

(11) Número de Publicação: **PT 1501828 E**

(51) Classificação Internacional:  
**C07D 417/06** (2007.10) **C07D 417/14** (2007.10)  
**A61K 31/506** (2007.10) **A61P 25/28** (2007.10)

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2003.04.25**

(30) Prioridade(s): **2002.04.25 EP 02100417**

(43) Data de publicação do pedido: **2005.02.02**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.01.09**  
**029/2008**

(73) Titular(es):  
**LABORATOIRES SERONO SA**  
**CENTRE INDUSTRIEL 1267 COINSINS, VAUDCH**

(72) Inventor(es):  
**PIERRE-ALAIN VITTE** FR  
**P. GAILLARD** FR  
**JEAN-PIERRE GOTTELAND** FR

(74) Mandatário:  
**MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA**  
**RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA** PT

(54) Epígrafe: **PIPERAZINOBENZOTIAZOLOS COMO AGENTES PARA O TRATAMENTO DE PERTURBAÇÕES ISQUÉMICAS CEREBRAIS OU PERTURBAÇÕES DO SNC**

(57) Resumo:

### RESUMO

#### **"PIPERAZINOBENZOTIAZOLOS COMO AGENTES PARA O TRATAMENTO DE PERTURBAÇÕES ISQUÉMICAS CEREBRAIS OU PERTURBAÇÕES DO SNC"**

A presente invenção está relacionada com derivados piperazinobenzotiazolo, especialmente para utilização no tratamento e/ou profilaxia de perturbações isquémicas cerebrais ou perturbações do SNC. A presente invenção está suplementarmente relacionada com métodos para a sua preparação.

### DESCRIÇÃO

#### **"PIPERAZINOBENZOTIAZOLOS COMO AGENTES PARA O TRATAMENTO DE PERTURBAÇÕES ISQUÉMICAS CEREBRAIS OU PERTURBAÇÕES DO SNC"**

##### Área da invenção

A presente invenção está relacionada com derivados piperazinobenzotiazolo, especialmente para utilização no tratamento e/ou profilaxia de perturbações isquémicas cerebrais ou perturbações do SNC. A presente invenção está suplementarmente relacionada com métodos para a sua preparação.

##### Contexto da invenção

As células de mamíferos respondem a alguns estímulos extracelulares activando cascatas de sinalização que são mediadas por várias proteína quinases activadas por mitogenes (MAPKs). Apesar das diferenças nas suas respostas a estímulos a montante, as cascatas de MAP quinases estão organizadas de modo semelhante, consistindo em MAP quinase quinase quinases (MAPKKK ou MEKK), MAP quinase quinases (MAPKK ou MKK) e MAP quinases (MAPK). As MAP quinases consistem numa família ampla de quinases que inclui quinases N-Terminais de c-Jun (JNKs), também conhecidas como "proteína quinases activadas pelo "stress"" (SAPKs), bem como quinases reguladas por sinais extracelulares (ERKs) e MAP quinases p38. Cada uma destas três subfamílias de MAP quinases está envolvida em pelo menos três vias diferentes mas paralelas que transmitem a informação desencadeada por estímulos externos. A via de sinalização de JNK é activada por exposição de células a "stress" ambiental - como toxinas químicas, radiação, hipoxia e choque osmótico -, bem como por tratamento de células com

factores de crescimento ou citocinas pró-inflamatórias - como factor de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) ou interleuquina-1 beta (IL-1 $\beta$ ).

Duas MAP quinase quinases (conhecidas como MKKs ou MAPKKs), isto é, MKK4 (também conhecida como JNKK1) e MKK7, activam JNK por fosforilação dual de resíduos específicos treonina e tirosina localizados num motivo Thr-Pro-Tyr no laço de activação da enzima em resposta a citocinas e sinais de "stress". Ainda mais a montante na cascata de sinalização, sabe-se que a própria MKK4 também é activada por uma MAP quinase quinase quinase, MEKK1, por fosforilação em resíduos serina e treonina.

Depois de activada, a JNK liga-se à região N-terminal de alvos do factor de transcrição e procede à fosforilação dos domínios de activação da transcrição, o que resulta na regulação positiva da expressão de vários produtos genéticos que pode conduzir a apoptose, respostas inflamatórias ou processos oncogénicos (1).

Alguns factores de transcrição que se sabe serem substratos de JNK são as proteínas Jun (c-jun, JunB e Jun D), os factores de transcrição relacionados ATF2 e ATFa, factores de transcrição Ets, como Elk-1 e Sap-1, o supressor tumoral p53 e uma proteína que contém o domínio de morte celular (DENN).

Foram identificadas três enzimas JNK distintas como produtos dos genes JNK1, JNK2 e JNK3, e foram identificadas dez isoformas diferentes de JNK (2). A JNK1 e 2 são expressas de forma ubíqua em tecidos humanos, ao passo que a JNK3 é expressa selectivamente no cérebro, coração e

testículos (2). Cada isoforma liga-se aos substratos com afinidades diferentes, sugerindo, *in vivo*, uma regulação específica para substratos das vias de sinalização pelas diferentes isoformas de JNK.

A activação da via JNK foi documentada nalguns processos de doença, proporcionando assim uma base fundamentada para abordar selectivamente esta via com a finalidade de descobrir fármacos. Adicionalmente, abordagens de genética molecular validaram o papel patogénico desta via em várias doenças.

Por exemplo, doenças autoimunes e inflamatórias derivam da activação inapropriada do sistema imunológico. Células imunológicas activadas expressam muitos genes que codificam moléculas inflamatórias, incluindo citoquinas, factores de crescimento, receptores da superfície celular, moléculas de adesão celular e enzimas degradativas. Sabe-se que muitos destes genes são regulados pela via JNK por activação dos factores de transcrição c-Jun e ATF-2.

A inibição da activação de JNK em macrófagos estimulados por lipopolissacáridos bacterianos modula eficazmente a produção da citoquina pró-inflamatória chave TNF $\alpha$  (3).

A inibição da activação de JNK diminui a activação do factor de transcrição responsável pela expressão indutível de metaloproteinasas de matriz (MMPs) (4), que se sabe serem responsáveis pela promoção da erosão de cartilagem e osso em artrite reumatóide e pela destruição generalizada de tecidos noutras doenças autoimunes.

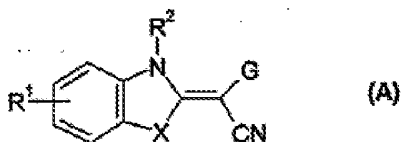
A cascata JNK também é activada em células T por estimulação de antígenos e co-estimulação de receptores de CD28 (5) e regula a produção do promotor de IL-2 (6). A activação inapropriada de linfócitos T inicia e perpetua muitas doenças autoimunes, incluindo asma, síndrome inflamatória do intestino e esclerose múltipla.

Em neurónios vulneráveis a danos devido à doença de Alzheimer e em neurónios CA1 de pacientes com hipoxia aguda (7), a proteína JNK3 é altamente expressa. Também se verificou que o gene JNK3 é expresso nas regiões danificadas dos cérebros de pacientes com Alzheimer (8). Adicionalmente, verificou-se que neurónios de ratinhos JNK3 KO se tornam resistentes a apoptose neuronal induzida pelo ácido caínico, em comparação com neurónios de ratinhos de tipo selvagem.

Com base nestas descobertas, pensa-se que a via de sinalização de JNK e, especialmente, a de JNK2 e JNK3 está implicada em doenças neurodegenerativas geradas por apoptose, tais como doença de Alzheimer, doença de Parkinson, epilepsia e crises convulsivas, doença de Huntington, perturbações do SNC e lesões cerebrais traumáticas, bem como perturbações isquémicas e acidentes vasculares cerebrais com hemorragia.

Foram propostas várias moléculas pequenas como moduladores da via de JNK (WO 00/35909, WO 00/35906, WO 00/3592, WO 00/64872, WO 01/12609, WO 00/75118, WO 01/12621).

A patente WO 01/47920 revela derivados benzotiazolo como inibidores de JNKs de fórmula (A).



Um problema geral encontrado no tratamento de perturbações do SNC, por exemplo, perturbações cerebrais, é o transporte dos compostos terapêuticos para o sistema SNC, por exemplo, para o cérebro. É bem conhecido que a BBB impede a distribuição de fármacos no SNC.

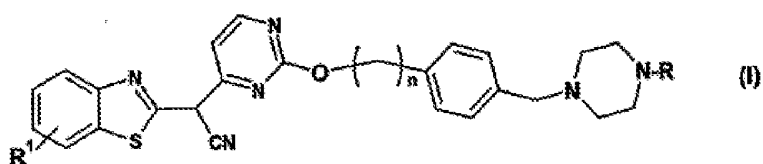
A Barreira Hematoencefálica (BBB) é uma barreira, composta por paredes capilares e neuroglia envolvente, que limita a passagem de substâncias entre o sangue e tecido cerebral.

A Barreira Hematoencefálica (BBB) mantém um ambiente homeostático no sistema nervoso central (SNC). Os capilares que fornecem o sangue para o cérebro têm junções estreitas que bloqueiam a passagem da maior parte das moléculas através das membranas capilares endoteliais. Não obstante as membranas permitirem a passagem de materiais solúveis em lípidos, como heroína e outras drogas psicoactivas, materiais solúveis em água, como glucose, proteínas e aminoácidos, não passam pela BBB. Existem mecanismos de transporte mediado para transportar glucose e aminoácidos essenciais através da BBB. Os mecanismos de transporte activo removem do cérebro moléculas que se acumularam em excesso, como potássio. Para uma revisão geral ver Goldstein e Betz, 1986, e Betz *et al.*, 1994 (14, 15).

#### Resumo da invenção

A presente invenção está relacionada com derivados piperazinobenzotiazolo, especialmente para utilização no

tratamento e/ou profilaxia de perturbações isquémicas cerebrais ou perturbações do SNC. A presente invenção está suplementarmente relacionada com métodos para a sua preparação.



#### Descrição da invenção

Os parágrafos seguintes apresentam definições das várias fracções químicas que constituem os compostos de acordo com a invenção, pretendendo-se que se apliquem uniformemente ao longo da especificação e reivindicações a menos que outra definição expressamente apresentada forneça uma definição mais lata.

"C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo" refere-se a grupos alquilo monovalentes com 1 até 6 átomos de carbono. Este termo é exemplificado por grupos tais como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, n-hexilo e afins.

"Arilo" refere-se a um grupo carbocíclico aromático insaturado com 6 até 14 átomos de carbono possuindo um único anel (por exemplo, fenilo) ou múltiplos anéis condensados (por exemplo, naftilo). Arilos preferidos incluem fenilo, naftilo, fenantrenilo e afins.

"C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilarilo" refere-se a grupos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo com um substituinte arilo, incluindo benzilo, fenetilo e afins.

