CH₃)-, e Z é um oxadiazole opcionalmente substituído.

11. Composto da reivindicação 10, onde R¹ é n-propilo, Y é -CH₂-, e Z é 5-(4-clorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilo, nomeadamente 8-(1-{[5-(4-clorofenil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)]metil}pirazol-4-il)-1-propil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona.

12. Composto da reivindicação 10, onde R¹ é n-butilo, Y é -CH₂-, e Z é 5-(4-clorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilo, nomeadamente 8-(1-{[5-(4-clorofenil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)]metil}pirazol-4-il)-1-butil-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona.

13. Composto da reivindicação 2, onde R¹ e R² são independentemente alquilo inferior opcionalmente substituído por cicloalquilo.

14. Composto da reivindicação 13, onde Y é $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ou uma ligação covalente e Z é hidrogénio ou um fenilo opcionalmente substituído.

15. Composto da reivindicação 14, onde R^1 e R^2 são n-propilo, Y é uma ligação covalente, e Z é hidrogénio, nomeadamente 1,3-dipropil-8-pirazol-4-il-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona.

16. Composto da reivindicação 14, onde R^1 é metilo, R^2 é sec-butilo, Y é uma ligação covalente, e Z é hidrogénio, nomeadamente 1-metil-3-sec-butil-8-pirazol-4-il-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona.

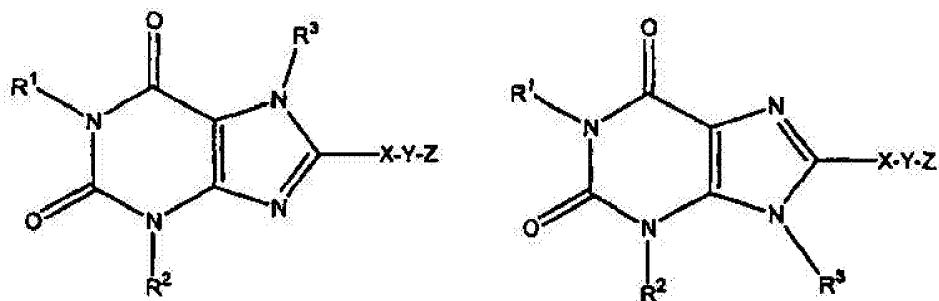
17. Composto da reivindicação 14, onde R^1 e R^2 são independentemente metilo, n-propilo ou ciclopropilmetilo, Y é metileno, e Z é 3-trifluorometilfenilo ou 3-fluorofenilo.

18. Composto da reivindicação 14, onde R^1 e R^2 são n-propilo, Y é $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, e Z é 3-trifluorometilfenilo, nomeadamente 1,3-dipropil-8-(1-{1-[3-(trifluorometil)-fenil]et-1-il}pirazol-4-il)-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona.

19. Composto da reivindicação 14, onde R^1 e R^2 são n-propilo, Y é metileno, e Z é 4-carboxifenilo, nomeadamente 1,3-dipropil-8-{1-[(4-carboxifenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona.

20. Composto da reivindicação 14, onde R^1 é n-propilo, R^2 é etilo, Y é $-\text{CH}_2-$, e Z é 3-trifluorometilfenilo, nomeadamente 3-etil-1-propil-8-{1-[(3-trifluorometilfenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-tri-hidropurina-2,6-diona.

21. Uso de um antagonista de receptor de adenosina $\text{A}_{2\text{B}}$ de Fórmula:



Fórmula I

Fórmula II

como uma base livre ou um sal farmaceuticamente aceitável, onde:

R¹ e R² são independentemente escolhidos a partir de hidrogénio, alquilo opcionalmente substituído, ou um grupo -D-E, no qual D é uma ligação covalente ou um alquíleno, e E é um alcoxi opcionalmente substituído, um cicloalquilo opcionalmente substituído, um arilo opcionalmente substituído, um heteroarilo opcionalmente substituído, um heterociclico opcionalmente substituído, um alcenilo opcionalmente substituído ou um alcinilo opcionalmente substituído, com a condição de que quando D é uma ligação covalente E não pode ser um alcoxi;

R^3 é hidrogénio, um alquilo opcionalmente substituído ou um cicloalquilo opcionalmente substituído;

X é 1,4-pirazoleno;

