

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

(22) Data de pedido: 2009.12.16	(73) Titular(es): AICURIS GMBH & CO. KG FRIEDRICH-EBERT-STRASSE 475 42117 WUPPERTAL DE
(30) Prioridade(s): 2008.12.17 DE 102008062878	(72) Inventor(es): DANIELA PAULSEN DE KAI THEDE DE SUSANNE GRESCHAT DE STEFFEN WILDUM DE
(43) Data de publicação do pedido: 2011.10.19	(74) Mandatário: JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA PT
(45) Data e BPI da concessão: 2016.03.02 110/2016	

(54) Epígrafe: **FURANCARBOXAMIDAS SUBSTITUÍDAS E RESPETIVAS UTILIZAÇÕES**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO TEM POR OBJETO NOVAS FURANCARBOXAMIDAS SUBSTITUÍDAS, PROCESSOS PARA A SUA PRODUÇÃO, A SUA UTILIZAÇÃO PARA O TRATAMENTO E/OU A PREVENÇÃO DE DOENÇAS, ASSIM COMO A SUA UTILIZAÇÃO PARA A PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS ADMINISTRADOS PARA O TRATAMENTO E/OU A PREVENÇÃO DE DOENÇAS, ESPECIALMENTE DOENÇAS RETROVIRAIS, EM SERES HUMANOS E/OU EM ANIMAIS.

RESUMO

FURANCARBOXAMIDAS SUBSTITUÍDAS E RESPETIVAS UTILIZAÇÕES

A presente invenção tem por objeto novas furancarboxamidas substituídas, processos para a sua produção, a sua utilização para o tratamento e/ou a prevenção de doenças, assim como a sua utilização para a produção de medicamentos administrados para o tratamento e/ou a prevenção de doenças, especialmente doenças retrovirais, em seres humanos e/ou em animais.

DESCRIÇÃO

FURANCARBOXAMIDAS SUBSTITUÍDAS E RESPETIVAS

UTILIZAÇÕES

A presente invenção tem por objeto novas furancarboxamidas substituídas, processos para a sua produção, a sua utilização para o tratamento e/ou a profilaxia de doenças, assim como a sua utilização no fabrico de medicamentos para o tratamento e/ou a profilaxia de doenças, especialmente de doenças retrovirais, em seres humanos e/ou em animais.

O VIH (vírus de imunodeficiência humana) causa uma infeção persistente, progressiva, crónica. A doença progride por via de estádios desde a infeção assintomática até estados clínicos patológicos de SIDA (síndrome de imunodeficiência adquirida). A SIDA é o estágio final da doença causada pela infeção. A doença por VIH/SIDA é caracterizada por um longo período de latência clínica com virémia persistente que, no estágio final, leva a uma insuficiência das respostas imunitárias.

A introdução de uma terapêutica de combinação, anti-VIH, tornou possível, nos anos 90, retardar eficazmente a progressão da doença e assim prolongar substancialmente a expectativa de vida de doentes infetados com VIH (Palella, et al., *N. Engl. J. Med.* 1998, 238, 853-860).

As substâncias anti-VIH, atualmente no mercado, inibem a replicação do vírus IH, por meio da inibição essencialmente da transcriptase inversa (TI) de enzimas virais, protease ou integrase ou a entrada do VIH na célula-alvo (revisão em Flexner, *Nature Reviews Drug*

Discovery 2007, 6, 959-966). Há duas classes de inibidores de TI; inibidores de TI nucleosídicos e nucleotídicos (ITIN) que atuam através da inibição competitiva ou da terminação da cadeia, na polimerização do ADN. Os inibidores de TI não nucleosídicos (ITINN) ligam-se alostericamente a uma bolsa hidrofóbica na vizinhança do centro ativo da TI e levam a uma alteração estrutural da enzima. Os inibidores de protease (IP), atualmente disponíveis, bloqueiam o centro ativo da protease viral e assim previnem a maturação das partículas recentemente produzidas em viriões infecciosos. O único inibidor de integrase atualmente autorizado, o raltegravir, liga-se ao centro ativo da integrase de VIH e previne a integração do ADN proviral no genoma da célula hospedeira. Os inibidores de entrada (inibidores de fusão e antagonistas de co-recetores) previnem a infecção por VIH de células por interação com a proteína de revestimento do VIH ou por bloqueio dos co-recetores celulares CCR5 ou CXCR4.

Dado que a monoterapêutica com os medicamentos anti-VIH atualmente disponíveis leva a um período de tempo muito curto, até à falência da terapêutica, devido a uma seleção de vírus resistentes, normalmente utiliza-se uma terapêutica de combinação com várias substâncias anti-VIH, de diferentes classes (terapêutica retroviral altamente ativa = TARAA, *em inglês HAART*; Carpenter, et al., *J. Am. Med. Assoc.* 2000, 283, 381-390).

Apesar dos avanços na quimioterapia antirretroviral, investigações recentes mostram que não se espera uma erradicação do VIH e de tudo o que lhe está associado, nem uma cura da infecção por VIH, com os medicamentos atualmente disponíveis. O vírus latente permanece em linfócitos adormecidos e representa um reservatório para uma re-

ativação e assim para uma disseminação renovada do vírus (Finzi, et al., *Nature Med.* 1999, 5, 512-517; Ramratnam, et al., *Nature Med.* 2000, 6, 82-85). Os doentes infetados com VIH têm assim o prolongamento da vida dependente de uma terapêutica antiviral eficaz. Apesar da terapêutica de combinação, após algum tempo, ocorre uma seleção de vírus resistentes. Dado que as mutações de resistência, características de cada classe terapêutica, se acumulam, a falência de uma terapêutica muitas vezes significa uma perda de efeito de toda a classe dessas substâncias. Este problema da resistência cruzada é mais pronunciada na classe dos ITINN porque, neste caso, uma única mutação pontual na TI pode muitas vezes ser suficiente para causar uma perda do efeito de todos os ITINN (revisão em Kavlick e Mitsuya, *Antiretroviral Chemotherapy* (editor De Clercq E.), 2001, ASM Press, 279-312).

O desenvolvimento de resistências é normalmente favorecido pela baixa tolerância dos doentes, que é causada por um perfil desfavorável dos efeitos secundários e um regime complicado de dosagem dos medicamentos anti-VIH.

Há assim uma necessidade premente de novas opções terapêuticas para controlar uma infeção por VIH. Com esta finalidade, um objetivo urgente da investigação sobre terapêuticas relativas ao VIH consiste em identificar novas e importantes estruturas de produtos químicos que quer se destinem a um novo alvo na replicação do VIH e/ou sejam eficazes contra o número crescente de estirpes clínicas isoladas de VIH resistentes.

As furancarboxamidas, que têm atividade fungicida, são conhecidas da patente norte-americana No. 5 342 835. A patente WO 2004/076453 A1 descreve furancarboxamidas como

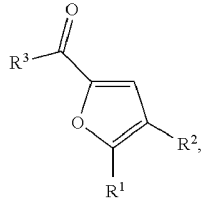
ligandos colinérgicos nos recetores nicotínicos de acetilcolina. As furancarboxamidas, com atividade anti-tuberculose, são conhecidas da patente WO 2005/007625 A2. As furancarboxamidas descritas como sendo úteis para a profilaxia e/ou o tratamento de distúrbios do sistema nervoso central, assim como distúrbios mentais, doença de Parkinson, demência do tipo Alzheimer, distúrbios neurodegenerativos e disfunção sexual são conhecidos da WO 2008/043775 A1. A patente WO 2006/062982 A2 descreve furancarboxamidas como inibidores de proteína-cinases tais como, por exemplo, a cinase PAM (*proteína ativada por mitogenes, em inglês MAP*). A patente WO 2008/080056 descreve furancarboxamidas para serem utilizadas na terapêutica do cancro. As furancarboxamidas que podem ser utilizadas para o tratamento de doenças do prião, cancro e distúrbios do sistema nervoso central e para a regulação de células estaminais, são conhecidas da patente WO 2008/090382 A1.

Considerando estes antecedentes, constitui um objeto da presente invenção providenciar novos compostos com atividade antiviral igual ou melhor para o tratamento de doenças infecciosas virais em seres humanos e em animais, compostos esses que não tenham as desvantagens descritas antes.

Surpreendentemente, verificou-se que as furancarboxamidas substituídas, descritas na presente invenção, têm atividade antiviral.

A presente invenção tem por objeto compostos de fórmula

(I)



em que

R¹ representa fenilo,

- em que o fenilo está substituído com 1 a 3 substituintes, em que os substituintes se selecionam, independentemente uns dos outros, no grupo que consiste em halogéneo, hidroxí, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, tri-fluorometiltio, alquilo (C₁-C₄) e alcoxi (C₁-C₄),

- em que

alquilo (C₁-C₄) e alcoxi (C₁-C₄), por sua vez, podem estar substituídos uma a três vezes, de forma idêntica ou diferente, com radicais selecionados no grupo que consiste em halogéneo, ciano, hidroxí, alcoxi (C₁-C₄), amino, mono-(alquil C₁-C₄)-amino, di-(alquil C₁-C₄)-amino, cicloalquilo (C₃-C₇) e heterociclilo com 4 a 7 elementos no núcleo,

em que os radicais de cicloalquilo e de heterociclilo, mencionados antes, por sua vez, podem estar substituídos, até três vezes, de forma idêntica ou diferente, com halogéneo, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxí, alcoxi (C₁-C₄), trifluorometoxi, oxo, amino, mono-(alquil C₁-C₄)-amino e di-(alquil C₁-C₄)-amino,

R² representa fenilo,

em que o fenilo está substituído com 1 a 3 substituintes, em que os substituintes se selecionam, independentemente uns dos outros, no grupo que consiste em halogéneo, hidroxí, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, alquilo (C₁-C₄) e alcoxi (C₁-C₄), em que

alquilo (C₁-C₄) e alcoxi (C₁-C₄), por sua vez, podem estar substituídos, uma a três vezes, de forma idêntica ou diferente, com radicais selecionados no grupo que consiste em halogéneo, ciano, hidroxí, alcoxi (C₁-C₄), amino, mono-(alquil C₁-C₄)-amino, di-(alquil C₁-C₄)-amino, cicloalquilo (C₃-C₇) e heterociclilo com 4 a 7 elementos no núcleo,

em que os radicais de cicloalquilo e de heterociclilo, mencionados antes, por sua vez, podem estar substituídos, até três vezes, de forma idêntica ou diferente, com halogéneo, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxí, alcoxi (C₁-C₄), trifluorometoxi, oxo, amino, mono-(alquil C₁-C₄)-amino e di-(alquil C₁-C₄)-amino e

R³ representa um radical de heterociclilo ligado por via de azoto,

em que o radical de heterociclilo pode estar substituído com 1 a 3 substituintes, em que os substituintes se selecionam, independentemente uns dos outros, no grupo que consiste em halogéneo, hidroxí, hidroximetilo, formilo, amino, oxo, tri-fluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) e (alcoxi C₁-C₄)-carbonilo,

e os seus sais, os seus solvatos e os solvatos dos seus sais.

Os compostos da presente invenção são os compostos de fórmula (I) e (Ia) e os seus sais, solvatos e solvatos dos seus sais, assim como os compostos que são constituídos pelas fórmulas (I) e (Ia) e são mencionados aqui como exemplos de modalidades e os seus sais, solvatos e solvatos dos seus sais, assim como os compostos constituídos pelas fórmula (I) e (Ia) mencionados aqui a seguir que já não são sais, solvatos e solvatos dos seus sais.

Os compostos da presente invenção, consoante a sua estrutura, podem existir em formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros). A presente invenção compreende assim os enantiómeros ou os diastereómeros e as respetivas misturas. Os constituintes uniformes, sob o ponto de vista estereoisomérico, podem ser isolados, de uma forma conhecida, a partir dessas misturas de enantiómeros e/ou de diastereómeros.

Se os compostos da presente invenção puderem ocorrer em formas tautoméricas, a presente invenção inclui todas as formas tautoméricas.

Os sais preferidos, para os fins da presente invenção, são sais aceitáveis sob o ponto de vista fisiológico, dos compostos da presente invenção. Contudo, também estão compreendidos sais que não são eles próprios apropriados para aplicações farmacêuticas, mas que podem ser utilizados, por exemplo, para o isolamento ou a purificação dos compostos da presente invenção.

Os sais aceitáveis sob o ponto de vista fisiológico, dos compostos da presente invenção, compreendem sais de adição de ácidos de ácidos inorgânicos, ácidos carboxílicos e ácidos sulfónicos, por exemplo, sais de ácido clorídrico,

ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácidos fosfórico, ácido metanos-sulfónico, ácido etanossulfónico, ácido toluenos-sulfónico, ácido benzenossulfónico, ácido naftalenos-sulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico e ácido benzóico.

Os sais aceitáveis sob o ponto de vista fisiológico, dos compostos da presente invenção, compreendem sais de bases úteis tais como, por exemplo e preferencialmente, sais de metais alcalinos (por exemplo, sais de sódio e de potássio), sais de metais alcalino-terrosos (por exemplo, sais de cálcio e de magnésio) e sais de amónio derivados de amónio ou de aminas orgânicas com 1 a 16 átomos de C, tais como, por exemplo e preferencialmente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildi-isopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclo-hexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibenzilamina, N-metil-morfolina, arginina, lisina, etilenodiamina e N-metil-piperidina.

Solvatos, para os fins da presente invenção, referem-se às formas dos compostos da presente invenção que, no estado sólido ou líquido, formam um complexo por coordenação com moléculas de dissolventes. Hidratos são uma forma específica de solvatos em que a coordenação se faz com água.

No contexto da presente invenção, os substituintes têm os significados que se seguem, salvo indicação em contrário:

Alquilo e os radicais de alquilo em alcoxi e alcoxycarbonilo representam alquilo de cadeia linear ou ramificada e compreendem, salvo indicação em contrário, alquilo (C₁-C₆), em particular alquilo (C₁-C₄) tal como, por exemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo.

Alcoxi, para os fins da presente invenção, representa, preferencialmente, um radical alcoxi, de cadeia linear ou ramificada, em particular com 1 a 6, 1 a 4 ou 1 a 3 átomos de carbono. Prefere-se um radical alcoxi de cadeia linear ou ramificada, com 1 a 3 átomos de carbono. Pode-se fazer menção, a título de exemplo e preferencialmente, a metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, t-butoxi, n-pentoxi e n-hexoxi.

Alcoxycarbonilo representa, a título de exemplo e preferencialmente, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxi-carbonilo, isopropoxycarbonilo, t-butoxycarbonilo, n-pentoxi-carbonilo e n-hexoxycarbonilo.

Heterociclilo representa um radical heterocíclico monocíclico com 4 a 7, preferencialmente 5 a 6 átomos no anel e até 3, preferencialmente até 2 heteroátomos e/ou grupos hetero da série de N, O, S, SO, SO₂, em que um átomo de azoto também pode formar um óxido de N. O heterociclo pode estar saturado ou parcialmente insaturado. Dá-se preferência a heterociclos saturados, monocíclicos, com 5 a 7 átomos no núcleo com até dois heteroátomos das séries de O, N e S, a título de exemplo e preferencialmente 1,4-oxazepanilo, oxetan-3-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, tetra-hidrofuranilo, tetra-hidrotienilo, piranilo, 1,3-tiazolidinilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, tio-

piranilo, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-2-ilo, tiomorfolin-3-ilo, tiomorfolin-4-ilo, per-hidroazepinilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo.

Halogéneo representa flúor, cloro, bromo ou iodo, com preferência por flúor e cloro, salvo indicação em contrário.

Mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, para os fins da presente invenção, representa um grupo amino com um substituinte de alquilo de cadeia linear ou ramificada que compreende 1 a 4 átomos de carbono. Pode-se fazer menção, a título de exemplo e preferencialmente, a: metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, terc-butilamino, n-pentilamino e n-hexilamino.