"Heteroarilo" refere-se a um grupo heteroaromático monocíclico ou heteroaromático com anéis fundidos bicíclico

ou tricíclico. Exemplos particulares de grupos heteroaromáticos incluem os grupos opcionalmente substituídos piridilo, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, benzofurilo, [2,3-di-hidro]benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, benzimidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolizínico, quinazolinilo, ftalazínico, quinoxalínico, cinolinilo, naftiridínico, pirido[3,4-b]piridilo, pirido[3,2-b]piridilo, pirido[4,3-b]piridilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, 5,6,7,8-tetra-hidroquinolilo, 5,6,7,8-tetra-hidroisoquinolilo, purínico, pteridínico, carbazolilo, xantenilo ou benzoquinolilo.

"C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil-heteroarilo" refere-se a grupos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo com um substituinte heteroarilo, incluindo 2-furilmetilo, 2-tienilmetilo, 2-(1H-indolo-3-il)etilo e afins.

"C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alcenilo" refere-se a grupos alcenilo preferivelmente com 2 até 6 átomos de carbono e possuindo pelo menos 1 ou 2 sítios de insaturação alcenilo. Grupos alcenilo preferíveis incluem etenilo (-CH=CH<sub>2</sub>), n-2-propenilo (alilo, -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>) e afins.

"C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alcenilarilo" refere-se a grupos C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alcenilo com um substituinte arilo, incluindo 2-fenilvinilo e afins.

"C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alcenil-heteroarilo" refere-se a grupos C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alcenilo com um substituinte heteroarilo, incluindo 2-(3-piridinil)vinilo e afins.

"C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alcinilo" refere-se a grupos alcinilo preferivelmente com 2 até 6 átomos de carbono e possuindo pelo menos 1 - 2 sítios de insaturação alcinilo; grupos alcinilo preferidos incluem etinilo (-C≡CH), propargilo (-CH<sub>2</sub>C≡CH) e afins.

"C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alcinilarilo" refere-se a grupos C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alcinilo com um substituinte arilo, incluindo feniletinilo e afins.

"C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alcinil-heteroarilo" refere-se a grupos C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alcinilo com um substituinte heteroarilo, incluindo 2-tieniletinilo e afins.

"C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquilo" refere-se a um grupo carbocíclico saturado com 3 até 8 átomos de carbono possuindo um único anel (por exemplo, ciclo-hexilo) ou múltiplos anéis condensados (por exemplo, norbornilo). Cicloalquilos preferidos incluem ciclopentilo, ciclo-hexilo, norbornilo e afins.

"Heterocicloalquilo" refere-se a um grupo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquilo de acordo com a definição acima no qual até 3 átomos de carbono estão substituídos por heteroátomos escolhidos do grupo que consiste em O, S, NR, em que R é definido como hidrogénio ou metilo. Heterocicloalquilos preferidos incluem pirrolidina, piperidina, piperazina, 1-metilpiperazina, morfolina e afins.

"C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcicloalquilo" refere-se a grupos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo com um substituinte cicloalquilo, incluindo ciclohexilmetilo, ciclopentilpropilo e afins.

"C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil-heterocicloalquilo" refere-se a grupos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo com um substituinte heterocicloalquilo, incluindo 2-(1-pirrolidinil)etilo, 4-morfolinilmetilo, (1-metil-4-piperidinil)metilo e afins.

"Carboxi" refere-se ao grupo -C(O)OH.

"C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcarboxi" refere-se a grupos C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-alquilo com um substituinte carboxi, incluindo 2-carboxietilo e afins.

"Acilo" refere-se ao grupo -C(O)R em que R inclui "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo", "arilo", "heteroarilo", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilarilo" ou "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil-heteroarilo".

"C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilacilo" refere-se a grupos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo com um substituinte acilo, incluindo 2-acetiletilo e afins.

"Aciloxi" refere-se ao grupo -OC(O)R em que R inclui "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo", "arilo", "heteroarilo", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilarilo" ou "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil-heteroarilo".

"C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilaciloxi" refere-se a grupos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo com um substituinte aciloxi, incluindo 2-(acetiloxi)etilo e afins.

"Alcoxi" refere-se ao grupo -O-R em que R inclui "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo" ou "arilo" ou "heteroarilo" ou "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilarilo" ou "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil-heteroarilo". Grupos alcoxi preferidos

incluem, a título exemplificativo, metoxi, etoxi, fenoxi e afins.

"C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilalcoxi" refere-se a grupos C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-alquilo com um substituinte alcoxi, incluindo 2-etoxietilo e afins.

"Alcoxicarbonilo" refere-se ao grupo -C(O)OR em que R inclui H, "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo" ou "arilo" ou "heteroarilo" ou "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilarilo" ou "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil-heteroarilo".

"C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilalcoxicarbonilo" refere-se a grupos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo com um substituinte alcoxicarbonilo, incluindo 2-(benziloxicarbonil)etilo e afins.

"Aminocarbonilo" refere-se ao grupo -C(O)NRR' em que cada R, R' inclui, independentemente, hidrogénio ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo ou arilo ou heteroarilo ou "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilarilo" ou "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil-heteroarilo".

"C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilaminocarbonilo" refere-se a grupos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo com um substituinte aminocarbonilo, incluindo 2-(dimetilaminocarbonil)etilo e afins.

"Acilamino" refere-se ao grupo -NRC(O)R' em que cada R, R' é, independentemente, hidrogénio ou "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo" ou "arilo" ou "heteroarilo" ou "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilarilo" ou "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil-heteroarilo".

"C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilacilamino" refere-se a grupos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo com um substituinte acilamino, incluindo 2-(propionilamino)etilo e afins.

"Ureido" refere-se ao grupo  $-NRC(O)NR'R''$  em que cada R, R', R'' é, independentemente, hidrogénio ou "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo" ou "arilo" ou "heteroarilo" ou "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilarilo" ou "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil-heteroarilo" "cicloalquilo" ou "heterocicloalquilo", e em que R' e R'', juntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados, podem opcionalmente formar um anel heterocicloalquilo com 3-8 membros.

"C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilureido" refere-se a grupos C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-alquilo com um substituinte ureido, incluindo 2-(N'-metilureido)etilo e afins.

"Amino" refere-se ao grupo  $-NRR'$  em que cada R, R' é, independentemente, hidrogénio ou "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo" ou "arilo" ou "heteroarilo" ou "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilarilo" ou "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil-heteroarilo", ou "cicloalquilo", ou "heterocicloalquilo", e em que R e R', juntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados, podem opcionalmente formar um anel heterocicloalquilo com 3-8 membros.

"C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilamino" refere-se a grupos C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-alquilo com um substituinte amino, incluindo 2-(1-pirrolidinil)etilo e afins.

"Amónio" refere-se a um grupo com carga positiva  $-N^+RR'R''$  em que cada R, R', R'' é, independentemente, "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo" ou "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilarilo" ou "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil-heteroarilo", ou "cicloalquilo", ou "heterocicloalquilo", e em que R e R', juntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados, podem opcionalmente formar um anel heterocicloalquilo com 3-8 membros.

"Halogéneo" refere-se a átomos fluoro, cloro, bromo e iodo.

"Sulfoniloxi" refere-se a um grupo  $-\text{OSO}_2\text{-R}$  em que R é seleccionado de entre H, "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo" substituído com halogéneos, por exemplo, um grupo  $-\text{OSO}_2\text{-CF}_3$ , "arilo", "heteroarilo", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilarilo" ou "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil-heteroarilo".

"C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilsulfoniloxi" refere-se a grupos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo com um substituinte sulfoniloxi, incluindo 2-(metilsulfoniloxi)etilo e afins.

"Sulfonilo" refere-se ao grupo  $-\text{SO}_2\text{-R}$  em que R é seleccionado de entre H, "arilo", "heteroarilo", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo" substituído com halogéneos, por exemplo, um grupo  $-\text{SO}_2\text{-CF}_3$ , "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilarilo" ou "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil-heteroarilo".

"C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilsulfonilo" refere-se a grupos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo com um substituinte sulfonilo, incluindo 2-(metilsulfonil)etilo e afins.

"Sulfinilo" refere-se a um grupo  $-\text{S(O)-R}$  em que R é seleccionado de entre H, "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo" substituído com halogéneos, por exemplo, um grupo  $-\text{SO-CF}_3$ , "arilo", "heteroarilo", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilarilo" ou "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil-heteroarilo".

"C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilsulfinilo" refere-se a grupos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo com um substituinte sulfinilo, incluindo 2-(metilsulfinil)etilo e afins.

"Sulfanilo" refere-se a grupos  $-\text{S-R}$  em que R inclui "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo" ou "arilo" ou "heteroarilo" ou "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilarilo"

ou "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil-heteroarilo". Grupos sulfanilo preferidos incluem metilsulfanilo, etilsulfanilo e afins.

"C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilsulfanilo" refere-se a grupos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo com um substituinte sulfanilo, incluindo 2-(etilsulfanil)etilo e afins.

"Sulfonilamino" refere-se a um grupo -NRSO<sub>2</sub>-R' em que cada R, R' é, independentemente, hidrogénio ou "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo" ou "arilo" ou "heteroarilo" ou "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilarilo" ou "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil-heteroarilo".

"C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilsulfonilamino" refere-se a grupos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo com um substituinte sulfonilamino, incluindo 2-(etilsulfonilamino)etilo e afins.

"Substituído ou não substituído": A menos que restringido de outra forma pela definição do substituinte individual, os grupos apresentados acima, como os grupos "alquilo", "alcenilo", "alcinilo", "arilo" e "heteroarilo", etc., podem estar opcionalmente substituídos com 1 até 5 substituintes seleccionados do grupo que consiste em "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alcenilo", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alcinilo", "cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilarilo" ou "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil-heteroarilo", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcicloalquilo", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil-heterocicloalquilo", "amino", "amónio", "acilo", "aciloxi", "acilamino", "aminocarbonilo", "alcoxi-carbonilo", "ureido", "arilo", "heteroarilo", "sulfinilo", "sulfonilo", "alcoxi", "sulfanilo", "halogéneo", "carboxi", tri-halometilo, ciano, hidroxil, mercapto, nitro e afins. Alternativamente, essa substituição também pode compreender situações em que substituintes vizinhos sofreram fecho em anel, especialmente quando estão envolvidos substituintes

funcionais vizinhos, desse modo formando, por exemplo, lactamas, lactonas, anidridos cíclicos, mas também acetais, tioacetais, aminais formados por fecho em anel, por exemplo, numa tentativa para obter um grupo protector.

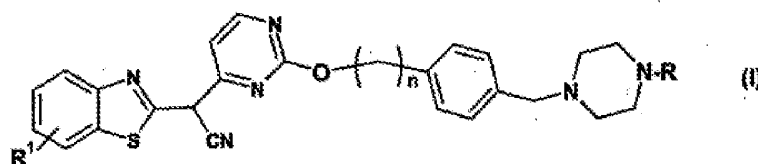
"Sais ou complexos farmacêuticamente aceitáveis" refere-se a sais ou complexos dos compostos abaixo identificados de fórmulas (I) e (II) que retêm a actividade biológica desejada. Exemplos desses sais incluem, mas não se restringem a estes, sais de adição de ácido formados com ácidos inorgânicos (por exemplo, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico e afins) e sais formados com ácidos orgânicos, tais como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido benzóico, ácido tânico, ácido pamóico, ácido algínico, ácido poliglutâmico, ácido naftalenossulfónico, ácido naftalenodissulfónico e ácido poligalacturónico. Esses compostos também podem ser administrados na forma de sais quaternários farmacêuticamente aceitáveis conhecidos do experimentado na área, que incluem especificamente o sal de amónio quaternário de fórmula  $-NR,R',R'' + Z^-$ , em que R, R', R'' são, independentemente, hidrogénio, alquilo, ou benzilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alcenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alcinilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil-arilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil-heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, e Z é um contra-ião, incluindo cloreto, brometo, iodeto, -O-alquilo, toluenossulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato, ou carboxilato (como benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, fumarato, citrato, tartarato, ascorbato, cinamoato, mandeloato e difenilacetato).