Y é uma ligação covalente ou um alquíleno no qual se pode substituir opcionalmente um átomo de carbono por -O-, -S-, ou -NH-, e é opcionalmente substituído por hidroxi, alcoxi, amina opcionalmente substituída, ou -COR, no qual R é hidroxi, alcoxi ou amina;

com a condição de que quando a substituição opcional é hidroxi ou amina, ela não pode ser adjacente a um heteroátomo; e

Z é hidrogénio, um arilo monocíclico opcionalmente substituído ou um heteroarilo monocíclico opcionalmente substituído;

onde

alquilo substituído refere-se a um grupo alquilo:

(i) possuindo de 1 a 5 substituintes seleccionados a partir do grupo consistindo em alcenilo, alcinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalcenilo, acilo, acilamina, aciloxi, amina, aminocarbonilo, alcoxcarbonilamina, azida, ciano, halogéneo, hidroxi, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterocicliclito, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminossulfonilo, aminocarbonilamina, heteroariloxi, heterociclico, heterociclo-oxi, hidroxiamina, alcoxiamina, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo e -SO₂-heteroarilo, onde todos os substituintes podem opcionalmente ser ainda substituídos por 1 a 3 substituintes escolhidos a partir de alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxi, alcoxi, halogéneo, CF₃, amina, amina substituída, ciano, e -S(O)_nR, onde R é alquilo, arilo ou heteroarilo e n é 0, 1 ou 2;

e/ou

(ii) sendo interrompido por de 1 a 10 átomos escolhidos independentemente a partir de oxigénio, enxofre e NR_a-, onde se escolhe R_a a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, alcenilo, cicloalcenilo, alcinilo, arilo, heteroarilo e heterociclico, onde todos os substituintes podem opcionalmente ser ainda substituídos por alquilo, alcoxi, halogéneo, CF₃, amina, amina substituída, ciano, ou -S(O)_nR, no qual R é alquilo, arilo ou heteroarilo e n é 0, 1 ou 2;

alcoxi substituído refere-se a um grupo R-O-, onde R é um alquilo opcionalmente substituído ou um cicloalquilo opcionalmente substituído, ou R é um grupo -Y-Z, no qual Y é um alquíleno opcionalmente substituído e Z é um alcenilo opcionalmente substituído, um alcinilo opcionalmente substituído, ou um cicloalcenilo opcionalmente substituído;

amina substituída refere-se ao grupo -NRR onde cada R é independentemente seleccionado a partir do grupo consistindo em hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, carboxialquilo, arilo, heteroarilo e heterociclico desde que ambos os grupos R não sejam hidrogénio, ou um grupo -Y-Z, no qual Y é um alquíleno opcionalmente substituído e Z é um alcenilo, cicloalcenilo ou alcinilo, onde todos os substituintes ainda podem ser opcionalmente substituídos por 1 a 3 substituintes escolhidos a partir de alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxi, alcoxi, halogéneo, CF₃, amina, amina

substituída, ciano, e $-S(O)_nR$, onde R é alquilo, arilo ou heteroarilo e n é 0, 1 ou 2;

alquíleno substituído refere-se a

(i') um grupo alquíleno possuindo de 1 a 5 substituintes, seleccionados a partir do grupo consistindo em alquilo, alcenilo, alcinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalcenilo, acilo, acilamina, aciloxi, amina, aminocarbonilo, alcoxcarbonilamina, azida, ciano, halogéneo, hidroxi, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclito, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminossulfônico, aminocarbonilamina, heteroariloxi, heterociclico, heterociclo-oxi, hidroxiamina, alcoxiamina, nitro, $-SO$ -alquilo, $-SO$ -arilo, $-SO$ -heteroarilo, $-SO_2$ -alquilo, $-SO_2$ -arilo e $-SO_2$ -heteroarilo, onde todos os substituintes podem opcionalmente ser ainda substituídos por 1 a 3 substituintes escolhidos a partir de alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxi, alcoxi, halogéneo, CF_3 , amina, amina substituída, ciano, e $-S(O)_nR$, onde R é alquilo, arilo ou heteroarilo e n é 0, 1 ou 2;

(ii') um grupo alquíleno que seja interrompido por 1 a 20 átomos escolhidos independentemente a partir de oxigénio, enxofre e NR_a- , onde se escolhe R_a a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, arilo, heteroarilo e heterociclico opcionalmente substituídos, ou grupos seleccionados a partir de carbonilo, carboxiéster, carboxiamida e sulfônico; ou