Di-alquil-(C₁-C₄)-amino, para os fins da presente invenção, representa um grupo amino com dois substituintes, idênticos ou diferentes, de alquilo de cadeia linear ou ramificada que compreende 1 a 4 átomos de carbono. Pode-se fazer menção, a título de exemplo e preferencialmente a: N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N-etil-N-metilamino, N-metil-N-n-propilamino, N-isopropil-N-n-propilamino, N,N-diisopropilamino, N-n-butil-N-metilamino, N-terc-butil-N-metilamino, N-metil-N-n-pentilamino e N-n-hexil-N-metilamino.

Cicloalquilo (C₃-C₇), para os fins da presente invenção, representa um composto carbocíclico saturado, monocíclico, com 3 a 7 ou 3 a 6 átomos de carbono no anel. Pode-se fazer menção, a título de exemplo e preferencialmente a: ciclopropilo, ciclo-butilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo e ciclo-heptilo.

As definições de radicais, listadas antes e indicadas na generalidade ou em intervalos preferidos aplicam-se tanto aos produtos finais de fórmulas (I) e (Ia), como aos correspondentes aos materiais iniciais e aos produtos intermédios requeridos para a preparação, em cada caso.

As definições de radicais, indicadas especificamente nas combinações respetivas ou nas combinações preferidas de radicais, são também substituídas, se desejado, no que respeita às combinações particulares indicadas de radicais, por definições de radicais de outras combinações.

A presente invenção também tem por objeto compostos de fórmula (I) em que

R^1 representa fenilo,

em que o fenilo está substituído com 1 a 2 substituintes, em que os substituintes se selecionam, independentemente uns dos outros, no grupo que consiste em halogéneo, hidroxí, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, alquilo (C_1-C_4) e alcoxi (C_1-C_4),

R^2 representa fenilo,

em que o fenilo está substituído com 1 a 2 substituintes, em que os substituintes se selecionam, independentemente uns dos outros, no grupo que consiste em halogéneo, hidroxí, ciano, nitro, trifluorometoxi, trifluorometiltio, alquilo (C_1-C_4) e alcoxi (C_1-C_4), em que

alcoxi (C₁-C₄), por sua vez, pode estar substituído, uma a três vezes, de forma idêntica ou diferente, com radicais selecionados no grupo que consiste em halogéneo, ciano, hidroxí, alcoxi (C₁-C₄), amino, mono-(alquil C₁-C₄)-amino, di-(alquil C₁-C₄)-amino, cicloalquilo (C₃-C₇) e heterociclilo com 4 a 7 elementos no núcleo,

em que os radicais de cicloalquilo e de heterociclilo, mencionados antes, por sua vez, podem estar substituídos, até três vezes, de forma idêntica ou diferente, com halogéneo, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxí, alcoxi (C₁-C₄), trifluorometoxi, oxo, amino, mono-(alquil C₁-C₄)-amino e di-(alquil C₁-C₄)-amino e

R³ representa um radical de heterociclilo ligado por via de azoto,

em que o radical de heterociclilo pode estar substituído com 1 a 3 substituintes, em que os substituintes se selecionam, independentemente uns dos outros, no grupo que consiste em halogéneo, hidroxí, hidroximetilo, formilo, amino, oxo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) e (alcoxi C₁-C₄)-carbonilo,

e os seus sais, os seus solvatos e os solvatos dos seus sais.

A presente invenção também tem por objeto compostos de fórmula (I) em que

R¹ representa fenilo,

em que o fenilo está substituído com 1 a 2 substituintes, em que os substituintes se selecionam, independentemente uns dos outros, no grupo que consiste em halogéneo, ciano, trifluorometilo, metilo e metoxi,

R² representa fenilo,

em que o fenilo está substituído com 1 a 2 substituintes, em que os substituintes se selecionam, independentemente uns dos outros, no grupo que consiste em halogéneo, ciano, trifluorometoxi, metilo e alcoxi (C₁-C₃) e

R³ representa um radical de heterociclilo ligado por via de azoto,

em que o radical de heterociclilo pode estar substituído com 1 a 3 substituintes, em que os substituintes se selecionam, independentemente uns dos outros, no grupo que consiste em halogéneo, hidroxí, amino, oxo, trifluoro-metilo, alquilo (C₁-C₄) e alcoxi (C₁-C₄)

e os seus sais, os seus solvatos e os solvatos dos seus sais.

A presente invenção também tem por objeto compostos de fórmula (I) em que

R¹ representa fenilo,

em que o fenilo está substituído com 1 a 2 substituintes, em que os substituintes se selecionam,

independentemente uns dos outros, no grupo que consiste em halogéneo, ciano e metilo,

R^2 representa fenilo,

em que o fenilo está substituído com 1 a 2 substituintes, em que os substituintes se selecionam, independentemente uns dos outros, no grupo que consiste em halogéneo, ciano, metilo e metoxi e

R^3 representa um radical de heterociclilo ligado por via de azoto,

em que o radical de heterociclilo pode estar substituído com 1 a 2 substituintes do grupo que consiste em hidroxí e oxo

e os seus sais, os seus solvatos e os solvatos dos seus sais.

A presente invenção também tem por objeto compostos de fórmula (I) em que

R^1 representa fenilo,

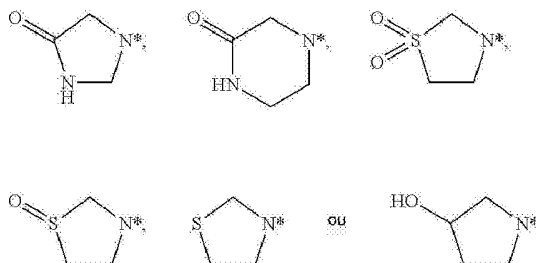
em que o fenilo está substituído com 1 a 2 substituintes, em que os substituintes se selecionam, independentemente uns dos outros, no grupo que consiste em halogéneo e ciano,

R^2 representa fenilo,

em que o fenilo está substituído com 1 a 2 substituintes, em que os substituintes se selecionam,

independentemente uns dos outros, no grupo que consiste em halogéneo e ciano e

R³ representa

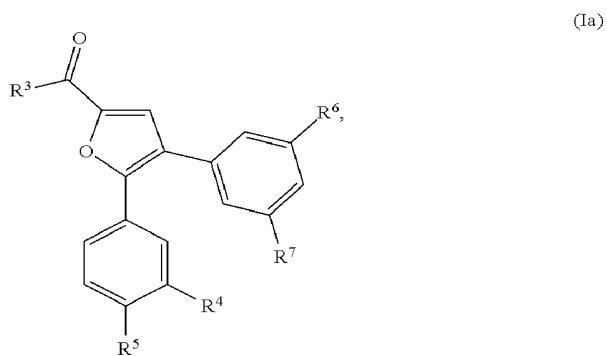


em que

* representa o ponto de ligação ao grupo carbonilo,

e os seus sais, os seus solvatos e os solvatos dos seus sais.

A presente invenção tem por objeto compostos de fórmula



em que

R³ representa um radical de heterociclilo ligado por via de azoto,

em que o radical de heterociclilo pode estar substituído com 1 a 2 substituintes do grupo que consiste em hidroxí e oxo

R⁴ representa halogéneo, ciano ou metilo,

R⁵ representa hidrogénio ou halogéneo,

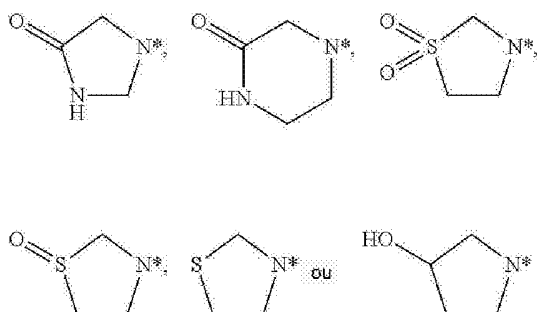
R⁶ representa halogéneo, ciano, metilo ou metoxi e

R⁷ representa hidrogénio ou halogéneo

e os seus sais, os seus solvatos e os solvatos dos seus sais.

A presente invenção também tem por objeto compostos de fórmula (Ia) em que

R³ representa



em que

* representa o ponto de ligação ao grupo carbonilo,

R⁴ representa halogéneo, ciano ou metilo,

R⁵ representa hidrogénio ou halogéneo,

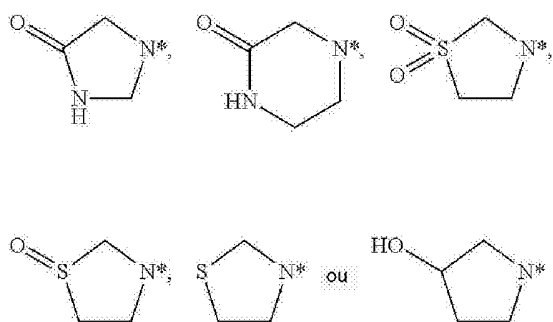
R⁶ representa halogéneo, ciano, metilo ou metoxi e

R⁷ representa hidrogénio ou halogéneo,

e os seus sais, os seus solvatos e os solvatos dos seus sais.

A presente invenção também tem por objeto compostos de fórmula (Ia) em que

R³ representa



em que

* representa o ponto de ligação do grupo carbonilo,

R⁴ representa flúor, cloro, ciano ou metilo,

R⁵ representa hidrogénio ou flúor,

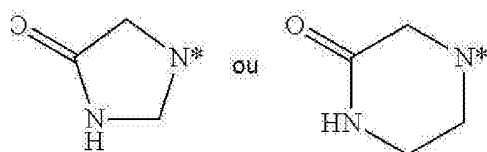
R⁶ representa flúor, cloro, ciano, metilo ou metoxi e

R⁷ representa hidrogénio ou flúor,

e os seus sais, os seus solvatos e os solvatos dos seus sais.

A presente invenção também tem por objeto compostos de fórmula (Ia) em que

R^3 representa



em que

* representa o ponto de ligação ao grupo carbonilo,

R^4 representa cloro ou ciano,

R^5 representa hidrogénio ou flúor,

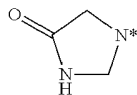
R^6 representa cloro ou ciano e

R^7 representa hidrogénio ou flúor,

e os seus sais, os seus solvatos e os solvatos dos seus sais.

A presente invenção também tem por objeto compostos de fórmula (Ia) em que

R^3 representa



em que

* representa o ponto de ligação ao grupo carbonilo,

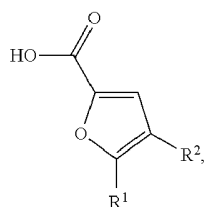
R^4 representa cloro ou ciano,

R^5 representa hidrogénio ou flúor,

R^7 representa hidrogénio ou flúor,

e os seus sais, os seus solvatos e os solvatos dos seus sais.

A presente invenção também tem por objeto um processo para a preparação de compostos de fórmula (I) e (Ia), por meio do qual os compostos de fórmula



(II)

em que

R^1 e R^2 têm os significados dados antes, reagem com compostos de fórmula R^3 , com os significados dados antes ou com um sal de um composto de fórmula R^3 .

A reação geralmente tem lugar em dissolventes inertes, na presença de um agente de desidratação, quando apropriado na presença de uma base, preferencialmente a uma

temperatura no intervalo de -30 °C a 50 °C, à pressão atmosférica.

Exemplos de dissolventes inertes são hidrocarbonetos halogenados, tais como diclorometano ou triclorometano, hidro-carbonetos tais como benzeno ou tolueno, nitrometano, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, dimetilformamida ou acetonitrilo. É também possível utilizar misturas dos dissolventes. Dá-se particular preferência a diclorometano, dimetilformamida, tetra-hidrofurano ou tolueno.

As bases são, por exemplo, carbonatos de metais alcalinos, tais como, por exemplo, carbonato de sódio ou carbonato de potássio ou bicarbonato de sódio ou bicarbonato de potássio ou bases orgânicas tais como trialkilaminas, por exemplo, trietil-amina, N-metil-morfolina, N-metilpiperidina, 4-dimetilamino-piridina ou di-isopropiletilamina.

Exemplos de agentes de desidratação apropriados, neste aspeto, são carbodi-imidas tais como, por exemplo, N,N'-dietil-, N,N'-dipropil-, N,N'-di-isopropil-, N,N'-díciclohexilcarbodi-imida, cloridrato de N-(3-dimetilamino-isopropil)-N'-etilcarbodi-imida (EDC), N-ciclo-hexilcarbodi-imida-N'-propiloximetilpoli-estireno (PS-carbodi-imida) ou compostos de carbonilo tais como carbonildi-imidazol ou compostos de 1,2-oxazólio tais como 3-sulfato de 2-etil-5-fenil-1,2-oxazólio ou perclorato de 2-terc-butil-5-metil-isoxazólio ou compostos de acilamino tais como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-di-hidroquinolina ou anidrido propano-fosfónico ou cloroformiato de isobutilo ou cloreto de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)fosforilo ou hexafluorofosfato de O-(benzo-triazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurónio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(2H)-piridil)-1,1,3,3-

tetrametilurônio (TPTU) ou hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HATU) ou 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) ou hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris-(di-metilamino)fosfônio (BOP) ou hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)-fosfônio (PiBOP) ou N-hidroxisuccinimida ou as suas misturas com bases.

Realiza-se a condensação, preferencialmente com PiBOP, TBTU ou com EDC, na presença de HOBt.

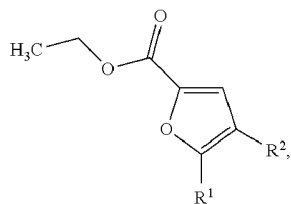
Num processo alternativo, os compostos de fórmula (II) podem reagir inicialmente com cloreto de tionilo e, numa segunda etapa, com compostos de fórmula R^3 ou um sal dos compostos de fórmula R^3 , na presença de uma base, tal como, por exemplo, trietilamina.

Os compostos de fórmulas (I) e (Ia), preparados pelos processo descritos antes comportam, eventualmente, grupos de proteção que podem ser eliminados, em condições conhecidas dos especialistas na matéria, para se obter ainda compostos de fórmulas (I) e (Ia).

Os compostos de fórmula R^3 ou os sais dos compostos de fórmula R^3 são conhecidos ou podem ser preparados por processos conhecidos, a partir dos correspondentes materiais apropriados.

Os compostos de fórmula (II) são conhecidos ou podem ser preparados por hidrólise do éster em compostos de fórmula

(III)



em que

R^1 e R^2 têm os significados dados antes,

o éster é saponificado com uma base.

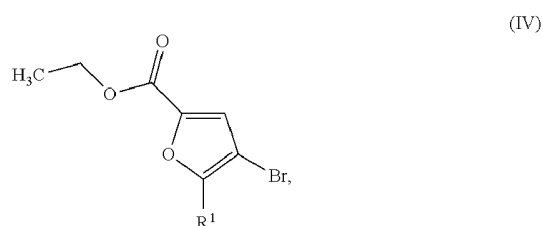
A hidrólise do éster com uma base geralmente tem lugar num dissolvente inerte, preferencialmente num intervalo de temperatura entre a temperatura ambiente até à temperatura de refluxo do dissolvente, à pressão atmosférica.

Exemplos de bases são hidróxidos de metais alcalinos, tais como, hidróxido de sódio, hidróxido de lítio ou hidróxido de potássio ou carbonatos de metais alcalinos tais como carbonato de cézio, carbonato de sódio ou carbonato de potássio; dá-se preferência a hidróxido de lítio, hidróxido de potássio ou hidróxido de sódio.