"Derivado farmacologicamente activo" refere-se a qualquer composto que, por administração ao receptor, é capaz de fornecer, directa ou indirectamente, a actividade aqui revelada.

"Excesso enantiomérico" (ee) refere-se aos produtos que são obtidos por uma síntese assimétrica, isto é, uma síntese envolvendo materiais de partida e/ou reagentes não racémicos ou uma síntese compreendendo pelo menos um passo enantiosselectivo, de modo que se forma um excesso de um enantiómero da ordem de pelo menos cerca de 52% ee.

Essa fórmula também compreende os seus tautómeros, seus isómeros geométricos, suas formas opticamente activas como enantiómeros, diastereómeros e suas formas de racemato, bem como respectivos sais farmacologicamente aceitáveis. Sais farmacologicamente aceitáveis preferidos de fórmula (I) são sais de adição de ácido formados com ácidos farmacologicamente aceitáveis, como os sais cloridrato, bromidrato, sulfato ou bissulfato, fosfato ou hidrogenofosfato, acetato, benzoato, succinato, fumarato, maleato, lactato, citrato, tartarato, gluconato, metanossulfonato, benzenossulfonato e para-toluenossulfonato.

Os compostos de acordo com a presente invenção são aqueles de fórmula I.



R na fórmula (I) é seleccionado do grupo que compreende ou consiste em hidrogénio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo substituído ou não substituído, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilarilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil-heteroarilo substituído ou não substituído, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alcenilo substituído ou não substituído, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alcenilarilo substituído ou não substituído, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alcenilheteroarilo substituído ou não substituído, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alcinilo substituído ou não substituído, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alcinilarilo substituído ou não substituído, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alcinilheteroarilo substituído ou não substituído, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquilo substituído ou não substituído, heterocicloalquilo substituído ou não substituído, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcicloalquilo substituído ou não substituído, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilheterocicloalquilo substituído ou não substituído, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcarboxi substituído ou não substituído, acilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilacilo substituído ou não substituído, aciloxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilaciloxi substituído ou não substituído, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilalcoxi substituído ou não substituído, alcóxicarbonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilalcoxicarbonilo substituído ou não substituído, aminocarbonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilaminocarbonilo substituído ou não substituído, acilamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilacilamino substituído ou não substituído, ureido, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilureido substituído ou não substituído, amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilamino substituído ou não substituído, sulfoniloxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilsulfoniloxi substituído ou não substituído, sulfonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilsulfonilo substituído ou não substituído, sulfinilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilsulfinilo substituído ou não substituído, sulfanilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilsulfanilo substituído ou não substituído, sulfonilamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilsulfonilamino substituído ou não substituído.

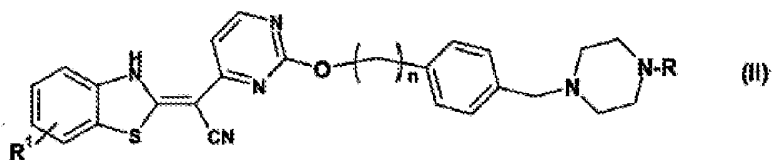
$R^1$  é seleccionado do grupo que compreende ou consiste em H, halogéneo, ciano, nitro, amino,  $C_1$ - $C_6$ -alquilo substituído ou não substituído, em particular  $C_1$ - $C_3$  alquilo, como metilo ou etilo ou  $-CF_3$ ,  $C_2$ - $C_6$ -alcenilo substituído ou não substituído,  $C_2$ - $C_6$ -alcinilo substituído ou não substituído,  $C_1$ - $C_6$ -alquilarilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído ou heteroarilo substituído ou não substituído,  $C_1$ - $C_6$ -alquil-heteroarilo substituído ou não substituído,  $-C(O)-OR^2$ ,  $-C(O)-R^2$ ,  $-C(O)-NR^2R^{2'}$ ,  $-(SO_2)R^2$ , em que:

$R^2$  e  $R^{2'}$  são independentemente seleccionados do grupo que compreende ou consiste em hidrogénio,  $C_1$ - $C_6$ -alquilo não substituído ou substituído,  $C_2$ - $C_6$ -alcenilo não substituído ou substituído,  $C_2$ - $C_6$ -alcinilo não substituído ou substituído, arilo não substituído ou substituído, heteroarilo não substituído ou substituído,  $C_1$ - $C_6$ -alquilarilo não substituído ou substituído,  $C_1$ - $C_6$ -alquil-heteroarilo não substituído ou substituído. Preferivelmente,  $R^1$  é H.

$n$  é um inteiro desde 0 até 3, é mais preferido 1.

De acordo com uma especificação mais preferida, derivados piperazinobenzotiazolo de acordo com a presente invenção são aqueles em que  $R$  é hidrogénio,  $C_1$ - $C_3$  alquilo, amino-carbonilo,  $C_1$ - $C_6$ -alquilalcoxicarbonilo,  $C_1$ - $C_6$ -alquilalcoxi,  $C_1$ - $C_6$ -alquilaciloxi, alcoxicarbonilo,  $C_1$ - $C_6$ -alquilamino-carbonilo. Especificamente,  $R$  H, ou  $C_1$ - $C_3$  alquilo, em particular uma fracção metilo ou etilo, ou  $C_1$ - $C_6$ -alquilalcoxi.

A presente invenção também compreende os tautómeros correspondentes com a fórmula seguinte:



Derivados piperazinobenzotiazolo específicos de acordo com a presente invenção são seleccionados do grupo seguinte:

1,3-benzo-2-tiazolil[2-({4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]benzil}oxi)-4-pirimidinil]acetonitrilo

1,3-benzo-2-tiazolil[2-({4-[(4-benzil-1-piperazinil)metil]benzil}oxi)-4-pirimidinil]acetonitrilo

1,3-benzo-2-tiazolil(2-{[4-(1-piperazinilmetil)benzil]oxi}-4-pirimidinil)acetonitrilo

1,3-benzo-2-tiazolil[2-({4-[(4-formil-1-piperazinil)metil]benzil}oxi)-4-pirimidinil]acetonitrilo

[2-({4-[(4-acetil-1-piperazinil)metil]benzil}oxi)-4-pirimidinil](1,3-benzo-2-tiazolil)acetonitrilo

(3H-Benzotiazolo-2-ilideno)-{2-[4-(4-[1,2,4]oxadiazolo-3-ilmetil-1-piperazinilmetil)benziloxi]-4-pirimidinil}acetonitrilo

Éster de metilo do ácido 4-(4-{4-[(3H-benzotiazolo-2-ilideno)cianometil]-2-pirimidiniloximetil}benzil)piperazino-1-carboxílico

2-[4-(4-{4-[(3H-Benzotiazolo-2-ilideno)cianometil]-2-pirimidiniloximetil}benzil)-1-piperazinil]acetamida

(2-{4-[4-(2-Aminoacetil)-1-piperazinilmetil]benziloxi}-4-pirimidinil)-(3H-benzotiazolo-2-ilideno)acetonitrilo

Éster de metilo do ácido [4-(4-{4-[(3H-benzotiazolo-2-ilideno)cianometil]-2-pirimidiniloximetil}benzil)-1-piperazinil]acético

(3H-Benzotiazolo-2-ilideno)-(2-{4-[4-(2-metoxietil)-1-piperazinilmetil]benziloxi}-4-pirimidinil)acetonitrilo

Dimetilamida do ácido 4-(4-{4-[(3H-benzotiazolo-2-ilideno)cianometil]-2-pirimidiniloximetil}benzil)piperazino-1-carboxílico

(3H-Benzotiazolo-2-ilideno)-{2-[4-(4-etil-1-piperazinilmetil)benziloxi]-4-pirimidinil}acetonitrilo

(3H-Benzotiazolo-2-ilideno)-(2-{4-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinilmetil]benziloxi}-4-pirimidinil)acetonitrilo

A presente invenção também inclui os isómeros geométricos, as formas opticamente activas, enantiómeros, diastereómeros de compostos de acordo com a fórmula I, bem como os seus racematos e também sais farmacologicamente aceitáveis, bem como os derivados piperazinobenzotiazolo farmacologicamente activos de fórmula I.

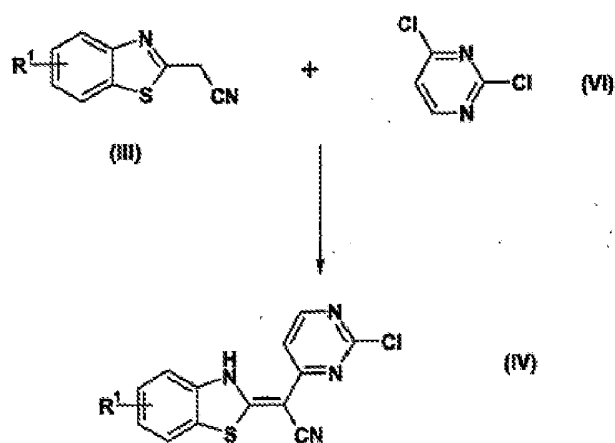
Os compostos da presente invenção são inibidores de JNKs, em particular de JNK3, e, em consequência, podem ser utilizados no tratamento de perturbações mediadas por JNKs. Surpreendentemente, os compostos da presente invenção exibem capacidade considerável para atravessar a barreira

hematoencefálica (BBB) e, assim, são particularmente úteis no tratamento de perturbações isquémicas cerebrais ou perturbações do SNC. Consequentemente, outro aspecto da presente invenção consiste na utilização dos derivados piperazinobenzotiazolo da presente invenção no tratamento e/ou profilaxia de perturbações isquémicas cerebrais ou perturbações do SNC.

Outro aspecto da presente invenção está relacionado com a utilização dos derivados piperazinobenzotiazolo de acordo com a fórmula I ou II para a preparação de composições farmacêuticas destinadas ao tratamento de perturbações isquémicas cerebrais ou perturbações do SNC.

Ainda outro objectivo da presente invenção consiste num processo de preparação dos novos derivados benzotiazolo de acordo com a fórmula I ou II. Apresenta-se no esquema I uma via de síntese geral para os compostos de acordo com a fórmula I.