(iii') um grupo alquíleno que possua não só de 1 a 5 substituintes como definido acima em (i') e que também seja interrompido por 1 a 20 átomos como definido acima em (ii');

e

a substituição num alcenilo substituído, num alcinilo substituído, num arilo substituído, num cicloalquilo substituído, num heteroarilo substituído e num heterociclico substituído é por 1 a 5 substituintes seleccionados a partir do grupo consistindo em alquilo, alcenilo, alcinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalcenilo, acilo, acilamina, aciloxi, amina, aminocarbonilo, alcoxcarbonilamina, azida, ciano, halogéneo, hidroxi, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclito, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo,

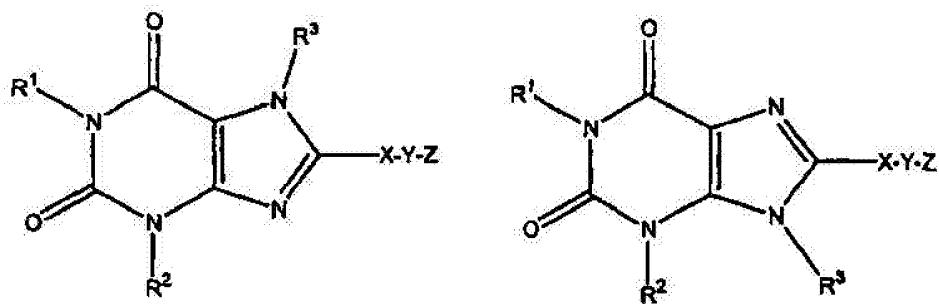
aminossulfônico, aminocarbonilamina, heteroariloxi, heterociclico, heterociclo-oxi, hidroxiamina, alcoxiamina, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo e -SO₂-heteroarilo, onde todos os substituintes podem opcionalmente ser ainda substituídos por 1 a 3 substituintes escolhidos a partir de alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxi, alcoxi, halogéneo, CF₃, amina, amina substituída, ciano, e -S(O)_nR, onde R é alquilo, arilo ou heteroarilo e n é 0, 1 ou 2;

para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de um estado de doença num mamífero escolhida a partir de aterosclerose, angiogénesis, retinopatia diabética, cancro, asma, uma desordem inflamatória do tracto gastrointestinal e uma desordem neurológica.

22. Uso da reivindicação 21, onde a desordem inflamatória do tracto gastrointestinal é a diarreia.

23. Uso da reivindicação 21, onde a desordem neurológica é a demência senil, a doença de Alzheimer, ou a doença de Parkinson.

24. Composição farmacêutica compreendendo pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um antagonista de receptor de adenosina A_{2B} de Fórmula:



Fórmula I

Fórmula II

como uma base livre ou um sal farmaceuticamente aceitável, onde:

R¹ e R² são independentemente escolhidos a partir de hidrogénio, alquilo opcionalmente substituído, ou um grupo -D-E, no qual D é uma ligação covalente ou um alquíleno, e E é um alcoxi opcionalmente substituído, um cicloalquilo opcionalmente substituído, um arilo opcionalmente substituído, um heteroarilo opcionalmente substituído, um heterociclico opcionalmente substituído, um alcenilo opcionalmente substituído ou um alcinilo opcionalmente substituído, com a condição de que quando D é uma ligação covalente E não pode ser um alcoxi;

R³ é hidrogénio, um alquilo opcionalmente substituído ou um cicloalquilo opcionalmente substituído;

X é 1,4-pirazoleno;

Y é uma ligação covalente ou um alquíleno no qual se pode substituir opcionalmente um átomo de carbono por -O-, -S-, ou -NH-, e é opcionalmente substituído por hidroxi, alcoxi, amina opcionalmente substituída, ou -COR, no qual R é hidroxi, alcoxi ou amina;

com a condição de que quando a substituição opcional é hidroxi ou amina, ela não pode ser adjacente a um heteroátomo; e

Z é hidrogénio, um arilo monocíclico opcionalmente substituído ou um heteroarilo monocíclico opcionalmente substituído;

onde

alquilo substituído refere-se a um grupo alquilo:

