



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) PI0711538-5 A2



* B R P I 0 7 1 1 5 3 8 A 2 *

(22) Data de Depósito: 10/04/2007
(43) Data da Publicação: 01/11/2011
(RPI 2130)

(51) Int.CI.:

C07D 213/26
C07D 213/57
C07D 401/04
C07D 407/04
C07D 417/04
A61K 31/506
A61K 31/4439
A61P 25/16

(54) Título: COMPOSTOS FARMACÊUTICOS

(30) Prioridade Unionista: 10/04/2006 EP 06 007534.8

(73) Titular(es): Bial - Portela & Ca, S.A

(72) Inventor(es): David Alexander Learmonth, Humberto dos Santos Ferreira, Laszlo Erno Kiss, Patricio Manuel Vieira Araújo Soares da Silva, Pedro Nuno Leal Palma

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT PT2007000016 de 10/04/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/117165 de 18/10/2007

(57) Resumo: COMPOSTOS FARMACÊUTICOS. A presente invenção refere-se a novos derivados de nitrocatecol substituídos, seu uso no tratamento de alguns distúrbios do sistema nervoso central e periférico e composições farmacêuticas contendo-os.



PI0711538-5

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "COMPOSTOS FARMACÊUTICOS".

A presente invenção refere-se a novos derivados de nitrocatecol substituídos, sua utilização no tratamento de alguns distúrbios do sistema nervoso central e periférico e com composições farmacêuticas contendo-os.

Apesar de ser utilizada na prática clínica há várias décadas, a levodopa (L-DOPA) continua a ser o fármaco padrão-ouro para o tratamento sintomático da doença de Parkinson. Isto tem ajudado a manter um grande interesse no desenvolvimento de inibidores da enzima catecol-O-metiltransferase (COMT) com base na hipótese de que a inibição desta enzima pode proporcionar melhorias clínicas em doentes afetados pela doença de Parkinson submetidos a tratamento com L-DOPA e um inibidor da amino-ácido-descarboxilase (AADC) periférica.

A razão para a utilização de inibidores da COMT como adjuntos da terapia com L-DOPA/AADC baseia-se na sua aptidão para diminuir a O-metilação metabólica da L-DOPA em 3-O-metil-L-DOPA (3-OMD). A duração da melhora clínica induzida pela L-DOPA é curta como um resultado da meia-vida curta da L-DOPA *in vivo* o que contrasta com a meia-vida longa da 3-OMD. Adicionalmente, a 3-OMD compete com a L-DOPA para o transporte através da barreira sangue-cérebro (BBB), o que significa que apenas uma quantidade muito limitada de uma dose administrada por via oral de L-DOPA chega de fato atualmente ao local de ação, isto é, o cérebro. De uma maneira geral, apenas após alguns anos do início da terapia com L-DOPA com o regime de dosagem comum, a melhora clínica induzido pela L-DOPA decai no final de cada ciclo de dosagem, dando origem ao chamado padrão de "desgaste" de flutuações motoras. Foi assinalada uma relação próxima entre o fenômeno de "desgaste" e a acumulação de 3-OMD (Tohgi, H., e outros, *Neurosci. Letters*, 132:19-22, 1992). Foi especulado que isto pode resultar da penetração cerebral enfraquecida da L-DOPA devido à competição com a 3-OMD no sistema de transporte através da BBB (Reches, A. e outros, *Neurology*, 32:887-888, 1982) ou apenas porque existe menos L-DOPA disponível para chegar ao cérebro (Nutt, J.G., Fellman, J.H., *Clin. Neuropharmacol.*,

7:35-49, 1984). Na realidade, a inibição da COMT protege a L-DOPA da degradação metabólica na periferia por O-metilação, pelo que com doses repetidas de L-DOPA é possível aumentar a concentração média de L-DOPA no plasma. Além de reduzir a competição no transporte para o cérebro, existe 5 uma percentagem significativamente maior da dose de L-DOPA administrada por via oral que é capaz de chegar ao sítio de ação. Deste modo, a inibição da COMT serve para aumentar a biodisponibilidade de L-DOPA e a duração da ação antiparkinsoniana é prolongada com doses únicas de L-DOPA (Nutt, J.G., *Lancet*, 351:1221-1222, 1998).

10 Os inibidores mais potentes da COMT descritos até agora são a 3,4-diidróxi-4'-metil-5-nitrobenzenona (Tolcapona, patente Australiana AU-B-69764/87) e (E)-2-ciano-N,N-dietil-3-(3,4-diidróxi-5-nitrofenil)acrilamida (Entacapona, patente Alemã DE 3740383 A1) as quais têm todas constantes de inibição na faixa nanomolar baixa. Apesar de partilharem praticamente o 15 mesmo farmacóforo, a tolcapona difere da entacapona pelo fato de entrar facilmente no sistema nervoso central (SNC) e de ser capaz de inibir a COMT cerebral, assim como a COMT periférica. Poderia ser especulado que inibição central pode ser menos importante se a ação mais significativa de inibição da COMT for a de prevenir a degradação da L-DOPA na periferia.

20 Na realidade, a utilização de inibidores da COMT que não penetrem no cérebro em doses clinicamente relevantes pode evitar efeitos colaterais indesejados potenciais desses agentes no SNC.

Outro assunto grave que surgiu desde que esses inibidores da COMT foram introduzidos na prática clínica refere-se ao potencial desses 25 xenobióticos à base de nitrocatecol em provocar danos hepáticos graves (hepatotoxicidade). Na realidade, pouco depois do seu lançamento, a tolcapona foi retirada do mercado depois de terem sido relatados vários casos de hepatotoxicidade, incluindo três mortes lamentáveis de hepatite fulminante fatal. Hoje em dia a tolcapona apenas pode ser utilizada em doentes Parkinsonianos que não reajam a outros tratamentos e rigorosamente apenas com monitoramento regular do funcionamento do fígado, o que é dispendioso e inconveniente para o doente. Apesar das causas mecanísticas eficazes da

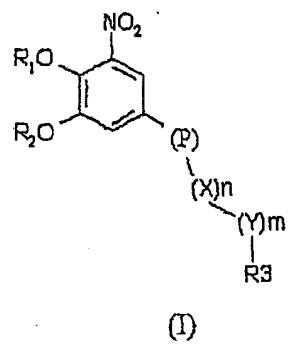
toxicidade hepática associada à tolcapona não serem totalmente compreendidas, estudos *in vitro* demonstraram que a tolcapona pode ser reduzida metabolicamente a intermediários reativos e foi especulado que estes podem formar adutos covalentes com proteínas hepáticas que originam lesão hepato celular (Smith, K.S. e outros, *Chem. Res. Toxicol.*, 16:123-128, 2003).

A Entacapona, por outro lado, apesar de partilhar do mesmo farmacóforo nitrocatecol com a tolcapona não está associada com a toxicidade hepática e é geralmente vista como um fármaco seguro. Infelizmente, no entanto a entacapona é um inibidor da COMT significativamente menos potente do que a tolcapona e tem uma meia-vida *in vivo* muito mais curta. Isto significa que a entacapona tem uma duração muito limitada do efeito e, consequentemente, o fármaco tem de ser administrado em doses muito elevadas com cada dose de L-DOPA tomada pelo doente. Deste modo, a eficácia clínica da entacapona tem sido questionada – na realidade um estudo recente (Parashos, S.A. e outros, *Clin. Neuropharmacol.*, 27(3): 119-123, 2004) revelou que a razão principal para a descontinuação do tratamento com entacapona em doentes que sofrem de doença de Parkinson foi a percepção de falta de eficácia.

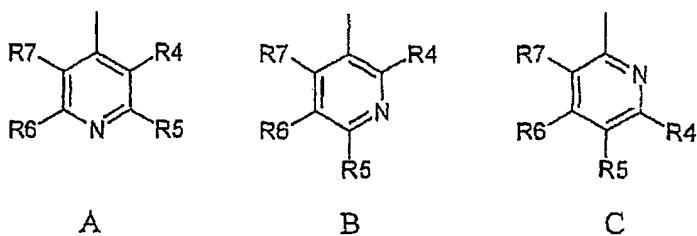
Então, há ainda uma necessidade de inibidores da COMT exigindo propriedades equilibradas de bioatividade, biodisponibilidade e segurança, com uma duração de ação longa.

Foi agora surpreendentemente constatado pela requerente que compostos de fórmula geral I são inibidores da COMT que são dotados com tais propriedades e exibem uma duração de ação excepcionalmente longa.

Compostos da invenção de preferência têm a fórmula geral I conforme definido abaixo.



onde R₁ e R₂ são independentemente um do outro hidrogênio ou um grupo que é hidrolisável em condições fisiológicas, alcanoíla ou aroíla inferior opcionalmente substituída; X representa um grupo metileno; Y representa um átomo de oxigênio, nitrogênio ou enxofre; n representa o número 0, 1, 2 ou 3
 5 e m representa o número 0 ou 1; R₃ representa um grupo piridina de acordo com a fórmula A, B ou C, o qual está ligado como indicado pela ligação sem marca:



onde R₄, R₅, R₆ e R₇ independentemente uns dos outros representam um grupo hidrogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ tioalquila, C₁-C₆ alcóxi, C₆-C₁₂ arilóxi
 10 ou um C₆-C₁₂tioarila, grupo C₁-C₆ alcanoíla ou C₇-C₁₃ aroíla, amino, C₁-C₆ alquilamino, C₁-C₆ dialquilamino, C₃-C₁₂ cicloalquilamino, C₃-C₁₂ heterociclo-alquilamino, C₁-C₆ alquilsulfonila, C₆-C₁₂arilsulfonila, halogênio, C₁-C₆ haloalquila, trifluormetila, ciano, nitro ou um grupo heteroarila; ou dois ou mais dos resíduos R₄, R₅, R₆ e R₇ tomados em conjunto representam anéis alifáticos
 15 ou heteroalifáticos ou anéis aromáticos ou heteroaromáticos e onde P representa uma unidade central, a qual é de um modo preferido uma unidade planar e que é de um modo ainda mais preferido selecionada dos regiosômeros de 1,3,4-oxadiazol-2,5-diíla, 1,2,4-oxadiazol-3,5-diíla, 4-metil-4H-1,2,4-triazol-3,5-diíla, 1,3,5-triazin-2,4-diíla, 1,2,4-triazin-3,5-diíla, 2H-tetrazol-2,5-diíla,
 20 1,2,3-tiadiazol-4,5-diíla, 1-alquil-3-(alcoxcarbonil)-1H-pirrol-2,5-diíla, onde alquila é representada por metila, etila, n-propila e n-butila e onde alcóxi é representado por metóxi, etóxi, n-propóxi e isopropóxi, 1-alquil-1H-pirrol-2,5-diíla, onde alquila é representada por metila, etila, n-propila e n-butila, tiazol-2,4-diíla, 1-H-pirazol-1,5-diíla, pirimidin-2,4-diíla, oxazol-2,4-diíla, car-
 25 bonila, 1H-imidazol-1,5-diíla, isoxazol-3,5-diíla, furan-2,4-diíla, 3-alcoxcarbonilfuran-2,4-diíla, onde alcóxi é representado por metóxi, etóxi, n-propóxi e isopropóxi, benzeno-1,3-diíla e (Z)-1-cianoeten-1,2-diíla.

Na definição acima, os regiosômeros da unidade central incluem

ambos regioisômeros que podem ser obtidos por permuta da porção nitrocatecol e da porção-(X)_n-(Y)_m-R₃.

- De um modo preferido, resíduos C₁-C₆ alquila representam metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, sec-butila, terc-butila, pentila ou hexila.
- 5 De um modo preferido, resíduos C₁-C₆ tioalquila representam tiometila, tioetila, tio-n-propila, tio-isopropila, tio-n-butila, tio-n-pentila e tio-n-heóxi. De um modo preferido, resíduos C₁-C₆ alcóxi representam metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, sec-butóxi e terc-butóxi. De um modo preferido, resíduos C₆-C₁₂ arilóxi representam fenóxi ou naftóxi que pode ser opcionalmente substituído. De um modo preferido, resíduos C₆-C₁₂ tioarila representam tiofenila e tionaftila que podem ser opcionalmente substituídos. De um modo preferido, resíduos C₁-C₆ alcanoíla representam metanoíla, etanoíla, propanoíla ou butanoíla. De um modo preferido, resíduos C₇-C₁₃ aroíla representam benzoíla e naftoíla. De um modo preferido, resíduos C₁-C₆ alquilamino representam metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino e n-butilamino. De um modo preferido, resíduos C₁-C₆ dialquilamino representam dimetilamino, dietilamino, di-n-propilamino, di-n-butilamino, diisopropilamino, metiletilamino, metilpropilamino e etilpropilamino. De um modo preferido, resíduos C₃-C₁₂ cicloalquilamino representam pirrolidino, piperidino, cicloexilamino e dicicloexilamino. De um modo preferido, resíduos C₃-C₁₂ heterocicloalquilamino representam morfolino, 2,6-dimetilmorfolino, 3,5-dimetilmorfolino, piperazino, N-metilpiperazino e N-etilpiperazino. De um modo preferido, resíduos C₁-C₆ alquilsulfonila ou C₆-C₁₂ arilsulfonila representam metilsulfonila, etilsulfonila, fenilsulfonila e tolilsulfonila. De um modo preferido, resíduos halogênio representam cloro, bromo, iodo e flúor. De um modo preferido, C₁-C₆ haloalquila representa clorometila, fluormetila, diclorometila, difluormetila, triclorometila e trifluormetila. De um modo preferido, os resíduos heteroarila representam piridila, pirimidila, isoxazolila, oxazolila, isoxadiazolila, oxadiazolila, triazolila e tetrazolila. Nos casos em que dois ou mais dos resíduos R₄, R₅, R₆ e R₇ tomados em conjunto representam anéis alifáticos ou heteroalifáticos ou anéis aromáticos ou heteroaromáticos, resíduos combinados preferidos são indolizinila, isoindolila, indolila, indazolila, purinila,

quinolizinila, naftiridinila, isoquinolila e quinolila.

Foi surpreendentemente constatado pela requerente que compostos de fórmula geral I aumentam notavelmente a biodisponibilidade de L-DOPA, aumentam a aplicação de L-DOPA ao cérebro e aumentam significativamente os níveis de dopamina no cérebro durante períodos prolongados. Compostos de fórmula geral I não apenas inibem COMT, então prevendo colapso de L-DOPA, mas também têm o efeito adicional de aumento da biodisponibilidade de L-DOPA. Esses efeitos sobre níveis de L-DOPA após a administração de compostos de fórmula geral I são notavelmente maiores do que aqueles observados como tolcapona, o único inibidor de COMT até agora conhecido ser dotado com uma duração de ação razoavelmente longa.

Além disso, mesmo após tempos de início longos (por exemplo, 24 horas após administração), compostos de fórmula geral I produzem aumentos em aplicação de L-DOPA ao cérebro similar àqueles observados em pontos de tempo mais curtos (por exemplo, 2 e 7 horas), que contrasta com aqueles observados com tolcapona. Isto resulta em uma aplicação mais estável de L-DOPA ao cérebro após administração de compostos de fórmula geral I, enquanto tolcapona é propensa a produzir oscilações notáveis na aplicação ao cérebro de L-DOPA, que provoca efeitos colaterais indesejados em pacientes Parkinsonianos.

Então compostos de fórmula geral I podem por conseguinte ser dotados com vantagens terapêuticas devido à elevação sustentada e constante de níveis de L-DOPA enquanto o uso de tolcapona induz discinesias em pacientes devido a oscilações abruptas em níveis de L-DOPA.

A biodisponibilidade, bioatividade, perfil de segurança e outras propriedades relacionadas conhecidas na técnica (por exemplo, permeabilidade da barreira sangue-cérebro) podem ser rotineiramente otimizadas pela pessoa versada na técnica com base no ensinamento do presente pedido através da variação dos substituintes R₁-R₇ de fórmula geral I a fim de obter uma mistura de propriedades equilibrada desejável.

Compostos preferidos da fórmula geral (I) acima tendo uma 4-

metil-4H-1,2,4-triazol-3,5-diila como unidade central incluem 5-(4-metil-5-(4-(trifluormetil)piridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-cloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(4-metil-5-(2-metil-6-(trifluormetil)piridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(4-metil-5-(6-(trifluormetil)piridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(4-metil-5-(6-metil-4-(trifluormetil)piridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2,6-dimetil-4-(trifluormetil)piridin-3-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(3,5-dicloropiridin-4-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(4-metil-5-(6-metil-2-fenil-4-(trifluormetil)piridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-bromo-4,5,6-trimetilpiridin-3-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-cloro-4,5,6-trimetilpiridin-3-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(4-metil-5-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2,5-dicloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(4-metil-5-(5-(trifluormetil)piridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-fluorpiridin-3-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-fluorpiridin-4-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(6-fluorpiridin-2-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-bromo-6-metilpiridin-3-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-bromo-5-cloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol.

Compostos preferidos da fórmula geral (I) acima tendo uma 25 1,3,5-triazin-2,4-diila como unidade central incluem 3-nitro-5-(4-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,3,5-triazin-2-il)benzeno-1,2-diol, 5-(4-(2-metil-6-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,3,5-triazin-2-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 3-nitro-5-(4-(6-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,3,5-triazin-2-il)benzeno-1,2-diol, 5-(4-(6-metil-4-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,3,5-triazin-2-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(4-(2,6-dimetil-4-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,3,5-triazin-2-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(4-(6-metil-2-fenil-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-1,3,5-triazin-2-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 3-nitro-5-(4-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,3,5-triazin-2-il)benzeno-1,2-diol, 3-ni-

tro-5-(4-(5-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,3,5-triazin-2-il)benzeno-1,2-diol.

Compostos preferidos da fórmula geral (I) acima tendo uma 1,2,4-triazin-3,5-diila como uma unidade central incluem 3-nitro-5-(3-(4-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,4-triazin-5-il)benzeno-1,2-diol, 5-(3-(2-metil-6-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,4-triazin-5-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 3-nitro-5-(3-(6-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,4-triazin-5-il)benzeno-1,2-diol, 5-(3-(6-metil-4-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,4-triazin-5-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(3-(2,6-dimetil-4-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,4-triazin-5-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(3-(3-(6-metil-2-fenil-4-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,4-triazin-5-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 3-nitro-5-(3-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,4-triazin-5-il)benzeno-1,2-diol, 3-nitro-5-(3-(5-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,4-triazin-5-il)benzeno-1,2-diol, 5-(3-(2-fluorpiridin-4-il)-1,2,4-triazin-5-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(3-(6-fluoropiridin-2-il)-1,2,4-triazin-5-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol.