Esquema I



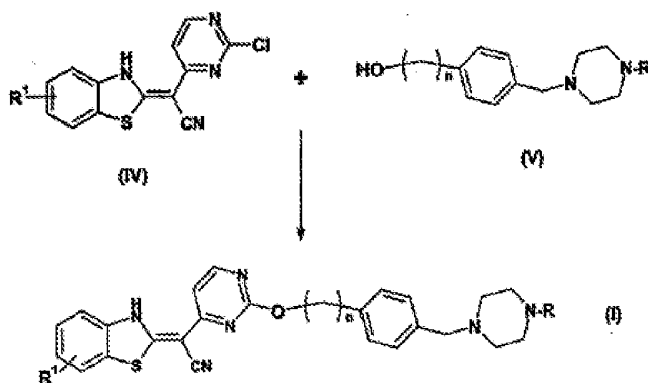
Como ilustrado no esquema I acima, os compostos de partida de fórmula III reagem com (pirimidinas adequadamente substituídas (activadas)), como halogenopirimidinas, por exemplo, 2,4-dicloropirimidina de fórmula VI, para dar origem aos compostos pirimidinobenzotiazolo IV. Preferivelmente, essas reacções são conduzidas na presença de bases adequadas, por exemplo, hidreto de sódio, hidreto de potássio e afins, numa atmosfera inerte anidra, preferivelmente num solvente polar, como DMF, DMA, MeCN ou THF, a uma temperatura situada na gama desde cerca de  $-78^{\circ}\text{C}$  até  $100^{\circ}\text{C}$ .

Os benzotiazolos de fórmula III estão comercialmente disponíveis, tal como pela Maybridge Chemical Co. Ltd., ou podem ser preparados a partir de compostos comercialmente disponíveis por procedimentos convencionais.

Pirimidinas halogenadas, por exemplo, 2,4-dicloropirimidina de fórmula IV, também estão comercialmente disponíveis, tal como pela Aldrich, Fluka, Sigma e afins, ou podem ser preparadas por procedimentos convencionais.

Para obter os piperazinobenzotiazolos finais de fórmula (I), os compostos intermediários de fórmula (IV) reagem preferivelmente com álcoois adequados de fórmula (V), como ilustrado no esquema II.

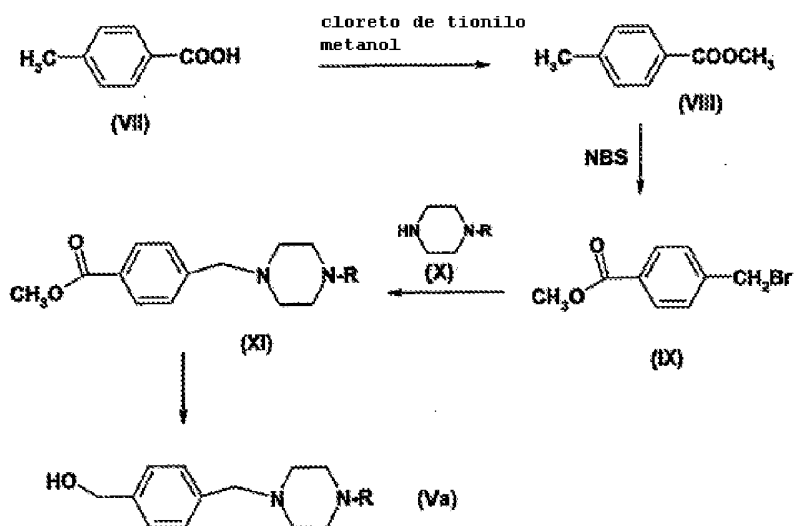
Esquema II



A reacção é preferivelmente conduzida na presença de solventes, tais como DMF, DMA, NMP, DMSO ou ACN, muito preferivelmente em DMA ou MeCN, na presença de uma base adequada, como tBuOK, CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (Carbonato de césio) com ou sem CuI, NaH ou afins, muito preferivelmente NaH, a uma temperatura situada na gama de cerca de 25 até 120°C. Num método preferido, os compostos de partida são aquecidos a 25°C até 100°C em solução em DMA na presença de NaH.

Os compostos intermediários de fórmula (V) podem ser obtidos por uma abordagem de síntese que está ilustrada no esquema III. Nesse esquema III, o bloco de construção inicial é *p*-toluato de metilo para preparar um álcool benzílico. No caso de um álcool de fenetilo ou um álcool de fenilpropilo de acordo com a fórmula (V), o *p*-toluato de metilo pode ser substituído pelos materiais de partida apropriados, comercialmente disponíveis ou preparados por métodos convencionais.

Esquema III



Tal como é aqui utilizado, "tratar" refere-se a inibir ou interromper o desenvolvimento de uma doença, perturbação ou estado e/ou causar a redução, remissão ou regressão dos sintomas de uma doença, perturbação ou estado. Os experimentados na área compreenderão que se podem utilizar várias metodologias e ensaios para avaliar o desenvolvimento de uma doença, perturbação ou estado e, de modo semelhante, podem utilizar-se várias metodologias e ensaios para avaliar a redução, remissão ou regressão dos sintomas de uma doença, perturbação ou estado.

Quando forem empregues como agentes farmacêuticos, os derivados piperazinobenzotiazolo da presente invenção são tipicamente administrados na forma de uma composição farmacêutica. Assim, composições farmacêuticas compreendendo um composto de fórmula I e um transportador, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável para aquele também pertencem ao âmbito da presente invenção. O experimentado na área está ciente de toda uma variedade

desses compostos transportadores, diluentes ou excipientes adequados para formular uma composição farmacêutica. A presente invenção também proporciona compostos para utilização como medicamento.

Os compostos da invenção, juntamente com um adjuvante, transportador, diluente ou excipiente convencionalmente empregue, podem ser manipulados na forma de composições farmacêuticas e respectivas dosagens unitárias, e, nessa forma, podem ser empregues como sólidos, tais como pastilhas ou cápsulas cheias, ou líquidos, como soluções, suspensões, emulsões, elixires, ou cápsulas cheias com estes, todos para uso oral, ou na forma de soluções injectáveis esterilizadas para uso parentérico (incluindo uso subcutâneo). Essas composições farmacêuticas e respectivas formas galénicas unitárias podem compreender ingredientes em proporções convencionais, com ou sem compostos ou princípios activos adicionais, e essas formas galénicas unitárias podem conter qualquer quantidade eficaz adequada do ingrediente activo proporcionalmente à gama de dosagem diária pretendida a ser empregue.

As composições farmacêuticas destas invenções podem ser administradas por uma variedade de vias, incluindo oral, rectal, transdérmica, subcutânea, intravenosa, intramuscular, intratecal, intraperitoneal e intranasal. Dependendo da via de distribuição pretendida, os compostos são preferivelmente formulados como composições injectáveis, tópicas ou orais. As composições para administração oral podem tomar a forma de soluções ou suspensões líquidas em volume ou substâncias pulverulentas. No entanto e mais habitualmente, as composições são apresentadas em formas galénicas unitárias, para facilitar

uma dosagem rigorosa. O termo "formas galénicas unitárias" refere-se a unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias para sujeitos humanos e outros mamíferos, em que cada unidade contém uma quantidade predeterminada de material activo, calculada para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação com um excipiente farmacêutico adequado. Formas galénicas unitárias típicas incluem ampolas ou seringas pré-cheias e pré-medidas das composições líquidas, ou comprimidos, pastilhas, cápsulas ou afins no caso de composições sólidas. Nessas composições, o composto piperazino-benzotiazolo é, habitualmente, um componente minoritário (desde cerca de 0,1 até cerca de 50% por peso ou, preferivelmente, desde cerca de 1 até cerca de 40% por peso), consistindo o restante em vários veículos ou transportadores e auxiliares de processamento úteis para preparar a forma de dosagem desejada.

Formas líquidas adequadas para administração oral podem incluir um veículo aquoso ou não aquoso adequado com tampões, agentes de suspensão e distribuição, corantes, aromas e afins. Formas sólidas podem incluir, por exemplo, qualquer um dos ingredientes seguintes, ou compostos de natureza semelhante: um aglutinante, como celulose microcristalina, goma de tragacanto ou gelatina; um excipiente, como amido ou lactose; um agente de desintegração, como ácido algínico, Primogel ou amido de milho; um lubrificante, como estearato de magnésio; um agente deslizante, como dióxido de silício coloidal; um agente adoçante, como sucrose ou sacarina, ou um agente aromatizante, como hortelã-pimenta, salicilato de metilo ou aroma de laranja.

Composições injectáveis baseiam-se tipicamente em solução salina ou solução salina tamponada com fosfato esterilizada injectável ou noutros transportadores injectáveis conhecidos na área. Tal como foi mencionado acima, os derivados piperazinobenzotiazolo de fórmula I presentes nessas composições são, tipicamente, um componente minoritário, variando frequentemente entre 0,05 e 10% por peso, consistindo o restante no transportador injectável e afins.

Os componentes acima descritos para composições administradas oralmente ou injectáveis são meramente representativos. Outros materiais, bem como técnicas de processamento e afins, são apresentados na Parte 8 de "Remington's Pharmaceutical Sciences", 17<sup>a</sup> Edição, 1985, Marck Publishing Company, Easton, Pensilvânia.

Os compostos desta invenção também podem ser administrados em formas de libertação prolongada ou a partir de sistemas de distribuição de fármacos de libertação prolongada. Também pode encontrar-se uma descrição de materiais representativos de libertação prolongada nos materiais apresentados em "Remington's Pharmaceutical Sciences".

No que se segue, a presente invenção será ilustrada por intermédio de alguns exemplos, que não devem ser considerados limitadores do âmbito da invenção.

Os dados de HPLC, NMR e MS apresentados nos exemplos descritos abaixo foram obtidos do modo seguinte. HPLC: coluna Waters Symmetry C8 50 x 4,6 mm, Condições: a- MeCN/H<sub>2</sub>O 0,09% TFA, 0 até 100% (10 minutos); b- MeCN/H<sub>2</sub>O, 5 até 100% (8 minutos), comprimentos de onda de absorção

máxima ("max plot") 230 - 400 nm; Espectros de massa: PE-SCIEX API 150 EX (APCI e ESI), espectros de LC/MS: Waters ZMD (ES);  $^1\text{H-NMR}$ : Bruker DPX - 300 MHz.

As purificações foram obtidas do modo seguinte: Sistema de HPLC Preparativo Waters Prep LC 4000 equipado com colunas Prep Nova-Pak® HR C186  $\mu\text{m}$  60 Å, 40 x 30 mm (até 100 mg) ou 40 x 300 mm (até 1 g). Todas as purificações foram realizadas com um gradiente de MeCN/H<sub>2</sub>O 0,09% TFA.