Exemplos de dissolventes inertes são hidrocarbonetos halogenados tais como cloreto de metileno, triclorometano, tetracloroeto de carbono, tricloroetano, tetracloroetano, 1,2-di-cloroetano ou tricloroetileno, éteres tais como éter de dietilo, éter de metilo e terc-butilo, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, tetra-hidrofurano, éter glicólico de dimetilo ou éter dimetílico de dietileno-glicol, álcoois tais como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol ou terc-butanol, hidro-carbonetos tais como benzeno, xileno, tolueno, hexano, ciclo-hexano ou frações de óleos inorgânicos ou outros dissolventes tais como

dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetil-sulfóxido, acetonitrilo ou piridina ou água ou misturas de dissolventes. Os dissolventes preferidos são 1,4-dioxano, tetra-hidrofurano e/ou metanol. Dá-se preferência a hidróxido de lítio em misturas de tetra-hidrofurano- ou 1,4-dioxano-água ou hidróxido de potássio em metanol.

Os compostos de fórmula (III) são conhecidos ou podem ser preparados por reação dos compostos de fórmula



em que

R^1 tem o significado dado antes,

em condições de acoplamento de Suzuki, com compostos de fórmula



em que

R^2 tem o significado dado antes e

Q representa $-\text{B}(\text{OH})_2$, um éster de ácido borónico, preferencialmente um éster pinacólico de ácido borónico ou $-\text{BF}_3^-\text{K}^+$.

Os acoplamentos de Suzuki geralmente têm lugar em dissolventes inertes, na presença de um catalisador, quando

apropriado, na presença de um reagente adicional, preferencialmente num intervalo de temperatura desde a temperatura ambiente até 130 °C, à pressão atmosférica.

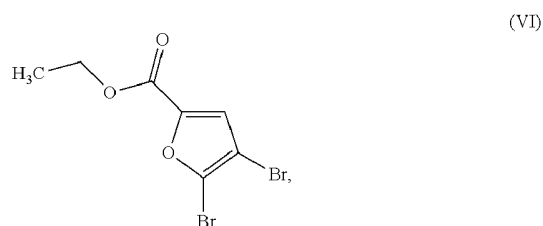
Os catalisadores são, por exemplo, catalisadores de paládio habitualmente utilizados para as condições da reação de Suzuki; dá-se preferência a catalisadores, tais como, por exemplo, diclorobis(trifenilfosfino)paládio, tetraquistrifenilfosfino-paládio (0), acetato de paládio (II), acetato de paládio (II)/ triscicli-hexilfosfina ou cloreto de bis-(difenilfosfano-ferrocenil)paládio (II) ou acetato de paládio (II) com um ligando tal como diciclohexil[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano.

Exemplos de reagentes adicionais são acetato de potássio, carbonato de cézio, carbonato de potássio ou carbonato de sódio, terc-butóxido de potássio, fluoreto de cézio ou fosfato de potássio; dá-se preferência a reagentes adicionais tais como, por exemplo, acetato de potássio e/ou uma solução aquosa de carbonato de sódio.

Exemplos de dissolventes inertes são éteres tais como dioxano, tetra-hidrofurano ou 1,2-dimetoxietano, hidrocarbonetos tais como benzeno, xileno ou tolueno ou carboxamidas tais como dimetilformamida ou dimetilacetamida, sulfóxidos de alquilo tais como dimetilsulfóxido ou N-metilpirrolidona ou misturas dos dissolventes com álcoois tais como metanol ou etanol e/ou água; dá-se preferência a 1,2-dimetoxietano.

Os compostos de fórmula (V) são conhecidos ou podem ser sintetizados por processos conhecidos, a partir dos materiais iniciais correspondentes.

Os compostos de fórmula (IV) são conhecidos ou podem ser preparados por reação dos compostos de fórmula



nas condições de acoplamento de Suzuki descritas antes, com compostos de fórmula



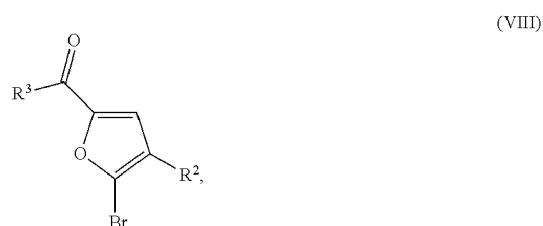
em que

R^1 tem o significado dado antes e

Q representa $-B(OH)_2$, um éster de ácido borónico, preferencialmente um éster pinacólico de ácido borónico ou $-BF_3^-K^+$.

Os compostos de fórmula (VII) são conhecidos ou podem ser sintetizados por processos conhecidos, a partir dos materiais iniciais correspondentes.

A presente invenção também tem por objeto um processo para a preparação de compostos de fórmula (I) e (Ia), por meio do qual os compostos de fórmula



em que

R^2 e R^3 têm os significados especificados antes

reagem, nas condições de acoplamento de Suzuki descritas antes, com compostos de fórmula

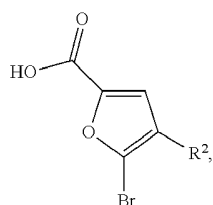


em que

R^1 tem o significado dado antes e

Q representa $-B(OH)_2$, um éster de ácido borónico, preferencialmente um éster pinacólico de ácido borónico ou $-BF_3^-K^+$.

Os compostos de fórmula (VIII) são conhecidos ou podem ser preparados por reação dos compostos de fórmula



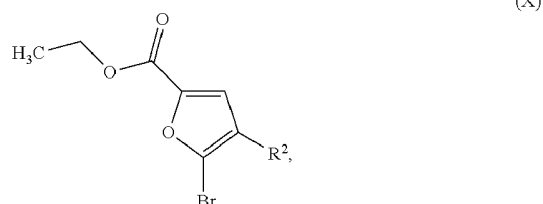
(IX)

em que

R^2 tem o significado dado antes,

com compostos de fórmula R^3 , com o significado dado antes ou com um sal de um composto de fórmula R^3 , em analogia com a conversão descrita antes de (II) em (I) ou em (Ia).

Os compostos de fórmula (IX) são conhecidos ou podem ser preparados por hidrólise do éster em compostos de fórmula

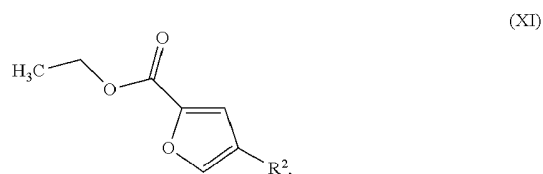


em que

R^2 tem o significado dado antes,

e o éster é saponificado utilizando uma base, tal como descrito antes, para a conversão de (III) em (II).

Os compostos de fórmula (X) são conhecidos ou podem ser preparados por reação dos compostos de fórmula



em que

R^2 tem o significado dado antes.

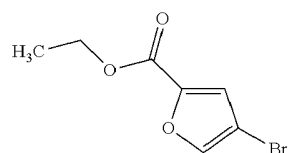
Exemplos de dissolventes inertes para a bromação são hidro-carbonetos halogenados tais como diclorometano, triclorometano, tetracloreto de carbono, tricloroetano, tetracloroetano, 1,2-dicloroetano ou tricloroetileno, éteres tais como éter de dietilo, dioxano, tetra-hidro-furano, éter dimetílico de glicol ou éter dimetílico de di-

etileno-glicol, hidrocarbonetos tais como hexano ou ciclohexano, ácidos orgânicos carboxílicos, tais como ácido acético ou outros dissolventes tais como acetato de etilo, dimetilformamida ou dimetil-sulfóxido. É também possível utilizar misturas dos dissolventes mencionados. Dá-se preferência a ácido acético, éter dietílico, tetra-hidrofurano, acetato de etilo, triclorometano e/ou tetracloreto de carbono.

Os agentes apropriados para a bromação são os reagentes inorgânicos e orgânicos habituais. Incluem, preferencialmente, bromo, N-bromossuccinimida, dibrometo de cobre, hidrotribrometo de piridina, tribrometo de dimetilbenzilamônio ou tribrometo de feniltrimetilamônio. Dá-se particular preferência a bromo e a dibrometo de cobre.

A bromação realiza-se, de uma forma geral, num intervalo de temperatura entre 20 °C e 150 °C., preferencialmente de 0 °C a 80 °C. a reação pode realizar-se a uma pressão atmosférica elevada ou reduzida (por exemplo, de 0,5 a 5 bar). Em geral, a bromação realiza-se à pressão atmosférica.

Os compostos de fórmula (XI) são conhecidos ou podem ser preparados por reação dos compostos de fórmula



nas condições de acoplamento de Suzuki descritas antes, com compostos de fórmula



em que

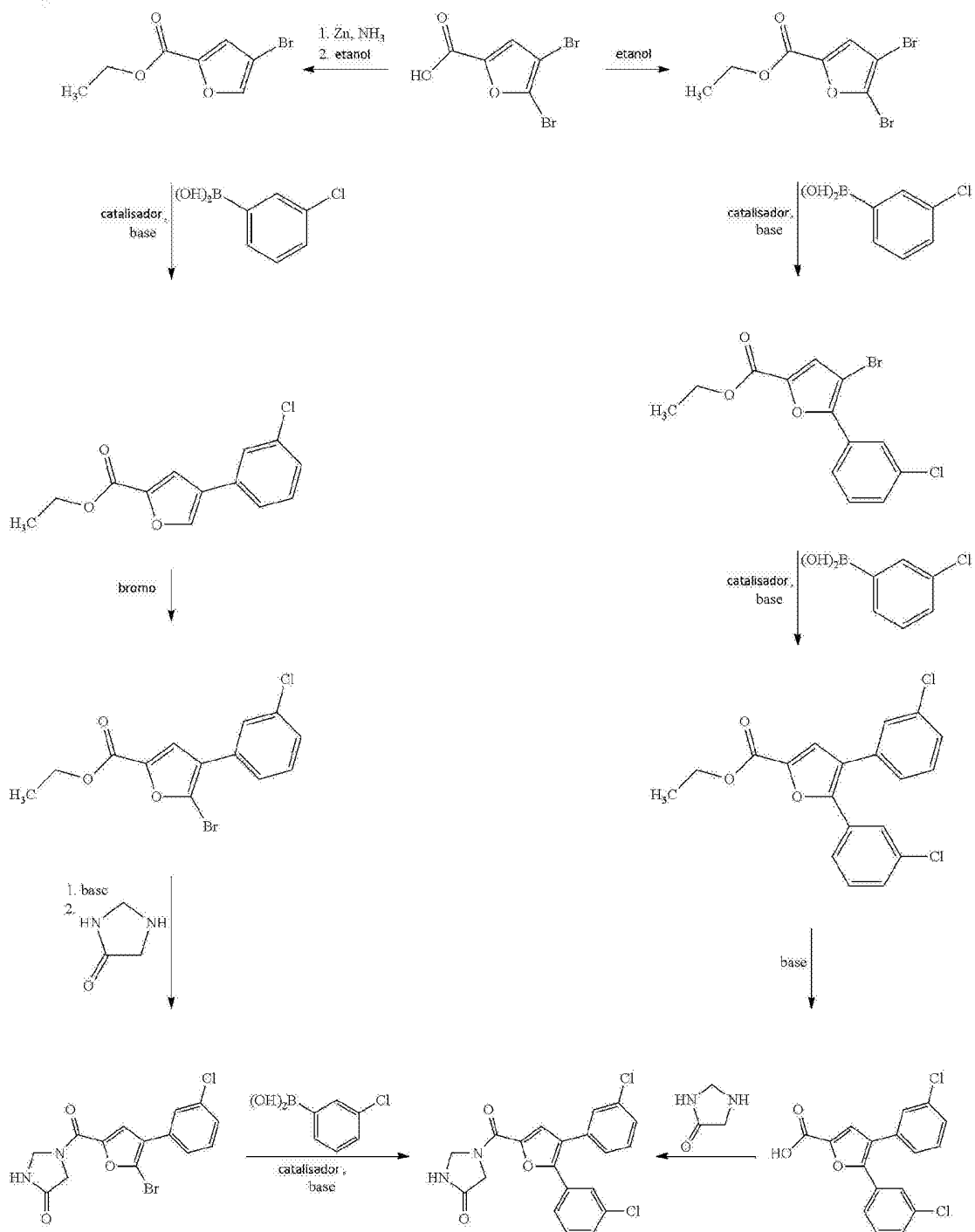
R^2 tem o significado dado antes e

Q representa $-B(OH)_2$, um éster de ácido borónico, preferencialmente um éster pinacólico de ácido borónico ou $-BF_3^-K^+$.

O composto de fórmula (XII) é conhecido ou pode ser sintetizado por processos conhecidos, a partir do composto de fórmula (VI).

A preparação dos compostos da presente invenção pode ser ilustrada pelo esquema de síntese que se segue.

Esquema da síntese:



Os compostos da presente invenção exibem uma gama valiosa de efeitos farmacológicos que não podiam ter sido previstos.

Por isso são apropriados para serem utilizados como medicamentos para o tratamento e/ou a profilaxia de doenças em seres humanos e em animais.

Os compostos da presente invenção distinguem-se, em particular, por uma gama vantajosa de efeitos antirretrovirais.

A presente invenção também tem ainda por objeto a utilização dos compostos da presente invenção para o tratamento e/ou a profilaxia de doenças causadas por retrovírus, especialmente vírus de IH.

A presente invenção também tem ainda por objeto a utilização dos compostos da presente invenção para o tratamento e/ou a profilaxia de doenças, especialmente das doenças mencionadas antes.

A presente invenção também tem ainda por objeto a utilização dos compostos da presente invenção para o fabrico de um medicamento para o tratamento e/ou a profilaxia de doenças, especialmente das doenças mencionadas antes.

A presente invenção também tem ainda por objeto um processo para o tratamento e/ou a profilaxia de doenças, especialmente das doenças mencionadas antes, utilizando uma quantidade eficaz, sob o ponto de vista terapêutico, dos compostos da presente invenção.

Exemplos de áreas de indicação na medicina humana que podem ser mencionadas são:

1.) O tratamento e a profilaxia de infecções humanas retrovirais

2.) O tratamento e a profilaxia de infecções e doenças (SIDA) causadas pelo VIH-1 (vírus da imunodeficiência humana; inicialmente designado por HTLV III/LAV) e VIH-2 e os estádios que lhes estão associados, tais como CRS (complexo relacionado com a SIDA) e SLA (síndrome de linfadenopatia), assim como a imunodeficiência e a encefalopatia causadas por este vírus.

3.) O tratamento de infecções por VIH causadas por vírus de HI mono-, poli- ou multiresistentes.

A expressão "vírus de IH resistentes" significa, por exemplo, vírus com resistências a inibidores de TI nucleosídicos (ITRN), inibidores de TI não nucleosídicos (ITINN) ou inibidores de protease (IP) ou vírus com resistências a outros princípios de ação, por exemplo, T20 (inibidores de fusão).

4.) O tratamento e a profilaxia de estados que comportam SIDA.

5.) O tratamento e a profilaxia de uma infecção por HTLV-I ou HTLV-II.

Exemplos de áreas de indicação na medicina veterinária que podem ser mencionadas são:

Infeções com

a) vírus visna-maedi (em ovelhas e cabras)

- b) vírus da pneumonia progressiva (em ovelhas e cabras)

- c) vírus da encefalite da artrite caprina (em ovelhas e cabras)

- d) vírus zwoegerziekte (em ovelhas)

- e) vírus da anemia infecciosa (em cavalos)

- f) infecções causadas por vírus da leucemia de felinos

- g) infecções causadas por vírus da imunodeficiência de felinos (VIF)

- h) infecções causadas por vírus da imunodeficiência de símios (VIS)

Dá-se preferência às áreas de indicações em medicina humana dos itens 2, 3 e 4, que se detalham a seguir.

As substâncias são particularmente apropriadas para o controlo de vírus de IH que exibem resistências a inibidores conhecidos de transcriptase inversa não nucleosídicos, tais como, por exemplo, efavirenz ou nevirapina.

A presente invenção também tem por objeto medicamentos que compreendem pelo menos um composto da presente invenção e pelo menos um ou mais outros princípios ativos, em particular para o tratamento e/ou profilaxia das doenças mencionadas antes.