(i) possuindo de 1 a 5 substituintes seleccionados a partir do grupo consistindo em alcenilo, alcinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalcenilo, acilo, acilamina, aciloxi, amina, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamina, azida, ciano, halogéneo, hidroxi, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminossulfonilo, aminocarbonilamina, heteroariloxi, heterociclico, heterociclo-oxi, hidroxiamina, alcoxiamina, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo e -SO₂-heteroarilo, onde todos os substituintes podem opcionalmente ser ainda substituídos por 1 a 3 substituintes escolhidos a partir de alquilo, carboxi,

carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxi, alcoxi, halogéneo, CF₃, amina, amina substituída, ciano, e -S(O)_nR, onde R é alquilo, arilo ou heteroarilo e n é 0, 1 ou 2;

e/ou

(ii) sendo interrompido por de 1 a 10 átomos escolhidos independentemente a partir de oxigénio, enxofre e NR_a-, onde se escolhe R_a a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, alcenilo, cicloalcenilo, alcinilo, arilo, heteroarilo e heterociclico, onde todos os substituintes podem opcionalmente ser ainda substituídos por alquilo, alcoxi, halogéneo, CF₃, amina, amina substituída, ciano, ou -S(O)_nR, no qual R é alquilo, arilo ou heteroarilo e n é 0, 1 ou 2;

alcoxi substituído refere-se a um grupo R-O-, onde R é um alquilo opcionalmente substituído ou um cicloalquilo opcionalmente substituído, ou R é um grupo -Y-Z, no qual Y é um alquíleno opcionalmente substituído e Z é um alcenilo opcionalmente substituído, um alcinilo opcionalmente substituído, ou um cicloalcenilo opcionalmente substituído;

amina substituída refere-se ao grupo -NRR onde cada R é independentemente seleccionado a partir do grupo consistindo em hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, carboxialquilo, arilo, heteroarilo e heterociclico desde que ambos os grupos R não sejam hidrogénio, ou um grupo -Y-Z, no qual Y é um alquíleno opcionalmente substituído e Z é um alcenilo, cicloalcenilo ou alcinilo, onde todos os substituintes ainda podem ser opcionalmente substituídos por 1 a 3 substituintes escolhidos a partir de alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxi, alcoxi, halogéneo, CF₃, amina, amina substituída, ciano, e -S(O)_nR, onde R é alquilo, arilo ou heteroarilo e n é 0, 1 ou 2;

alquíleno substituído refere-se a

(i') um grupo alquíleno possuindo de 1 a 5 substituintes, seleccionados a partir do grupo consistindo em alquilo, alcenilo, alcinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalcenilo, acilo, acilamina, aciloxi, amina, aminocarbonilo, alcoxcarbonilamina, azida, ciano, halogéneo, hidroxi, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminossulfonilo, aminocarbonilamina, heteroariloxi, heterociclico, heterociclo-oxi, hidroxiamina,

alcoxiamina, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo e -SO₂-heteroarilo, onde todos os substituintes podem opcionalmente ser ainda substituídos por 1 a 3 substituintes escolhidos a partir de alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxi, alcoxi, halogéneo, CF₃, amina, amina substituída, ciano, e -S(O)_nR, onde R é alquilo, arilo ou heteroarilo e n é 0, 1 ou 2;

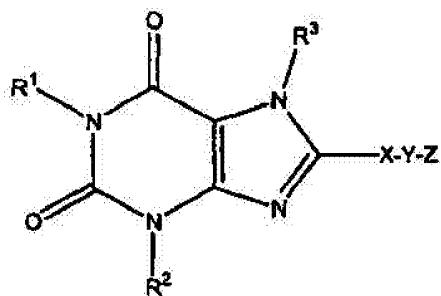
(ii') um grupo alquíleno que seja interrompido por 1 a 20 átomos escolhidos independentemente a partir de oxigénio, enxofre e NR_a-, onde se escolhe R_a a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, arilo, heteroarilo e heterociclico opcionalmente substituídos, ou grupos seleccionados a partir de carbonilo, carboxiéster, carboxiamida e sulfonilo; ou

(iii') um grupo alquíleno que possua não só de 1 a 5 substituintes como definido acima em (i') e que também seja interrompido por 1 a 20 átomos como definido acima em (ii');