Exemplo A: Preparação do composto intermediário (IV); (ver esquema 1) 1,3-benzo-2-tiazolil(2-cloro-4-pirimidinil) acetonitrilo

A uma suspensão agitada de NaH (60% em óleo, 9,2 g, 0,23 mol) em THF seco (200 ml) adicionou-se gota-a-gota, numa atmosfera inerte, uma solução de 1,3-benzo-2-tiazolil-acetonitrilo (20 g, 0,15 mol) em THF seco (200 mL). Após 1 hora e 30 minutos de agitação à t.a. adicionou-se gota-a-gota uma solução de 2,4-dicloropirimidina (17,1 g, 0,15 mol) em THF seco (200 mL). Deixou-se a mistura reaccional com agitação em atmosfera inerte à t.a. até ao desaparecimento completo do material de partida. A reacção foi submetida a arrefecimento rápido por adição de água e o THF foi evaporado. Adicionou-se água e acidificou-se ligeiramente a suspensão com HCl aquoso 1 M. O precipitado obtido foi removido por filtração, foi extensamente lavado com água até à neutralidade e depois com hexano para remover o óleo. O sólido em bruto foi seco sob vácuo a 40°C, dando origem a 28 g (84%) do composto do título na forma de um pó castanho-claro: p.f. 246°C dec.; MS: 286,8 (M+1); HPLC (Condições a, 268 nm) 97%, rt. 5,66 minutos;  $^1\text{HNMR}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13,25 (s largo, 1H, permutável), 8,09 (d,

$J = 4,14$  Hz, 1H), 7,90 (d,  $J = 7,53$  Hz, 1H), 7,61 (d,  $J = 7,92$  Hz, 1H), 7,39 - 7,34 (m, 1H), 7,20 - 7,15 (m, 1H), 6,96 (d largo, 1H).

Análise de CHN:  $C_{13}H_7ClN_4S$ : Calculado: C, 54,19%, H 2,48%, N 19,45%; Experimental: C 53,35%, H 2,77%, N 17,62%.

Exemplo B: Preparação do composto intermediário (Va), (ver esquema 3) (4-(4-Metil-1-piperazinilmetilfenil)metanol

Passo 1: *p*-Toluato de metilo

A uma solução de ácido *p*-toluico (175 g, 1,28 mol) em metanol (2 L) adicionou-se, gota-a-gota, cloreto de tionilo (612 g, 5,14 mol) com agitação a 5°C. A mistura refluxiu durante a noite, depois evaporou-se o solvente. Tratou-se o resíduo obtido com uma solução aquosa a 10% de  $NaHCO_3$  (pH ~ 8). O produto foi extraído com acetato de etilo, lavado com água e seco. Removeu-se o solvente e purificou-se o produto em bruto por cromatografia em coluna (éter de petróleo/acetato de etilo), dando origem a *p*-toluato de metilo na forma de um líquido incolor (180 g, 93%).

Passo 2: Brometo de 4-metoxicarbonilbenzilo

A uma mistura de *p*-toluato de metilo (180 g, 1,2 mol) e *N*-bromossuccimida (235 g, 1,32 mol) em  $CCl_4$  (2 L) adicionou-se, em porções, peróxido de benzoílo (18 g, 0,1 vezes) a 50°C. A mistura refluxiu durante 5 horas. Em seguida, deixou-se a mistura arrefecer para 40°C e removeu-se o sólido por filtração. O filtrado foi concentrado, dando origem a brometo de 4-metoxicarbonilbenzilo (252 g, 91%) na forma de um líquido amarelo claro.

Passo 3: *N*-metil(4-Metoxicarbonilbenzil)piperazina

A uma solução de *N*-metilpiperazina (80 g, 0,91 mol) e trietilamina (232 g, 2,29 mol) em álcool absoluto (1750 mL)

adicionou-se, gota-a-gota a 0°C, uma solução de brometo de 4-metoxicarbonilbenzilo (252 g, 1,1034 mol) em álcool absoluto (250 mL). Agitou-se a mistura durante a noite à TA. Em seguida, a mistura foi concentrada e o resíduo obtido foi recolhido em HCl 1,5 N (3 L), depois foi lavado com éter dietílico (3 vezes) e acetato de etilo. A solução foi neutralizada com uma solução aquosa a 10% de NaOH e foi basificada até pH = 8 com uma solução aquosa a 10% de NaHCO<sub>3</sub>. O produto foi extraído com CHCl<sub>3</sub>, foi lavado com água e solução salina e depois foi seco em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Removeu-se o solvente e purificou-se o produto em bruto por cromatografia em coluna CHCl<sub>3</sub>/MeOH, dando origem a N-metil (4-metoxicarbonilbenzil)piperazina (150 g, 70%) na forma de um líquido castanho.

Passo 4: (4-(4-Metil-1-piperazinilmetilfenil)metanol

A uma mistura de LAH (36 g, 0,957 mol) em THF seco (1750 mL) adicionou-se gota-a-gota, a 0°C sob N<sub>2</sub>, uma solução de brometo de N-(4-metoxicarbonilbenzilo) (150 g, 0,638 mol) em THF seco (250 mL). A mistura foi agitada durante a noite à TA sob N<sub>2</sub>, depois foi rapidamente arrefecida com uma solução aquosa a 10% de NaOH. O sólido foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi recolhido em DCM (1 L) e foi lavado com água. Evaporou-se o solvente, dando origem a N-metil(4-hidroximetilbenzil) piperazina (96 g, 73%) na forma de um líquido amarelo claro.

M<sup>+</sup> (ES): 221,2

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,26 - 7,19 (m, 4H), 5,11 (t, J = 5,65 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 5,65 Hz, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,39 - 2,20 (m, 8H), 2,12 (s, 3H).

Os compostos intermediários seguintes podem ser obtidos de modo semelhante.

(3-(4-Metil-1-piperazinilmetilfenil)metanol

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,27 - 7,11 (m, 4H), 5,17 - 5,13 (m, 1H), 4,48 - 4,46 (m, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,41 - 2,21 (m, 8H), 2,13 (s, 3H).

Éster de tert-butilo do ácido 4-(4-hidroximetilbenzil) piperazino-1-carboxílico

$M^+$  (ES): 307,2

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,27 - 7,21 (m, 4H), 5,12 (t,  $J = 5,65$  Hz, 1H), 4,46 (d,  $J = 5,65$  Hz, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,28 (t largo, 4H), 2,27 (t,  $J = 4,9$  Hz, 4H), 1,40 (s, 9H).

{4-[(4-Etil-1-piperazinil)metil]fenil}metanol

Rendimento = 78%,  $M^+$  (ES): 235,3

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,26 - 7,19 (m, 4H), 5,12 (t,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 4,46 (d largo, 2H), 3,33 (s, 2H), 2,44 - 2,20 (m, 8H), 2,27 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 0,95 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

(4-{[4-(2-Metoxietil)-1-piperazinil]metil}fenil)metanol

Rendimento = 66%,  $M^+$  (ES): 265

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,23 - 7,22 (m, 4H), 5,11 (t,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 4,45 (d largo, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,38 (t,  $J = 5,9$  Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,42 (t,  $J = 5,9$  Hz, 2H), 2,48 - 2,25 (m, 8H).

(4-{[4-Benzil-1-piperazinil]metil}fenil)metanol; Rendimento = 78%,  $M^+$  (ES): 297

Exemplo 1: Preparação de 1,3-benzo-2-tiazolil[2-((4-((4-metil-1-piperazinil)metil]benzil)oxi)-4-pirimidinil]acetonitrilo (sal trimesilato) (ver esquema 2)

A uma suspensão de NaH (60% em óleo, 1,68 g, 69,75 mmol) em DMA seco (80 mL) adicionou-se uma solução de (4-(4-metil-1-piperazinilmetilfenil)metanol (composto de fórmula V no esquema 2) (7,68 g, 34,88 mmol) em DMA seco (80 mL). Agitou-se a suspensão resultante durante 1 hora à t.a. em atmosfera inerte. Adicionou-se gota-a-gota uma solução de IV (5 g, 17,44 mmol) em DMA (80 mL) e agitou-se a suspensão a 100°C em atmosfera inerte. Passadas 4 horas, a reação foi arrefecida e rapidamente arrefecida por adição de água. Evaporaram-se os solventes e recolheu-se o resíduo em água (100 mL). Adicionaram-se 10 mL de EtOAc e ciclo-hexano, para encerrar o óleo residual do NaH, e armazenou-se a solução a 4°C durante um dia. O precipitado formado foi removido por filtração e lavado com água até pH neutro e depois com ciclo-hexano, dando origem a 6,17 g de base em bruto.

Recolheram-se 3,5 g da base em bruto em água (125 mL) e adicionaram-se 1,25 mL de ácido metanossulfônico. A solução foi liofilizada, dando origem a um sólido laranja-amarelo que foi lavado com ACN e seco em vácuo a 30°C, originando 4,99 g (Rendimento = 66%) do composto do título na forma de um pó amarelo.

M<sup>-</sup> (ESI): 469,1; M<sup>+</sup> (ESI): 471,16; HPLC (Condições b, comprimentos de onda de absorção máxima) %, rt. 2,01 minutos.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,30 (s muito largo, 1H), 8,06 - 8,03 (m, 2H), 7,82 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,69 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,56 - 7,51 (m, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 1H), 6,88 (d largo, 1H), 5,82 (s, 2H), 4,52 (s,

2H), 3,85 - 3,57 (m, 4H), 3,48 - 3,26 (m, 4H), 2,95 (s, 3H), 2,48 (s, 9H).

Exemplo 2: Preparação de 1,3-benzo-2-tiazolil[2-({4-[(4-benzil-1-piperazinil)metil]benzil}oxi)-4-pirimidinil]acetoneitrilo (2 Mes)

Obteve-se o composto do título seguindo o mesmo protocolo apresentado no exemplo 1 acima, utilizando (4-(4-benzil-1-piperazinilmetilfenil)metanol em vez de (4-(4-metil-1-piperazinilmetilfenil)metanol.

Rendimento: 42%;  $M^-$  (ESI): 545,7;  $M^+$  (ESI): 547,2; HPLC (Condições b, comprimentos de onda de absorção máxima) 99,8%, rt. 2,52 minutos.

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,95 - 7,93 (m, 2H), 7,73 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,67 - 7,64 (m, 2H), 7,56 - 7,40 (m, 8H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 6,75 (d largo, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,45 - 4,15 (m, 4H), 3,60 - 3,30 (m, 4H), 3,25, 2,90 (m, 4H).

Exemplo 3: Preparação de (3H-Benzotiazolo-2-ilideno)-{2-[4-(4-etil-1-piperazinilmetil)benziloxi]-4-pirimidinil}acetoneitrilo

Obteve-se o composto do título seguindo o mesmo protocolo apresentado no exemplo 1 acima, utilizando {4-[(4-etil-1-piperazinil)metil]fenil}metanol em vez de (4-(4-metil-1-piperazinilmetilfenil)metanol.

Rendimento: 83%;  $M^+$  (ES): 485,18; HPLC (Condições b, comprimentos de onda de absorção máxima) 97,8%, rt. 2,06 minutos.

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,95 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,90 (d largo, 1H), 7,74 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,67 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 7,58 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 1H), 7,30 - 7,24

(m, 1H), 6,73 (d largo, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,42 - 4,23 (m, 2H), 3,76 - 3,38 (m, 4H), 3,32 - 2,89 (m, 4H), 1,21 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).

Exemplo 4: Preparação de (3H-Benzotiazolo-2-ilideno)-(2-{4-[4-(2-metoxietil)-1-piperazinilmetil]benziloxi}-4-pirimidinil)acetonitrilo (3 TFA)

Obteve-se o composto do título seguindo o mesmo protocolo apresentado no exemplo 1 acima, utilizando (4-{[4-(2-metoxietil)-1-piperazinil]metil}fenil)metanol em vez de (4-(4-metil-1-piperazinilmetilfenil)metanol).