Os compostos da presente invenção, especialmente nos itens 2, 3 e 4 detalhados antes, também podem ser

utilizados, com vantagem, como componentes de uma terapêutica de combinação com um ou mais de outros compostos que são ativos nestas áreas de aplicação. Estes compostos podem ser utilizados, por exemplo, em combinação com doses eficazes de substâncias que têm atividade antiviral, com base nos princípios de ação detalhados a seguir:

inibidores de protease de VIH; exemplos que podem ser mencionados são: saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfi-navir, amprenavir, lopinavir, atazanavir, fosamprenavir, tipranavir, darunavir;

inibidores de transcriptase inversa de VIH nucleosídicos, nucleotídicos e não nucleosídicos; exemplos que podem ser mencionados são: zidovudina, lamivudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina, abacavir, tenofovir, adefovir, entricitabina, amdoxovir, apricitabina, racivir, nevirapina, delavirdina, efavirenz, etravirina, rilpivirina, UK-453,061;

inibidores de integrase de VIH, cujos exemplos, que podem ser mencionados são: raltegravir, elvitegravir;

inibidores de fusão de VIH; um exemplo que pode ser mencionado: enfuvirtide;

inibidores da interação de CXCR4/CCR5/gp120; exemplos que podem ser mencionados são: maraviroc, vicriviroc, INCB009471, AMD-070;

inibidores da maturação de poliproteína; um exemplo que pode ser mencionado é: bevirimat.

Pretende-se que esta seleção sirva para ilustrar as combinações possíveis mas não se restrinja aos exemplos detalhados aqui. Em princípio, cada combinação dos compostos da presente invenção com substâncias que têm atividade antiviral, deve ser considerada como estando dentro do âmbito da presente invenção.

Os compostos da presente invenção podem atuar sistematicamente e/ou localmente. Com esta finalidade, podem ser administrados de uma forma apropriada, tal como, por exemplo, oralmente, parentericamente, pulmonarmente, nasalmente, sub-lingualmente, lingualmente, bucalmente, retalmente, dermicamente, transdermicamente, conjuntivamente, oticamente ou como um implante ou uma espira (*stent*).

Para estas vias de administração, os compostos da presente invenção podem ser administrados em formas de administração apropriadas.

Apropriadas para administração oral, as formas de administração que funcionam de acordo com a técnica anterior e libertam os compostos da presente invenção rapidamente e/ou de uma forma modificada e que contêm os compostos da presente invenção numa forma cristalina e/ou amorfa e/ou dissolvida, tal como, por exemplo, comprimidos (comprimidos revestidos ou não revestidos, por exemplo com revestimentos que são resistentes a suco gástrico ou que se dissolvem com um certo atraso ou são insolúveis e que controlam a libertação do composto da presente invenção), comprimidos ou películas/pastilhas que se desintegram rapidamente na cavidade oral, películas/liofilizados, cápsulas (por exemplo cápsulas de gelatina dura ou mole),

comprimidos revestidos com açúcar, grânulos, peletes, pós, emulsões, suspensões, aerossóis ou soluções.

A administração parentérica pode ter lugar evitando uma etapa de absorção (por exemplo, intravenosa, intra-arterial, intra-cardíaca, intra-espinal ou intralumbar) ou com inclusão de uma absorção (por exemplo, intramuscular, subcutânea, intracutânea, percutânea ou intraperitoneal). As formas de administração apropriadas para administração parentérica são, *inter alia*, preparações para injeção e infusão, sob a forma de soluções, suspensões, emulsões, liofilizados ou pós esterilizados.

São apropriadas para outras vias de administração, por exemplo, formas farmacêuticas para inalação (*inter alia*, inaladores de pó, nebulizadores), gotas nasais, soluções, aerossóis; comprimidos, películas/pastilhas ou cápsulas, para administração lingual, sublingual ou bucal, supositórios, preparações para os ouvidos ou para os olhos, cápsulas vaginais, suspensões aquosas (loções, misturas para agitar), suspensões lipofílicas, pomadas, cremes, sistemas terapêuticos trans-dérmicos (tais como, por exemplo, adesivos), leite, pastas, espumas, pós, implantes ou espiras (*stents*).

Os compostos da presente invenção podem ser convertidos nas formas de administração referidas. Isto pode ter lugar de uma maneira conhecida *per se*, misturando com excipientes inertes, não tóxicos, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. Estes excipientes compreendem, *inter alia*, veículos (por exemplo celulose microcristalina, lactose, manitol), dissolventes (por exemplo, polietileno-glicóis líquidos), emulsionantes e dispersantes ou agentes de molhagem (por exemplo, sulfato de dodecilo e sódio, oleato

de polioxisorbato), ligantes (por exemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos e naturais (por exemplo, albumina), estabilizantes (por exemplo, anti-oxidantes tal como, por exemplo, ácido ascórbico), corantes (por exemplo, pigmentos inorgânicos, tal como, por exemplo, óxidos de ferro) e corretores de sabor e/ou de odor.

A presente invenção também tem por objeto medicamentos que contêm pelo menos um composto da presente invenção, normalmente em conjunto com um ou mais excipientes inertes, não tóxicos, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, assim como a sua utilização para as finalidades mencionadas antes.

Está provado que, geralmente, é vantajoso, tanto na medicina humana como na medicina veterinária, administrar os princípios ativos da presente invenção, numa quantidade total entre 0,1 a 200 mg/kg, preferencialmente 1 a 100 mg/kg de peso corporal, de 24 em 24 horas, quando apropriado, sob a forma de uma multiplicidade de doses únicas, para conseguir o resultado desejado. Uma dose única contém, preferencialmente, os princípios ativos, em quantidade entre 1 e 80 mg/kg, em particular 1 a 30 mg/kg de peso corporal.

Contudo, pode ser necessário, quando apropriado, desviar das quantidades estabelecidas, em particular em função do peso corporal, da via de administração, das respostas individuais ao princípio ativo, do tipo de preparação e do tempo ou do intervalo ao longo do qual a administração tem lugar. Assim, nalguns casos, pode ser suficiente fazer mais com menos do que a quantidade mínima mencionada antes, enquanto noutros casos, o limite superior mencionado pode ser excedido. No caso de administração de

quantidades maiores, pode ser aconselhável distribuí-la em várias doses únicas, ao longo do dia.

Os dados percentuais, nos ensaios que se seguem, são, salvo indicação em contrário, percentagens em peso; as partes são partes em peso. As proporções dos solventes, as taxas de diluição e os dados da concentração das soluções de líquido/líquido baseiam-se, em cada caso, no volume. As indicações "p/v" significa "peso/volume". Assim, por exemplo, "10 % p/v" significa: 100 ml de solução ou de suspensão contém 10 g de substância.

A) Exemplos

Abreviaturas:

- o aq. aquoso, solução aquosa
- o
- o conc. Concentrado
- o
- o IQD ionização química direta (em EM)
- o
- o DMA N,N-dimetilacetamida
- o
- o DMF N,N-dimetilformamida
- o
- o DMSO dimetil-sulfóxido
- o
- o EDC N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida×HCl
- o
- o eq. equivalente (s)
- o
- o IEP ionização por eletropulverização (em EM)

- o h hora
- o
- o HATU hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio
- o
- o CLAR cromatografia líquida de alta resolução, alta pressão
- o
- o CL-EM cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa
- o
- o min minuto
- o
- o EM espectrometria de massa
- o
- o RMN ressonância magnética nuclear
- o
- o PiBOP hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloitris-(pirrolidino)fosfônio
- o
- o R_t tempo de retenção (em CLAR)
- o
- o TA temperatura ambiente
- o
- o TBTU tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio
- o
- o TFA ácido trifluoroacético
- o
- o THF tetra-hidrofurano
- o
- o TMOF ortoformiato de trimetilo

Processos de CL-EM/CG-EM

Processo 1:

Tipo de instrumento de EM: Micromasas ZQ; tipo de instrumento de CLAR: Série HP 1100; UV DAD; coluna: Phenomenex Gemini 3 μ 30 mm \times 3,00 mm; eluente A: 1 l de água + 0,5 ml de ácido fórmico a 50 %, eluente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico a 50 %, gradiente: 0,0 min 90 % de A \rightarrow 2,5 min 30 % de A \rightarrow 3,0 min 5 % de A \rightarrow 4,5 min 5 % de A; velocidade de fluxo: 0,0 min 1 ml/min, 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; forno: 50 °C.; detecção por UV: 210 nm,

Processo 2:

Instrumento: Série 1100 de Micromass Quattro LCZ com CLAR Agilent™; coluna: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm \times 4 mm; eluente A: 1 l de água + 0,5 ml de ácido fórmico a 50 %, eluente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico a 50 %, gradiente: 0,0 min 90 % de A \rightarrow 2,5 min 30 % de A \rightarrow 3,0 min 5 % de A \rightarrow 4,5 min 5 % de A; velocidade de fluxo: 0,0 min 1 ml/min \rightarrow 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; forno: 50 °C.; detecção por UV: 280 -400 nm

Processo 3:

Tipo de instrumento de EM: Micromasas ZQ; tipo de instrumento de CLAR: Waters Alliance 2795; coluna: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm \times 4 mm; eluente A: 1 l de água + 0,5 ml de ácido fórmico a 50 %, eluente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico a 50 %, gradiente: 0,0 min 90 % de A \rightarrow 2,5 min 30 % de A \rightarrow 3,0 min 5 % de A \rightarrow 4,5 min 5 % de A; velocidade de fluxo: 0,0 min 1

ml/min→2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; forno: 50 °C.;
deteção por UV: 210 nm.

Processo 4:

Instrumento: Série 1100 de Micromass Quattro LCZ com CLAR Agilent™; coluna: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm×3 mm; eluente A: 1 l de água + 0,5 ml de ácido fórmico a 50 %, eluente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico a 50 %, gradiente: 0,0 min 90 % de A → 2 min 65 % de A → 4,5 min 5 % de A → 6 min 5 % de A; velocidade de fluxo: 2 ml/min; forno: 40 °C.; deteção por UV: 280 -400 nm.

Processo 5:

Instrumento: Micromass QuattroPremier com CLAR Acquity da Waters; coluna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 µ 50 mm×1 mm; eluente A: 1 l de água + 0,5 ml de ácido fórmico a 50 %, eluente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico a 50 %, gradiente: 0,0 min 90 % de A → 0,1 min 90 % de A → 1,5 min 10 % de A → 2,2 min 10 % de A; forno: 50 °C.; velocidade de fluxo: 0,33 ml/min; deteção por UV: 210 nm.

Processo 6:

Tipo de instrumento de EM: Waters ZQ; tipo de instrumento de CLAR: Waters Alliance 2795; coluna: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm×3 mm; eluente A: 1 l de água + 0,5 ml de ácido fórmico a 50 %, eluente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico a 50 %, gradiente: 0,0 min 90 % de A → 2 min 65 % de A → 4,5 min 5 % de A → 6 min 5 % de A; velocidade de fluxo: 2 ml/min; forno: 40 °C.; deteção por UV: 210 nm.

Processo 7:

Tipo de instrumento de EM: Micromasas ZQ; tipo de instrumento de CLAR: Waters Alliance 2795; coluna: Phenomenex Synergi 2,5 μ MAX-RP Mercury 20 mm \times 4 mm; eluente A: 1 l de água + 0,5 ml de ácido fórmico a 50 %, eluente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico a 50 %, gradiente: 0,0 min 90 % de A \rightarrow 0,1 min 90 % de A \rightarrow 3,0 min 5 % de A \rightarrow 4,0 min 5 % de A \rightarrow 4,01 min 90 % de A; velocidade de fluxo: 2 ml/min; forno: 50 °C; detecção por UV: 210 nm.

Processo 8:

Instrumento: Série 1100 de Micromass Quattro LCZ com CLAR Agilent™; coluna: Phenomenex Gemini 3 μ 30 mm \times 3,00 mm; eluente A: 1 l de água + 0,5 ml de ácido fórmico a 50 %, eluente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico a 50 %, gradiente: 0,0 min 90 % de A \rightarrow 2,5 min 30 % de A \rightarrow 3,0 min 5 % de A \rightarrow 4,5 min 5 % de A; velocidade de fluxo: 0,0 min 1 ml/min, 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; forno: 50 °C; detecção por UV: 280 -400 nm.

Processo 9:

Instrumento: Série 1100 de Micromass Quattro LCZ com CLAR Agilent™; coluna: Phenomenex Synergi 2,5 μ MAX-RP Mercury 20 mm \times 4 mm; eluente A: 1 l de água + 0,5 ml de ácido fórmico a 50 %, eluente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico a 50 %, gradiente: 0,0 min 90 % de A \rightarrow 0,1 min 90 % de A \rightarrow 3,0 min 5 % de A \rightarrow 4,0 min 5 % de A \rightarrow 4,1 min 90 % de A; velocidade de fluxo: 2 ml/min; forno: 50 °C.; detecção por UV: 280 - 400 nm.

Processo 10:

Instrumento de EM do tipo: Waters (Micromass) Quattro Micro; tipo de instrumento de CLAR: Agilent™ 1100 Series; coluna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 μ 20 mm \times 4 mm; eluente A: 1 l de água + 0,5 ml de ácido fórmico a 50 %, eluente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico a 50 %, gradiente: 0,0 min 100 % de A \rightarrow 3,0 min 10 % de A \rightarrow 4,0 min 10 % de A \rightarrow 4,01 min 100 % de A (velocidade de fluxo 2,5 ml/min) \rightarrow 5,0 min 100 % de A; forno: 50 °C.; velocidade de fluxo: 2 ml/min; detecção por UV: 210 nm.

Processo 11:

Instrumento: Micromass GCT, GC6890; coluna: Restek RTX-35, 15 m \times 200 μ m \times 0,33 μ m; velocidade de fluxo constante de hélio: 0,88 ml/min; forno: 70 °C.; entrada: 250 °C.; gradiente: 70 °C., 30 °C./min \rightarrow 310 °C (sustentado durante 3 min).

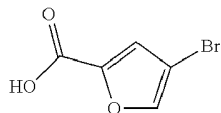
Processo 12:

Instrumento: Micromass GCT, GC6890; coluna: Restek RTX-35, 15 m \times 200 μ m \times 0,33 μ m; fluxo constante de hélio: 0,88 ml/min; forno: 70 °C.; entrada: 250 °C.; gradiente: 70 °C., 30 °C./min \rightarrow 310 °C (sustentado durante 12 min).

Materiais iniciais e produtos intermédios

Exemplo 1A

Ácido 4-bromofuran-2-carboxílico



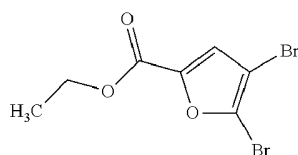
Providencia-se 10,0 g (37,1 mmole) de ácido 4,5-dibromo-furan-2-carboxílico numa solução aquosa de amónio (7,3 %) e arrefece-se para 0 °C. Com agitação vigorosa, adiciona-se, em porções, 2,54 g (38,9 mmole) de pó de zinco, de tal maneira que a temperatura não exceda 7 °C. Agita-se a mistura, a 0 °C, durante 10 minutos e estabelece-se então um pH ácido por adição de uma solução aquosa de HCl. Extrai-se a solução com acetato de etilo e seca-se a fase orgânica com sulfato de sódio, filtra-se e concentra-se. Obtém-se 7,27 g (99 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta=13,5$ (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,40 (s, 1H).