Compostos preferidos da fórmula geral (I) acima tendo uma 1,2,4-oxadiazol-3,5-diila como unidade central incluem 3-nitro-5-(3-(4-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzeno-1,2-diol, 5-(3-(2-cloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(3-(2-metil-6-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 3-nitro-5-(3-(6-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzeno-1,2-diol, 5-(3-(6-metil-4-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(3-(2,6-dimetil-4-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(3-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(3-(6-metil-2-fenil-4-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(3-(2-bromo-4,5,6-trimetilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(3-(2-cloro-4,5,6-trimetilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 3-nitro-5-(3-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzeno-1,2-diol, 5-(3-(2,5-dicloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 3-nitro-5-(3-(5-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(3-(2-fluorpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(3-(2-fluorpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(3-(6-fluorpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(3-(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol,

3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(3-(2-bromo-6-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(3-(2-bromo-5-cloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 3-nitro-5-(5-(4-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-cloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-metil-6-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-metil-6-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(6-metil-4-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2,6-dimetil-4-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(6-metil-2-fenil-4-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-bromo-4,5,6-trimetilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-cloro-4,5,6-trimetilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 3-nitro-5-(5-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzeno-1,2-diol, 5-(5-(2,5-dicloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 3-nitro-5-(5-(5-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-fluorpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-fluorpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(6-fluorpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-bromo-6-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-bromo-5-cloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol.

Compostos preferidos da fórmula geral (I) acima tendo uma 25 1,3,4-oxadiazol-2,5-diila como unidade central incluem 3-nitro-5-(5-(4-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-cloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-metil-6-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 3-nitro-5-(5-(6-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzeno-1,2-diol, 5-(5-(6-metil-4-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2,6-dimetil-4-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-nitrobenze-

no-1,2-diol, 5-(5-(6-metil-2-fenil-4-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-bromo-4,5,6-trimetilpiridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-cloro-4,5,6-trimetilpiridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 3-nitro-5-(5-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzeno-1,2-diol, 5-(5-(2,5-dicloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 3-nitro-5-(5-(5-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-fluorpiridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-fluorpiridin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(6-fluorpiridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol.

10 3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-bromo-6-metilpiridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-bromo-5-cloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol.

Compostos preferidos da fórmula geral (I) acima tendo uma porção (Z)-1-cianoeten-1,2-diila como unidade central incluem (Z)-3-(3,4-diidróxi-5-nitrofenil)-2-(4-(trifluormetil)piridin-3-il)acrilonitrila, (Z)-2-(2-cloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)-3-(3,4-diidróxi-5-nitrofenil)acrilonitrila, (Z)-3-(3,4-diidróxi-5-nitrofenil)-2-(2-metil-6-(trifluormetil)piridin-3-il)acrilonitrila, (Z)-3-(3,4-diidróxi-5-nitrofenil)-2-(6-(trifluormetil)piridin-3-il)acrilonitrila, (Z)-3-(3,4-diidróxi-5-nitrofenil)-2-(6-metil-4-(trifluormetil)piridin-3-il)acrilonitrila, (Z)-3-(3,4-diidróxi-5-nitrofenil)-2-(2,6-dimetil-4-(trifluormetil)piridin-3-il)acrilonitrila, (Z)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-3-(3,4-diidróxi-5-nitrofenil)acrilonitrila, (Z)-3-(3,4-diidróxi-5-nitrofenil)-2-(6-metil-2-fenil-4-(trifluormetil)piridin-3-il)acrilonitrila, (Z)-2-(2-bromo-4,5,6-trimetilpiridin-3-il)-3-(3,4-diidróxi-5-nitrofenil)acrilonitrila, (Z)-2-(2-cloro-4,5,6-trimetilpiridin-3-il)-3-(3,4-diidróxi-5-nitrofenil)acrilonitrila, (Z)-2-(2,5-dicloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)-3-(3,4-diidróxi-5-nitrofenil)acrilonitrila, (Z)-3-(3,4-diidróxi-5-nitrofenil)-2-(5-(trifluormetil)piridin-3-il)acrilonitrila, (Z)-3-(3,4-diidróxi-5-nitrofenil)-2-(2-fluorpiridin-3-il)acrilonitrila, (Z)-3-(3,4-diidróxi-5-nitrofenil)-2-(2-fluorpiridin-4-il)acrilonitrila, (Z)-3-(3,4-diidróxi-5-nitrofenil)-2-(6-fluorpiridin-2-il)acrilonitrila, (Z)-2-(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)-3-(3,4-diidróxi-5-nitrofenil)acrilonitrila, (Z)-2-(2-bromo-6-metilpiridin-3-il)-3-(3,4-diidróxi-5-nitrofenil)acrilonitrila,

(Z)-2-(2-bromo-5-cloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)-3-(3,4-diidróxi-5-nitrofenil)acrilonitrila.

Compostos preferidos da fórmula geral (I) acima tendo como unidade central uma porção furan-2,4-diíla ou uma porção 3-alcoxicarbonilfuran-2,4-diíla, em que alcóxi é representado por metóxi, etóxi, n-propóxi e isopropóxi, incluem 4-(3,4-diidróxi-5-nitrofenil)-2-(4-(trifluormetil)piridin-3-il)furan-3-carboxilato de etila, 2-(2-cloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)-4-(3,4-diidróxi-5-nitrofenil)furan-3-carboxilato de etila, 4-(3,4-diidróxi-5-nitrofenil)-2-(2-metil-6-(trifluormetil)piridin-3-il)furan-3-carboxilato de etila, 4-(3,4-diidróxi-5-nitrofenil)-2-(6-(trifluormetil)piridin-3-il)furan-3-carboxilato de etila, etil 4-(3,4-diidróxi-5-nitrofenil)-2-(6-metil-4-(trifluormetil)piridin-3-il)furan-3-carboxilato, 4-(3,4-diidróxi-5-nitrofenil)-2-(2,6-dimetil-4-(trifluor-metil)piridin-3-il)furan-3-carboxilato de etila, 2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-4-(3,4-diidróxi-5-nitrofenil)furan-3-carboxilato de etila, 5-(5-(6-metil-2-fenil-4-(trifluormetil)piridin-3-il)furan-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-bromo-4,5,6-trimetilpiridin-3-il)furan-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-cloro-4,5,6-trimetilpiridin-3-il)furan-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 3-nitro-5-(5-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)furan-3-il)benzeno-1,2-diol, 5-(5-(2,5-dicloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)furan-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 3-nitro-5-(5-(5-(trifluor-metil)piridin-3-il)furan-3-il)benzeno-1,2-diol, etil 4-(3,4-diidróxi-5-nitrofenil)-2-(2-fluorpiridin-3-il)furan-3-carboxilato, etil 4-(3,4-diidróxi-5-nitrofenil)-2-(2-fluorpiridin-4-il)furan-3-carboxilato, etil 4-(3,4-diidróxi-5-nitrofenil)-2-(6-fluorpiridin-2-il)furan-3-carboxilato, etil 2-(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)-4-(3,4-diidróxi-5-nitrofenil)furan-3-carboxilato, etil 2-(2-bromo-6-metilpiridin-3-il)-4-(3,4-diidróxi-5-nitrofenil)furan-3-carboxilato, etil 2-(2-bromo-5-cloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)-4-(3,4-diidróxi-5-nitrofenil)furan-3-carboxilato.

Compostos preferidos da fórmula geral (I) acima tendo como uma unidade central uma porção 1H-imidazol-1,5-diíla incluem 3-nitro-5-(1-(4-(trifluormetil)piridin-3-il)-1H-imidazol-5-il)benzeno-1,2-diol, 5-(1-(2-cloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1H-imidazol-5-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(1-(2-metil-6-(trifluormetil)piridin-3-il)-1H-imidazol-5-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 3-nitro-5-(1-(6-(trifluormetil)piridin-3-il)-1H-imidazol-5-il)benzeno-1,2-diol, 5-(1-(3,5-dicloropi-

- ridin-4-il)-1H-imidazol-5-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 3-nitro-5-(1-(2-(trifluormetil) piridin-3-il)-1H-imidazol-5-il)benzeno-1,2-diol, 3-nitro-5-(1-(5-(trifluormetil) piridin-3-il)-1H-imidazol-5-il)benzeno-1,2-diol, 5-(1-(2-fluorpiridin-3-il)-1H-imidazol-5-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(1-(6-fluorpiridin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(1-(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)-1H-imidazol-5-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(1-(2-bromo-6-metilpiridin-3-il)-1H-imidazol-5-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol.

Compostos preferidos da fórmula geral (I) acima tendo como unidade central uma porção isoxazol-3,5-diila incluem 3-nitro-5-(5-(4-(trifluormetil)piridin-3-il)isoxazol-3-il)benzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-cloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)isoxazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-metil-6-(trifluormetil)piridin-3-il)isoxazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 3-nitro-5-(5-(6-(trifluormetil)piridin-3-il)isoxazol-3-il)benzeno-1,2-diol, 5-(5-(6-metil-4-(trifluormetil)piridin-3-il)isoxazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2,6-dimetil-4-(trifluormetil)piridin-3-il)isoxazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(6-metil-2-fenil-4-(trifluormetil)piridin-3-il)isoxazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-bromo-4,5,6-trimetilpiridin-3-il)isoxazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-cloro-4,5,6-trimetilpiridin-3-il)isoxazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 3-nitro-5-(5-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)isoxazol-3-il)benzeno-1,2-diol, 5-(5-(2,5-dicloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)isoxazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 3-nitro-5-(5-(5-(trifluormetil)piridin-3-il)isoxazol-3-il)benzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-fluorpiridin-3-il)isoxazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-fluorpiridin-4-il)isoxazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(6-fluorpiridin-2-il)isoxazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)isoxazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-bromo-6-metilpiridin-3-il)isoxazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-bromo-5-cloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)isoxazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol.

Compostos preferidos da fórmula geral (I) acima tendo como unidade central uma porção carbonila incluem (3,4-diidróxi-5-nitrofenil)(4-(trifluormetil)piridin-3-il)metanona, (2-cloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)(3,4-diidróxi-5-nitrofenil)metanona, (3,4-diidróxi-5-nitrofenil)(2-metil-6-(trifluormetil)piridin-3-il)metanona, (3,4-diidróxi-5-nitrofenil)(6-(trifluormetil)piridin-3-il)metanona,

(3,4-diidróxi-5-nitrofenil)(6-metil-4-(trifluormetil)piridin-3-il)metanona, (3,4-diidróxi-5-nitrofenil)(2,6-dimetil-4-(trifluormetil)piridin-3-il)metanona, (3,5-dicloropiridin-4-il)(3,4-diidróxi-5-nitrofenil)metanona, (3,4-diidróxi-5-nitrofenil)(6-metil-2-fenil-4-(trifluormetil)piridin-3-il)metanona, (2-bromo-4,5,6-trimetilpiridin-3-il)(3,4-diidróxi-5-nitrofenil)metanona, (2-cloro-4,5,6-trimetilpiridin-3-il)(3,4-diidróxi-5-nitrofenil)metanona, (3,4-diidróxi-5-nitrofenil)(2-(trifluormetil)piridin-3-il)metanona, (2,5-dicloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)(3,4-diidróxi-5-nitrofenil)metanona, (3,4-diidróxi-5-nitrofenil)(5-(trifluormetil)piridin-3-il)metanona, (3,4-diidróxi-5-nitrofenil)(2-fluorpiridin-3-il)metanona, (3,4-diidróxi-5-nitrofenil)(2-fluorpiridin-4-il)metanona, (3,4-diidróxi-5-nitrofenil)(6-fluorpiridin-2-il)metanona, (2-cloro-6-metilpiridin-3-il)(3,4-diidróxi-5-nitrofenil)metanona, (2-bromo-6-metilpiridin-3-il)(3,4-diidróxi-5-nitrofenil)metanona, (2-bromo-5-cloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)(3,4-diidróxi-5-nitrofenil)metanona.

Compostos preferidos da fórmula geral (I) acima tendo como unidade central uma porção oxazol-2,4-diila incluem 3-nitro-5-(2-(4-(trifluormetil)piridin-3-il)oxazol-4-il)benzeno-1,2-diol, 5-(2-(2-cloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)oxazol-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(2-(2-metil-6-(trifluormetil)piridin-3-il)oxazol-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 3-nitro-5-(2-(6-(trifluormetil)piridin-3-il)oxazol-4-il)benzeno-1,2-diol, 5-(2-(6-metil-4-(trifluormetil)piridin-3-il)oxazol-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(2-(2,6-dimetil-4-(trifluormetil)piridin-3-il)oxazol-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(2-(3,5-dicloropiridin-4-il)oxazol-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(2-(6-metil-2-fenil-4-(trifluormetil)piridin-3-il)oxazol-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(2-(2-bromo-4,5,6-trimetilpiridin-3-il)oxazol-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(2-(2-cloro-4,5,6-trimetilpiridin-3-il)oxazol-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 3-nitro-5-(2-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)oxazol-4-il)benzeno-1,2-diol, 5-(2-(2,5-dicloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)oxazol-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 3-nitro-5-(2-(5-(trifluormetil)piridin-3-il)oxazol-4-il)benzeno-1,2-diol, 5-(2-(2-fluorpiridin-3-il)oxazol-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(2-(2-fluorpiridin-4-il)oxazol-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(2-(6-fluorpiridin-2-il)oxazol-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(2-(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)oxazol-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(2-(2-bromo-6-metilpiridin-3-il)oxazol-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(2-(2-bromo-5-cloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)oxazol-4-il)-3-nitro-

benzeno-1,2-diol.

Compostos preferidos da fórmula geral (I) acima tendo como unidade central uma porção benzeno-1,3-diila incluem 5-nitro-3'-(4-(trifluormetil)piridin-3-il)bifenil-3,4-diol, 5-nitro-3'-(6-(trifluormetil)piridin-3-il)bifenil-3,4-diol, 3'-(3,5-dicloropiridin-4-il)-5-nitrobifenil-3,4-diol, 5-nitro-3'-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)bifenil-3,4-diol, 5-nitro-3'-(5-(trifluormetil)piridin-3-il)bifenil-3,4-diol.

Compostos preferidos da fórmula geral (I) acima tendo como unidade central uma porção 1-H-pirazol-1,5-diila incluem 3-nitro-5-(1-(4-(trifluormetil)piridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)benzeno-1,2-diol, 3-nitro-5-(1-(6-(trifluormetil)piridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)benzeno-1,2-diol, 5-(1-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1H-pirazol-5-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 3-nitro-5-(1-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)benzeno-1,2-diol, 3-nitro-5-(1-(5-(trifluormetil)piridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)benzeno-1,2-diol, 5-(1-(2-fluorpiridin-4-il)-1H-pirazol-5-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol.

Compostos preferidos da fórmula geral (I) acima tendo como unidade central uma porção pirimidin-2,4-diila incluem 3-nitro-5-(2-(4-(trifluormetil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)benzeno-1,2-diol, 5-(2-(2-cloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)pirimidin-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(2-(2-metil-6-(trifluormetil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(2-(6-metil-4-(trifluormetil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(2-(2,6-dimetil-4-(trifluormetil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(2-(3,5-dicloropiridin-4-il)pirimidin-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(2-(6-metil-2-fenil-4-(trifluormetil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(2-(2-bromo-4,5,6-trimetilpiridin-3-il)pirimidin-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(2-(2-cloro-4,5,6-trimetilpiridin-3-il)pirimidin-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 3-nitro-5-(2-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)benzeno-1,2-diol, 5-(2-(2,5-dicloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)pirimidin-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 3-nitro-5-(2-(5-(trifluormetil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)benzeno-1,2-diol.

Compostos preferidos da fórmula geral (I) acima tendo como unidade central uma porção 1-pirrol-2,5-diila incluem 5-(3,4-diidróxi-5-ni-

trofenil)-1-metil-2-(4-(trifluormeti)piridin-3-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de etila, 2-(2-cloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)-5-(3,4-diidróxi-5-nitrofenil)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila, 5-(1-metil-5-(2-metil-6-(trifluormetil)piridin-3-il)-1H-pirrol-2-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(3,4-diidróxi-5-nitrofenil)-1-etyl-2-(6-(trifluormetil)piridin-3-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de etila, 5-(1-metil-5-(6-metil-4-(trifluormetil)piridin-3-il)-1H-pirrol-2-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2,6-dimetil-4-(trifluormetil)piridin-3-il)-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(1-metil-5-(6-metil-2-fenil-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirrol-2-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol,

5 5-(5-(2-bromo-4,5,6-trimetilpiridin-3-il)-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-cloro-4,5,6-trimetilpiridin-3-il)-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(1-metil-5-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)-1H-pirrol-2-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2,5-dicloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(1-metil-5-(5-(trifluormetil)piridin-3-il)-1H-pirrol-

10 2-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-fluorpiridin-3-il)-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-fluor-piridin-4-il)-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(3,4-diidróxi-5-nitrofenil)-2-(6-fluorpiridin-2-il)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila, 5-(5-(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-bromo-6-metilpiridin-3-il)-1-metil-1H-pirrol-

15 2-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-bromo-5-cloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol.

20

Compostos preferidos da fórmula geral (I) acima tendo como unidade central uma porção 2H-tetrazol-2,5-diíla incluem 3-nitro-5-(2-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2H-tetrazol-5-il)benzeno-1,2-diol, 3-nitro-5-(2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-2H-tetrazol-5-il)benzeno-1,2-diol, 5-(2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-2H-tetrazol-5-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 3-nitro-5-(2-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)-2H-tetrazol-5-il)benzeno-1,2-diol, 3-nitro-5-(2-(5-(trifluormetil)piridin-3-il)-2H-tetrazol-5-il)benzeno-1,2-diol.

Compostos preferidos da fórmula geral (I) acima tendo como 30 unidade central uma porção 1,2,3-tiadiazol-4,5-diíla incluem 3-nitro-5-(5-(4-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,3-tiadiazol-4-il)benzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-cloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1,2,3-tiadiazol-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-metil-6-

(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,3-tiadiazol-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 3-nitro-5-(5-(6-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,3-tiadiazol-4-il)benzeno-1,2-diol, 5-(5-(6-metil-4-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,3-tiadiazol-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2,6-dimetil-4-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,3-tiadiazol-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol,

5 5-(5-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1,2,3-tiadiazol-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(6-metil-2-fenil-4-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,3-tiadiazol-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-bromo-4,5,6-trimetilpiridin-3-il)-1,2,3-tiadiazol-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-cloro-4,5,6-trimetilpiridin-3-il)-1,2,3-tiadiazol-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 3-nitro-5-(5-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,3-tiadiazol-4-il)benzeno-1,2-diol, 5-(5-(2,5-dicloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1,2,3-tiadiazol-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 3-nitro-5-(5-(5-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,3-tiadiazol-4-il)benzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-fluorpiridin-3-il)-1,2,3-tiadiazol-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-fluorpiridin-4-il)-1,2,3-tiadiazol-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(6-fluorpiridin-2-il)-1,2,3-tiadiazol-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol,

10 5-(5-(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)-1,2,3-tiadiazol-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-bromo-6-metilpiridin-3-il)-1,2,3-tiadiazol-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-bromo-5-cloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1,2,3-tiadiazol-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol.