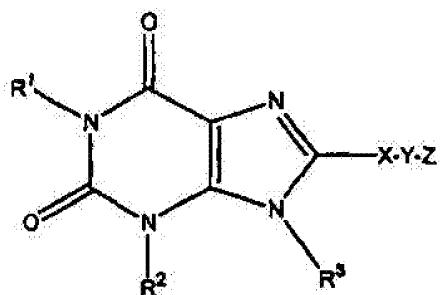
e

a substituição num alcenilo substituído, num alcinilo substituído, num arilo substituído, num cicloalquilo substituído, num heteroarilo substituído e num heterociclico substituído é por 1 a 5 substituintes seleccionados a partir do grupo consistindo em alquilo, alcenilo, alcinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalcenilo, acilo, acilamina, aciloxi, amina, aminocarbonilo, alcoxcarbonilamina, azida, ciano, halogéneo, hidroxi, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminossulfonilo, aminocarbonilamina, heteroariloxi, heterociclico, heterociclo-oxi, hidroxiamina, alcoxiamina, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo e -SO₂-heteroarilo, onde todos os substituintes podem opcionalmente ser ainda substituídos por 1 a 3 substituintes escolhidos a partir de alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxi, alcoxi, halogéneo, CF₃, amina, amina substituída, ciano, e -S(O)_nR, onde R é alquilo, arilo ou heteroarilo e n é 0, 1 ou 2.

25. Processo para a preparação de um composto de Fórmula I ou de Fórmula II:



Fórmula I



Fórmula II

onde:

R^1 e R^2 são independentemente escolhidos a partir de hidrogénio, alquilo opcionalmente substituído, ou um grupo -D-E, no qual D é uma ligação covalente ou um alquíleno, e E é um alcoxi opcionalmente substituído, um cicloalquilo opcionalmente substituído, um arilo opcionalmente substituído, um heteroarilo opcionalmente substituído, um heterociclico opcionalmente substituído, um alcenilo opcionalmente substituído ou um alcinilo opcionalmente substituído, com a condição de que quando D é uma ligação covalente E não pode ser um alcoxi;

R^3 é hidrogénio, um alquilo opcionalmente substituído ou um cicloalquilo opcionalmente substituído;

X é 1,4-pirazoleno;

Y é uma ligação covalente ou um alquíleno no qual se pode substituir opcionalmente um átomo de carbono por -O-, -S-, ou -NH-, e é opcionalmente substituído por hidroxi, alcoxi, amina opcionalmente substituída, ou -COR, no qual R é hidroxi, alcoxi ou amina;

com a condição de que quando a substituição opcional é hidroxi ou amina, ela não pode ser adjacente a um heteroátomo; e

Z é hidrogénio, um arilo monocíclico opcionalmente substituído ou um heteroarilo monocíclico opcionalmente substituído;

com a condição de que Z é hidrogénio só quando Y é uma ligação covalente;

onde

alquilo substituído refere-se a um grupo alquilo:

(i) possuindo de 1 a 5 substituintes seleccionados a partir do grupo consistindo em alcenilo, alcinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalcenilo, acilo, acilamina, aciloxi, amina, aminocarbonilo, alcoxcarbonilamina, azida, ciano, halogéneo, hidroxi, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterocicliclito, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminossulfonilo, aminocarbonilamina, heteroariloxi, heterociclico, heterociclo-oxi, hidroxiamina, alcoxiamina, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo e -SO₂-heteroarilo, onde todos os substituintes podem opcionalmente ser ainda substituídos por 1 a 3 substituintes escolhidos a partir de alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxi, alcoxi, halogéneo, CF₃, amina, amina substituída, ciano, e -S(O)_nR, onde R é alquilo, arilo ou heteroarilo e n é 0, 1 ou 2;

e/ou

(ii) sendo interrompido por de 1 a 10 átomos escolhidos independentemente a partir de oxigénio, enxofre e NR_a-, onde se escolhe R_a a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, alcenilo, cicloalcenilo, alcinilo, arilo, heteroarilo e heterociclico, onde todos os substituintes podem opcionalmente ser ainda substituídos por alquilo, alcoxi, halogéneo, CF₃, amina, amina substituída, ciano, ou -S(O)_nR, no qual R é alquilo, arilo ou heteroarilo e n é 0, 1 ou 2;

alcoxi substituído refere-se a um grupo R-O-, onde R é um alquilo opcionalmente substituído ou um cicloalquilo opcionalmente substituído, ou R é um grupo -Y-Z, no qual Y é um alquíleno opcionalmente substituído e Z é um alcenilo opcionalmente substituído, um alcinilo opcionalmente substituído, ou um cicloalcenilo opcionalmente substituído;