CL-EM (Processo 1): $R_t=1,52$ min; EM (pos para IEP): $m/z=191$ $[\text{M}+\text{H}]^+$,

Exemplo 2A

4,5-Dibromofuran-2-carboxilato de etilo



Providencia-se 25,0 g (92,6 mmole) de ácido 4,5-dibromo-furan-2-carboxílico em 250 ml de etanol, adiciona-se 4,9 ml (92,6 mmole) de ácido sulfúrico (98 %) e aquece-se a mistura, sob refluxo, durante a noite. Concentra-se a mistura reacional e adiciona-se ao resíduo uma solução

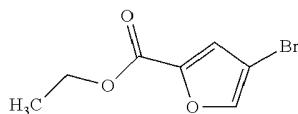
aquosa saturada de bi-carbonato de sódio, até se estabelecer um pH básico. Recolhe-se o precipitado por filtração por sucção, lava-se com água e seca-se em vácuo forte. Obtém-se 26,9 g (97 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,62 (s, 1H), 4,30 (q, 2H), 1,29 (t, 3H).

CL-EM (Processo 1): R_t =2,43 min; EM (pos para IEP): m/z =297 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 3A

4-Bromofuran-2-carboxilato de etilo



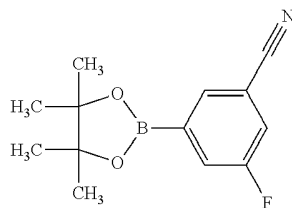
A preparação do composto do título faz-se em analogia com a síntese do composto do exemplo 2A, a partir do composto do exemplo 1A. Obteve-se 19,1 g (89 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,22 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,29 (q, 2H), 1,29 (t, 3H).

CG-EM (Processo 11): R_t =3,89 min; EM (pos para IE): m/z =218 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 4A

3-Fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzeno-carbonitrilo



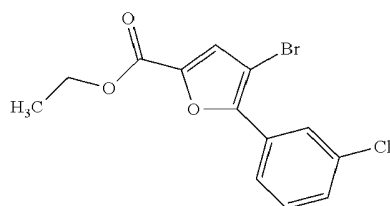
Em atmosfera de árgon, providencia-se 3,60 g (18,0 mmole) de 3-bromo-5-fluorobenzenocarbonitrilo, 5,03 g (19,8 mmole) de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano e 5,30 g (54,0 mmole) de acetato de potássio em 72 ml de 1,4-dioxano/DMSO (10/1) desgaseificado e adiciona-se um complexo de 441 mg (0,54 mmole) de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodi-cloropaládio (II)/diclorometano. Agita-se a mistura, durante a noite, a 90 °C. Em seguida adiciona-se água, separam-se as fases, extrai-se a fase aquosa com acetato de etilo e concentram-se as fases orgânicas combinadas. Purifica-se o produto impuro por cromatografia rápida (fase móvel: ciclo-hexano/acetato de etilo a 10:1). Obtém-se 4,48 g (92 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,01 (ddd, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,70 (ddd, 1H), 1,32 (s, 12H).

CG-EM (Processo 11): R_t =4,94 min; EM (pos para IE): m/z =247 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 5A

4-Bromo-5-(3-clorofenil)furan-2-carboxilato de etilo



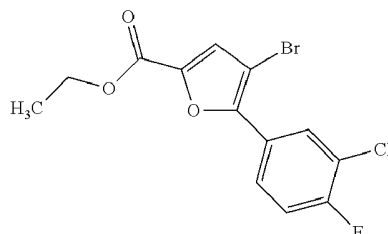
Em atmosfera de árgon, providencia-se 500 mg (1,68 mmole) do composto do exemplo 2A e 276 mg (1,76 mmole) de ácido 3-clorofenilborónico em 17 ml de tolueno/água (12:5) desgaseificado e adiciona-se 960 mg (9,06 mmole) de carbonato de sódio e 58,0 mg (0,05 mmole) de tetraquis-(trifenilfosfino)-paládio (0). Agita-se a mistura, a 100 °C, durante a noite. Separam-se as fases e extrai-se a fase aquosa, uma vez, com acetato de etilo. Combinam-se as fases orgânicas, secam-se com sulfato de sódio, filtram-se e concentram-se. Purifica-se o produto impuro por CLAR preparativa (coluna RP18; eluente: gradiente de acetonitrilo/água). Obtém-se 190 mg (33 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7,96-7,90$ (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,62-7,59 (m, 2H), 4,34 (q, 2H), 1,32 (t, 3H).

CL-EM (Processo 10): $R_t = 2,84$ min; EM (pos para IEP): $m/z = 331$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 6A

4-Bromo-5-(3-cloro-4-fluorofenil)furan-2-carboxilato de etilo



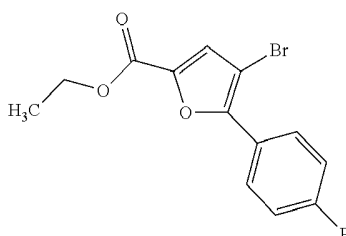
A preparação do composto do título faz-se em analogia com a síntese do composto do exemplo 5A, a partir do composto do exemplo 2A. Obtém-se 0,84 g (72 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,08 (dd, 1H), 7,95 (ddd, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,64 (t, 1H), 4,34 (q, 2H), 1,31 (t, 3H).

CL-EM (Processo 1): R_t =3,08 min; EM (pos para IEP): m/z =349 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 7A

4-Bromo-5-(4-fluorofenil)furan-2-carboxilato de etilo



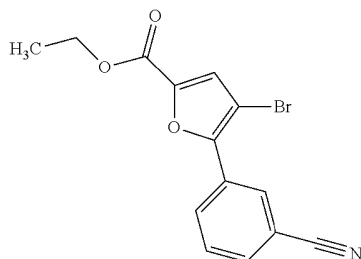
A preparação do composto do título faz-se em analogia com a síntese do composto do exemplo 5A, a partir do composto do exemplo 2A. Faz-se a extração com diclorometano. Purifica-se o produto impuro por cromatografia rápida (fase móvel: ciclo-hexano/acetato de etilo a 20:1). Obtém-se 13,8 g (76 % do valor teórico) do composto do título, com uma pureza de 79 %.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,03-7,96 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 4,33 (q, 2H), 1,31 (t, 3H).

CL-EM (Processo 1): R_t = 2,99 min; EM (pos para IEP): m/z =313 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 8A

4-Bromo-5-(3-cianofenil)furan-2-carboxilato de etilo



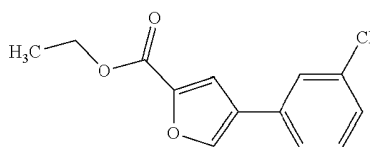
Em atmosfera de árgon, providencia-se 3,00 g (10,1 mmole) do composto do exemplo 2A em 96 ml de 1,2-dimetoxietano e 1,63 g (11,1 mmole) de ácido 3-cianofenilborónico, 9,84 g (30,2 mmole) de carbonato de céσιο, 0,14 g (0,30 mmole) de diciclo-hexil-[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano e adiciona-se 0,16 g (0,71 mmole) de acetato de paládio (II). Agita-se a mistura, à TA, durante a noite. Em seguida, adiciona-se 0,44 g (3,02 mmole) de ácido 3-cianofenilborónicoacid e agita-se a mistura, à TA, durante mais 24 h. Concentra-se a mistura e purifica-se o produto impuro por cromatografia rápida (fase móvel: ciclohexano/acetato de etilo a 20:1). Obtém-se 1,15 g (36 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,31 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,69 (s, 1H), 4,35 (q, 2H), 1,31 (t, 3H).

CL-EM (Processo 5): $R_t=1,34$ min; EM (pos para IEP): $m/z=320$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 9A

4-(3-clorofenil)furan-2-carboxilato de etilo



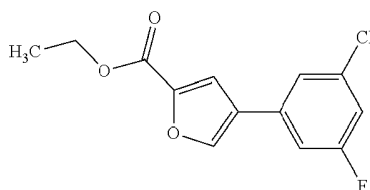
Em atmosfera de árgon, providencia-se 100 mg (0,46 mmole) do composto do exemplo 3A em 3 ml de 1,2-dimetoxietano e adiciona-se 107 mg (0,69 mmole) de ácido 3-clorofenilborónico, 2,4 ml (2,28 mmole) de uma solução aquosa de carbonato de sódio (10 %) e 32 mg (0,03 mmole) de tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0). Sob radiação de micro-ondas, aquece-se a mistura num recipiente fechado, a 80 °C, durante 15 min. Purifica-se o produto impuro por CLAR preparativa (coluna RP18; eluente: gradiente de acetonitrilo/água). Obtém-se 81,0 mg (71 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,58 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,86 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,37 (d, 1H), 4,31 (q, 2H), 1,31 (t, 3H).

CL-EM (Processo 1): R_t =2,85 min; EM (pos para IEP): m/z =251 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 10A

4-(3-Cloro-5-fluorofenil)furan-2-carboxilato de etilo



Em atmosfera de árgon, providencia-se 700 mg (3,20 mmole) do composto do exemplo 3A e 613 mg (3,52 mmole) de ácido 5-fluoro-3-clorofenilborónico em 20 ml de 1,2-dimetoxietano e adiciona-se 16,9 ml (15,98 mmole) de uma solução aquosa de carbonato de sódio (10 %) e 37 mg (0,03 mmole) de tetraquis-(trifenilfosfina)paládio (0). Agita-se

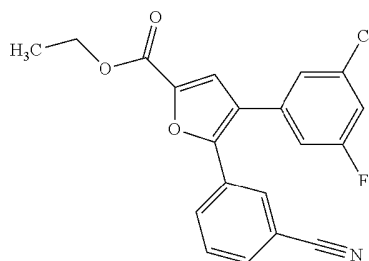
a mistura, a 80 °C, durante 2 horas. Dilui-se a mistura reacional com água e extrai-se com acetato de etilo. Seca-se a fase orgânica com sulfato de sódio, filtra-se, concentra-se e seca-se um vácuo forte. Obtém-se 604 mg (53 % do valor teórico) do composto do título, com uma pureza de 75 %.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,64 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,36 (dt, 1H), 4,32 (q, 2H), 1,31 (t, 3H).

CL-EM (Processo 1): $R_t=2,75$ min; EM (pos para IEP): $m/z=269$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 11A

4-(3-Cloro-5-fluorofenil)-5-(3-cianofenil)-furan-2-carboxilato de etilo



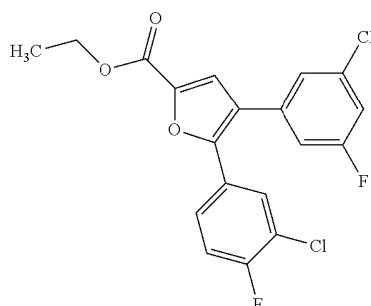
Em atmosfera de árgon, providencia-se 1,45 g (4,53 mmole) do composto do exemplo 8A em 50 ml de 1,2-dimetoxietano e adiciona-se 0,79 g (4,53 mmole) de ácido 3-cloro-5-fluorofenil-borónico, 4,43 g (13,6 mmole) de carbonato de céσιο, 0,15 g (0,32 mmole) de diciclo-hexil[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano e 0,03 g (0,14 mmole) de acetato de paládio (II). Agita-se a mistura, a 50 °C, durante a noite. Concentra-se a mistura e purifica-se o produto impuro por cromatografia rápida (fase móvel: ciclo-

hexano/acetato de etilo a 20:1). Obtém-se 1,05 g (43 % do valor teórico) do composto do título com uma pureza de 68 %.

CL-EM (Processo 7): $R_t=2,57$ min; EM (pos para IEP): $m/z=370$ $[M+H]^+$.

Exemplo 12A

5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-4-(3-cloro-5-fluorofenil)-furan-2-carboxilato de etilo



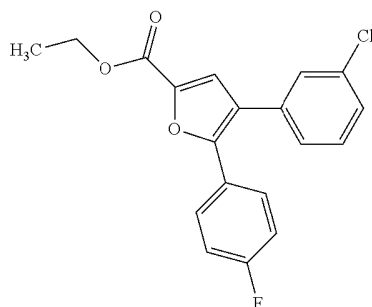
A preparação do composto do título faz-se em analogia com a síntese do composto do exemplo 11A, a partir do composto do exemplo 6A. Faz-se a purificação utilizando a fase móvel: ciclo-hexano/acetato de etilo (50:1). Obtém-se 1,07 g (63 % do valor teórico) do composto do título, com uma pureza de 81 %.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta=7,74-7,68$ (m, 2H), 7,57-7,45 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 7,32 (dt, 1H), 4,35 (q, 2H), 1,32 (t, 3H).

CL-EM (Processo 1): $R_t=3,33$ min; EM (pos para IEP): $m/z=397$ $[M+H]^+$.

Exemplo 13A

4-(3-Clorofenil)-5-(4-fluorofenil)-furan-2-carboxilato de etilo

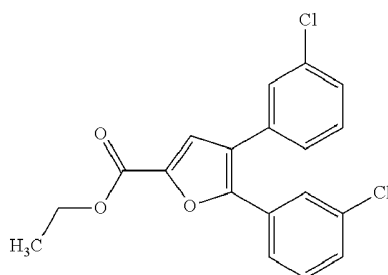


A síntese do composto do título faz-se em analogia com a síntese do composto do exemplo 11A, a partir do composto do exemplo 7A. Faz-se a extração com diclorometano e a purificação com a fase móvel: ciclo-hexano/acetato de etilo (30:1). Obtém-se 4,12 g (41 % do valor teórico) do composto do título. com uma pureza de 50 %.

CL-EM (Processo 1): $R_t=3,26$ min; EM (pos para IEP): $m/z=345$ $[M+H]^+$.

Exemplo 14A

4,5-Bis-(3-clorofenil)furan-2-carboxilato de etilo



A preparação do composto do título faz-se em analogia com a síntese do composto do exemplo 11A, a partir do composto do exemplo 5A. A extração realiza-se com dicloro-

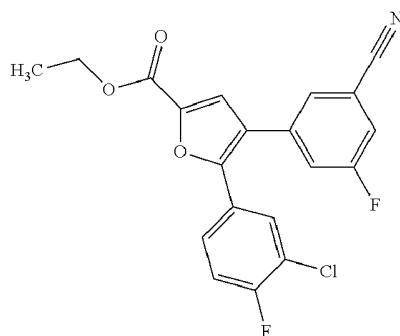
metano e a purificação é feita por CLAR preparativa (coluna RP18; eluente: gradiente acetonitrilo/água). Obtém-se 452 mg (34 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,65 (s, 1H), 7,55-7,41 (m, 7H), 7,40-7,36 (m, 1H), 4,35 (q, 2H), 1,32 (t, 3H).

CG-EM (Processo 12): R_t =9,33 min; EM (pos para IE): m/z =360 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 15A

5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-4-(3-ciano-5-fluorofenil)-furan-2-carboxilato de etilo



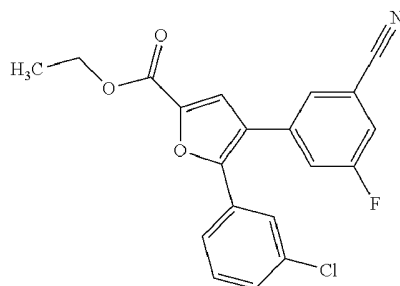
Em atmosfera de árgon, providencia-se 400 mg (1,15 mmole) do composto do exemplo 6A e 313 mg (1,27 mmole) do composto do exemplo 4A em 11 ml de 1,2-dimetoxietano e adiciona-se 1,12 g (3,45 mmole) de carbonato de céσιο, 38,4 mg (0,08 mmole) de di-ciclo-hexil[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano e 7,8 mg (0,04 mmole) de acetato de paládio (II). Agita-se a mistura, a 50 °C, durante dois dias. Concentra-se a mistura e purifica-se o resíduo por CLAR preparativa (coluna RP18; eluente: gradiente de acetonitrilo/água). Obtém-se 34,0 mg (8 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,90 (ddd, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,74-7,68 (m, 2H), 7,53 (t, 1H), 7,47 (ddd, 1H), 4,35 (q, 2H), 1,32 (t, 3H).