15

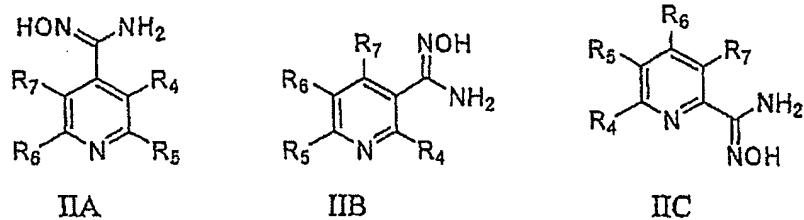
Compostos preferidos da fórmula geral (I) acima tendo como unidade central uma porção 1,3-tiazol-2,4-diila incluem 3-nitro-5-(2-(4-(trifluormetil)piridin-3-il)tiazol-4-il)benzeno-1,2-diol, 5-(2-(2-cloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)tiazol-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(2-(2-metil-6-(trifluormetil)piridin-3-il)tiazol-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 3-nitro-5-(2-(6-(trifluormetil)piridin-3-il)tiazol-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(2-(6-metil-4-(trifluormetil)piridin-3-il)tiazol-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(2-(2,6-dimetil-4-(trifluormetil)piridin-3-il)tiazol-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(2-(3,5-dicloropiridin-4-il)tiazol-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(2-(6-metil-2-fenil-4-(trifluormetil)piridin-3-il)tiazol-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(2-(2-bromo-4,5,6-trimetilpiridin-3-il)tiazol-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(2-(2-cloro-4,5,6-trimetilpiridin-3-il)tiazol-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 3-nitro-5-(2-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)tiazol-4-il)benzeno-1,2-diol, 5-(2-(2,5-dicloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)tiazol-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 3-nitro-5-(2-(5-(trifluormetil)piridin-3-il)tiazol-4-il)benzeno-1,2-diol, 5-(2-(2-fluor-

piridin-3-il)tiazol-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(2-(2-fluorpiridin-4-il)tiazol-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(2-(6-fluorpiridin-2-il)tiazol-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(2-(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)tiazol-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(2-(2-bromo-6-metilpiridin-3-il)tiazol-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(2-(2-bromo-5-cloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)tiazol-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol.

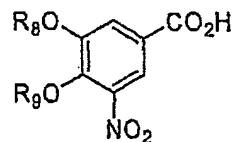
Conforme aqui usado, o termo ‘composto da invenção’ ou ‘compostos da invenção’ inclui um composto de fórmula geral I conforme acima definido e inclui qualquer um dos compostos preferidos listados acima.

O exemplo mais preferido de um composto de acordo com a fórmula geral I é 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenzeno-1,2-diol, daqui em diante chamado composto A.

Em uma modalidade preferida, compostos da fórmula geral I onde a unidade central consiste em porção 1,2,4-oxadiaz-3,5-diila podem ser preparados através de um processo onde um composto da fórmula geral IIA, IIB ou IIC,



em que R_4 , R_5 , R_6 e R_7 são definidos como na fórmula geral I, é submetido a uma reação de ciclização compreendendo condensação e desidratação com um composto da fórmula geral III,



(III),

em que R_8 e R_9 independentemente um do outro representam hidrogênio ou grupos de proteção adequados para grupos hidroxila aromáticos, sob condições adequadas para produzir derivados de oxadiazol, seguido pela remoção dos grupos de proteção hidroxila para prover os compostos de fórmula geral I.

Grupos de proteção adequados para grupos hidróxi aromáticos são bem-conhecidos na técnica. Exemplos de grupos de proteção adequados para grupos hidróxi aromáticos incluem metila, etila, isopropila, benzila, 4-metoxibenzila, metoximetila, benziloximetila, metoxietoximetila, tetrahidropiranila, fenacila, alila, trimetilsilila, terc-butildimetsilila, benziloxicarbonila, terc-butoxicarbonila, éster, sulfonato, carbamato, fosfinato, derivados de acetal e cetal.

Em uma modalidade preferida, um dos grupos R₈ e R₉ é hidrogênio e o outro é metila. Em uma modalidade particularmente preferida, R₈ representa metila e R₉ representa hidrogênio.

Em uma modalidade preferida alternativa, os grupos de proteção R₈ e R₉ estão substituídos por hidrogênio ou por um grupo que é hidrolisável sob condições fisiológicas. Os grupos de proteção R₈ e R₉ podem ser removidos independentemente um do outro em etapas de reação separadas ou 15 eles podem ser removidos na mesma etapa reacional. De modo semelhante, a inserção de um grupo que é hidrolisável sob condições fisiológicas pode ocorrer quer na mesma etapa quer em uma etapa reacional subsequente.

Na presente invenção, as condições adequadas para produzir derivados de oxadiazol incluem condições que originam o derivado de oxadiazol com rendimento e pureza elevados. De um modo preferido, o rendimento do derivado de oxadiazol desejado é, pelo menos, de 70%, de um modo mais preferido 75 até 99%, de um modo ainda mais preferido 80 até 97% e de um modo muito preferido 85 até 95%. De um modo preferido, a pureza do derivado de oxadiazol desejado é, pelo menos, de 90%, de um 25 modo mais preferido, pelo menos, de 95%, de um modo ainda mais preferido, pelo menos, de 99% e de um modo muito preferido, pelo menos, de 99,5%. Seguindo os ensinamentos da presente invenção o versado na técnica pode determinar facilmente as condições reacionais mais adequadas para otimizar o rendimento e a pureza do oxadiazol. Os parâmetros a serem 30 em consideração pelo versado na técnica incluem, mas não se limitam aos reagentes que efetuam a condensação e agentes de desidratação, escolha dos grupos de proteção R₈ e R₉, sistema solvente, temperatura da reação e

tempo reacional e solubilidade dos reagentes.

O composto de fórmula geral III requer ativação antes da condensação com um composto de fórmula IIA-IIC. Reagentes adequados para ativação do composto de fórmula III incluem 1,1-carbonildiimidazol, cloreto de tionila, cloreto de sulfonila, N,N'-dicicloexilcarbodiimida, 1-hidroxibenzo-triazol e N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, fosgênio, PCl_3 , POCl_3 , PCl_5 , anidridos, triclorotriazina e clorodimetoxitriazina e similar. São particularmente preferidos 1,1-carbonildiimidazol e cloreto de tionila. Em alguns casos podem ser utilizados os mesmos reagentes para efetuar a etapa de ciclização, que consiste em condensação e desidratação. Os reagentes alternativos para efetuar a condensação e/ou desidratação incluem piridina e fluoreto de tetrabutilamônio. De um modo preferido a desidratação pode ser efetuada por aquecimento térmico da mistura reacional conjuntamente com os reagentes supramencionados.

O composto de fórmula geral III pode ser ativado com um excesso de um reagente tal como cloreto de tionila em um solvente adequado ou sem a necessidade de um solvente adicional. Se preferido, o reagente em excesso pode ser depois eliminado, por exemplo, por destilação, e substituído por um solvente e um outro reagente tal como piridina para realizar as etapas de condensação e desidratação. Sistemas solventes preferidos para ativar o composto de fórmula geral III e ciclização com compostos das fórmulas gerais IIA-IIC são solventes dipolares apróticos incluindo dimetilformamida, sulfóxido de dimetila, dimetilacetamida e N-metilpirrolidinona. São particularmente preferidas sulfóxido de dimetila e dimetilacetamida.

Temperaturas da reação e tempos de reação adequados dependem da reatividade dos reagentes utilizados para efetuar a condensação e a desidratação. De um modo preferido, a temperatura da reação está na faixa de 0°C até ao ponto de ebulição do sistema solvente utilizado, de um modo mais preferido, na faixa de 20 até 150°C e, de um modo muito preferido, na faixa de 25 até 120°C. De um modo preferido, o tempo reacional está na faixa de 30 minutos até 24 horas, de um modo mais preferido na faixa de 1 hora até 18 horas e de um modo muito preferido 2 até 6 horas.

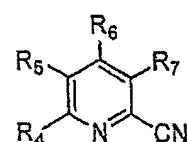
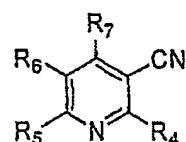
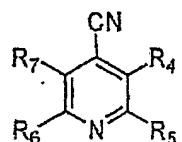
Em uma modalidade preferida alternativa, a reação de condensação e a desidratação são realizadas na presença de uma base orgânica ou inorgânica. Bases preferidas adequadas incluem trietilamina, tributilamina, 2,6-lutidina, N-metilmorfolina, piridina, imidazol, N-metilimidazol e 4-dimetilaminopiridina. Bases particularmente preferidas incluem piridina, N-metilimidazol e 4-dimetilaminopiridina.

Em uma modalidade preferida da presente invenção, a condensação e a desidratação são realizadas em duas etapas de reação separadas. Nesta modalidade particular pode utilizar-se agentes de condensação e desidratação diferentes e sistemas solventes para otimizar rendimento e pureza do produto obtido.

Em uma modalidade preferida alternativa da presente invenção, a condensação e a desidratação são realizadas sequencialmente no mesmo recipiente sem isolamento de intermediários. Nesta modalidade particular, os reagentes que realizam a condensação e a desidratação podem ser iguais ou diferentes, mas são de um modo preferido idênticos.

A quantidade dos reagentes que realizam a condensação e a desidratação não é crítica. As quantidades típicas de reagentes que realizam a condensação e a desidratação incluem, pelo menos, uma quantidade de 1 mol, de um modo preferido 2,1 mols a 5 mols, de um modo mais preferido 2,2 até 4 mols e de um modo muito preferido 2,3 mols até 3 moles, por mol de derivado de piridina. Nos casos em que os reagentes que realizam a condensação e a desidratação também servem como solvente ou co-solvente, a quantidade em excesso pode ser muito maior.

Em outro aspecto da invenção, compostos de fórmula IIA, IIB e IIC são preparados através de reação de compostos da fórmula geral IVA, IVB ou IVC,



com hidroxilamina na presença de um agente de quelação sob condições de

reação adequadas.

Na presente invenção, as condições reacionais adequadas da reação acima incluem condições que originam o derivado de amidoxima com rendimento e pureza elevados. De um modo preferido, o rendimento do derivado de amidoxima desejado é pelo menos de 70%, de um modo mais preferido 72 até 95%, de um modo ainda mais preferido 75 até 90% e de um modo muito preferido 78 até 85%. De um modo preferido, a pureza do derivado de amidoxima desejado é, pelo menos, de 90%, de um modo mais preferido, pelo menos, de 95%, de um modo ainda mais preferido pelo menos de 96% e de um modo muito preferido, pelo menos, de 97%. Segundo os ensinamentos da presente invenção o versado na técnica pode determinar rotineiramente as condições reacionais mais adequadas a fim de otimizar o rendimento e a pureza da amidoxima. Os parâmetros a serem levados em consideração pelo versado na técnica incluem, mas não se limitam a, quantidade de hidroxilamina, escolha do catalisador, natureza dos substituintes R₄-R₇, sistema de solvente, temperatura da reação e tempo reacional e solubilidade dos reagentes.

A quantidade preferida de hidroxilamina está na faixa de quantidades equimolares até um excesso de 50 vezes de derivado de piridina. De um modo preferido, a quantidade de hidroxilamina está na faixa de um excesso de 1,2 até 20 vezes, de um modo mais preferido um excesso de 1,5 até 10 vezes e de um modo muito preferido um excesso de 3 até 5 vezes.

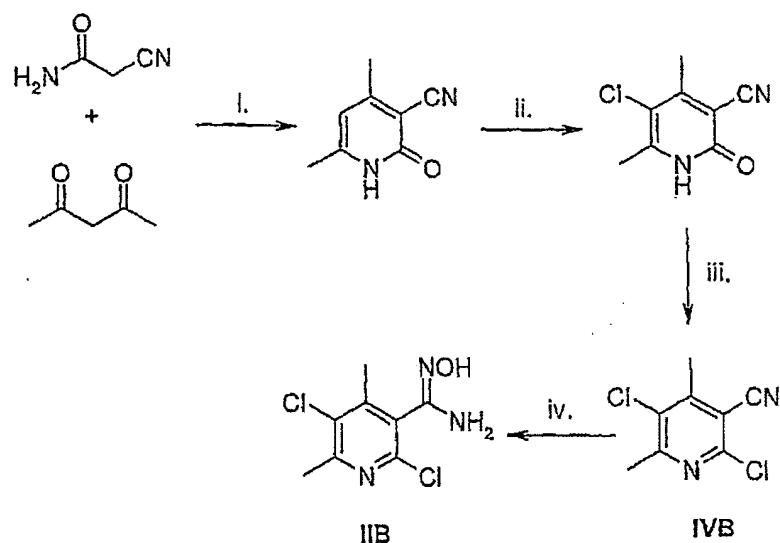
Os agentes quelantes preferidos incluem 8-hidroxiquinolina, ortofenantrolina e seus hidratos e derivados. A quantidade preferida de agente quelante está na faixa de 0,1-10% em mol, de um modo mais preferido 0,5-5% em mol, de um modo mais preferido 0,75-3% em mol e de um modo muito preferido 1-1,5% em mol.

O sistema de solvente não está particularmente limitado e inclui água, álcoois tal como metanol, etanol ou isopropanol, éteres tal como THF ou 1,4-dioxano, e solventes dipolares apróticos, tal como sulfóxido de dimetila e similar ou misturas destes solventes.

De um modo preferido, a temperatura da reação está na faixa de

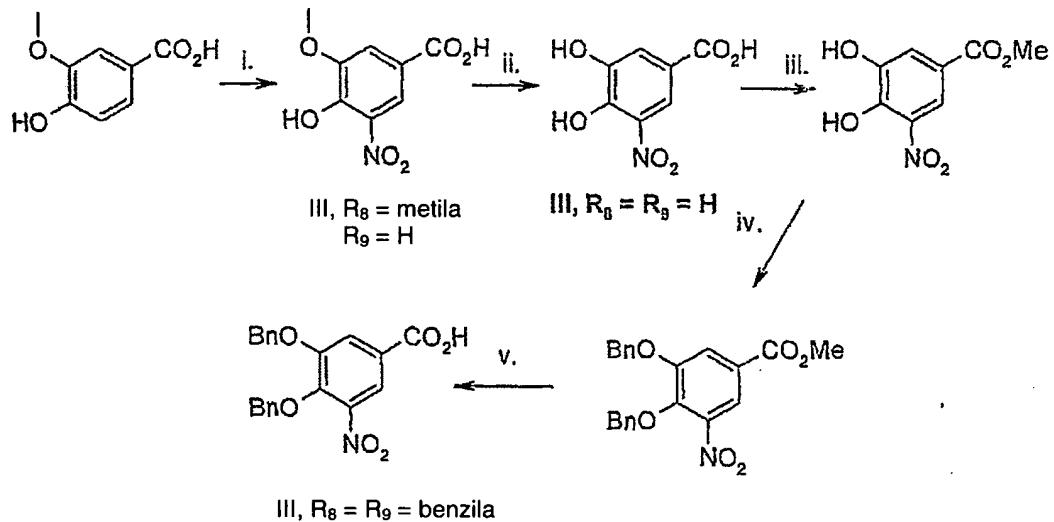
0°C até o ponto de ebulição do sistema solvente utilizado, de um modo mais preferido na faixa de 20 até 100°C e de um modo muito preferido na faixa de 40 até 80°C. De um modo preferido, o tempo reacional está na faixa de 30 minutos até 24 horas, de um modo mais preferido na faixa de 1 hora até 18 horas e de um modo muito preferido 2 até 8 horas.

O esquema de reação 1 que segue mostra exemplo de como produzir um composto da fórmula geral IIB a partir de um composto da fórmula geral IVB:



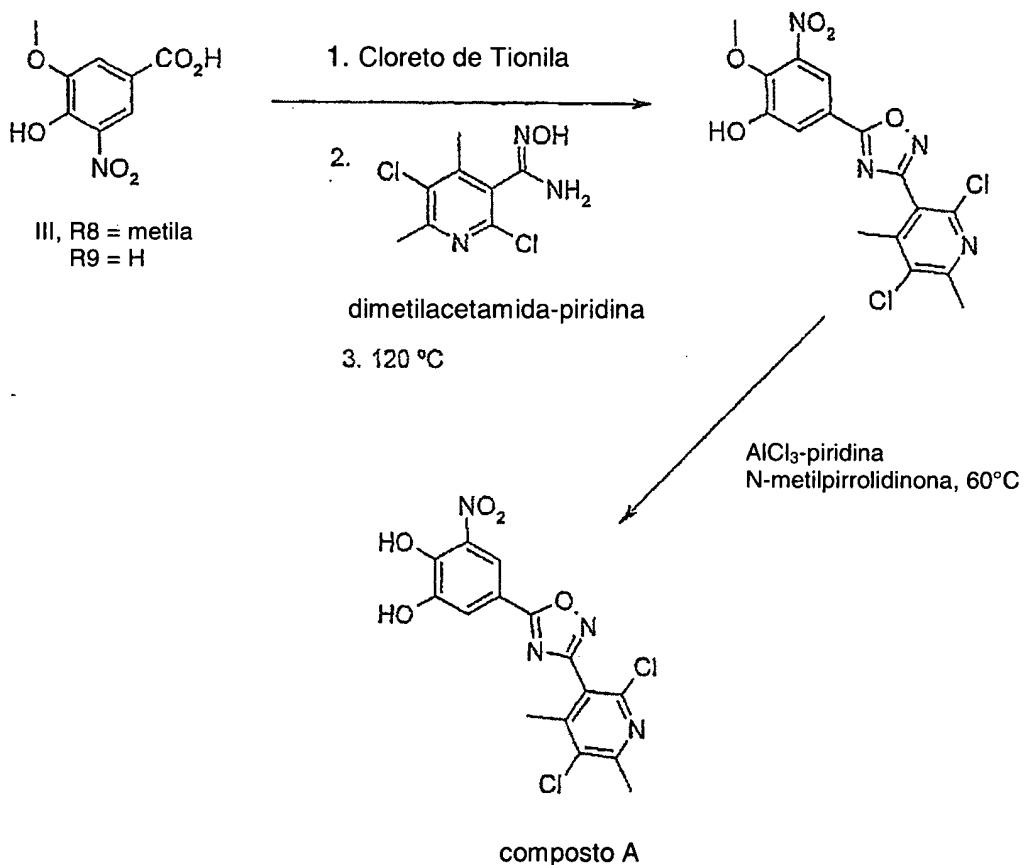
Esquema 1. Reagentes: 1. Piperidina, etanol, refluxo; ii. SO_2Cl_2 , CCl_4 , refluxo; iii. POCl_3 , 120° C, 18h; iv. H_2NOH a 50%, $\text{MeOH-H}_2\text{O}$, 1,25% em mol de hidrato de 1,10-fenantrolina.