amina substituída refere-se ao grupo -NRR onde cada R é independentemente seleccionado a partir do grupo consistindo em hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, carboxialquilo, arilo, heteroarilo e heterociclico desde que ambos os grupos R não sejam hidrogénio, ou um grupo -Y-Z, no qual Y é um alquíleno opcionalmente substituído e Z é um alcenilo, cicloalcenilo ou alcinilo, onde todos os substituintes ainda podem ser opcionalmente substituídos por 1 a 3 substituintes escolhidos a partir de alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxi, alcoxi, halogéneo, CF₃, amina, amina

substituída, ciano, e $-S(O)_nR$, onde R é alquilo, arilo ou heteroarilo e n é 0, 1 ou 2;

alquíleno substituído refere-se a

(i') um grupo alquíleno possuindo de 1 a 5 substituintes, seleccionados a partir do grupo consistindo em alquilo, alcenilo, alcinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalcenilo, acilo, acilamina, aciloxi, amina, aminocarbonilo, alcoxcarbonilamina, azida, ciano, halogéneo, hidroxi, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclito, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminossulfônico, aminocarbonilamina, heteroariloxi, heterociclico, heterociclo-oxi, hidroxiamina, alcoxiamina, nitro, $-SO$ -alquilo, $-SO$ -arilo, $-SO$ -heteroarilo, $-SO_2$ -alquilo, $-SO_2$ -arilo e $-SO_2$ -heteroarilo, onde todos os substituintes podem opcionalmente ser ainda substituídos por 1 a 3 substituintes escolhidos a partir de alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxi, alcoxi, halogéneo, CF_3 , amina, amina substituída, ciano, e $-S(O)_nR$, onde R é alquilo, arilo ou heteroarilo e n é 0, 1 ou 2;

(ii') um grupo alquíleno que seja interrompido por 1 a 20 átomos escolhidos independentemente a partir de oxigénio, enxofre e NR_a- , onde se escolhe R_a a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, arilo, heteroarilo e heterociclico opcionalmente substituídos, ou grupos seleccionados a partir de carbonilo, carboxiéster, carboxiamida e sulfônico; ou

(iii') um grupo alquíleno que possua não só de 1 a 5 substituintes como definido acima em (i') e que também seja interrompido por 1 a 20 átomos como definido acima em (ii');

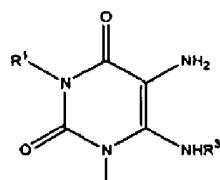
e

a substituição num alcenilo substituído, num alcinilo substituído, num arilo substituído, num cicloalquilo substituído, num heteroarilo substituído e num heterociclico substituído é por 1 a 5 substituintes seleccionados a partir do grupo consistindo em alquilo, alcenilo, alcinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalcenilo, acilo, acilamina, aciloxi, amina, aminocarbonilo, alcoxcarbonilamina, azida, ciano, halogéneo, hidroxi, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclito, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo,

aminossulfônico, aminocarbonilamina, heteroariloxi, heterociclico, heterociclo-oxi, hidroxiamina, alcoxiamina, nitro, $-\text{SO}-\text{alquilo}$, $-\text{SO}-\text{arilo}$, $-\text{SO}-\text{heteroarilo}$, $-\text{SO}_2-\text{alquilo}$, $-\text{SO}_2-\text{arilo}$ e $-\text{SO}_2-\text{heteroarilo}$, onde todos os substituintes podem opcionalmente ser ainda substituídos por 1 a 3 substituintes escolhidos a partir de alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxi, alcoxi, halogéneo, CF_3 , amina, amina substituída, ciano, e $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$, onde R é alquilo, arilo ou heteroarilo e n é 0, 1 ou 2;

compreendendo:

o contacto de um composto de Fórmula:



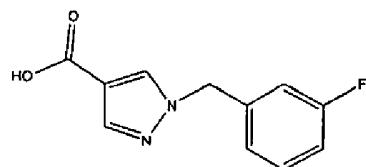
(21)

no qual se definem R^1 , R^2 e R^3 como acima;

com um composto de Fórmula $\text{Z}-\text{Y}-\text{X}-\text{CO}_2\text{H}$, no qual se definem X, Y e Z como acima.

26. Processo da reivindicação 25, onde R^1 é n-butilo, e R^2 e R^3 são hidrogénio.

27. Processo da reivindicação 26, onde Y é metíleno, e Z é 3-fluorofenilo:



nomeadamente o ácido 1-[(3-fluorofenil)metil]pirazol-4-carboxílico.

28. Processo da reivindicação 27, onde se leva a cabo a reacção na presença de cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida em N,N-dimetilformamida.