CL-EM (Processo 1): R_t =3,04 min; EM (pos para IEP): m/z =388 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 16A

5-(3-Clorofenil)-4-(3-ciano-5-fluorofenil)-furan-2-carboxilato de etilo



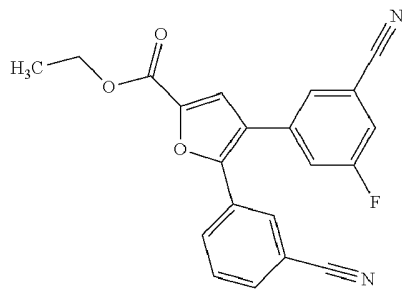
A preparação do composto do título faz-se em analogia com a síntese do composto do exemplo 15A, a partir do composto do exemplo 5A. Obtém-se 111 mg (52 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,90 (ddd, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,70 (ddd, 1H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,49 (t, 1H), 7,42 (dt, 1H), 4,36 (q, 2H), 1,33 (t, 3H).

CL-EM (Processo 7): R_t =2,57 min; EM (pos para IEP): m/z =370 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 17A

4-(3-Ciano-5-fluorofenil)-5-(3-cianofenil)-furan-2-carboxilato de etilo



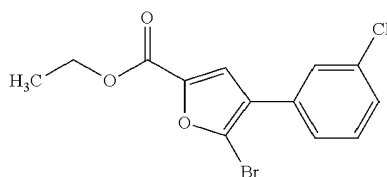
A síntese do composto do título faz-se em analogia com a síntese do composto do exemplo 15A, a partir do composto do exemplo 8A. Obtém-se 190 mg (56 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,98-7,93 (m, 2H), 7,91 (ddd, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,81-7,76 (m, 2H), 7,72-7,64 (m, 2H), 4,36 (q, 2H), 1,33 (t, 3H).

CL-EM (Processo 1): R_t =2,71 min; EM (pos para IEP): m/z =361 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 18A

5-Bromo-4-(3-clorofenil)furan-2-carboxilato de etilo



Providencia-se 0,82 g (3,27 mmole) do composto do exemplo 9A em 21 ml de ácido acético, adiciona-se 0,17 ml (3,27 mmole) de bromo e agita-se a mistura, a 60 °C, durante a noite. Adiciona-se, cuidadosamente, uma solução aquosa saturada de carbonato de sódio e extrai-se a mistura com acetato de etilo. Lava-se a fase orgânica, duas vezes, com água, seca-se com sulfato de sódio, filtra-se e

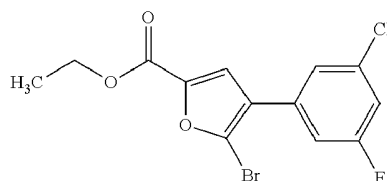
concentra-se. Purifica-se o produto impuro por cromatografia rápida (fase móvel: ciclo-hexano/acetato de etilo a 40:1). Obtém-se 1,05 g (91 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta=7,85$ (s, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,71 (dt, 1H), 7,55-7,46 (m, 2H), 4,33 (q, 2H), 1,31 (t, 3H).

CL-EM (Processo 1): $R_t=2,87$ min; EM (pos para IEP): $m/z=329$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 19A

5-Bromo-4-(3-cloro-5-fluorofenil)furan-2-carboxilato de etilo



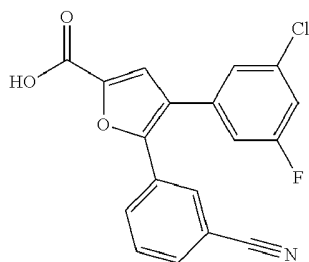
A preparação do composto do título faz-se em analogia com a síntese do composto do exemplo 18A, a partir do composto do exemplo 10A. Após a neutralização, com uma solução aquosa saturada de carbonato de sódio, recolhe-se o precipitado formado por filtração por sucção, lava-se com água e seca-se em vácuo forte. Obtém-se 0,66 g (65 % do valor teórico) do composto do título, com uma pureza de 78 %.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta= 7,92$ (s, 1H), 7,73-7,68 (m, 1H), 7,62 (dt, 1H), 7,51 (dt, 1H), 4,33 (q, 2H), 1,31 (t, 3H).

CL-EM (Processo 1): $R_t=2,99$ min; EM (pos para IEP): $m/z=347$
[M+H]⁺.

Exemplo 20A

Ácido 4-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(3-cianofenil)-furan-2-carboxílico



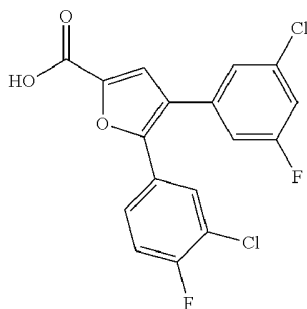
Providencia-se 1,05 g (2,84 mmole) do composto do exemplo 11A em 30 ml de tetra-hidrofurano e adiciona-se 0,68 g (28,4 mmole) de hidróxido de lítio e 10 ml de água, à temperatura ambiente. Agita-se a mistura, à temperatura ambiente, durante a noite, depois adiciona-se uma solução aquosa 1 N de HCl até se estabelecer um pH ácido, extrai-se a mistura com acetato de etilo e lava-se a fase orgânica com água, seca-se com sulfato de sódio, filtra-se e concentra-se. Purifica-se o produto impuro por CLAR preparativa (coluna RP18; eluente: gradiente de acetonitrilo/água). Obtém-se 0,60 g (62 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta= 13,5$ (s, 1H), 7,97-7,89 (m, 2H), 7,81-7,76 (m, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,49 (dt, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,32 (dt, 1H).

CL-EM (Processo 1): $R_t=2,58$ min; EM (pos para IEP): $m/z=342$
[M+H]⁺.

Exemplo 21A

Ácido 5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-4-(3-cloro-5-fluorofenil)-furan-2-carboxílico



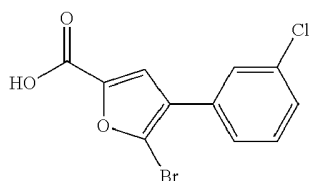
A preparação do composto do título faz-se em analogia com a síntese do composto do exemplo 20A, a partir do composto do exemplo 12A. Após a extração, seca-se o produto impuro obtido, em vácuo forte e faz-se reagir sem a purificação por cromatografia. Obtém-se 0,65 g (80 % do valor teórico) do composto do título, com uma pureza de 75 %.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 13,4 (s, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,56-7,44 (m, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,32 (dt, 1H).

CL-EM (Processo 5): R_t =1,43 min; EM (pos IEP): m/z =367 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 22A

Ácido 5-bromo-4-(3-clorofenil)furan-2-carboxílico



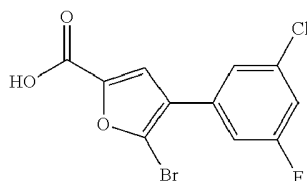
A preparação do composto do título faz-se em analogia com a síntese do composto do exemplo 20A, a partir do composto do exemplo 18A. Após a extração, seca-se o produto impuro obtido, em vácuo forte e faz-se reagir sem a purificação por cromatografia. Obtém-se 47,0 mg (86 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 13,6 (s, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,47 (dt, 1H).

CL-EM (Processo 1): $R_t=2,70$ min; EM (pos para IEP): $m/z=301$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 23A

Ácido 5-bromo-4-(3-cloro-5-fluorofenil)furan-2-carboxílico



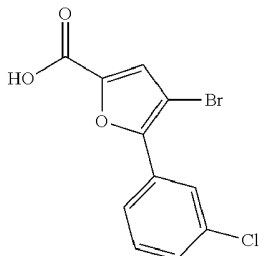
A preparação do composto do título faz-se em analogia com a síntese do composto do exemplo 20A, a partir do composto do exemplo 19A. Após a extração, seca-se o produto impuro obtido, em vácuo forte e faz-se reagir sem a purificação por cromatografia. Obtém-se 590 mg do composto do título com uma pureza de 80 %.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 13,6 (s, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,51 (dt, 1H).

CL-EM (Processo 10): $R_t=2,28$ min; EM (pos para IEP): $m/z=321$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 24A

Ácido 4-bromo-5-(3-clorofenil)furan-2-carboxílico



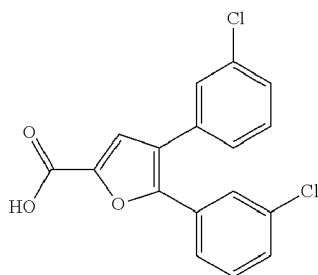
A preparação do composto do título faz-se em analogia com a síntese do composto do exemplo 20A, a partir do composto do exemplo 5A. Em vez de se utilizar acetato de etilo, extrai-se o produto impuro com diclorometano e faz-se reagir depois, sem purificação cromatográfica. Obtém-se 447 mg (98 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 13,6 (s, 1H), 7,96-7,90 (m, 2H), 7,63-7,55 (m, 3H).

CL-EM (Processo 7): R_t = 1,95 min; EM (pos para IEP): m/z = 301 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 25A

Ácido 4,5-bis-(3-clorofenil)furan-2-carboxílico



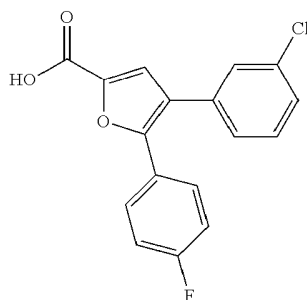
Providencia-se 760 mg (2,10 mmole) do composto do exemplo 14A em 20 ml de dioxano e adiciona-se 20 ml de uma solução aquosa 2 N de hidróxido de lítio, à temperatura ambiente. Agita-se a mistura, a 50 °C, durante duas horas e, em seguida, concentra-se. Depois adiciona-se uma solução aquosa 1 N de HCl, até se estabelecer um pH ácido, extrai-se a mistura com diclorometano e seca-se a fase orgânica com sulfato de magnésio, filtra-se e concentra-se. Obtém-se 401 mg (57 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,50 (s, 2H), 7,47-7,43 (m, 4H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,32 (s, 1H).

CL-EM (Processo 9): R_t =2,50 min; EM (neg para IEP): m/z =331 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 26A

Ácido 4-(3-clorofenol)-5-(4-fluorofenil)-furan-2-carboxílico

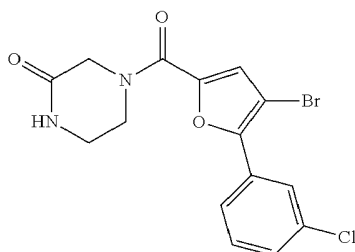


A preparação do composto do título faz-se em analogia com a síntese do composto do exemplo 25A, a partir do composto do exemplo 13A. Obtém-se 4,03 g do composto do título, com uma pureza de 52 %.

CL-EM (Processo 1): R_t =2,87 min; EM (neg para IEP): m/z =317 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 27A

4-{{4-Bromo-5-(3-clorofenil)furan-2-il}carbonil}piperazin-2-ona



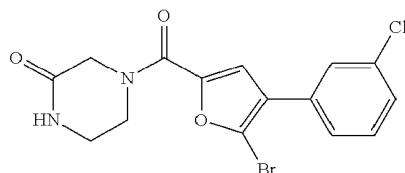
Providencia-se 440 mg (1,46 mmole) do composto do exemplo 24A, 161 mg (1,61 mmole) de piperazin-2-ona e 1,14 g (2,19 mmole) de PiBOP em 10 ml de tetra-hidrofurano e adiciona-se 0,53 ml (3,06 mmole) de N,N-di-isopropil-etilamina, à temperatura ambiente. Agita-se a mistura, à temperatura ambiente, durante a noite e, em seguida, purifica-se a mistura reacional por CLAR preparativa (coluna RP18; eluente: gradiente de acetonitrilo/água). Obtém-se 435 mg (78 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,19 (s, 1H), 7,96-7,88 (m, 2H), 7,63-7,53 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 4,59-3,67 (m, 4H), 3,36-3,26 (m, 2H).

CL-EM (Processo 7): R_t =1,66 min; EM (pos para IEP): m/z=383 [M+H] $^+$.

Exemplo 28A

4-{{5-Bromo-4-(3-clorofenil)furan-2-il}carbonil}piperazin-2-ona



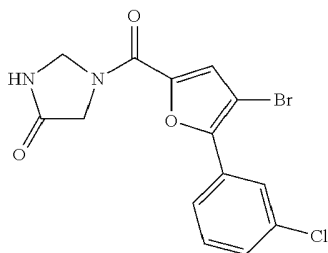
A preparação do composto do título faz-se em analogia com a síntese do composto do exemplo 27A, a partir do composto do exemplo 22A. Obtém-se 48,0 mg (79 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,18 (s, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 4,35-4,00 (m, 2H), 3,93-3,77 (m, 2H), 3,33-3,27 (m, 2H).

CL-EM (Processo 7): $R_t=1,64$ min; EM (pos para IEP): $m/z=383$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 29A

1-([4-Bromo-5-(3-clorofenil)furan-2-yl]carbonyl)imidazolidin-4-ona



A preparação do composto do título faz-se em analogia com a síntese do composto do exemplo 27A, a partir do composto do exemplo 24A e o composto do exemplo 35 A. Utiliza-se 1,1 equivalentes de PiBOP e 2,5 equivalentes de N,N-di-isopropil-etilamina. Durante a reação, o produto precipita. Recolhe-se o precipitado por filtração por sucção, lava-se com tetra-hidro-furano e seca-se em vácuo

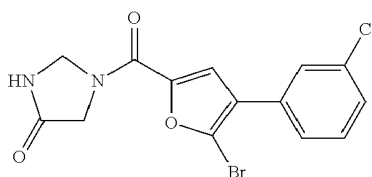
forte. Obtém-se 870 mg (71 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta=8,80-8,71$ (m, 1H), $8,00-7,90$ (m, 2H), $7,65-7,51$ (m, 3H), $5,32$ (s, 0,5H), $4,87$ (s, 1,5H), $4,43$ (s, 1,5H), $3,95$ (s, 0,5H).

CL-EM (Processo 7): $R_t=1,68$ min; EM (pos para IEP): $m/z=369$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 30A

1- {[5-Bromo-4-(3-clorofenil)furan-2-il]carbonil}-
imidazolidin-4-ona



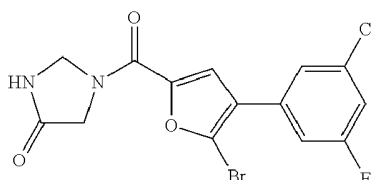
A preparação do composto do título faz-se em analogia com a síntese do composto do exemplo 27A, a partir do composto do exemplo 22A e o composto do exemplo 35A. Utiliza-se 3,5 equivalentes de *N,N*-di-isopropiletilamina. Durante a reação, o produto precipita. Recolhe-se o precipitado por filtração por sucção, lava-se com tetra-hidrofurano e seca-se em vácuo forte. Obtém-se 1,17 g (100 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta= 8,77$ (s, 1H), $7,87-7,64$ (m, 3H), $7,56-7,44$ (m, 2H), $5,22$ (s, 0,5H), $4,85$ (s, 1,5H), $4,35$ (s, 1,5H), $3,94$ (s, 0,5H).

CL-EM (Processo 1): $R_t=2,06$ min; EM (pos para IEP): $m/z=369$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 31A

1- {[5-Bromo-4-(3-cloro-5-fluorofenil) furan-2-il] carbonil} -imidazolidin-4-ona

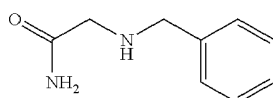


A preparação do composto do título faz-se em analogia com a síntese do composto do exemplo 27A, a partir do composto do exemplo 23A e o composto do exemplo 35A. Utiliza-se 5 equivalentes de N,N-di-isopropiletilamina. O produto precipita pela adição de água à solução reacional. Recolhe-se o precipitado por filtração por sucção, lava-se com tetra-hidro-furano e seca-se em vácuo forte. Obtém-se 587 mg (97 % do valor teórico) do composto do título.

CL-EM (Processo 1): $R_t = 2,15$ min; EM (pos para IEP): $m/z = 389$ $[M+H]^+$.