O esquema de reação 2 que segue mostra um exemplo de como produzir certos compostos da fórmula geral III:



Esquema 2. Reagentes: i. HNO₃ a 65%, AcOH; ii. HBr a 48% (Aq.), 140° C; iii. MeOH, HCl(g); iv. BnBr, K₂CO₃, CH₃CN, refluxo; v. NaOH a 3N, MeOH/H₂O.

O esquema de reação 3 que segue mostra um exemplo de como produzir o composto A, através da ativação de um composto de acordo com a fórmula geral III seguido por ciclização envolvendo condensação com um composto de acordo com a fórmula IIB, desidratação e desproteção do resíduo metila protegendo o grupo hidroxila;



Esquema 3: Preparação de composto A

Os princípios de reação gerais mostrados acima são exemplificados nos Exemplos 17 e 18.

Compostos da fórmula geral I acima tendo outras unidades centrais que não a porção 1,2,4-oxadiazol-3,5-diila podem ser prontamente preparados pela pessoa versada na técnica como é mostrado nos processos empregados nos Exemplos.

Outra modalidade da presente invenção refere-se a um compos-

to da invenção para uso como um ingrediente ativo em uma composição farmacêutica.

Uma modalidade adicional da presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo um composto da invenção e 5 um excipiente farmaceuticamente aceitável.

Os compostos da invenção podem estar presentes na composição farmacêutica na forma de sais farmacologicamente aceitáveis ou seus ésteres. Contraíons farmacologicamente aceitáveis adequados são conhecidos na técnica. Pró-fármacos dos compostos podem ser também usados 10 para alterar o perfil terapêutico do composto ativo.

Para a preparação de composições farmacêuticas ou preparações da invenção, veículos inertes farmacologicamente aceitáveis são misturados com os compostos ativos. Os veículos farmaceuticamente aceitáveis podem ser sólidos ou líquidos. As preparações em forma sólida incluem pós, 15 comprimidos, grânulos dispersáveis e cápsulas. Um veículo sólido pode ser uma ou mais substâncias que também possam atuar como diluentes, aromatizantes, solubilizantes, lubrificantes, agentes de suspensão, aglutinantes ou desintegrantes de comprimidos; ele também pode ser um material de encapsulação.

20 De preferência, a preparação farmacêutica está em forma de dosagem unitária, por exemplo, preparação embalada, a embalagem contendo quantidades separadas de preparação tal como comprimidos embalados, cápsulas e pós em frascos ou ampolas.

Em outra modalidade da presente invenção é provido um método 25 para o tratamento de doenças, os ditos métodos compreendendo a etapa de administração de uma dose eficaz de uma composição farmacêutica da invenção a um indivíduo com necessidade.

Doenças que podem ser tratadas através da administração de uma composição farmacêutica da invenção incluem distúrbios do sistema 30 nervoso central e periférico onde uma redução na O-metilação de catecolaminas pode ser de benefício terapêutico, a saber distúrbios de movimento tal como síndrome das pernas inquietas, doença de Parkinson e distúrbios ou

estados patológicos envolvendo Parkinsonismo e sintomas de Parkinson; distúrbios gastrintestinais, estados de formação de edema e hipertensão.

De acordo com outro aspecto da invenção é provido um método de redução da atividade da COMT em um indivíduo, compreendendo a etapa de administração de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I. De preferência a inibição da COMT é reduzida durante 24 a 48 horas.

De acordo com um aspecto adicional da invenção é provido um método de aumento dos níveis de L-DOPA no cérebro ou plasma de um indivíduo, compreendendo a etapa de administração de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I. De preferência, os níveis de L-DOPA são aumentados durante 24 a 48 horas.

De acordo com um aspecto adicional da invenção é provido um método de aumento da biodisponibilidade de L-DOPA no cérebro ou plasma de um indivíduo, compreendendo a etapa de administração de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I. De preferência a biodisponibilidade de L-DOPA é aumentada durante 24 a 48 horas.

De acordo com um aspecto adicional da invenção é provido um método de diminuição dos níveis de 3-O-metil-L-DOPA (3-OMD) no cérebro ou plasma de um indivíduo, compreendendo a etapa de administração de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I. De preferência, os níveis de 3-OMD são diminuídos durante 24 a 48 horas.

De preferência a etapa de administração é de a partir de cerca de duas vezes todos os dias a cerca de uma vez dia sim dia não, de preferência uma vez por dia.

Conforme aqui usado, o termo tratamento e variações tal como "tratar" ou "tratando" refere-se a qualquer regime que possa beneficiar um animal humano ou não-humano. O tratamento pode ser em relação a uma condição existente ou pode ser profilático (tratamento preventivo). Tratamento pode incluir efeitos curativos, de alívio ou profiláticos.

As dosagens podem ser variadas dependendo da necessidade do paciente, da severidade da doença, do composto particular sendo empregado e da via de administração. Para conveniência, a dosagem diária

total pode ser dividida e administrada em porções durante todo o dia. Determinação da dosagem apropriada para uma situação particular está dentro da habilidade daqueles na técnica médica.

Tais doses podem ser administradas de uma maneira útil em 5 direcionamento dos compostos ativos ao sítio-alvo do indivíduo, a saber o sistema nervoso central e periférico. Vias de administração adequadas incluem oralmente, através de implantes, parenteral (incluindo injeções intravenosa, intraperitoneal, intra-articular e subcutânea), retal, intranasal, tópica, ocular (via colírio), vaginal e transdermalmente.

10 Os compostos da invenção são de preferência usados para a preparação de um medicamento para a prevenção ou tratamento de um distúrbio ou estado patológico de acordo com um regime de dosagem especificado.

15 Regimes de dosagem adequados compreendem regimes tendo uma periodicidade de dosagem variando de a partir de cerca de duas vezes por dia a cerca de uma vez dia sim dia não.

Conforme aqui usado, o termo periodicidade de dosagem refere-se ao número de doses eficazes de um composto de fórmula geral I dadas no intervalo de tempo especificado.

20 De preferência, a periodicidade de dosagem é selecionada de duas vezes por dia, uma vez por dia e uma vez dia sim dia não.

No caso de uma periodicidade de dosagem de duas vezes por dia, as doses podem ser administradas em intervalos de dosagem de 8 a 16 horas, onde os dois intervalos de dosagem individuais devem acumular para 25 cerca de 24 horas. Pontos de partida não-limitantes adequados para intervalos de dosagem compreendem a manhã, meio do dia, meio-dia, tarde, noite e meia-noite. Por exemplo, um regime de dosagem de duas vezes por dia de acordo com a invenção pode requerer a administração de uma dose de 8:00 de manhã e outra dose às 17:00 à tarde (neste caso, os intervalos de dosagem são 11 horas e 13 horas e até cerca de 24 horas). De preferência, o intervalo de tempo entre as duas doses é cerca de 1 hora.

30 No caso de uma periodicidade de dose de uma vez por dia, as

doses podem ser administradas em intervalos de dosagem de cerca de 24 horas. Pontos de partida não-limitantes adequados para intervalos de dosagem compreendem a manhã, meio do dia, meio-dia, tarde, noite e meia-noite. Por exemplo, um regime de dosagem de uma vez por dia de acordo com a invenção pode requerer a administração de uma dose às 8:00 de manhã e outra dose às 8:00 na próxima manhã (neste caso, o intervalo de dosagem é cerca de 24 horas).

No caso de uma periodicidade de uma vez dia sim dia não, as doses podem ser administradas em intervalos de dosagem de 18 a 30 horas, onde os dois intervalos de dosagem individuais devem acumular para cerca de 48 horas. Pontos de partida não-limitantes adequados para intervalos de dosagem compreendem a manhã, meio do dia, meio-dia, tarde, noite e meia-noite. Por exemplo, um regime de dosagem diário uma vez dia sim dia não de acordo com a invenção pode requerer a administração de uma dose às 8:00 de manhã no primeiro dia e outra dose às 13:00 à tarde do segundo dia (neste caso, os intervalos de dosagem são 29 horas e 19 horas e somam até 48 horas). De preferência, o intervalo de tempo entre duas doses é cerca de 24 horas.

Na presente invenção, doses diárias eficazes de compostos de fórmula geral I estão na faixa de 1-1000 mg/dia, com mais preferência 2 a 500 mg/dia, com mais preferência ainda 3 a 250 mg/dia e com mais preferência 5-100 mg/dia.

É preferido que unidades de dosagem individuais de compostos de fórmula geral I estejam na faixa de 1-500 mg, com mais preferência 2 a 300 mg/dia, com mais preferência ainda 3 a 100 mg/dia e com mais preferência 5-50 mg, onde a dose diária pode diferir dependendo do tempo de administração. Por exemplo, em um regime de dosagem de duas vezes por dia, é possível administrar uma dose contendo 11/24 da dose diária de um composto de fórmula geral I às 8:00 de manhã e outra dose contendo 13/24 da dose diária de um composto de fórmula geral I às 17:00 à tarde.

Conforme aqui usado, o termo "unidade de dosagem" refere-se à formulação farmacêutica individual, por exemplo, um comprimido contendo

o composto de fórmula geral I a ser administrado a um paciente naquele momento do regime de dosagem.

De preferência o indivíduo sendo tratado com o composto de fórmula geral I está também recebendo terapia com L-DOPA e/ou inibidor de 5 descarboxilase de L-amino ácido aromático (AADC), tal como inibidor de DOPA descarboxilase. Inibidores adequados são carbidopa e benserazida.

Os compostos da fórmula geral I, L-DOPA e AADC podem ser administrados separadamente ou em qualquer combinação. Eles podem ser administrados concomitantemente (por exemplo, simultaneamente) ou sequencialmente e com a mesma periodicidade de dosagem ou diferente. Por exemplo, os compostos da fórmula geral I podem ser concomitantemente ou 10 sequencialmente administrados com L-DOPA. No caso de administração concomitante é também possível combinar ambos ingredientes ativos em uma formulação farmacêutica.

15 Uma modalidade adicional da presente invenção refere-se ao uso dos compostos da invenção ou seus sais ou ésteres farmaceuticamente aceitáveis para o tratamento de um estado patológico ou doença em um animal humano ou não-humano.

Uma modalidade adicional da presente invenção refere-se ao 20 uso de compostos da invenção ou seus sais ou ésteres farmaceuticamente aceitáveis na preparação de uma composição farmacêutica para tratamento de tais estados patológicos ou doenças.

É também possível usar pró-fármacos de compostos da invenção a fim de alterar o perfil terapêutico do composto ativo.

25 A presente invenção refere-se também a uma embalagem compreendendo uma composição farmacêutica compreendendo um composto da fórmula geral I em combinação com instruções para administrar a dita composição com um regime de dosagem tendo uma periodicidade de dosagem variando de a partir de cerca de duas vezes por dia a cerca de uma vez 30 dia sim dia não, de preferência uma vez por dia.

A embalagem pode também incluir L-DOPA e/ou um inibidor de AADC tal como benserazida ou carbidopa.

Características preferidas de cada modalidade ou aspecto da invenção são também aplicáveis a cada outra modalidade ou aspecto da invenção *mutatis mutandis*, a menos que o contexto demande de outro modo. Por exemplo, onde uma composição da invenção for administrada de 5 preferência uma vez por dia, a etapa de administração em um método de tratamento pode ser também de preferência uma vez por dia.

A atividade da COMT evidenciada aptidão para metilar adrenalina em metanofrina, como descrito anteriormente (Vieira-Coelho, M.A., Soares-da-Silva, P., *Brain Res*, 1999, 821, 69-78). Uma montagem experimental 10 é descrita abaixo: pré-incubou-se alíquotas de 0,5 mL de homogenatos de fígado durante 20 min com 0,4 mL de tampão de fosfato (5 mM); em seguida, incubou-se a mistura reacional durante 10 min com adrenalina (500 µM; 0,1 mL) na presença de uma concentração de saturação de S-adenosil-L-metionina, o doador de metila (250 µM). O meio de incubação também continha 15 pargilina (100 µM), MgCl₂ (100 µM) e EGTA (1 mM). A pré-incubação e incubação foram realizadas a 37°C protegidas da luz com agitação contínua e sem oxigenação. No final do período de incubação transferiu-se os tubos para gelo e parou-se a reação através da adição de 200 µL de ácido perclórico a 2 M. Centrifugou-se depois as amostras (200xg, 4 min, 4°C) e utilizou-se 20 alíquotas de 500 µL do sobrenadante filtradas através de tubos de filtro Spin-X de 0,22 µm de tamanho de poro (Costar) para o ensaio da metanofrina por cromatografia líquida de alta pressão com detecção eletroquímica.

Nas experiências planejadas para avaliar os efeitos dos compostos de ensaio sobre a COMT do fígado, administrou-se os compostos de ensaio (em carboximetilcelulose a 5%) por sonda esofágica a camundongos mantidos em jejum de um dia para o outro. Posteriormente, em intervalos definidos, retirou-se fígados e utilizou-se para determinar a atividade da COMT como se descreve acima.

Toxidez celular é evidenciada através do método descrito por 30 Pedrosa e Soares-da-Silva (*Br. J. Pharmacol.*, 137, 1 1305-1313, 2002). Uma montagem experimental é descrita abaixo: células de neuroblastoma de camundongo Neuro 2A foram semeadas em placas de 96 cavidades em

200 µL por cavidade de meio de cultura para ligação celular (CMA), sob uma atmosfera de CO₂/ar (5%/95%) umidificado a 37°C. Controles do sistema de teste antes das incubações consistiam em um controle morfológico (microscopia de luz) das células culturadas: ligação, espalhamento e densidade.

5 Cinco dias após semeadura (24 horas após as células se tornarem confluentes), os compostos de teste foram incubados por 24 horas com células culturadas. Culturas sem nenhum artigo de teste ou etanol foram administradas em paralelo como controles positivos e negativos. Todas as incubações continham a mesma porcentagem de solvente necessária para o composto de
10 teste.

Viabilidade celular é evidenciada pela medição da viabilidade usando calceína-AM (Molecular Probes, Eugene, OR, USA). A calceína-AM permeável à membrana, um corante não-fluorescente, é absorvida e convertida através de esterases intracelulares em calceína impermeável à membrana, que emite fluorescência verde. Uma montagem experimental é descrita abaixo: após tratamento com artigo de teste ou veículo por 24 horas, as células são lavadas duas vezes com meio de Hank (composição do meio, em mM: NaCl 137, KCl 5, MgSO₄ 0,8, Na₂HPO₄ 0,33, KH₂PO₄ 0,44, CaCl₂ 0,25, MgCl₂ 1,0, Tris HCl 0,15 e butirato de sódio 1,0, pH = 7,4) e carregadas
15 com 2 µM calceína-AM em meio de Hank, em temperatura ambiente por 30 minutos. Fluorescência é medida em comprimentos de onda de excitação a 485 nm e emissão a 530 nm em uma leitora multiplaca. Para determinar tingimento mínimo para calceína-AM (calceína_{min}), oito cavidades foram tratadas com etanol 30 minutos antes da adição de calceína-AM. A viabilidade
20 percentual é então calculada como [(calceína_{amostra} – calceína_{min}) / (calceína-
25 controle – calceína_{min})] × 100.

Conclusão

Os compostos da invenção são candidatos promissores para terapia de fármaco como é evidenciado pelo seu potencial em agir como inibidores da COMT exibindo propriedades equilibradas de bioatividade, biodisponibilidade e segurança durante um longo período de tempo.
30

Breve descrição das figuras 1 a 3

Figura 1. Efeito do composto A e tolcapona (ambos a 3 mg/kg) sobre atividade da COMT do fígado em 0,5, 1, 3, 6, 9 e 24 horas após a administração de qualquer inibidor dq COMT. Símbolos representam médias ± DP de 5 experimentos por grupo. Significantemente diferente dos valores de controles correspondentes (*P<0,05).

Figura 2. Efeito do composto A e tolcapona (ambos a 3 mg/kg) sobre níveis no plasma de L-DOPA e 3-O-metil-L-DOPA (3-OMD) em ratos tratados com L-DOPA (12 mg/kg) mais benserazida (3 mg/kg) em 2, 7 e 24 horas após a administração de qualquer inibidor da COMT. Colunas representam médias ± DP de 5 experimentos por grupo. Significantemente diferente de valores de controles correspondentes (*P<0,05).

Figura 3. Efeito do composto A e tolcapona (ambos a 3 mg/kg) sobre níveis cerebrais de L-DOPA, 3-O-metil-L-DOPA (3-OMD), dopamina, DOPAC e HVA em ratos tratados com L-DOPA (12 mg/kg) mais benserazida (3 mg/kg) em 2, 7 e 24 horas após administração de qualquer inibidor da COMT. Colunas representam médias ± DP de 5 experimentos por grupo. Significantemente diferente de valores de controles correspondentes (*P<0,05).

Materiais e Métodos

20 Ensaio da atividade da COMT

Utilizou-se em todas as experiências fígados de ratos Wistar machos com 60 dias de idade com 240-260 g de peso (Harlan-Interfauna Ibérica, Barcelona, Espanha) mantidos dois por gaiola sob condições ambientais controladas (ciclo de 12 h luz/escuro e temperatura ambiente 24°C).
 25 Após decapitação, retirou-se imediatamente os órgãos e homogeneizou-se em tampão de fosfato a 5 mM de pH 7,8. Avaliou-se a atividade da COMT através da capacidade para metilar adrenalina em metanofrina. Pré-incubou-se alíquotas de 0,5 mL de homogenatos de fígado durante 20 min com 0,4 mL de tampão de fosfato (5 mM); em seguida, incubou-se a mistura reacional durante 15 min com epinefrina (2000 µM; 0,1 mL) na presença de uma concentração de saturação de S-adenosil-L-metionina (500 µM), o doador de metila; o meio de incubação também continha pargilina (100 µM), MgCl₂

(100 µM) e EGTA (1 mM). A pré-incubação a e incubação foram realizadas a 37°C protegidas da luz com agitação contínua e sem oxigenação.