Rendimento: 33%;  $M^+$  (ES): 515,06; HPLC (Condições b, comprimentos de onda de absorção máxima) 99,5%, rt. 2,10 minutos.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,93 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,87 (d largo, 1H), 7,74 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,63 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 7,50 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 6,70 (d largo, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,63 - 3,60 (m, 2H), 3,50 - 2,90 (m, 13H).

Exemplo 5: Preparação de 1,3-benzo-2-tiazolil(2-{[4-(1-piperazinilmetil)benzil]oxi}-4-pirimidinil)acetonitrilo (3 TFA)

Obteve-se o composto do título seguindo o mesmo protocolo apresentado no exemplo 1 acima, utilizando 4-(4-Boc-1-piperazinilmetilfenil)metanol em vez de (4-(4-metil-1-piperazinilmetilfenil)metanol). Deste modo obtém-se uma base em bruto protegida com Boc.

A base em bruto protegida com Boc foi recolhida numa mistura de DCM/TFA (9:1) e foi agitada durante 2 horas à t.a. Evaporou-se o DCM à t.a. O resíduo foi triturado em

éter, depois foi removido por filtração e seco em vácuo à t.a. DN (durante a noite). Após purificação por HPLC preparativa, as fracções puras foram reunidas e liofilizadas, dando origem a 3,03 g (34%) do composto do título na forma de um pó amarelo.

Rendimento: 34%;  $M^-$  (ES): 455,2;  $M^+$  (ES): 457,4; HPLC (Condições b, comprimentos de onda de absorção máxima) 99,7%, rt. 1,98 minutos.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,00 (s largo, 1H), 7,93 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,87 (d largo, 1H), 7,74 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,63 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 7,51 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 7,45 - 7,39 (m, 1H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 6,72 (d,  $J = 6,4$  Hz, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,32 - 3,18 (m, 4H), 3,13 - 2,92 (m, 4H).

Exemplo 6: Preparação de 1,3-benzo-2-tiazolil[2-({4-[(4-formil-1-piperazinil)metil]benzil}oxi)-4-pirimidinil]acetoneitrilo (2 TFA)

A base em bruto desprotegida de Boc obtida no exemplo 3 (0,6 g, 1,31 mmol) foi suspensa em 15 mL de formato de metilo num reactor selado. A mistura reaccional foi agitada a 40°C durante 15 dias, depois foi arrefecida para a t.a. O precipitado formado foi removido por filtração e depois foi lavado com água, e o produto em bruto foi purificado por HPLC preparativa. As fracções puras foram reunidas e liofilizadas, dando origem a 0,26 g do composto do título na forma de um pó amarelo.

Rendimento: 28%;  $M^-$  (ES): 483,3;  $M^+$  (ES): 485,5; HPLC (Condições b, comprimentos de onda de absorção máxima) 99,7%, rt. 2,18 minutos.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,95 (s largo, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,93 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,96 - 7,84 (d muito largo, 1H), 7,73

(d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,68 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 7,54 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 7,47 - 7,40 (m, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 6,73 (d largo, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,05 - 2,80 (m, 8H).

Exemplo 7: Preparação de (2-{4-[4-(2-Aminoacetil)-1-piperazinilmetil]benziloxi}-4-pirimidinil)-(3H-benzotiazolo-2-ilideno)acetonitrilo (2 Mes) (3 TFA)

A uma solução de DMA (40 mL) de produto em bruto desprotegido de Boc (2,9 g, 3,65 mmol) obtido no exemplo 5 adicionou-se Amberlyst A21 (0,7 g, 3,76 mmol) e agitou-se a solução à t.a. durante 20 minutos. Removeu-se a resina por filtração e adicionou-se ao filtrado uma solução de Boc-Glicina (0,74 g, 4 mmol), HOBT (0,73 g, 5,47 mmol), EDC (1,05 g, 5,47 mmol) e DIPEA (1,9 g, 14,6 mmol) em DMA (30 mL). A solução resultante foi agitada durante a noite à t.a. Após evaporação do solvente sob pressão reduzida, o resíduo obtido foi suspenso numa mistura de MeOH e EtOAc e foi deixado durante a noite a 4°C. O precipitado foi removido por filtração, foi lavado com EtOAc e seco sob vácuo a 40°C, dando origem a 1,04 g do composto do título na forma de um sólido amarelo.

Rendimento: 10%;  $M^+$  (ES): 514,06; HPLC (Condições b, comprimentos de onda de absorção máxima) 99,9%, rt. 2,00 minutos.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,13 - 8,02 (m, 2H), 7,94 - 7,91 (m, 2H), 7,73 (d largo, 1H), 7,67 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 7,54 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 7,45 - 7,40 (m, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 6,74 (d largo, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,73 - 3,10 (m, 8H).

Exemplo 8: Preparação de [2-({4-[(4-acetil-1-piperazinil)metil]benzil}oxi)-4-pirimidinil](1,3-benzo-2-tiazolil)acetonitrilo (2 TFA)

A uma solução de DMA (6 mL) de produto em bruto desprotegido de Boc (0,3 g, 0,66 mmol) obtido no exemplo 5 adicionaram-se trietilamina (0,09 mL, 0,66 mmol) e cloreto de acetilo (0,09 mL, 1,31 mmol) e agitou-se a solução durante 5 minutos à t.a. A mistura reaccional foi concentrada quase até à secura e o resíduo obtido foi purificado por HPLC preparativa. As fracções puras foram reunidas e liofilizadas, dando origem a 0,1 g (21%) do composto do título na forma de um pó amarelo.

M<sup>-</sup> (ES): 496,9; M<sup>+</sup> (ES): 499,1; HPLC (Condições b, comprimentos de onda de absorção máxima) 99%, rt. 2,19 minutos.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,05 (s largo, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,93 - 7,84 (d muito largo, 1H), 7,74 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,54 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,45 - 7,39 (m, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 6,72 (d largo, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,02 - 3,87 (m, 1H), 3,42 - 2,75 (m, 7H), 2,01 (s, 3H).

Exemplo 9: Preparação de dimetilamida do ácido 4-(4-{4-[(3H-benzotiazolo-2-ilideno)cianometil]-2-pirimidiniloximetil}benzil)piperazino-1-carboxílico (2 TFA)

A uma solução de DMA (12 mL) de produto em bruto desprotegido de Boc (0,5 g, 0,63 mmol) obtido no exemplo 5 adicionaram-se Amberlyst A21 (1,12 g, 5,35 mmol) e cloreto de dimetilcarbamoílo (0,12 mL, 1,31 mmol) e agitou-se a solução a 0°C durante 1 hora. Uma vez que não se formou nenhum produto, aqueceu-se a solução para a t.a. durante 12

dias, para o material de partida desaparecer completamente. Removeu-se o Amberlyst por filtração e adicionou-se água ao filtrado. Uma vez que não se formou nenhum precipitado, os solventes foram evaporados sob pressão reduzida e o resíduo foi recolhido em água e foi liofilizado. O resíduo obtido foi purificado por HPLC preparativa. As fracções puras foram reunidas e liofilizadas, dando origem a 85 mg do composto do título na forma de um sólido amarelo.

Rendimento = 18%;  $M^+$  (ES): 528,09; HPLC (Condições b, comprimentos de onda de absorção máxima) 98,9%, rt. 2,32 minutos.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,82 (s muito largo, 1H), 7,94 - 7,86 (m, 2H), 7,73 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,67 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 7,55 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 6,72 (d largo, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,65 - 3,48 (m, 2H), 3,32 - 3,18 (m, 2H), 3,11 - 2,90 (m, 4H), 2,74 (s, 6H).

O composto seguinte pode ser obtido de modo semelhante.

Éster de metilo do ácido 4-(4-{4-[(3H-benzotiazolo-2-ilideno)cianometil]-2-pirimidiniloximetil}benzil)piperazino-1-carboxílico (2 TFA)

Rendimento = 32%;  $M^+$  (ES): 514,85; HPLC (Condições b, comprimentos de onda de absorção máxima) 99%, rt. 2,36 minutos.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,94 - 7,91 (m, 2H), 7,73 (d largo, 1H), 7,66 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 7,53 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 2H), 6,73 (d largo, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,13 - 3,92 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,60 - 2,94 (m, 6H).

Exemplo 10: Preparação de (3H-Benzotiazolo-2-ilideno)-(2-[4-(4-[1,2,4]oxadiazolo-3-ilmetil-1-piperazinilmetil)benziloxi]-4-pirimidinil)acetonitrilo (3 TFA)

A uma solução de DMA (10 mL) de produto em bruto desprotegido de Boc (0,5 g, 0,63 mmol) obtido no exemplo 5 adicionou-se Amberlyst A21 (0,7 g, 3,76 mmol) e agitou-se a solução à t.a. durante 20 minutos. A resina foi removida por filtração e adicionaram-se ao filtrado 3-(clorometil)-1,2,4-oxadiazolo e carbonato de potássio. Agitou-se a suspensão resultante à t.a. durante 48 horas. O material de partida desapareceu completamente após 3 dias de agitação à t.a. e adição de 2,4 eq de 3-(clorometil)-1,2,4-oxadiazolo. Após filtração e remoção do solvente sob pressão reduzida, o resíduo obtido foi purificado por HPLC preparativa. As frações puras foram reunidas e liofilizadas, dando origem a 110 mg do composto do título na forma de um sólido amarelo.

Rendimento = 20%;  $M^+$  (ES): 538,94; HPLC (Condições b, comprimentos de onda de absorção máxima) 97%, rt. 2,31 minutos.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,62 (s, 1H), 7,93 - 7,91 (m, 2H), 7,73 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,65 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 7,53 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 6,72 (d largo, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,34 - 3,17 (m, 2H), 3,12 - 2,88 (m, 4H), 2,58 - 2,41 (m, 2H).

Os compostos seguintes podem ser obtidos de modo semelhante.

(3H-Benzotiazolo-2-ilideno)-(2-{4-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinilmetil]benziloxi}-4-pirimidinil)acetonitrilo (3 TFA)

Rendimento = 22%;  $M^+$  (ES): 500,92; HPLC (Condições b, comprimentos de onda de absorção máxima) 99,3%, rt. 2,03 minutos.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,93 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,86 (d muito largo, 1H), 7,74 (d largo, 1H), 7,58 (d largo, 2H), 7,43 - 7,36 (m, 3H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 6,71 (d largo, 1H), 5,69 (s, 2H), 4,20 - 3,60 (m, 4H), 3,70 - 3,67 (m, 2H), 3,52 - 3,34 (m, 2H), 3,20 - 2,92 (m, 4H).