Exemplo 32A

N²-Benzilglicinamida



Em atmosfera de árgon, providencia-se 44,2 g (0,40 mole) de cloridrato de glicinamida em 2,2 l de dicloro-metano, à temperatura ambiente, adiciona-se 112 ml (0,80 mole) de trietil-amina e agita-se a mistura, à temperatura ambiente, durante anoite. Adiciona-se então 42,5 g (0,40 mole) de benzaldeído e aquece-se a mistura reacional, à temperatura de refluxo, num separador de água, durante a

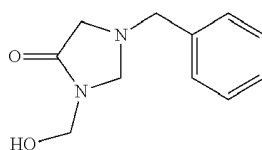
noite. Concentra-se a mistura, dissolve-se o resíduo em 400 ml de tetra-hidrofurano/metanol (1:1), adiciona-se, em porções, 16,7 g (0,44 mole) de boro-hidreto de sódio, a 0 °C e agita-se a mistura, à temperatura ambiente, durante dois dias. Filtra-se a suspensão por sucção e concentra-se o filtrado e seca-se em vácuo forte. Tritura-se o resíduo com acetato de etilo, filtra-se o precipitado, concentra-se o filtrado e agita-se o resíduo em tolueno, durante a noite. Após filtração do sólido e a subsequente secagem, em vácuo forte, obtém-se 56,5 g (84 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,36-7,28 (m, 4H), 7,27-7,19 (m, 1H), 3,66 (d, 2H), 3,02 (d, 2H).

CL-EM (Processo 10): R_t =0,40 min; EM (pos para IEP): m/z =165 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 33A

1-Benzil-3-(hidroximetil)imidazolidin-4-ona

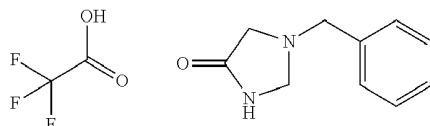


Adiciona-se 172 ml (6,20 mole) de uma solução a 37 % de formaldeído a 56,5 g (0,34 mole) do composto do exemplo 32A e aquece-se a mistura, à temperatura de refluxo, durante 30 minutos. Extrai-se a mistura reacional com diclorometano e secam-se as fases orgânicas combinadas com sulfato de sódio, filtra-se e concentra-se. Obtém-se 74,5 g (100 % do valor teórico) do composto do título.

CL-EM (Processo 5): $R_t=0,51$ min; EM (pos para IEP): $m/z=207$ $[M+H]^+$.

Exemplo 34A

Trifluoroacetato de 1-benzilimidazolidin-4-ona



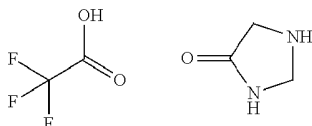
Aquece-se a 150 °C, 74,5 g (0,36 mole) do composto do exemplo 33A, sob vácuo forte, com a eliminação, por destilação, dos produtos voláteis da reação, durante 6 h. A purificação faz-se por CLAR (coluna: Sunfire C18 5 μ , 250 \times 20 mm; eluente: gradiente de ácido trifluoroacético-água a 0,2 %/acetonitrilo). Obtém-se 28,4 g (27 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta= 8,75$ (s, 1H), 7,48-7,39 (m, 5H), 4,41 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,54 (s, 2H).

CL-EM (Processo 10): $R_t=0,94$ min; EM (pos para IEP): $m/z=177$ $[M+H]^+$.

Exemplo 35A

Trifluoroacetato de imidazolidin-4-ona



Dissolve-se 28,4 g (97,9 mmole) do composto do exemplo 34A em 750 ml de etanol e, em atmosfera de argon, adiciona-

se 4,5 g (42,3 mmole) de paládio em carvão ativado (5 %). Hidrogena-se a mistura, em atmosfera de hidrogénio, durante 24 h. Filtra-se a suspensão através de celite, concentra-se e seca-se em vácuo forte. Obtém-se 19,2 g (98 % do valor teórico) do composto do título.

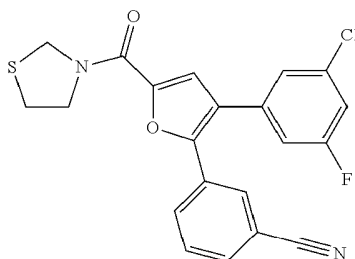
RMN do ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10,1 (s, 2H), 8,89 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,63 (s, 2H).

CG-EM (Processo 11): R_t = 3,92 min; EM (pos para IE): m/z = 86 $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}]^+$.

Exemplos de modalidades:

Exemplo 1

3-[3-(3-Cloro-5-fluorofenil)-5-(1,3-tiazolidin-3-il-carbonil)-furan-2-il]furan-2-il]benzenocarbonitrilo



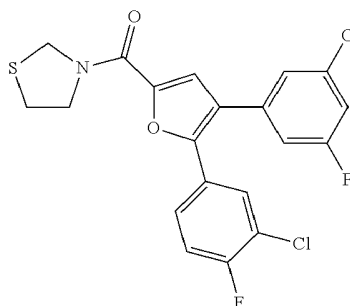
Providencia-se 250 mg (0,73 mmole) do composto do exemplo 20A, 71,8 mg (0,81 mmole) de 1,3-tiazolidina e 571 mg (1,10 mmole) de PiBOP em 5 ml de tetra-hidrofurano e adiciona-se 0,27 ml (1,54 mmole) de *N,N*-di-isopropiletilamina, à temperatura ambiente. Agita-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante a noite e, em seguida, purifica-se por CLAR preparativa (coluna RP18; eluente: gradiente de acetonitrilo/água). Obtém-se 207 mg (65 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,00 (s, 1H), 7,91 (dt, 1H), 7,80 (dt, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,50 (dt, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,32 (dt, 1H), 5,13-4,58 (m, 2H), 4,26-3,76 (m, 2H), 3,23-3,02 (m, 2H).

CL-EM (Processo 1): R_t = 2,69 min; EM (pos para IEP): $m/z=413$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 2

[5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-4-(3-cloro-5-fluorofenil)-furan-2-il](1,3-tiazolidin-3-il)metanona



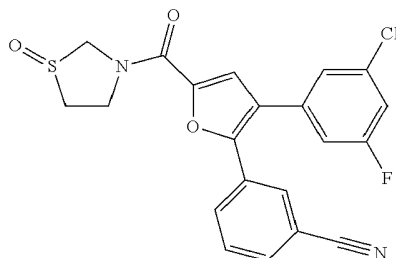
A preparação do composto do título faz-se em analogia com a síntese do composto do exemplo 1, a partir do composto do exemplo 21A. Obtém-se 144 mg (48 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,76-7,72 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,53-7,46 (m, 3H), 7,40 (s, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 5,10-4,60 (m, 2H), 4,20-3,80 (m, 2H), 3,20-3,07 (m, 2H).

CL-EM (Processo 5): R_t = 1,56 min; EM (pos para IEP): $m/z=440$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 3

3-{3-(3-Cloro-5-fluorofenil)-5-[(1-óxido-1,3-tiazolidin-3-il)-carbonil]furan-2-il}benzenocarbonitrilo



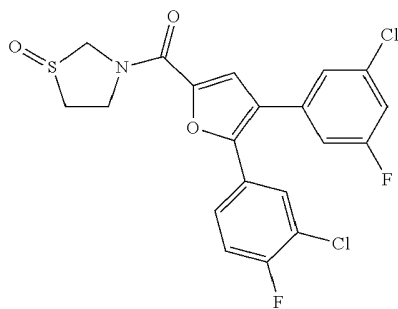
Providencia-se 95,0 mg (0,23 mmole) do composto do exemplo 1 em 3 ml de diclorometano e adiciona-se 51,6 mg (0,23 mmole) de ácido meta-cloroperbenzóico. Agita-se a mistura, à temperatura ambiente, durante a noite e, em seguida, adiciona-se uma solução aquosa saturada de tiosulfato de sódio e purifica-se a mistura reacional por CLAR preparativa (coluna RP18; eluente: gradiente de acetonitrilo/água). Obtém-se 63,0 mg (64 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,04 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,68-7,56 (m, 1H), 7,51 (dt, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 5,30-4,05 (m, 4H), 3,37-2,98 (m, 2H).

CL-EM (Processo 7): R_t =1,79 min; EM (pos para IEP): m/z =429 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 4

[5-(3-Cloro-4-fluorofenil-1)-4-(3-cloro-5-fluorofenil)-furan-2-il](1-óxido-1,3-tiazolidin-3-il)metanona



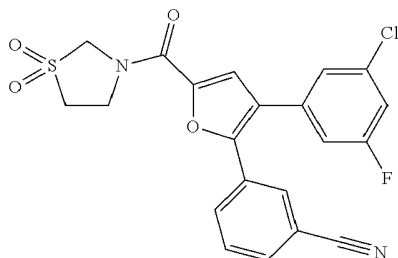
A preparação do composto do título faz-se em analogia com a síntese do composto do exemplo 3, a partir do composto do exemplo 2. Obtém-se 37,0 mg (89 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,77 (d, 1H), 7,68-7,55 (m, 1H), 7,54-7,47 (m, 3H), 7,42 (s, 1H), 7,34 (dt, 1H), 5,25-4,90 (m, 1H), 4,87-4,70 (m, 0,5H), 4,60-4,00 (m, 2,5H), 3,40-2,95 (m, 2H).

CL-EM (Processo 1): R_t = 2,56 min; EM (pos para IEP): m/z =456 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 5

3-{3-(3-Cloro-5-fluorofenil)-5-[(1,1-dióxido-1,3-tiazolidin-3-il)carbonil]furan-2-il}furan-2-il}benzeno-carbonitrilo



A preparação do composto do título faz-se em analogia com a síntese do composto do exemplo 3, a partir do

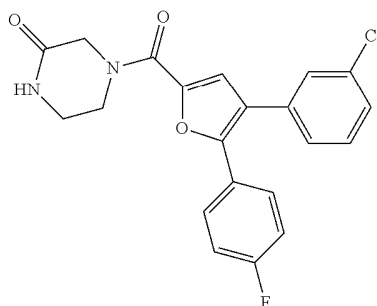
composto do exemplo 1. Em vez de 1,0 equivalente de ácido meta-cloroperbenzóico, utiliza-se 2,2 equivalentes. Obteve-se 80,0 mg (78 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8,06$ (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,69-7,61 (m, 2H), 7,51 (dt, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,33 (dt, 1H), 5,40-4,00 (m, 4H), 3,65-3,50 (m, 2H).

CL-EM (Processo 7): $R_t = 2,08$ min; EM (pos para IEP): $m/z = 445$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 6

4-([4-(3-Clorofenil)-5-(4-fluorofenil)-furan-2-il]carbonil)-piperazin-2-ona



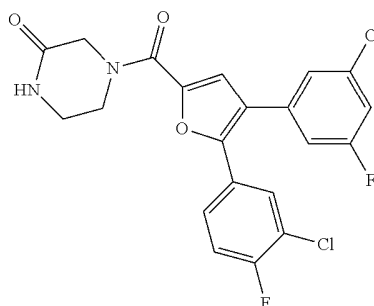
Providencia-se 200 mg (0,63 mmole) do composto do exemplo 26A, 94,8 mg (0,95 mmole) de piperazin-2-ona e 493 mg (0,95 mmole) de PiBOP em 11 ml de tetra-hidrofurano e adiciona-se 0,23 ml (1,33 mmole) de N,N-di-isopropil-etilamina, à temperatura ambiente. Agita-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante a noite e, em seguida, purifica-se por CLAR preparativa (coluna RP18; eluente: gradiente de acetonitrilo/água). Obtém-se 52,0 mg (21 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,19 (s, 1H), 7,58-7,50 (m, 3H), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 4,63-4,08 (m, 2H), 4,04-3,75 (m, 2H), 3,36-3,30 (m, 2H).

CL-EM (Processo 1): R_t = 2,43 min; EM (pos para IEP): m/z =399 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 7

4-{[5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-4-(3-cloro-5-fluorofenil)-furan-2-il]carbonil}piperazin-2-ona



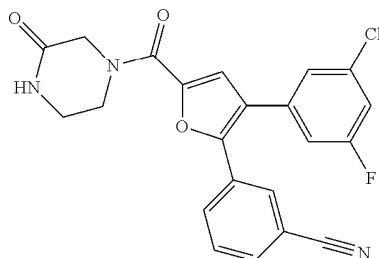
A preparação do composto do título faz-se em analogia com a síntese do composto do exemplo 6, a partir do composto do exemplo 21A. Em vez de 1,5 equivalentes de piperazin-2-ona, utiliza-se 1,1 equivalentes. Obtém-se 33,0 mg (53 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,19 (s, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,57-7,45 (m, 4H), 7,40 (s, 1H), 7,33 (dt, 1H), 4,52-4,05 (m, 2H), 4,02-3,76 (m, 2H), 3,38-3,26 (m, 2H).

CL-EM (Processo 5): R_t = 1,31 min; EM (pos para IEP): m/z =451 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 8

3-{3-(3-Cloro-5-fluorofenil)-5-[(3-oxopiperazin-1-il)-
carbonil]-furan-2-il}benzenocarbonitrilo



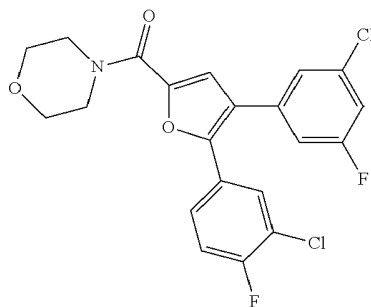
A preparação do composto do título faz-se em analogia com a síntese do composto do exemplo 6, a partir do composto do exemplo 20A. Em vez de 1,5 equivalentes de piperazin-2-ona, utiliza-se 1,1 equivalentes. Obtém-se 55,0 mg (89 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,20 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,53-7,44 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,33 (dt, 1H), 4,50-3,80 (m, 4H), 3,36-3,29 (m, 2H).

CL-EM (Processo 1): R_t =2,19 min; EM (pos para IEP): m/z =424 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 9

[5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-4-(3-cloro-5-fluorofenil)-furan-
2-il](morfolin-4-il)metanona



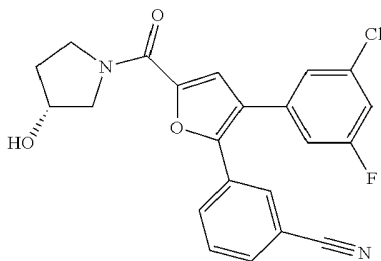
A preparação do composto do título faz-se em analogia com a síntese do composto do exemplo 6, a partir do composto do exemplo 21A. Utiliza-se 1,5 equivalentes de morfolina. Obtém-se 205 mg (59 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,69 (dd, 1H), 7,55-7,43 (m, 3H), 7,41-7,37 (dt, 2H), 7,32 (dt, 1H), 3,88-3,61 (m, 8H).

CL-EM (Processo 7): R_t = 2,45 min; EM (pos para IEP): m/z =438 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 10

3-[3-(3-Cloro-5-fluorofenil)-5-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]-carbonil]furan-2-il]benzenocarbonitrilo



A preparação do composto do título faz-se em analogia com a síntese do composto do exemplo 6, a partir do composto do exemplo 20A. Utiliza-se 1,1 equivalentes de

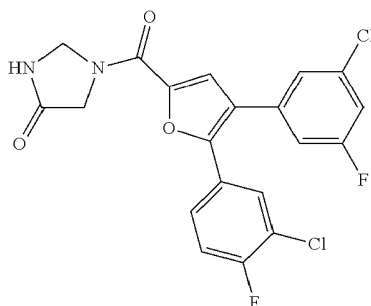
(3R)-pirrolidin-3-ol. Obteve-se 51,0 mg (85 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,95 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,82-7,76 (m, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,33 (dt, 1H), 5,04 (d, 1H), 4,41 (s, 0,5H), 4,32 (s, 0,5H), 4,02-3,90 (m, 1,5H), 3,75 (d, 0,5H), 3,65-3,44 (m, 2H), 2,06-1,78 (m, 2H).