Nas experiências planejadas para avaliar a biodisponibilidade oral das substâncias de teste, os compostos foram administrados por tubo 5 gástrico a ratos em jejum de um dia para o outro. Posteriormente, em intervalos definidos, os animais foram mortos por decapitação e os fígados retirados e utilizados para determinar a atividade da COMT conforme acima descrito. No final do período de incubação (5 min) transferiu-se os tubos para gelo e parou-se a reação através da adição de 200 µL de ácido perclórico 10 a 2 M. Centrifugou-se em seguida as amostras (200xg, 4 min, 4°C) e utilizou-se alíquotas de 500 µL do sobrenadante, filtradas através de tubos de filtração Spin-X com 0,22 µm de tamanho de poro (Costar) para o ensaio da metanofrina. O ensaio da metanofrina foi realizado por meio de cromatografia líquida de alta pressão com detecção eletroquímica. Os limites inferiores 15 para detecção da metanofrina variaram de 350 até 500 fmol (0,5 até 1,0 pmol/mg de proteína/h).

Níveis de L-DOPA e seus derivados em cérebro inteiro e plasma

A ratos mantidos em jejum de um dia para o outro administrou-se por via oral tolcapona e compostos da fórmula geral I (todos a 3 mg/kg) 20 ou veículo (carboximetilcelulose a 0,5%, 4 mL/kg). Uma, 6 ou 23 h mais tarde administrou-se aos ratos L-DOPA (12 mg/kg) com benserazida (3 mg/kg) por via oral ou veículo (carboximetilcelulose a 0,5%, 4 mL/kg). Uma hora mais tarde anestesiou-se aos ratos com pentobarbitona de sódio (60 mg/kg, i.p.), colheu-se sangue através da veia cava e retirou-se rapidamente todo o 25 cérebro. Cérebros foram armazenados em ácido perclórico a 0,2M para ensaio subsequente de L-DOPA, 3-O-metil-L-DOPA, dopamina, DOPAC e HVA. Centrifugou-se as amostras de sangue durante 15 min a 3.000 g (4°C) e conservou-se as amostras de plasma a –80°C até o ensaio de L-DOPA e 30 3-O-metil-L-DOPA. Todas as intervenções com animais foram realizadas de acordo com a *Directiva Europeia* número 86/609 e com as regras do "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals", 7^a edição, 1996, Institute for Laboratory Animal Research (ILAR), Washington, DC.

Ensaio de L-DOPA e dos derivados de catecol

A L-DOPA, 3-O-metil-L-DOPA, dopamina e metabólitos (DOPAC e HVA) em amostras de dialisato foram ensaiados por HPLC com detecção eletroquímica, como descrito anteriormente (Soares-da-Silva e outros, Brain Res. 2000;863:293-297). Resumidamente, injetou-se alíquotas de 20 µL no cromatógrafo. O sistema cromatográfico era constituído por uma bomba (Gilson 307) e uma coluna ODS2 5 µm em aço inoxidável (Biophase; Bioanalytical Systems, West Lafayette, IN) de 25 cm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro; injetou-se as amostras por meio de um injetor automático de amostras (Gilson 231) ligado a um diluidor Gilson (Gilson 401). A fase móvel era uma solução desgasificada de ácido cítrico a 0,1 mM; octilsulfato de sódio a 0,5 mM; acetato de sódio a 0,1 M; Na₂EDTA a 0,17 mM; dibutilamina a 1 mM e metanol (10% v/v), ajustada a pH 3,5 com PCA a 2 M e bombeada a uma taxa de 1,0 mL min⁻¹. A detecção foi realizada eletroquimicamente com um eletrodo de carbono de vidro, um elctrodo de referência de Ag/AgCl e um detector amperométrico (Gilson 142); a célula do detector foi operada a 0,75 V. A corrente produzida foi monitorada utilizando o software HPLC Gilson Unipoint. O limite inferior de detecção de dopamina, DOPAC e HVA variou de 350 a 1000 fmol.

20 Resultados Biológicos

O composto A foi verificado ser um inibidor potente da COMT do fígado, o efeito inibidor máximo sendo atingido dentro de 6 horas após sua administração oral (**Figura 1**). O efeito inibidor máximo de tolcapona foi observado dentro de 30 minutos após administração (**Figura 1**). Nove horas 25 após administração, tolcapona produz efeitos inibidores mínimos, enquanto o composto A é ainda capaz de inibir atividade da COMT em 90% de níveis controle (**Figura 1**). Conforme mostrado na figura 1, 24 horas após administração, o composto A mantém a inibição da COMT no fígado a 60% de níveis controle, enquanto tolcapona já está quase destituída de propriedades 30 inibidoras da COMT neste momento.

A figura 2 mostra níveis de L-DOPA e 3-O-metil-L-DOPA (3-OMD) em plasma de ratos tratados com L-DOPA mais benserazida em 2, 7

e 24 horas após a administração de tolcapona e composto A (ambos a 3 mg/kg). L-DOPA mais benserazida foram administradas 1 hora antes da coleta das amostras de sangue. Este ponto no tempo foi escolhido porque ele representava o t_{max} para L-DOPA. Como pode ser observado, composto A produziu aumentos significantes em L-DOPA no plasma acompanhados por diminuição notável em 3-O-metil-L-DOPA em circulação, isto sendo idêntico em todos os tempos de pré-tratamento com composto A (1, 7 e 24 h). Níveis no plasma de L-DOPA e 3-O-metil-L-DOPA não foram afetados quando tolcapona foi administrada 24 h antes. Mudanças significantes em níveis no plasma de L-DOPA e 3-O-metil-L-DOPA por tolcapona foram apenas observadas em 2 e 7 horas após administração do composto.

A figura 3 mostra níveis de L-DOPA, 3-O-metil-L-DOPA, DOPAC, dopamina e HVA no cérebro de ratos tratados com L-DOPA mais benserazida em 2, 7 e 24 horas após a administração de tolcapona e composto A (3 mg/kg). L-DOPA mais benserazida foram administradas 1 hora antes da coleta das amostras de cérebro. Este ponto no tempo foi escolhido porque ele representava o T_{max} para L-DOPA. Como pode ser observado, composto A produziu aumentos significantes em L-DOPA, dopamina e DOPAC no cérebro acompanhados por diminuição notável em 3-O-metil-L-DOPA no cérebro, isto sendo idêntico em todos os tempos de pré-tratamento com composto A (1, 7 e 24 h). Níveis de L-DOPA, dopamina, DOPAC e 3-O-metil-L-DOPA não foram afetados quando tolcapona foi administrada 24 h antes. Mudanças significantes em níveis cerebrais de dopamina, DOPAC e 3-O-metil-L-DOPA por tolcapona foram apenas observadas em 2 e 7 horas após administração do composto.

A invenção será agora descrita com referência aos exemplos que seguem, que não pretendem limitar o escopo do pedido.

Exemplo 1

Como um exemplo de um composto da fórmula geral (I) tendo uma porção 1,3,4-oxadiazol-2,5-diila como unidade central, preparou-se 3-nitro-5-[5-(2-trifluormetil-piridin-3-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benzeno-1,2-diol através do procedimento seguinte:

a) Uma mistura de ácido 3,4-dimetóxi-5-nitrobenzóico (0,53 g, 2,34 mmols) e 1,1-carbonildiimidazol (0,42 g, 2,59 mmols) foi aquecida em tetraidrofurano (10 mL) em refluxo por três horas e então esfriada até temperatura ambiente. Hidrazida do ácido 2-trifluormetil-nicotínico (0,53 g, 2,57 mmols) foi adicionada em uma porção e a mistura amarelada foi agitada em refluxo da noite para o dia e então deixada esfriar até temperatura ambiente. A mistura foi vertida em água fria (100 mL) e o precipitado copioso foi filtrado, lavado com água e seco para dar N'-(3,4-dimetóxi-5-nitro-benzoil)-hidrazida do ácido 2-trifluormetil-nicotínico (0,71 g, 73%).

b) Uma suspensão de N'-(3,4-dimetóxi-5-nitro-benzoil)-hidrazida do ácido 2-trifluormetil-nicotínico (0,60 g, 1,44 mmol) em oxicloreto fosforoso (10 mL) foi agitada a 130º C por três horas, se tornando uma solução amarelo pálido. A mistura foi deixada esfriar até temperatura ambiente e então vertida em água gelada (200 mL). O precipitado branco foi filtrado, lavado com água e seco para dar 2-(3,4-dimetóxi-5-nitrofenil)-5-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol, 0,48 g (84%).

c) Uma suspensão de 2-(3,4-dimetóxi-5-nitrofenil)-5-(2-trifluormetil)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol (0,289 g, 0,73 mmol) em uma mistura de 48% de ácido bromídrico (5 mL) e brometo de hidrogênio a 30% em ácido acético (5 mL) foi aquecida a 140º C da noite para o dia e então deixada esfriar até temperatura ambiente. Após evaporação até secar sob pressão reduzida, tolueno (10 mL) foi adicionado ao resíduo e reevaporado sob pressão reduzida. O sólido resultante foi recristalizado a partir de isopropanol para dar 3-nitro-5-[5-(2-trifluormetil-piridin-3-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benzeno-1,2-diol como um sólido amarelo, 0,183 g (68%).

Exemplo 2

Como um exemplo de um composto da fórmula geral (I) tendo uma porção pirimidin-2,4-diila como unidade central 3-nitro-5-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)benzeno-1,2-diol foi preparado através do procedimento que segue:

a) Uma suspensão agitada de 1-(3,4-dimetóxi-5-nitro-fenil)-3-dimetilamino-propen-1-oná (0,28 g, 1,0 mmol), 2-(trifluormetil)nicotinamida

(0,283 g, 1,5 mmol) e terc-butóxido de potássio (0,17 g, 1,5 mmol) em etanol absoluto (5 mL) foi aquecida até 80º C em um tubo vedado por uma hora e então deixada esfriar até temperatura ambiente. A mistura foi vertida em água fria (100 mL) e o precipitado resultante foi filtrado, lavado com água e seco para dar 4-(3,4-dimetóxi-5-nitrofenil)-2-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)pirimidina, 0,296 g (73%).

b) Uma suspensão de 4-(3,4-dimetóxi-5-nitrofenil)-2-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)pirimidina (0,239 g, 0,59 mmol) em ácido bromídrico a 48% (5 mL) foi agitada a 140º C por quatro horas e então deixada esfriar até temperatura ambiente. A mistura foi vertida em água gelada (100 mL) e o filtrado resultante foi filtrado, lavado com água e seco para dar 3-nitro-5-(2-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)benzeno-1,2-diol, 0,201 g (90%).

Exemplo 3

Como um exemplo de um composto da fórmula geral (I) tendo uma porção benzeno-1,3-diila como unidade central 5-nitro-3'-(6-(trifluormetil)piridin-2-il)bifenil-3,4-diol foi preparado através do procedimento que segue:

a) A uma solução agitada de ácido 4-benzilóxi-3-metoxibenzoílico (1,0 g, 3,87 mmols) e 2-(3-bromofenil)-6-(trifluormetil)piridina (1,063 g, 3,52 mmols) em tolueno (10 mL) e etanol (1 mL) em temperatura ambiente sob argônio foi adicionada solução de carbonato de sódio aquosa a 2N (5,41 mL, 10,82 mmols) seguido por tetracis(trifenilfosfino)paládio (0,22 g, 0,19 mmol). A mistura resultante foi agitada a 90º C por duas horas e então deixada esfriar até temperatura ambiente. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com tolueno (5 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, então secas em sulfato de sódio anidro e filtradas. Evaporação do solvente deu um óleo marrom que foi cromatografado em sílica-gel (éter de petróleo/acetato de etila, 9:1) para dar 2-(4'-(benzilóxi)-3'-metoxibifenil-3-il)-6-(trifluormetil)piridina como um óleo transparente, 1,072 g (70%).

b) A uma solução de 2-(4'-(benzilóxi)-3'-metoxibifenil-3-il)-6-(trifluormetil)piridina (1,061 g, 2,44 mmols) em diclorometano (20 mL) esfriada

em um banho de água gelada foi adicionada uma solução a 30% de brometo de hidrogênio em ácido acético (4 mL, 20 mmols) em gotas. A solução resultante foi deixada agitar em temperatura ambiente por seis horas então vertida em água gelada (100 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, então secas em sulfato de sódio anidro e filtradas. Evaporação do solvente deixou um óleo marrom que foi cromatografado em sílica-gel (éter de petróleo/acetato de etila, 4:1) para dar 3-metóxi-3'-(6-(trifluormetil)piridin-2-il)bifenil-4-ol como um óleo transparente, 0,547 g (65%).

c) A uma solução de 3-metóxi-3'-(6-(trifluormetil)piridin-2-il)bifenil-4-ol (0,476 g, 1,38 mmol) em ácido acético (10 mL) em temperatura ambiente foi adicionado ácido cítrico a 60% (0,12 mL, 1,52 mmol) em gotas. A mistura resultante foi deixada agitar por trinta minutos então vertida em água gelada (100 mL) e o precipitado resultante foi filtrado, lavado com água e seco. Após cromatografia em sílica-gel (éter de petróleo/acetato de etila, 2:1), 3-metóxi-5-nitro-3'-(6-(trifluormetil)piridin-2-il)bifenil-4-ol foi obtido como um sólido amarelo, 0,323 g (60%).

d) A uma solução agitada de 3-metóxi-5-nitro-3'-(6-(trifluormetil)piridin-2-il)bifenil-4-ol (0,288 g, 0,738 mmol) em 1,2-dicloroetano (10 mL) esfriada em um banho gelado foi adicionado cloreto de alumínio (0,123 g, 0,922 mmol) em uma porção seguido por piridina (0,233 g, 2,95 mmols) em gotas. A suspensão vermelha resultante foi agitada a 80° C por duas horas, então esfriada até temperatura ambiente e vertida em ácido clorídrico aquoso a 2N (100 mL). O precipitado foi filtrado, lavado com água e seco para dar 5-nitro-3'-(6-(trifluormetil)piridin-2-il)bifenil-3,4-diol, 0,164 g (59%).

Exemplo 4

Como um exemplo de um composto da fórmula geral (I) tendo uma porção carbonila como unidade central, preparou-se (3,4-diidróxi-5-nitro-fenil)(2-trifluormetil)piridin-3-il)-metanona através do procedimento que segue:

a) A uma solução de 4-benzilóxi-3-metóxi-bromobenzeno (2,0 g,

6,82 mmols) em tetraidrofurano (50 mL) a-78°C sob argônio adicionou-se solução de butil-lítio a 2 N em hexanos (3,75 mL, 7,5 mmols) em gotas. Deixou-se agitar a mistura resultante durante uma hora, após o que se adicionou em gotas uma solução de N-metóxi-N-metil-2-trifluormetil-nicotinamida (1,76 g, 7,5 mmols) em tetraidrofurano (20 mL). Deixou-se depois a mistura atingir a temperatura ambiente ao longo de duas horas, verteu-se em seguida em ácido clorídrico aquoso a 2 N frio (150 mL). Extraiu-se a mistura com éter dietílico e lavou-se as camadas orgânicas combinadas com água e salmoura, secou-se sobre sulfato de sódio anidro e filtrou-se. A evaporação do solvente deixou um óleo marrom que foi cromatografado sobre sílica-gel (éter de petróleo/acetato de etila, 2:1) para dar (4-benzilóxi-3-metóxi-fenil)-(2-trifluormetil-piridin-3-il)-metanona, 1,72 g (65%).

b) A uma solução agitada de (4-benzilóxi-3-metóxi-fenil)-(2-trifluormetil-piridin-3-il)-metanona (0,913 g, 2,36 mmols) em diclorometano, esfriada em um banho de água gelada, adicionou-se uma solução a 30% de brometo de hidrogênio em ácido acético (3,54 mL, 17,7 mmols) em gotas. Deixou-se agitar a solução resultante em temperatura ambiente de um dia para o outro, verteu-se em seguida em água gelada (100 mL). Separou-se as fases e extraiu-se a fase aquosa com diclorometano (10 mL). Lavou-se as camadas orgânicas combinadas com água e salmoura, secou-se em seguida sobre sulfato de sódio anidro e filtrou-se. Evaporação do solvente deixou um óleo marrom que foi cromatografado sobre sílica-gel (éter de petróleo/acetato de etila, 1:1) para dar (4-hidróxi-3-metóxi-fenil)(2-trifluormetil-piridin-3-il)-metanona como um sólido incolor, 0,561 g (80%).

c) A uma solução de (4-hidróxi-3-metóxi-fenil)(2-(trifluormetil)piridin-3-il)-metanona (0,472 g, 1,59 mmol) em ácido acético (10 mL) em temperatura ambiente adicionou-se ácido nítrico a 60% (0,14 mL, 1,75 mmol), em gotas. Deixou-se agitar a mistura resultante durante trinta minutos, verteu-se então em água gelada (100 mL) e filtrou-se o precipitado resultante, lavou-se com água e secou-se. A recristalização de etanol deu (4-hidróxi-3-metóxi-5-nitro-fenil)(2-(trifluormetil)piridin-3-il)-metanona como um sólido amarelo, 0,315 g (58%).

d) A uma solução agitada de (4-hidróxi-3-metóxi-5-nitro-fenil)(2-(trifluormetil)piridin-3-il)-metanona (0,287 g, 0,84 mmol) em 1,2-dicloroetano (10 mL) esfriada em um banho de água gelada, adicionou-se cloreto de alumínio (0,14 g, 1,05 mmol) em uma porção seguido de piridina (0,26 g, 3,35 mmols), em gotas. Agitou-se a 80°C durante duas horas a suspensão vermelha resultante, depois esfriou-se para temperatura ambiente e verteu-se em ácido clorídrico aquoso 2 N frio (100 mL). Filtrou-se o precipitado, lavou-se com água e secou-se para dar (3,4-diidróxi-5-nitrofenil)(2-(trifluormetil)piridin-3-il)-metanona, 0,182 g, (66%).

10 Exemplo 5

Como um exemplo de um composto da fórmula geral (I) tendo uma porção (Z)-1-cianoeten-1,2-diila como unidade central preparou-se (Z)-3-(3,4-diidróxi-5-nitrofenil)-2-(6-(trifluormetil)piridin-3-il)acrilonitrila através do procedimento que segue:

15 a) Agitou-se em refluxo durante quarenta e oito horas uma suspensão de vanilina (1,0 g, 6,57 mmols), (2-(6-(trifluormetil)piridin-3-il)acetona-
nitrila (1,222 g, 6,57 mmols) e piperidina (0,71 mL, 7,23 mmols) em etanol absoluto (10 mL) e deixou-se depois esfriar até temperatura ambiente. Filtrou-se o precipitado resultante, lavou-se com água e secou-se. Recristalização de isopropanol deu (Z)-3-(4-hidróxi-3-metoxifenil)-2-(6-(trifluormetil)piridin-3-il)acrilonitrila como cristais brancos, 0,904 g (43%).