Éster de metilo do ácido [4-(4-{4-[(3H-benzotiazolo-2-ilideno)cianometil]-2-pirimidiniloximetil}benzil)-1-piperazinil]acético (3 TFA)

Rendimento = 14%;  $M^+$  (ES): 528,85; HPLC (Condições b, comprimentos de onda de absorção máxima) 98%, rt. 2,38 minutos.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,94 - 7,91 (m, 2H), 7,73 (d largo, 1H), 7,65 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 7,53 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 7,28 - 7,23 (m, 2H), 6,71 (d largo, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,30 (s largo, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,49 - 3,36 (m, 2H), 3,30 - 3,15 (m, 2H), 3,10 - 2,85 (m, 4H), 2,73 - 2,54 (m, 2H).

2-[4-(4-{4-[(3H-Benzotiazolo-2-ilideno)cianometil]-2-pirimidiniloximetil}benzil)-1-piperazinil]acetamida (3 TFA)

Rendimento = 16%;  $M^+$  (ES): 513,95; HPLC (Condições b, comprimentos de onda de absorção máxima) 93%, rt. 2,08 minutos.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,93 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,88 (d largo, 1H), 7,73 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,61 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 7,46 (d largo, 2H), 7,45 - 7,40 (m, 1H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 6,72 (d largo, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,30 - 2,65 (m, 12H).

### Exemplo 11: Preparação de uma formulação farmacêutica

Os seguintes exemplos de formulações ilustram composições farmacêuticas representativas de acordo com a presente invenção, que não restringem a invenção.

#### Formulação 1 - Pastilhas

Um composto piperazinobenzotiazolo de fórmula I é misturado, na forma de um pó seco, com um aglutinante de gelatina seca numa razão de pesos aproximada 1:2. Adiciona-se como lubrificante uma quantidade muito pequena de estearato de magnésio. A mistura é configurada em pastilhas de 240-270 mg (80-90 mg de composto piperazinobenzotiazolo activo por pastilha) numa prensa de pastilhas.

#### Formulação 2 - Cápsulas

Um composto piperazinobenzotiazolo de fórmula I é misturado, na forma de um pó seco, com um diluente de amido numa razão de pesos aproximada 1:1. Com a mistura enchem-se cápsulas de 250 mg (125 mg de composto piperazinobenzotiazolo activo por cápsula).

#### Formulação 3 - Líquido

Um composto piperazinobenzotiazolo de fórmula I (1250 mg), sucrose (1,75 g) e goma de xantano (4 mg) são combinados, passados por um crivo de malha N° 10 U.S. e depois misturados com uma solução previamente preparada de celulose microcristalina e carboximetilcelulose sódica (11:89, 50 mg) em água. Benzoato de sódio (10 mg), aroma e cor são diluídos com água e adicionados com agitação. Depois adiciona-se água suficiente para produzir um volume total de 5 mL.

#### Formulação 4 - Pastilhas

Um composto piperazinobenzotiazolo de fórmula I é misturado, na forma de um pó seco, com um aglutinante de gelatina seca numa razão de pesos aproximada 1:2. Adiciona-se como lubrificante uma quantidade muito pequena de estearato de magnésio. A mistura é configurada em pastilhas de 450-900 mg (150-300 mg de composto piperazinobenzotiazolo activo) numa prensa de pastilhas.

#### Formulação 5 - Injecção

Um composto piperazinobenzotiazolo de fórmula I é dissolvido num meio aquoso injectável de solução salina esterilizada tamponada para uma concentração, aproximadamente, de 5 mg/mL.

#### Exemplo 12: Ensaaios biológicos

Os compostos da presente invenção podem ser submetidos aos ensaios seguintes.

##### **a) Ensaio *in vitro* de JNK-2 e -3**

Os compostos da presente invenção são inibidores de JNKs, em particular de JNK2 e 3. Pode determinar-se a fosforilação de c-jun por JNK2 ou JNK3 monitorizando a incorporação de <sup>33</sup>P em c-jun seguindo o protocolo abaixo. Determina-se a actividade inibidora dos compostos de acordo com a fórmula I, relativamente à fosforilação de c-jun por JNK, calculando a actividade de fosforilação na presença ou ausência de compostos de acordo com a fórmula I.

Os ensaios de JNK3 e/ou 2 são realizados em placas de MTT de 96 cavidades: incubação de 0,5 µg de GST-JNK3 ou GST-JNK2 pré-activada recombinante com 1 µg de GST-c-Jun

biotinilada recombinante e  $^{33}\gamma$ -ATP 2  $\mu\text{M}$  (2 nCi/ $\mu\text{l}$ ), na presença ou ausência de compostos de acordo com a fórmula I e num volume reaccional de 50  $\mu\text{l}$  contendo Tris-HCl 50 mM, pH 8,0,  $\text{MgCl}_2$  10 mM, Ditiotreitól 1 mM e  $\text{NaVO}_4$  100  $\mu\text{M}$ . A incubação é realizada durante 120 minutos à T.A. e é terminada por adição de 200  $\mu\text{l}$  de uma solução que contém 250  $\mu\text{g}$  de esférulas de SPA revestidas com Estreptavidina (Amersham, Inc.)<sup>\*</sup>, EDTA 5 mM, Triton X-100 0,1% e ATP 50  $\mu\text{M}$  em tampão de solução salina com fosfato.

Após incubação durante 60 minutos à TA, as esférulas são sedimentadas por centrifugação a 1500 x g durante 5 minutos, são novamente suspensas em 200  $\mu\text{l}$  de PBS contendo EDTA 5 mM, Triton X-100 0,1% e ATP 50  $\mu\text{M}$  e a radioactividade é medida num contador de cintilações  $\beta$  após sedimentação das esférulas como descrito acima.

Os compostos testados de acordo com a fórmula I exibem inibição ( $\text{IC}_{50}$ ) relativamente à JNK3 inferior a 10  $\mu\text{M}$ , preferivelmente inferior a 1  $\mu\text{M}$  e mais preferido inferior a 0,25  $\mu\text{M}$ .

#### **b) Isquemia Global em Gerbilos**

A capacidade dos inibidores de JNKs descritos na fórmula I para proteger da morte celular durante um acontecimento de acidente vascular cerebral pode ser avaliada utilizando o protocolo seguinte.

A oclusão da carótida bilateral de gerbilos é um modelo animal bem descrito de acidente vascular cerebral isquémico agudo e envolve técnicas cirúrgicas relativamente fáceis.

A degeneração neuronal no hipocampo desenvolve-se durante vários dias e é muitas vezes referida como "morte neuronal retardada". Adicionalmente, a neurodegeneração observada histologicamente é óbvia e facilmente quantificada (11). Além disso, a histopatologia observada no gerbilo é semelhante à observada na região CA1 do hipocampo do cérebro humano após paragem cardíaca. Foi mesmo possível realizar observações comportamentais, como testes de memória, no caso dos gerbilos. Este tipo de testes para avaliar o grau de recuperação não é facilmente exequível noutros modelos, como no rato, cujas capacidades de aprendizagem são muito inferiores (12).

Pode avaliar-se o efeito neuroprotector de acordo com a fórmula I para proteger utilizando o modelo de isquemia global no gerbilo e o protocolo seguinte.

#### **-1- MÉTODO**

##### **\*Cirurgia**

- Anestesia com isoflurano (0,5 - 4%).
- As artérias carótidas comuns (esquerda e direita) são libertadas de tecido.
- Oclusão das artérias utilizando microganchos Bulldog durante 5 minutos.
- Remoção dos ganchos (reperfusão)
  - Alojamento dos animais sob lâmpada aquecedora até à vigília.
- Alojamento dos animais na área reservada para animais em gaiolas individuais.

##### **\*Sacrifício dos animais**

- Sete dias após isquemia (Decapitação ou dose excessiva de pentobarbital).

- Amostragem do cérebro.

\*Parâmetros histológicos

- Congelação do cérebro em isopentano (-20°C)
- Corte do hipocampo utilizando um criomicrotomo (20  $\mu$ m).
- Coloração com o método de violeta de cresilo.
- Avaliação das lesões (nas subáreas CA1/CA2 do hipocampo) usando uma pontuação de Gerhard & Boast modificada (13).

## **-2- TRATAMENTO**

- Administração (i.p.) do composto de acordo com a fórmula I ou do veículo: 15 minutos, 24 horas e 48 horas após reperusão (5-10 minutos após a recuperação da anestesia).
- Protocolo padrão

Emprega-se um total de 40 animais; esses animais são divididos em 5 grupos de 8 animais:

Grupo A: controlo (solução salina)

Grupos B-D: o composto de teste é administrado em 3 doses diferentes (10 mg/kg, 20 mg/kg, 40 mg/kg)

Grupo E: composto de referência (Ácido orótico 3 x 300 mg/kg, i.p.).

Para o composto de teste apresentado no Exemplo 1 (isto é, 1,3-benzo-2-tiazolil[2-({4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]benzil}oxi)-4-pirimidinil]acetonitrilo) utilizado no ensaio descrito acima a uma concentração de 40 mg por kg, determinou-se uma inibição da morte neuronal de cerca de 60%.

**c) Avaliação da passagem da BBB: amostragem do cérebro e plasma**

Os compostos da presente invenção são úteis no tratamento e/ou profilaxia de perturbações isquémicas cerebrais ou perturbações do SNC. Especificamente, os compostos da presente invenção exibem boa capacidade para atravessar a barreira hematoencefálica (BBB). A capacidade de passagem da BBB dos compostos de acordo com a fórmula I ou II pode ser avaliada utilizando o protocolo abaixo. O objectivo deste ensaio é quantificar a quantidade dos compostos de teste de acordo com a fórmula I ou II no cérebro de ratos após administração i.v.

Seis ratos Sprague Dawley Crl:CD(SD)Br machos (com cerca de 8 semanas de idade e pesando cerca de 300 g) foram divididos nos 3 grupos seguintes.

**Grupo 1**

Dois animais para administração i.v. (10 mg/kg de composto de teste de fórmula I em NaCl 0,9% para injeção). O composto de teste é administrado em dose única (regime de dosagem). A amostragem é efectuada 0,25 horas após o sacrifício.

**Grupo 2**

Dois animais para administração i.v. (10 mg/kg de composto de teste de fórmula I em NaCl 0,9% para injeção). O composto de teste é administrado em dose única (regime de dosagem). A amostragem é efectuada 0,5 horas após o sacrifício.

### Grupo 3

Dois animais para administração i.v. (10 mg/kg de composto de teste de fórmula I em NaCl 0,9% para injeção). O composto de teste é administrado em dose única (regime de dosagem). A amostragem é efectuada 1 hora após o sacrifício.

Em cada instante calendarizado da morte, os animais do grupo correspondente são profundamente anestesiados com éter dietílico. O sangue para as amostras de sangue correspondentes é recolhido em tubos heparinizados e é centrifugado para remover células sanguíneas, desse modo fornecendo plasma. As amostras de plasma obtidas em cada instante de amostragem (isto é, a  $t = 0,25$  horas, 0,5 horas, 1 hora) dos ratos de cada grupo, após administração do composto de teste de fórmula (I), são reunidas para se obter 1 amostra reunida por instante de amostragem por grupo. Em seguida, os ratos são sacrificados por exsanguinação.