20 b) A uma solução de (Z)-3-(4-hidróxi-3-metóxi-fenil)-2-(6-(trifluormetil)piridin-3-il)acrilonitrila (0,858 g, 2,68 mmols) em ácido acético (20 mL), adicionou-se ácido nítrico a 60% (0,23 mL, 2,95 mmols) em gotas. Deixou-se a mistura resultante agitar em temperatura ambiente durante trinta minutos, verteu-se então em água gelada (100 mL). Filtrou-se o precipitado amarelo, lavou-se com água e secou-se. Recristalização a partir de isopropanol deu (Z)-3-(4-hidróxi-3-metóxi-5-nitrofenil)-2-(6-(trifluormetil-piridin-3-il)-acrilonitrila como um sólido amarelo, 0,597 g, (61%).

25 c) A uma solução agitada de (Z)-3-(4-hidróxi-3-metóxi-5-nitrofenil)-2-(6-(trifluormetil-piridin-3-il)-acrilonitrila (0,526 g, 1,44 mmol) em 1,2-dicloroetano (10 mL) esfriada em um banho de água gelada adicionou-se

cloreto de alumínio (0,24 g, 1,80 mmol) em uma porção seguido de piridina (0,46 g, 5,77 mmols) em gotas. Agitou-se a 80°C durante duas horas a suspensão vermelha resultante, depois resfriou-se em temperatura ambiente e verteu-se em ácido clorídrico aquoso 2 N frio (100 mL). Filtrou-se o precipitado, lavou-se com água e secou-se para dar (Z)-3-(3,4-diidróxi-5-nitrofenil)-2-(6-(trifluormetil)piridin-3-il)-acrilonitrila, 0,308 g (61%).

Exemplo 6

Como um exemplo de um composto da fórmula geral (I) tendo uma porção 1H-imidazol-1,5-diíla como unidade central preparou-se 3-nitro-5-(1-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)-1H-imidazol-5-il)benzeno-1,2-diol através do procedimento que segue:

a) A uma solução agitada de 5-(trifluormetil)piridin-2-amina (0,405 g, 2,5 mmols) em uma mistura de etanol (12,5 mL) e ácido acético (0,25 mL) em temperatura ambiente adicionou-se 3,4-dimetóxi-5-nitrobenzaldeído (0,53 g, 2,5 mmols). Aqueceu-se a reação em temperatura de refluxo durante duas horas e evaporou-se então o etanol. Dissolveu-se o resíduo oleoso em uma mistura de metanol (17 mL) e 1,2-dimetoxietano (7,5 mL), após o que se adicionou 1-(isocianometilsulfônico)-metilbenzeno (TOSMIC) (0,73 g, 3,75 mmols) e carbonato de potássio (0,69 g, 5 mmols) em uma porção. Agitou-se a mistura resultante em temperatura de refluxo durante 3 horas. Evaporou-se a reação até secagem e então absorvida em diclorometano (50 mL). Lavou-se a fase orgânica com água (50 mL) e secou-se em seguida sobre sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se para deixar um óleo marrom. A cromatografia em coluna em sílica-gel (éter de petróleo-acetato de etila 9:1) deu 2-(5-(3,4-dimetóxi-5-nitrofenil)-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluormetil)piridina, 0,542 g (55%).

b) Aqueceu-se 2-(5-(3,4-dimetóxi-5-nitrofenil)-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluormetil)piridina (0,394 g, 1 mmol) a 140°C em brometo de hidrogênio aquoso a 48% (6 mL) durante 2,5 horas. Esfriou-se a solução homogênea escura em temperatura ambiente e eliminou-se os voláteis por evaporação para deixar um sólido cristalino marrom pálido que se secou sobre P₂O₅ sob vácuo. A trituração do sólido resultante com éter dietílico deu 3-nitro-(5-(1-(5-

(trifluormetil)piridin-2-il)-1H-imidazol-5-il)benzeno-1,2-diol como um sólido cristalino amarelo, 0,263 g (72%).

Exemplo 7

Como um exemplo de um composto da fórmula geral (I) tendo uma porção isoxazo-3,5-diíla como unidade central preparou-se 3-nitro-5-(4-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)isoxazol-3-il)benzeno-1,2-diol através do procedimento que segue:

a) A uma suspensão agitada de (E)-3-(3,4-dimetóxi-5-nitrofenil)-1-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)prop-2-em-1-ona (1,146 g, 3 mmols) em etanol (15 mL) adicionou-se solução aquosa de hidroxilamina a 50% (0,74 mL, 4,5 mmols) e aqueceu-se a mistura para 80°C. Depois de agitar durante 1 hora, começou a separar-se um precipitado fino da mistura reacional. Depois de esfriar até temperatura ambiente filtrou-se o precipitado amarelo, lavou-se com etanol e secou-se sob vácuo para dar 3-(3,4-dimetóxi-5-nitrofenil)-4-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)-4,5-diidroisoxazol-5-ol, 0,904 g (73%).

b) Aqueceu-se 3-(3,4-dimetóxi-5-nitrofenil)-4-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)-4,5-diidroisoxazol-5-ol (2,06 g, 5 mmols) em 20 mL de acetato de etila para 70°C. À pasta fluida resultante adicionou-se ácido trifluoracético (0,74 g, 6,5 mmols) em gotas. Após 10 minutos, evaporou-se a reação até secagem e recristalizou-se o resíduo a partir de isopropanol para dar 3-(3,4-dimetóxi-5-nitrofenil)-4-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)isoxazol, 1,224 g (62%).

c) 3-(3,4-Dimetóxi-5-nitrofenil)-4-(2-trifluormetil)piridin-3-il)isoxazol (0,79 g, 2 mmols) foi absorvido em diclorometano (15 mL) e esfriou-se a suspensão amarelada para -78°C sob argônio, após o que se adicionou tribrometo de boro (4,5 g, 18 mmols) em gotas. Deixou-se aquecer a mistura reacional avermelhada para temperatura ambiente e agitou-se durante 18 horas, verteu-se em seguida cuidadosamente em água gelada (100 mL) e deixou-se agitar durante 1 hora. Filtrou-se o precipitado amarelo, lavou-se com água e secou-se sobre P₂O₅ sob vácuo. A trituração com etanol em ebulição deu 3-nitro-5-(4-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)isoxazol-3-il)benzeno-1,2-diol como um sólido amarelo, 0,47 g (64%).

Exemplo 8

Como um exemplo de um composto da fórmula geral (I) tendo uma porção furan-2,4-diíla como unidade central, preparou-se 4-(3,4-diidróxi-5-nitrofenil)-2-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)furan-3-carboxilato de etila através do procedimento que segue:

5 a) A uma solução agitada de 3-oxo-3-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)propanoato (1,305 g, 5 mmols) em piridina (25 mL) adicionou-se 2-bromo-1-(3,4-dimetóxi-5-nitrofenil)etanona (1,67 g, 5,5 mmols). Aqueceu-se a mistura reacional para 70°C e agitou-se durante 5 horas, depois esfriou-se para temperatura ambiente e verteu-se em HCl aquoso a 6 N (100 mL). Filtrou-se o precipitado, lavou-se com água e secou-se sobre P₂O₅ sob vácuo. Recristalizou-se o sólido a partir de diclorometano/isopropanol para dar 4-(3,4-dimetóxi-5-nitrofenil)-2-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)furan-3-carboxilato, 1,00 g, (43%).

10 b) 4-(3,4-Dimetóxi-5-nitrofenil)-2-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)furan-3-carboxilato (466 mg, 1 mmol) foi absorvido em diclorometano (8 mL). Esfriou--se a suspensão amarelada para -78°C sob argônio e adicionou-se tribrometo de boro (0,85 mL, 9 mmols) em gotas. Deixou-se aquecer a mistura reacional avermelhada até a temperatura ambiente e agitou-se durante 18 horas e verteu-se depois cuidadosamente em água gelada (100 mL) e agitou-se durante 1 hora. Filtrou-se o precipitado amarelo, lavou-se com água e secou-se sobre P₂O₅ sob vácuo. A recristalização do sólido a parti de etanol deu 4-(3,4-diidróxi-5-nitrofenil)-2-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)furan-3-carboxilato de etila como um sólido amarelo, 0,298 g (68%).

Exemplo 9

25 Como um exemplo de um composto da fórmula geral (I) tendo uma porção oxazol-2,4-diíla como unidade central preparou-se 3-nitro-5-(2-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)oxazol-4-il)benzeno-1,2-diol através do procedimento que segue:

30 a) A uma solução de acetato de 2-(3,4-dimetóxi-5-nitrofenil)-2-oxoetila (4,24 g, 15 mmols) em xileno (30 mL) adicionou-se 2-(trifluormetil)nicotinamida (3,135 g, 16,5 mmols) e eterato de trifluoreto de boro (0,18 mL, 15 mmols). A solução amarela resultante foi aquecida até refluxo durante 18

horas e depois esfriada até temperatura ambiente. Depois da evaporação do solvente, partilhou-se o resíduo entre acetato de etila e bicarbonato de sódio aquoso saturado. Separou-se a fase orgânica, lavou-se com salmoura e secou-se sobre sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se. Obteve-

5 se 4-(3,4-dimetóxi-5-nitrofenil)-2-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)oxazol como através de cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo/acetato de etila 2:1) como um sólido amarelo-pálido, 2,488 g (42%).

b) 4-(3,4-Dimetóxi-5-nitrofenil)-2-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)oxazol (1,185 g, 3 mmols) foi absorvido em diclorometano (25 mL). Esfriou-se a suspensão amarelada para -78°C sob argônio e adicionou-se tribrometo de boro (2,55 mL, 27 mmols) em gotas. Deixou-se a mistura reacional vermelha aquecer até temperatura ambiente e agitou-se durante 18 horas. Verteu-se depois cuidadosamente em água gelada (100 mL) e agitou-se durante 1 hora. Filtrou-se o precipitado amarelo resultante, lavou-se com água e secou-se sobre P₂O₅ sob vácuo. Recristalizou-se o sólido a partir de etanol para dar 3-nitro-5-(2-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)oxazol-4-il)benzeno-1,2-diol como um sólido amarelo, 0,627 g (57%).

Exemplo 10

Como um exemplo de um composto da fórmula geral (I) tendo uma porção 1,2,4-triazin-3,5-diila como unidade central 3-nitro-5-(3-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,4-triazin-5-il)benzeno-1,2-diol foi preparado através do procedimento que segue:

a) A uma solução agitada de (Z)-2-(trifluormetil)nicotinoidrazonamida (1,02 g, 5 mmols) em etanol (30 mL) adicionou-se 2-(3,4-dimetóxi-5-nitrofenil)-2-oxoacetaldeído (1,19 g, 5 mmols). Aqueceu-se a mistura reacional para refluxo durante 5 horas. Esfriou-se então até a temperatura ambiente a mistura e eliminou-se o solvente por evaporação. Dissolveu-se o resíduo em diclorometano (30 mL) e lavou-se a fase orgânica com água e secou-se sobre sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se. Recristalizou-se o produto em bruto de isopropanol para dar 5-(3,4-dimetóxi-5-nitrofenil)-3-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,4-triazina, 1,628 g (80%).

b) 5-(3,4-Dimetóxi-5-nitrofenil)-3-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,4-

triazina (1,221 g, 3 mmols) foi absorvida em diclorometano (25 mL). Esfriou-se a solução amarelada para -78°C sob argônio e adicionou-se tribrometo de boro (2,55 mL, 27 mmols) em gotas. Deixou-se aquecer a mistura reacional vermelha até a temperatura ambiente e agitou-se durante 18 horas. Verteu-se depois cuidadosamente em água gelada (100 mL) e agitou-se durante 1 hora. Filtrou-se o precipitado amarelo, lavou-se com água e secou-se sobre P₂O₅ sob vácuo. Recristalizou-se o sólido de diclorometano-ethanol para dar 3-nitro-5-(3-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,4-triazin-5-il)benzeno-1,2-diol como um sólido amarelo, 0,807 g (71%).

10 Exemplo 11

Como um exemplo de um composto da fórmula geral (I) tendo uma porção 1,3,5-triazin-2,4-diila como unidade central preparou-se 3-nitro-5-(4-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,3,5-triazin-2-il)benzeno-1,2-diol através do procedimento que segue:

15 a) A uma solução de (*E*)-N-((dimetilamino)metíleno)-3,4-dimetóxi-5-nitrobenzamida (1,12 g, 4 mmols) etanol (30 mL) adicionou-se 2-(trifluormetil)nicotinimidamida (0,756 g, 4 mmols). Aqueceu-se a mistura reacional para refluxo durante 5 horas. Esfriou-se para temperatura ambiente a mistura e eliminou-se o solvente por evaporação. Dissolveu-se então o resíduo em uma mistura de diclorometano/isopropanol (50 mL, 70:30) e lavou-se a fase orgânica com água, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se. Recristalizou-se o produto em bruto de etanol para 2-(3,4-dimetóxi-5-nitrofenil)-4-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,3,5-triazina, 1,221 g (75%).

25 b) Uma porção de 2-(3,4-dimetóxi-5-nitrofenil)-4-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,3,5-triazina (1,221 g, 3 mmols) foi absorvida em diclorometano (25 mL). Esfriou-se a solução amarelada até -78°C sob argônio e adicionou-se tribrometo de boro (2,55 mL, 27 mmols) em gotas. Deixou-se aquecer a mistura reacional vermelha até a temperatura ambiente e agitou-se durante 18 horas. Verteu-se depois a mistura cuidadosamente em água gelada (100 mL) e agitou-se durante 1 hora. Filtrou-se o precipitado amarelo, lavou-se com água e secou-se sobre P₂O₅ sob vácuo. A recristalização a partir de uma mistura de diclorometano-ethanol deu 3-nitro-5-(4-(2-(trifluormetil)piridin-

3-il)-1,3,5-triazin-2-il)benzeno-2-diol como um sólido amarelo, 0,966 g (85%).

Exemplo 12

Como um exemplo de um composto da fórmula geral (I) tendo uma porção pirrol-2,5-diíla como unidade central preparou-se 5-(3,4-diidróxi-5-nitrofenil)-1-metil-2-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de etila através do procedimento que segue:

a) A uma solução agitada de metilamina (0,63 mL, solução a 33% de EtOH, 5 mmols) em uma mistura de etanol (25 mL) e ácido acético (0,5 mL) em temperatura ambiente adicionou-se 3-oxo-3-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)propanoato de etil (1,305 g, 5 mmols). Aqueceu-se a mistura reacional em refluxo durante duas horas após o que se eliminou o solvente por evaporação sob vácuo. A uma solução do produto bruto em dimetilformamida (25 mL) adicionou-se carbonato de potássio (2,07 g, 15 mmols) em uma porção seguido de 1-(3,4-bis-benzilóxi-5-nitro-fenil)-2-bromo-etanona (2,51 g, 5,50 mmols) e agitou-se a mistura em seguida a 100°C. Uma vez que não se detectou material de partida por TLC, deixou-se esfriar a mistura reacional até temperatura ambiente e verteu-se em ácido clorídrico aquoso a 1 N gelado (100 mL). Filtrou-se o precipitado resultante, lavou-se com água e secou-se. Cromatografou-se o resíduo em sílica-gel. Combinou-se as frações homogêneas e evaporou-se para dar o 5-(3,4-bis(benzilóxi)-5-nitrofenil)-1-metil-2-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de etila, 2,492 g (79%).

b) Esfriou-se até -78°C uma solução de 5-(3,4-bis(benzilóxi)-5-nitrofenil)-1-metil-2-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (0,189 g, 0,30 mmol) em diclorometano (10 mL) sob agitação e tratou-se sob argônio com tribrometo de boro (0,30 g, 1,21 mmol). Deixou-se em seguida agitar a suspensão púrpura escura resultante em temperatura ambiente durante uma hora antes de esfriar novamente até -78°C. Extingui-se a mistura através da adição cuidadosa de metanol. Depois de agitar em temperatura ambiente durante trinta minutos, evaporou-se os voláteis e agitou-se o resíduo com ácido clorídrico a 2 N (5 mL) durante trinta minutos. Filtrou-se o sólido resultante, lavou-se com água (25 mL) e depois com isopropanol (5 mL)

frio para dar 5-(3,4-diidróxi-5-nitrofenil)-1-metil-2-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de etila como um sólido amarelo, 0,126 g (93%).

Exemplo 13

Como um exemplo de um composto da fórmula geral (I) tendo uma porção 2H-tetrazol-2,5-diíla como unidade central preparou-se 3-nitro-5-(2-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)-2H-tetrazol-5-il)benzeno-1,2-diol através do procedimento que segue:

a) Agitou-se a 85°C durante 20 horas uma mistura de 3,4-bis-benzilóxi-5-nitro-benzonitrila (0,54 g, 1,50 mmol), azida de sódio (0,15 g, 2,25 mmols) e cloreto de amônio (0,12 g, 2,25 mmols) em dimetilformamida (3 mL). Depois de esfriar até temperatura ambiente, verteu-se a mistura reacional em água (30 mL) e acidificou-se com ácido clorídrico diluído. Recolheu-se o precipitado resultante, lavou-se com água e secou-se para produzir 5-(3,4-bis-benzilóxi-5-nitro-fenil)-2H-tetrazol, 0,53 g (87%).

b) Adicionou-se 2-cloro-5-trifluormetilpiridina (0,181 g, 1,00 mmol) a uma suspensão em agitação de 5-(3,4-bis-benzilóxi-5-nitro-fenil)-2H-tetrazol (0,4 g, 1,00 mmol) e carbonato de potássio (0,14 g, 1 mmol) em acetona (10 mL). Agitou-se a mistura reacional em temperatura ambiente até término, diluiu-se em seguida com diclorometano e lavou-se com água. Separou-se a fase orgânica, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se até secagem para deixar um resíduo em bruto que foi recristalizado de uma mistura de diclorometano/isopropanol para proporcionar 2-(5-(3,4-bis-benzilóxi)-5-nitrofenil)-2H-tetrazol-2-il)-5-(trifluormetil)piridina, 0,389 g (71%).

c) Esfriou-se até -78°C uma solução de 2-(5-(3,4-bis(benzilóxi)-5-nitrofenil)-2H-tetrazol-2-il)-5-(trifluormetil)piridina (0,274 g, 0,5 mmol) em diclorometano (15 mL) com agitação sob argônio e tratou-se com tribrometo de boro (1,00 g, 4,00 mmols) em gotas. Deixou-se em seguida a suspensão púrpura-escura resultante agitar em temperatura ambiente durante uma hora antes de esfriar novamente para -78°C. Extinguiu-se a mistura através da adição cuidadosa de metanol. Depois de agitar em temperatura ambiente durante trinta minutos, evaporou-se os voláteis e agitou-se o resíduo com

ácido clorídrico a 2 N (5 mL) durante trinta minutos. Filtrou-se o sólido resultante, lavou-se com água (25 mL) e depois com isopropanol frio (5 mL) para dar 3-nitro-5-(2-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)-2H-tetrazol-5-il)benzeno-1,2-diol como um sólido amarelo, 0,165 g, (90%).

5 Exemplo 14

Como um exemplo de um composto da fórmula geral (I) tendo uma porção 1,3-tiazol-2,4-diila como unidade central preparou-se 3-nitro-5-(2-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)tiazol-4-il)benzeno-1,2-diol através do procedimento que segue:

- 10 a) Refluxou-se de um dia para o outro uma mistura de 2-(trifluormetil)piridino-3-carbotioamida (0,227 g, 1,10 mmol) e 1-[3,4-bis(benzilóxi)-5-nitrofenil]-2-bromoetanona (0,50 g, 1,10 mmol) em etanol absoluto (5 mL). Depois de esfriar até temperatura ambiente, verteu-se a mistura reacional em água (50 mL). Filtrou-se o precipitado resultante, lavou-se com
15 água (25 mL) e secou-se. Recristalização de diclorometano/isopropanol deu 4-(3,4-bis(benzilóxi)-5-nitrofenil)-2-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)tiazol, 0,539 g (87%).
- 20 b) Esfriou-se até -78°C uma solução de 4-(3,4-bis(benzilóxi)-5-nitrofenil)-2-(2-trifluormetil)piridin-3-il)tiazol (0,146 g, 0,26 mmol) em dicloro-
metano (10 mL) e tratou-se sob argônio, com tribrometo de boro (0,26 g, 1,03 mmol). Deixou-se em seguida a suspensão púrpura escura resultante agitar em temperatura ambiente durante uma hora antes de esfriar novamente até -78°C. Extingui-se a mistura através da adição cuidadosa de metanol. Depois de agitar em temperatura ambiente durante trinta minutos, e-
25 vaporou-se os voláteis e agitou-se o resíduo com ácido clorídrico a 2 N (5 mL) durante trinta minutos. Filtrou-se o sólido resultante, lavou-se com água (25 mL) e depois com isopropanol frio (5 mL) para dar 3-nitro-(5-(2-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)tiazol-4-il)benzeno-1,2-diol como um sólido amarelo, 0,087 g (87%).

30 Exemplo 15

Como um exemplo de um composto da fórmula geral (I) tendo uma porção 1,2,4-triazol-3,5-diila como unidade central preparou-se 5-(4-

metil-5-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)-4H-1,2,4triazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol através do procedimento que segue:

- a) A uma solução agitada de cloreto de 3,4-dimetóxi-5-nitrobenzoila (0,50 g, 2,04 mmols) em diclorometano (10 mL) a 0°C, adicionou-se 5 em gotas metilamina (1,02 mL, 2,04 mmols, 2 M em THF). Agitou-se a mistura reacional em temperatura ambiente até todo o material de partida ter desaparecido, diluiu-se em seguida com diclorometano e lavou-se com água. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se até secagem para deixar um resíduo bruto que foi recristalizado a 10 partir de uma mistura de diclorometano/isopropanol para proporcionar 3,4-dimetóxi-N-metil-5-nitro-benzamida, 0,44 g (89%).
- b) A uma suspensão agitada de 3,4-dimetóxi-N-metil-5-nitrobenzamida (0,40 g, 1,66 mmol) em tolueno (10 mL) adicionou-se pentacloreto de fósforo (0,28 g, 1,83 mmol) em porções. Uma vez concluída a adição, 15 aqueceu-se a mistura reacional a refluxo até desaparecimento total do material de partida. A evaporação até secagem resultou num sólido bruto que foi lavado com éter dietílico, dando cloreto de 3,4-dimetóxi-N-metil-5-nitrobenzimidoíla, 0,37 g (85%).
- c) Agitou-se a 85°C durante 20 horas uma mistura de 2-(trifluormetil)nicotinonitrila (0,43 g, 2,50 mmols), azida de sódio (0,24 g, 3,75 mmols) e cloreto de amônio (0,20 g, 3,75 mmols) em dimetilformamida (2,5 mL). Depois de esfriar temperatura ambiente, verteu-se a mistura reacional em água (20 mL) e acidificou-se com ácido clorídrico diluído. Recolheu-se o precipitado resultante, lavou-se com água e secou-se para dar 3-(2H-tetrazol-5-il)-2-(trifluormetil)piridina, 0,484 g (90%).
- d) Adicionou-se cloreto de 3,4-dimetóxi-N-metil-5-nitrobenzimidoíla (0,28 g, 1,08 mmol) a uma solução agitada de 3-(2H-tetrazol-5-il)-2-trifluormetil)piridina (0,215 g, 1 mmol) em piridina seca (3 mL), preaquecida até 50°C. Aqueceu-se cuidadosamente a mistura resultante para 75-90°C e 30 manteve-se a esta temperatura até terminar evolução de nitrogênio. Verteu-se então a mistura em água (30 mL) e extraiu-se com diclorometano (25 mL). Separou-se a fase orgânica, secou-se sobre sulfato de magnésio ani-

dro, filtrou-se e evaporou-se até secagem. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia para dar 3-(5-(3,4-dimetóxi-5-nitrofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-(trifluormetil)piridina, 0,241 g (59%).

- e) A uma suspensão agitada de 3-(5-(3,4-dimetóxi-5-nitro-fenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(trifluormetil)piridina (0,192 g, 0,47 mmol) em diclorometano (20 mL) a -78°C sob argônio adicionou-se tribrometo de boro (0,47 g, 1,88 mmol) em gotas. Deixou-se em seguida a suspensão púrpura resultante agitar à temperatura ambiente durante sete horas antes de esfriar em um banho de água gelada. Extinguiu-se cuidadosamente a mistura através da adição de metanol. Depois de agitar em temperatura ambiente durante trinta minutos, evaporou-se os voláteis e agitou-se o resíduo com ácido clorídrico a 2 N (5 mL) durante trinta minutos. Filtrou-se o sólido resultante, lavou-se com água (25 mL) e depois com isopropanol frio (5 mL) para dar, depois de secar, 5-(4-metil-5-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol como um sólido laranja, 0,154 g (86%).

Exemplo 16

Como um exemplo de um composto da fórmula geral (I) tendo uma porção 1,2,3-tiadiazol-4,5-diíla como unidade central preparou-se 3-nitro-5-(5-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,3-tiadiazol-4-il)benzeno-1,2-diol a través do procedimento que segue:

- a) Refluxou-se uma mistura de 1-(3,4-bis(benzilóxi)-5-nitro-fenil)-2-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)etanona (0,485 g, 0,93 mmol), carbazato de etila (0,11 g, 1,06 mmol) e ácido p-toluenossulfônico (4 mg) em tolueno (10 mL) até terminar a destilação azeotrópica de água. Esfriou-se a mistura reacional até temperatura ambiente, evaporou-se os solventes até secagem e triturou-se o sólido bruto com éter dietílico (15 mL), filtrou-se e secou-se para produzir (Z)-etyl 2-(1-(3,4-bis(benzilóxi)-5-nitrofenil)-2-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)etilideno)hidrazinocarboxilato, 0,475 g (84%).
- b) Refluxou-se uma mistura de (Z)-etyl 2-(1-(3,4-bis(benzilóxi)-5-nitrofenil)-2-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)etilideno)hidrazinocarboxilato (0,388 g, 0,64 mmol) em cloreto de tionila (2 mL) até não se detectar mais material de partida. Eliminou-se o excesso de solvente e purificou-se o resíduo por cro-

matografia em sílica-gel utilizando uma mistura de diclorometano/etanol como eluente. Combinou-se frações homogêneas e evaporou-se para dar 4-(3,4-bis(benzilóxi)-5-nitrofenil)-5-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,3-tiadiazol, 0,184 g (51%).

5 c) Esfriou-se para -78°C 4-(3,4-bis(benzilóxi)-5-nitrofenil)-5-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,3-tiadiazol (0,147 g, 0,26 mmol) em diclorometano (10 mL) com agitação e tratou-se sob argônio com tribrometo de boro (0,26 g, 1,03 mmol). Deixou-se em seguida a suspensão púrpura escura resultante agitar em temperatura ambiente durante uma hora antes de esfriar
10 novamente até -40°C. Extingui-se a mistura através da adição cuidadosa de metanol. Depois de agitar em temperatura ambiente durante trinta minutos, evaporou-se os voláteis e agitou-se o resíduo com ácido clorídrico a 2 N (5 mL) durante trinta minutos. Filtrou-se o sólido resultante, lavou-se com água (25 mL) e depois com isopropanol frio (5 mL) para dar 3-nitro-5-(5-(2-(trifluormetil-piridin-3-il)-1,2,3-tiadiazol-4-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol como um
15 sólido amarelo, 0,089 g (89%).

Exemplo 17

Como um exemplo de um composto da fórmula geral (I) tendo uma porção 1,2,4-oxadiazol-3,5-diila como unidade central preparou-se 3-nitro-5-(3-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzeno-1,2-diol através do procedimento que segue:

a) A uma solução agitada de ácido 3,4-bis(benzilóxi)-5-nitrobenzóico (0,759 g, 2 mmols) em dimetilformamida (10 mL) em temperatura ambiente adicionou-se 1,1-carbonildiimidazol (0,34 g, 2,10 mmols) em uma
25 porção. Deixou-se a mistura amarela resultante agitar durante noventa minutos após o que se adicionou (Z)-N'-hidróxi-2-(trifluormetil)nicotinamida (0,41 g, 2 mmols) em uma porção. Agitou-se a mistura resultante em temperatura ambiente durante duas horas e verteu-se então em água (100 mL). Filtrou-se o precipitado resultante, lavou-se com água e secou-se. Após recristalização
30 a partir de diclorometano/isopropanol obteve-se (Z)-N'-(3,4-bis(benzilóxi)-5-nitrobenzoilóxi)-2-(trifluormetil)nicotinamida como um sólido amarelo-claro, 0,88 g (78%).

- b) A uma solução agitada do sólido obtido acima (0,26 g, 0,46 mmol) em tetraidrofurano (15 mL) em temperatura ambiente sob argônio adicionou-se uma solução a 1 N de fluoreto de tetrabutilamônio em tetraidofurano (0,7 mL, 0,7 mmol). Deixou-se agitar a solução amarela-transparente resultante em temperatura ambiente durante quatro horas. Adicionou-se mais fluoreto de tetrabutilamônio (0,7 mmol) e deixou-se agitar a mistura reacional durante quinze horas em temperatura ambiente e depois dez horas a 55°C. Depois de esfriar até temperatura ambiente, verteu-se a mistura reacional em água (150 mL). Filtrou-se o precipitado resultante, lavou-se com água e secou-se. Cromatografou-se o produto bruto em sílica-gel utilizando diclorometano como eluente. Combinou-se as frações homogêneas e evaporou-se para proporcionar 5-(3,4-bis(benzilóxi)-5-nitrofenil)-3-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol como um sólido esbranquiçado, 0,21 g (82%).
- c) Uma solução de 5-(3,4-bis(benzilóxi)-5-nitrofenil]-3-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol (0,099 g, 0,18 mmol) em diclorometano (5 mL) foi esfriada até 0°C com agitação sob argônio e tratada com tribrometo de boro (0,18 g, 0,74 mmols) em gotas. Deixou-se em seguida agitar a suspensão púrpura escura resultante em temperatura ambiente durante uma hora antes de esfriar novamente até -78°C. Extingui-se a mistura através da adição cuidadosa de metanol. Depois de agitar em temperatura ambiente durante trinta minutos, evaporou-se os voláteis e agitou-se o resíduo com ácido clorídrico a 2 N (5 mL) durante trinta minutos. Filtrou-se o sólido resultante, lavou-se com água (25 mL) e depois com isopropanol frio (5 mL) para dar 3-nitro-5-(3-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzeno-1,2-diol como um sólido amarelo, 0,058 g (88%).

Exemplo 18

Como um exemplo de um composto da fórmula geral (I) tendo uma porção 1,2,4-oxadiazol-3,5-diila como unidade central 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenzeno-1,2-diol foi preparado através do procedimento que segue:

- a) Uma suspensão agitada de ácido 4-hidróxi-3-metóxi-5-nitrobenzóico (2,00 g, 9,38 mmols) em cloreto de tionila (8,2 mL) foi aquecida

a 80º C por duas horas. O excesso de cloreto de tionila foi removido sob vácuo. O sólido amarelo resultante foi dissolvido em DMA (15,4 mL), então (Z)-2,5-dicloro-N'-hidróxi-4,6-dimetilnicotinimidamida (2,636 g, 11,26 mmols) e piridina (6,2 mL) foram adicionadas. A solução vermelha foi aquecida até 5 120º C por 2,5 horas. A mistura de reação foi esfriada até temperatura ambiente e vertida em uma mistura de HCl (10 ml) e gelo (80 g), então agitada por trinta minutos. O precipitado amarelo foi filtrado, lavado com água e seco sob vácuo. Recristalização a partir de mistura de diclorometano-isopropanol deu 2,42 g (62%) de 4-(3-(2,5-dicloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-10 5-il)-2-metóxi-6-nitrofenol como cristalino amarelo.

b) A uma solução gelada de 4-(3-(2,5-dicloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metóxi-6-nitrofenol (2,40 g, 5,84 mmols) em NMP (19 mL) foi adicionado cloreto de alumínio (0,977 g, 7,33 mmols) seguido pela adição de piridina (1,93 mL). A mistura de reação foi aquecida até 60°C 15 por 1 hora. Ela foi esfriada até temperatura ambiente e vertida em solução de HCl a 2N (cerca de 40 mL). O precipitado foi filtrado, lavado com água e seco sob vácuo. Recristalização a partir de ácido acético deu 1,88 g (81%) de 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenzeno-1,2-diol.

20 Exemplo 19

Formulações farmacêuticas são preparadas como segue:

Cápsula:

	Composto A	15,0%
	Monoidrato de lactose	43,0%
25	Celulose microcristalina	30,0%
	Povidona	4,0%
	Croscarmelose de sódio	5,0%
	Talco	2,0%
	Estearato de magnésio	1,0%

30 Cápsula:

Composto A	15,0%
Celulose microcristalina	72,5%

Etilcelulose	5,0%
Amido glicolato de sódio	6,0%
Dióxido de silício coloidal	0,5%
Estearato de magnésio	1,0%

5 Comprimido:

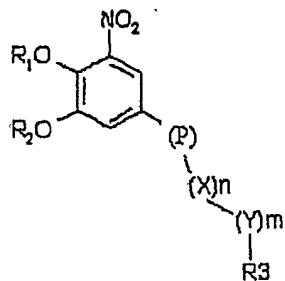
Composto A	20,0%
Celulose microcristalina	25,0%
Fosfato de cálcio, diidrato básico	40,0%
Povidona	6,0%
10 Croscarmelose de sódio	6,0%
Talco	2,0%
Estearato de magnésio	1,0%

Exemplo 20

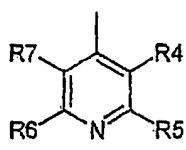
15 Pacientes são tratados com comprimidos contendo 50 mg de composto A para pacientes que são sofrendo de doença de Parkinson e que estão sob terapia de L-DOPA. Uma melhora significante no quadro clínico é evidenciada.

REIVINDICAÇÕES

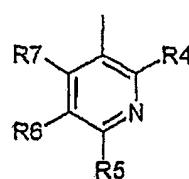
1. Composto de fórmula:



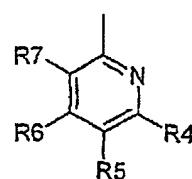
em que R_1 e R_2 são, independentemente um do outro, hidrogênio ou um grupo que é hidrolisável sob condições fisiológicas, alcanoíla ou aroíla inferior opcionalmente substituída; X representa um grupo de metileno; Y representa um átomo de oxigênio, nitrogênio ou enxofre; n representa o número 0, 1, 2 ou 3 e m representa o número 0 ou 1; R_3 representa um grupo piridina de acordo com a fórmula A, B ou C, o qual está ligado como indicado pela ligação sem marca:



A



B



C

onde R_4 , R_5 , R_6 e R_7 independentemente uns dos outros representam um grupo hidrogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ tioalquila, C₁-C₆ alcóxi, C₆-C₁₂ arilóxi ou um C₆-C₁₂tioarila, grupo C₁-C₆ alcanoíla ou C₇-C₁₃ aroíla, amino, C₁-C₆ alquilamino, C₁-C₆ dialquilamino, C₃-C₁₂ cicloalquilamino, C₃-C₁₂ heterocicloalquilamino, C₁-C₆ alquilsulfonila, C₆-C₁₂ arilsulfonila, halogênio, C₁-C₆ haloalquila, trifluormetila, ciano, nitro ou um grupo heteroarila; ou dois ou mais dos resíduos R_4 , R_5 , R_6 e R_7 tomados em conjunto representam anéis alifáticos ou heteroalifáticos ou anéis aromáticos ou heteroaromáticos e onde P representa uma unidade central, a qual é de um modo preferido uma unidade planar e que é de um modo ainda mais preferido selecionada dos regiosômeros de 1,3,4-oxadiazol-2,5-diíla, 1,2,4-oxadiazol-3,5-diíla, 4-metil-4H-1,2,4-triazol-3,5-diíla, 1,3,5-triazin-2,4-diíla, 1,2,4-triazin-3,5-diíla, 2H-tetrazol-2,5-diíla, 1,2,3-tiadiazol-4,5-diíla, 1-alquil-3-(alcoxcarbonil)-1H-pirrol-2,5-diíla.