Para a amostragem do cérebro, remove-se o cérebro completo (*cerebrum* e *cerebellum*) dos animais sacrificados. Os cérebros de dois animais por instante de amostragem (isto é, a  $t = 0,25$  horas, 0,5 horas, 1 hora após administração) são reunidos para se obter uma amostra reunida por instante de amostragem. Cada amostra reunida é homogeneizada numa mistura de solventes (acetonitrilo/metanol/dimetil-sulfóxido, 50:48:2 por volume) centrifugada e o sobrenadante é analisado quanto ao composto de teste.

As concentrações em amostras do plasma e homogenatos do cérebro são quantificadas de acordo com um método analítico

de HPLC-MS/MS, apropriadamente desenvolvido para o composto.

O composto de teste utilizado neste ensaio é o composto apresentado no Exemplo 1 (isto é, 1,3-benzo-2-tiazolil[2-((4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]benzil)oxi)-4-pirimidinil]acetonitrilo).

As concentrações do composto de teste em amostras de plasma e homogenato de cérebro avaliadas por HPLC-MS/MS estão ilustradas na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1: Concentrações no plasma e no cérebro do composto de teste (na forma do sal Tri-TFA) determinadas após administração intravenosa à dose de 10 mg/kg.

Amostras Reunidas (n = 2)	Plasma ng/ml	Cérebro ng/g	Razão Cérebro/Plasma
Tempo (horas)			
0,25	2835	919	0,32
0,5	2158	657	0,30
1	1938	679	0,34

Da Tabela 1 pode observar-se uma passagem considerável e prolongada do composto de teste para o cérebro.

### Referências

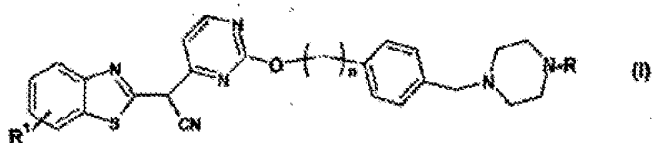
1. Davis, Roger J., "Signal Transduction by the JNK Group of MAP Kinases", *Cell*, 2000, 103: 239-252.
2. Gupta, S., et al., "Selective interaction of JNK protein kinase isoforms with transcription factors", *The EMBO Journal*, 1996, 158(11): 2760-2770.

3. Dumitru, Calin D., et al., "TNF-alpha induction by LPS is regulated posttranscriptionally via a Tpl2/ERK-dependent pathway", *Cell*, 2000, 103: 1071-1083.
4. Han, Z., et al., "C-Jun N-terminal kinase is required for metalloproteinase expression and joint destruction in inflammatory arthritis", *The Journal of Clinical Investigation*, 2001, 108 (1): 73-81.
5. Nishina, H., et al., "Impaired CD28-mediated interleukin 2 production and proliferation in stress kinase SAPK/ERK1 kinase (SEK1)/mitogen-activated protein kinase kinase 4 (MKK4)-deficient T lymphocytes", *Journal of Experimental Medicine*, 1997, 186(6): 941-953.
6. Kempiak, Stephan J., et al., "The Jun Kinase Cascade is responsible for activating the CD28 Response element of the IL-2 Promoter: proof of cross-talk with the IKB Kinase Cascade", *The Journal of Immunology*, 1999, 162: 3176-3187.
7. De la Monte, S. M., et al., "Oxygen free radical injury is sufficient to cause some Alzheimer-type molecular abnormalities in human CNS neuronal cells", *J. Alzheimer's Dis.*, 2000, 2(3-4): 261-281.
8. Zhu, X., "Activation and redistribution of c-Jun N-terminal kinase/stress activated protein kinase in degenerating neurons in Alzheimer's disease", *Journal of Neurochemistry*, 2001, 76: 435-441.

9. Xu, L., et al., "Assess the in-vivo activation of signal transduction pathways with Pathdetect® reporting systems", *Strategies*, 2001, 14 (1): 17-19.
10. Guha, M., e Mackman, N., "LPS induction of gene expression in human monocytes", *Cellular Signalling*, 2001, 13: 85-94.
11. Hunter, J. L., et al., "Animal models of acute ischemic stroke: can they predict clinically successful neuroprotective drugs?", *TIPS*, 1995, 16: 123-128.
12. Block, F., "Global Ischemia And Behavioural Deficits", *Progress in Neurobiology*, 1999, 58: 279-295.
13. Gerhard, S. C., e Boast, C. A., *Behavioral Neuroscience*, 1988, 102: 301-303.
14. Betz et al., 1994, "Blood-Brain-Cerebrospinal Fluid Barriers", Capítulo 32 de "Basic Neurochemistry" (5ª Edição, Editores Siegel, Albers, Agranoff, Molinoff), páginas 681-701.
15. Goldstein e Betz, 1986, "The Blood-Brain Barrier", *Scientific American*, Setembro, 1986, páginas 74-83.
16. WO 01/47920

### REIVINDICAÇÕES

1. Derivados piperazinobenzotiazolo de acordo com a fórmula I:



bem como seus tautómeros, seus isómeros geométricos, suas formas opticamente activas como enantiómeros, diastereómeros e suas formas de racemato, bem como respectivos sais farmacologicamente aceitáveis, em que:

R é seleccionado do grupo que compreende ou consiste em hidrogénio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilarilo, heteroarilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil-heteroarilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alcenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alcenilarilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alcenil-heteroarilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alcinilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alcinilarilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alcinil-heteroarilo, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquilo, heterocicloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcicloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil-heterocicloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil-carboxi, acilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilacilo, aciloxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilaciloxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilalcoxi, alcocarbonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilalcoxicarbonilo, aminocarbonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil-aminocarbonilo, acilamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilacilamino, ureido, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilureido, amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilamino, sulfoniloxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilsulfoniloxi, sulfonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilsulfonilo, sulfinilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilsulfinilo, sulfanilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilsulfanilo, sulfonilamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilsulfonilamino;

R<sup>1</sup> é seleccionado do grupo que compreende ou consiste em H, halogéneo, ciano, nitro, amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo,

C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alcenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alcinilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilarilo, arilo ou heteroarilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil-heteroarilo, -C(O)-OR<sup>2</sup>, -C(O)-R<sup>2</sup>, -C(O)-NR<sup>2</sup>R<sup>2'</sup>, -(SO<sub>2</sub>)R<sup>2</sup>, em que R<sup>2</sup> e R<sup>2'</sup> são independentemente seleccionados do grupo que compreende ou consiste em hidrogénio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alcenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alcinilo, arilo, heteroarilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilarilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil-heteroarilo;

n é um inteiro desde 0 até 3.

2. Derivado piperazinobenzotiazolo de acordo com a Reivindicação 1, em que R<sup>1</sup> é hidrogénio.
3. Derivado piperazinobenzotiazolo de acordo com a Reivindicação 1 ou 2, em que R é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo, amino-carbonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilalcoxicarbonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil-alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilaciloxi, alcoxicarbonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilaminocarbonilo.
4. Derivado piperazinobenzotiazolo de acordo com a Reivindicação 3, em que R é H, ou C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo, ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilalcoxi.
5. Derivado piperazinobenzotiazolo de acordo com a Reivindicação 3, em que R é metilo ou etilo.
6. Derivado piperazinobenzotiazolo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que n é 1.
7. Derivado piperazinobenzotiazolo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes seleccionado do grupo seguinte:

1,3-benzo-2-tiazolil[2-({4-[ (4-metil-1-piperazinil) metil]benzil}oxi)-4-pirimidinil]acetoneitrilo

1,3-benzo-2-tiazolil[2-({4-[ (4-benzil-1-piperazinil) metil]benzil}oxi)-4-pirimidinil]acetoneitrilo

1,3-benzo-2-tiazolil(2-{[4-(1-piperazinilmetil)benzil] oxi}-4-pirimidinil)acetoneitrilo

1,3-benzo-2-tiazolil[2-({4-[ (4-formil-1-piperazinil) metil]benzil}oxi)-4-pirimidinil]acetoneitrilo

[2-({4-[ (4-acetil-1-piperazinil)metil]benzil}oxi)-4-pirimidinil] (1,3-benzo-2-tiazolil)acetoneitrilo

(3H-Benzotiazolo-2-ilideno)-{2-[4-(4-[1,2,4]oxadiazolo-3-ilmetil-1-piperazinilmetil)benziloxi]-4-pirimidinil}acetoneitrilo

Éster de metilo do ácido 4-(4-{4-[(3H-benzotiazolo-2-ilideno) cianometil]-2-pirimidiniloximetil}benzil) piperazino-1-carboxílico

2-[4-(4-{4-[(3H-Benzotiazolo-2-ilideno) cianometil]-2-pirimidiniloximetil}benzil)-1-piperazinil]acetamida

(2-{4-[4-(2-Aminoacetil)-1-piperazinilmetil]benziloxi}-4-pirimidinil)-(3H-benzotiazolo-2-ilideno) acetoneitrilo

Éster de metilo do ácido [4-(4-{4-[(3H-benzotiazolo-2-ilideno) cianometil]-2-pirimidiniloximetil}benzil)-1-piperazinil]acético

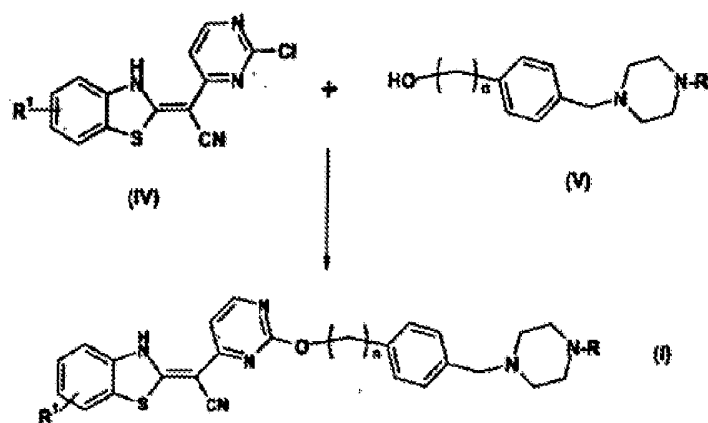
(3H-Benzotiazolo-2-ilideno)-(2-{4-[4-(2-metoxietil)-1-piperazinilmetil]benziloxi}-4-pirimidinil)acetonitrilo

Dimetilamida do ácido 4-(4-{4-[(3H-benzotiazolo-2-ilideno)cianometil]-2-pirimidiniloximetil}benzil)piperazino-1-carboxílico

(3H-Benzotiazolo-2-ilideno)-{2-[4-(4-etil-1-piperazinilmetil)benziloxi]-4-pirimidinil}acetonitrilo

(3H-Benzotiazolo-2-ilideno)-(2-{4-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinilmetil]benziloxi}-4-pirimidinil)acetonitrilo

8. Derivado piperazinobenzotiazolo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes para utilização como medicamento.
9. Utilização de um derivado piperazinobenzotiazolo de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 até 7 para o fabrico de um medicamento destinado ao tratamento de perturbações isquémicas cerebrais ou perturbações do SNC.
10. Processo para a preparação de um derivado piperazinobenzotiazolo de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 até 7, que compreende o passo seguinte:



em que R, R<sup>1</sup> e n são como descrito acima.

Lisboa, 29 de Janeiro de 2008