íla, onde alquila é representada por metila, etila, n-propila e n-butila e onde alcóxi é representado por metóxi, etóxi, n-propóxi e isopropóxi, 1-alquil-1H-pirrol-2,5-diíla, onde alquila é representada por metila, etila, n-propila e n-butila, tiazol-2,4-diíla, 1-H-pirazol-1,5-diíla, pirimidin-2,4-diíla, oxazol-2,4-diíla, carbonila, 1H-imidazol-1,5-diíla, isoxazol-3,5-diíla, furan-2,4-diíla, 3-alcoxicarbonilfuran-2,4-diíla, onde alcóxi é representado por metóxi, etóxi, n-propóxi e isopropóxi, benzeno-1,3-diíla e (Z)-1-cianoeten-1,2-diíla; ou um sal ou éster farmaceuticamente aceitável de um composto de fórmula I.

2. Composto, sal ou éster de acordo com a reivindicação 1, em que o composto de fórmula I é selecionado de 3-nitro-5-(3-(4-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzeno-1,2-diol, 5-(3-(2-cloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(3-(2-metil-6-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 3-nitro-5-(3-(6-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzeno-1,2-diol, 5-(3-(6-metil-4-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(3-(2,6-dimetil-4-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(3-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(3-(6-metil-2-fenil-4-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(3-(2-bromo-4,5,6-trimetilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(3-(2-cloro-4,5,6-trimetilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(3-(2,5-dicloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(3-(5-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(3-(2-fluorpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(3-(2-fluorpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(3-(6-fluorpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(3-(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(3-(2-bromo-6-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(3-(2-bromo-5-cloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 3-nitro-5-(5-(4-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-cloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-metil-6-(trifluormetil) pi-

ridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 3-nitro-5-(5-(6-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzeno-1,2-diol, 5-(5-(6-metil-4-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2,6-dimetil-4-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol,

5 5-(5-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(6-metil-2-fenil-4-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-bromo-4,5,6-trimetilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-cloro-4,5,6-trimetilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 3-nitro-5-(5-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,4-oxa-

10 diazol-3-il)benzeno-1,2-diol, 5-(5-(2,5-dicloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 3-nitro-5-(5-(5-(trifluormetil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-fluorpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-fluorpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(6-fluorpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-nitroben-

15 zeno-1,2-diol, 5-(5-(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-bromo-6-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol, 5-(5-(2-bromo-5-cloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-nitrobenzeno-1,2-diol.

3. Composto, sal ou éster de acordo com a reivindicação 1, em que o composto de fórmula I é 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenzeno-1,2-diol.

4. Composto, sal ou éster de acordo com a reivindicação 1, para uso como um ingrediente ativo em uma composição farmacêutica.

5. Composição farmacêutica compreendendo um composto, sal ou éster como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4.

6. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 5, compreendendo ainda L-DOPA.

7. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 5 ou 6, compreendendo ainda um inibidor de L-aminoácido descarboxilase aromático.

8. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 7, em que o inibidor de DOPA descarboxilase é um inibidor de DOPA descar-

boxilase selecionado de benserazida ou carbidopa.

9. Uso de um composto, sal, éster ou composição como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de um distúrbio do sistema nervoso central e periférico.

10. Uso de um composto, sal, éster ou composição como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, para o tratamento de um distúrbio do sistema nervoso central e periférico.

11. Uso de acordo com a reivindicação 9 ou 10, em que o distúrbio do sistema nervoso central e periférico é um distúrbio de movimento, um distúrbio gastrointestinal, um estado de formação de edema ou hipertensão.

12. Uso de acordo com a reivindicação 11, em que o distúrbio de movimento é síndrome das pernas inquietas, doença de Parkinson ou um estado patológico envolvendo Parkinsonismo.

13. Método de tratamento de um distúrbio do sistema nervoso central e periférico compreendendo a etapa de administração de uma dose eficaz de uma composição farmacêutica como definido em qualquer uma das reivindicações 5 a 8, a um indivíduo com necessidade dele.

14. Método de acordo com a reivindicação 13, em que o distúrbio do sistema nervoso central e periférico é um distúrbio do movimento, um distúrbio gastrointestinal, um estado de formação de edema ou hipertensão.

15. Método de acordo com a reivindicação 14, em que o distúrbio do movimento é doença de Parkinson ou um estado patológico envolvendo Parkinsonismo.

16. Método de redução da atividade da COMT em um indivíduo compreendendo a etapa de administração de uma quantidade eficaz e um composto, sal éster ou composição como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4 a um indivíduo com necessidade dele.

17. Método de aumento dos níveis de L-DOPA no cérebro ou plasma de um indivíduo compreendendo a etapa de administração de uma quantidade eficaz de um composto, sal, éster ou composição como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, a um indivíduo com necessidade

dele.

18. Método de aumento da biodisponibilidade de L-DOPA no cérebro ou plasma de um indivíduo compreendendo a etapa de administração de uma quantidade eficaz de um composto, sal, éster ou composição como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, a um indivíduo com necessidade dele.

19. Método de diminuição dos níveis de 3-O-metil-L-DOPA (3-OMD) no cérebro ou plasma de um indivíduo compreendendo a etapa de administrar uma quantidade eficaz de um composto, sal, éster ou composição como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, a um indivíduo com necessidade dele.

20. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 19 em que a composição farmacêutica ou o composto é administrado de duas vezes por dia a uma vez dia sim dia não.

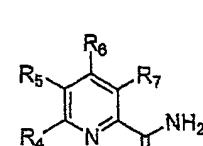
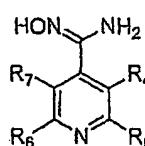
21. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 19, em que a composição farmacêutica é administrada uma vez por dia.

22. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 21, em que o indivíduo está também recebendo terapia com L-DOPA.

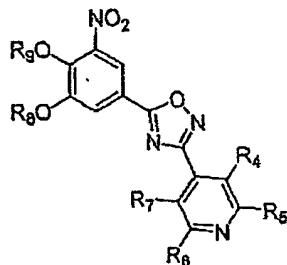
23. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 22, em que o indivíduo está também recebendo terapia com um inibidor de L-aminoácido descarboxilase aromático.

24. Método de acordo com a reivindicação 23, em que o inibidor de L-amino ácido descarboxilase aromático é um inibidor de DOPA descarboxilase selecionado de benserazida e carbidopa.

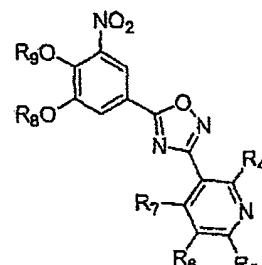
25. Processo para a preparação de compostos de acordo com a fórmula geral I como definido na reivindicação 1, em que P representa um grupo 1,2,4-oxadiazolila, o dito processo compreendendo etapas em que um composto de fórmula VA, VB ou VC



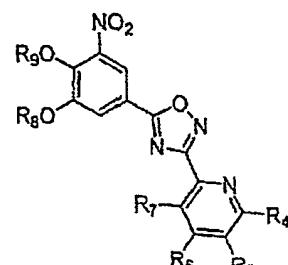
em que R₄, R₅, R₆ e R₇ são definidos como na fórmula geral I na reivindicação 1, é submetido à ciclização com um composto de fórmula III sob condições adequadas para produzir derivados de oxadiazol de fórmula VIIA, VIIB ou VIC,



VIA



VIB



VIC,

- 5 optionalmente seguido pela remoção dos grupos de proteção R₈ e/ou R₉.

26. Processo de acordo com a reivindicação 25, em que o composto de fórmula III é ativado pela reação com cloreto de tionila ou 1,1-carbonildiimidazol.

- 10 27. Processo de acordo com a reivindicação 25 ou 26, em que a etapa de ciclização consistindo em condensação e desidratação é conduzida seqüencialmente em uma reação de um recipiente.

28. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 27, em que a etapa de ciclização é realizada na presença de uma base orgânica adequada.

- 15 29. Processo de acordo com a reivindicação 28, em que a etapa de ciclização é realizada na presença de piridina.

- 20 30. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 29 em que os grupos R₈ e R₉ são independentemente um do outro ou em conjunto removidos e substituídos com hidrogênio ou um grupo que é hidrolisável sob condições fisiológicas.

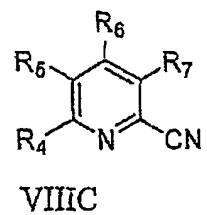
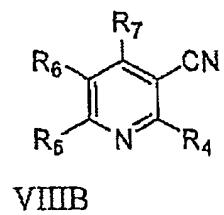
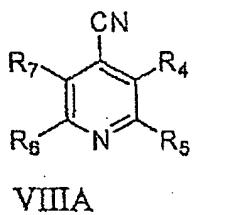
31. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 30 em que R₈ e R₉ do composto de fórmula III independentemente um do outro representam metila ou hidrogênio.

- 25 32. Processo de acordo com a reivindicação 31, em que o grupo metila é removido reagindo com cloreto de alumínio e piridina em N-metilpirrolidinona.

33. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 32, em que a condensação e a desidratação são realizadas em um solvente aprótico dipolar.

5 34. Processo de acordo com a reivindicação 33, em que a condensação e a desidratação são realizadas em dimetilacetamida, N-metilpirrolidona ou sulfóxido de dimetila.

35. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 34, em que o composto de fórmula VA, VB ou VC é obtido através da reação de compostos VIIIA, VIIIB ou VIIIC, respectivamente,



10 em que R_4 , R_5 , R_6 e R_7 são definidos como na fórmula geral I na reivindicação 1, com hidroxilamina na presença de um agente de quelação sob condições adequadas para produzir derivados de amidoxima.

15 36. Processo de acordo com a reivindicação 35, em que o agente de quelação é selecionado do grupo consistindo em 8-hidroxiquinolina, orto-fenantrolina e seus hidratos ou derivados.

20 37. Uso de um composto de fórmula I como definido na reivindicação 1, ou um seu sal ou éster farmacologicamente aceitável, para a preparação de um medicamento para administração de acordo com um regime de dosagem tendo uma periodicidade de dosagem variando de a partir de cerca de duas vezes por dia a cerca de uma vez dia sim dia não, para a prevenção ou tratamento de distúrbios associados ao sistema nervoso central e periférico.

38. Uso de acordo com a reivindicação 37, em que o regime de dosagem é uma vez por dia.

25 39. Uso de acordo com a reivindicação 37, em que o regime de dosagem é uma vez dia sim dia não.

40. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 37 a 39, em que o distúrbio do sistema nervoso central e periférico é um distúrbio

de movimento, um distúrbio gastrointestinal, um estado de formação de edema ou hipertensão.

41. Método de acordo com a reivindicação 40, em que o distúrbio de movimento é síndrome da perna inquieta, doença de Parkinson ou um 5 estado patológico envolvendo Parkinsonismo.

42. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 37 a 41, em que o distúrbio associado com sistema nervoso central e periférico é tratável por uma terapia de L-DOPA/AADC.

43. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 37 a 10 42, em que o composto de fórmula I é 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenzeno-1,2-diol.

44. Embalagem compreendendo uma composição farmacêutica 15 compreendendo um composto de fórmula I como definido na reivindicação 1, ou um seu sal ou éster farmacologicamente aceitável, em combinação com instruções para administrar a dita composição com um regime de dosagem tendo uma periodicidade de dosagem variando de a partir de cerca de duas vezes por dia a cerca de uma vez dia sim dia não.

45. Embalagem de acordo com a reivindicação 44, em que o regime de dosagem é uma vez por dia.

20 46. Embalagem de acordo com a reivindicação 44, em que o regime de dosagem é uma vez dia sim dia não.

47. Embalagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 44 a 46, em que o distúrbio associado com sistema nervoso central e periférico é um distúrbio de movimento, um distúrbio gastrointestinal, um estado de formação de edema ou hipertensão.

48. Embalagem de acordo com a reivindicação 47, em que o distúrbio de movimento é síndrome da perna inquieta, doença de Parkinson ou um estado patológico envolvendo Parkinsonismo.

30 49. Embalagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 44 a 48, em que a embalagem compreende ainda uma composição farmacêutica compreendendo L-DOPA e/ou AADC.

50. Embalagem de acordo com qualquer uma das reivindicações

44 a 49, em que o composto de fórmula I é 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenzeno-1,2-diol.

FIG. 1

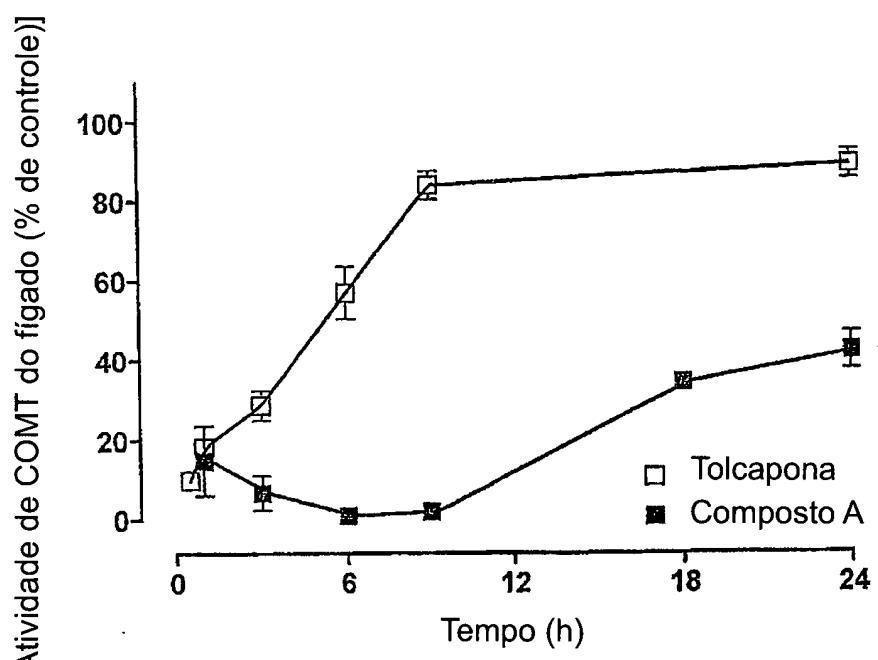


FIG. 2

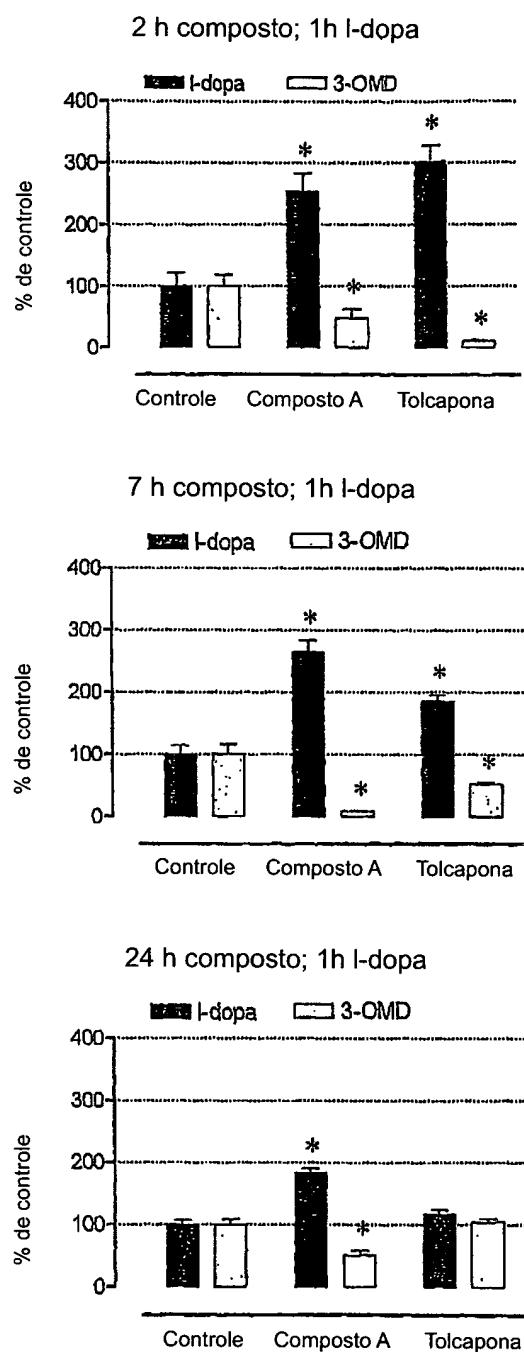
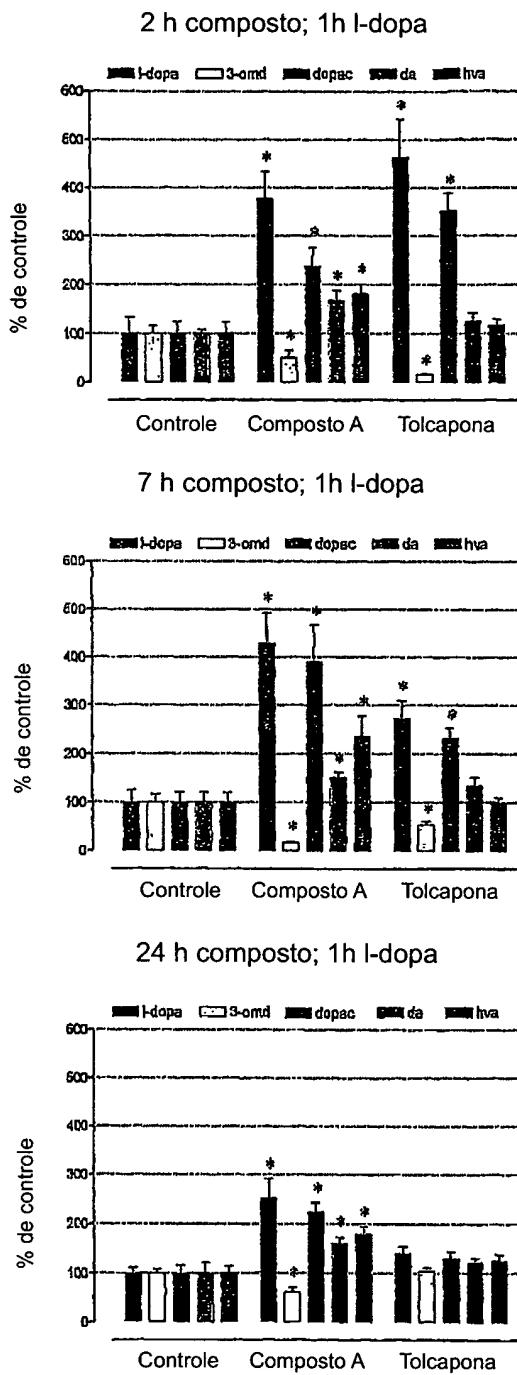


FIG. 3



RESUMO

Patente de Invenção: "**COMPOSTOS FARMACÊUTICOS**".

A presente invenção refere-se a novos derivados de nitrocatecol substituídos, seu uso no tratamento de alguns distúrbios do sistema nervoso central e periférico e composições farmacêuticas contendo-os.