CL-EM (Processo 1): $R_t=2,26$ min; EM (pos para IEP): $m/z=411$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 11

1-([5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-4-(3-cloro-5-fluorofenil)-furan-2-il]carbonil)imidazolidin-4-ona



A preparação do composto do título faz-se em analogia com a síntese do composto do exemplo 6, a partir do composto do exemplo 21A e o composto do exemplo 35 A. Utiliza-se 1,1 equivalentes do composto do exemplo 35A. Obteve-se 203 mg (60 % do valor teórico) do composto do título,

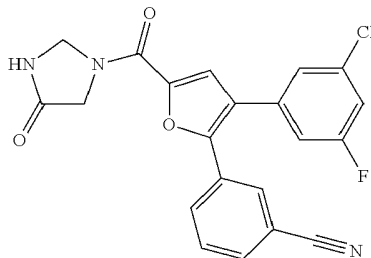
RMN do ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,77 (s, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,58-7,45 (m, 3H), 7,43-7,38 (m, 1H),

7,34 (d, 1H), 5,34 (s, 0,5H), 4,88 (s, 1,5H), 4,45 (s, 1,5H), 3,97 (s, 0,5H).

CL-EM (Processo 7): $R_t=2,11$ min; EM (pos para IEP): $m/z=437$ $[M+H]^+$.

Exemplo 12

3-{3-(3-Cloro-5-fluorofenil)-5-[(4-oxoimidazolidin-1-il)-carbonil]furan-2-il}benzenocarbonitrilo



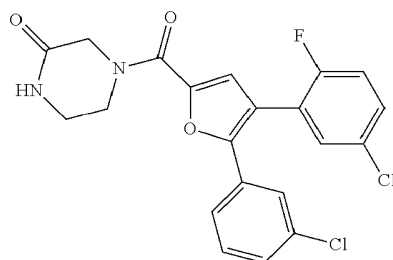
A preparação do composto do título faz-se em analogia com a síntese do composto do exemplo 6, a partir do composto do exemplo 20A e do composto do exemplo 35 A. Utiliza-se 1,1 equivalentes do composto do exemplo 35A. Obtém-se 42,0 mg (70 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta= 8,78$ (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,71-7,57 (m, 2H), 7,50 (dt, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,34 (d, 1H), 5,37 (s, 0,5H), 4,89 (s, 1,5H), 4,48 (s, 1,5H), 3,98 (s, 0,5H).

CL-EM (Processo 1): $R_t=2,21$ min; EM (pos para IEP): $m/z=410$ $[M+H]^+$.

Exemplo 13

4-([4-(5-Cloro-2-fluorofenil)-5-(3-clorofenil)-furan-2-il]-carbonil)piperazin-2-ona



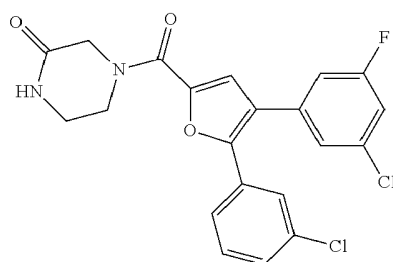
A preparação do composto do título faz-se em analogia com a síntese do composto do exemplo 9A, a partir do composto do exemplo 27A. Obtém-se 2,4 mg (4 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8,19$ (s, 1H), 7,67-6,63 (m, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 3H), 7,44-7,35 (m, 3H), 4,58-3,73 (m, 4H), 3,38-3,29 (m, 2H).

CL-EM (Processo 10): $R_t = 2,30$ min; EM (pos para IEP): $m/z = 433$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 14

4-([4-(3-Cloro-5-fluorofenil)-5-(3-clorofenil)-furan-2-il]-carbonil)piperazin-2-ona



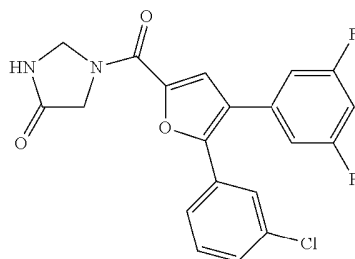
A preparação do composto do título faz-se em analogia com a síntese do composto do exemplo 9A, a partir do composto do exemplo 27A. Obtém-se 36,3 mg (64 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,22-8,17 (m, 1H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,53-7,41 (m, 5H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,33 (dt, 1H), 4,50-3,80 (m, 4H), 3,35-3,29 (m, 2H).

CL-EM (Processo 10): R_t =2,39 min; EM (pos para IEP): m/z =433 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 15

1-([5-(3-Clorofenil)-4-(3,5-difluorofenil)-furan-2-il]carbonil)-imidazolidin-4-ona



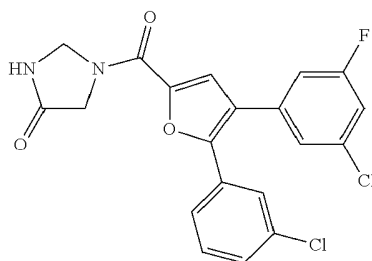
A preparação do composto do título faz-se em analogia com a síntese do composto do exemplo 9A, a partir do composto do exemplo 29A. Em vez de 1,5 equivalentes de ácido borónico, utiliza-se 1,1 equivalentes e a reação, em micro-ondas, é realizada a 120 °C, durante 30 minutos. Obtém-se 51,0 mg (94 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,80-8,73 (m, 1H), 7,62-7,44 (m, 5H), 7,30 (tt, 1H), 7,25-7,17 (m, 2H), 5,34 (s, 0,5H), 4,88 (s, 1,5H), 4,45 (s, 1,5H), 3,97 (s, 0,5H).

CL-EM (Processo 1): R_t =2,34 min; EM (pos para IEP): m/z =403 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 16

1-([4-(3-Cloro-5-fluorofenil)-5-(3-clorofenil)-furan-2-il]-carbonil)imidazolidin-4-ona



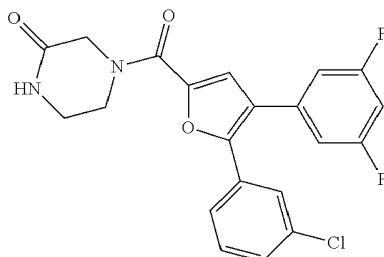
A preparação do composto do título faz-se em analogia com a síntese do composto do exemplo 9A, a partir do composto do exemplo 29A. Em vez de 1,5 equivalentes de ácido borónico, utiliza-se 1,1 equivalentes e a reação, em micro-ondas, é realizada a 120 °C, durante 30 minutos. Obtém-se 50,0 mg (88 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,80-8,74 (m, 1H), 7,64-7,55 (m, 2H), 7,54-7,44 (m, 4H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,34 (d, 1H), 5,34 (s, 0,5H), 4,88 (s, 1,5H), 4,45 (s, 1,5H), 3,97 (s, 0,5H).

CL-EM (Processo 1): R_t =2,46 min; EM (pos para IEP): m/z =419 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 17

4- {[5-(3-Clorofenil)-4-(3,5-difluorofenil)-furan-2-il]-
carbonil}-piperazin-2-ona



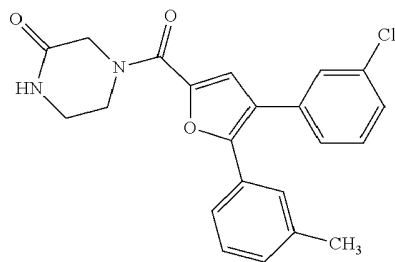
A preparação do composto do título faz-se em analogia com a síntese do composto do exemplo 9A, a partir do composto do exemplo 27A. A reação, em micro-ondas, é realizada a 80 °C, durante 5 minutos, obtendo-se 42,9 mg (79 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,19 (s, 1H), 7,56-7,41 (m, 5H), 7,30 (tt, 1H), 7,24-7,17 (m, 2H), 4,55-3,75 (m, 4H), 3,37-3,28 (m, 2H).

CL-EM (Processo 10): R_t =2,26 min; EM (pos para IEP): m/z =417 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 18

4- {[4-(3-Clorofenil)-5-(3-metilfenil)-furan-2-il]carbonil}-
piperazin-2-ona



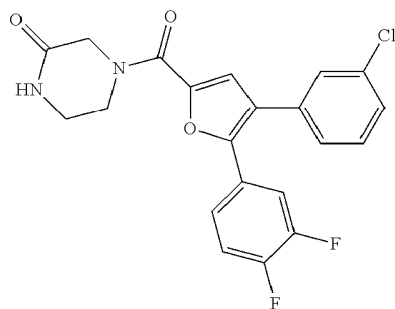
Em atmosfera de árgon, providencia-se 50,0 mg (0,13 mmole) do composto do exemplo 28A e 19,5 mg (0,14 mmole) de ácido (3-metilfenil)borónico em 1 ml de 1,2-dimetoxietano e adiciona-se 0,69 ml (0,65 mmole) de uma solução aquosa a 10 % de carbonato de sódio e 4,5 mg (0,004 mmole) de tetraquis(trifenilfosfino)-paládio (0). Agita-se a mistura reacional, a 80 °C, durante 2 horas e, em seguida, purifica-se por CLAR preparativa (coluna RP18; eluente: gradiente de acetonitrilo/água). Obtém-se 28,0 mg (54 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,19 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,45-7,35 (m, 5H), 7,34-7,17 (m, 3H), 4,49-4,06 (m, 2H), 4,03-3,70 (m, 2H), 3,36-3,28 (m, 2H), 2,29 (s, 3H).

CL-EM (Processo 5): $R_t=1,25$ min; EM (pos para IEP): $m/z=395$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 19

4-([4-(3-Clorofenil)-5-(3,4-difluorofenil)-furan-2-il]-carbonil)-piperazin-2-ona



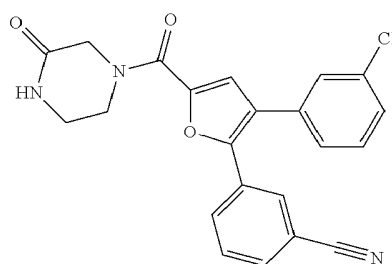
A preparação do composto do título faz-se em analogia com a síntese do composto do exemplo 17, a partir do composto do exemplo 28A. Em vez de 1,1 equivalentes de ácido borónico, utiliza-se 1,5 equivalentes. Obtém-se 14,0 mg (12 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,19 (s, 1H), 7,58-7,49 (m, 3H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 4,60-4,06 (m, 2H), 4,04-3,71 (m, 2H), 3,37-3,27 (m, 2H).

CL-EM (Processo 1): R_t =2,35 min; EM (pos para IEP): m/z =417 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 20

3-{3-(3-Clorofenil)-5-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]furan-2-il}benzenocarbonitrilo



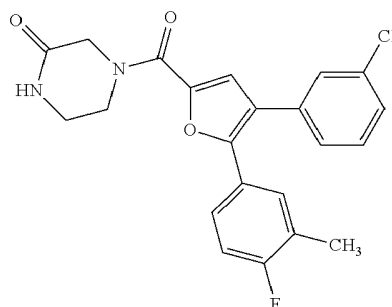
A preparação do composto do título faz-se em analogia com a síntese do composto do exemplo 18, a partir do composto do exemplo 28A. Obteve-se 36,0 mg (66 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,20 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,49-7,42 (m, 3H), 7,40-7,36 (m, 1H), 4,55-3,80 (m, 4H), 3,35-3,27 (m, 2H).

CL-EM (Processo 5): $R_t=1,12$ min; EM (pos para IEP): $m/z=406$
[M+H]⁺.

Exemplo 21

4-{{4-(3-Clorofenil)-5-(4-fluor-3-metilfenil)-furan-2-il}-
carbonil}piperazin-2-ona



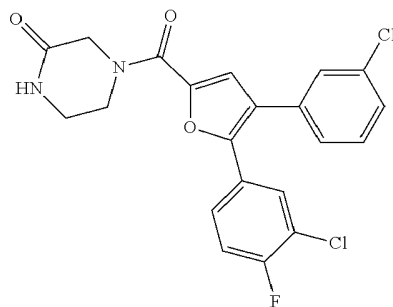
A preparação do composto do título faz-se em analogia com a síntese do composto do exemplo 18, a partir do composto do exemplo 28A. Obtém-se 17,0 mg (32 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta= 8,19$ (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,49-7,40 (m, 4H), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,21 (t, 1H), 4,40-3,85 (m, 4H), 3,36-3,27 (m, 2H), 2,24-2,21 (m, 3H).

CL-EM (Processo 7): $R_t=2,00$ min; EM (pos para IEP): $m/z=413$
[M+H]⁺.

Exemplo 22

4-{{5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-4-(3-clorofenil)-furan-2-il}-
carbonil}piperazin-2-ona



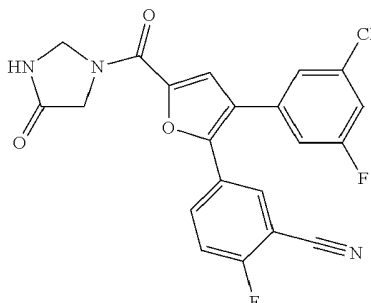
A preparação do composto do título faz-se em analogia com a síntese do composto do exemplo 18, a partir do composto do exemplo 28A. Em vez de 1,1 equivalentes de ácido borónico, utiliza-se 1,5 equivalentes. Obtém-se 18,0 mg (33 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,19 (s, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,54-7,44 (m, 4H), 7,43 (s, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 4,55-3,75 (m, 4H), 3,36-3,28 (m, 2H).

CL-EM (Processo 1): $R_t=2,63$ min; EM (pos para IEP): $m/z=433$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 23

5-{3-(3-Cloro-5-fluorofenil)-5-[(4-oxoimidazolidin-1-il)-carbonil]furan-2-il}fluorobenzenocarbonitrilo



A preparação do composto do título faz-se em analogia com a síntese do composto do exemplo 18, a partir do

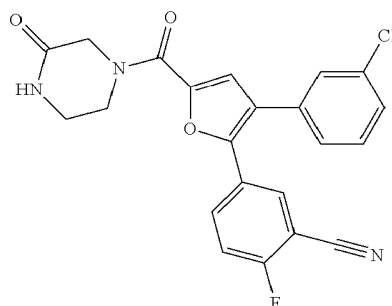
composto do exemplo 31A. Em vez de 0,03 equivalentes de catalisador, utiliza-se 0,06 equivalente. Obtém-se 2,0 mg (2 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,7 (s, 1H), 8,17 (dd, 1H), 7,89-7,80 (m, 1H), 7,67-7,57 (m, 2H), 7,49 (dt, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 5,36 (s, 0,5H), 4,89 (s, 1,5H), 4,47 (s, 1,5H), 3,97 (s, 0,5H).

CL-EM (Processo 1): R_t =2,30 min; EM (pos para IEP): m/z =428 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 24

5-{3-(3-Clorofenol)-5-[(3-oxopiperazin-1-il) carbonil]furan-2-il}-2-fluorobenzenocarbonitrilo



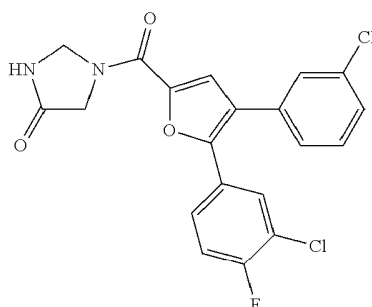
A preparação do composto do título faz-se em analogia com a síntese do composto do exemplo 18, a partir do composto do exemplo 28A. Obtém-se 8,0 mg (14 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,20 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,84-7,77 (m, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), (s, 1H), 7,50-7,42 (m, 3H), 7,36 (dt, 1H), 4,50-3,80 (m, 4H), 3,34-3,28 (m, 2H).

CL-EM (Processo 1): $R_t=2,30$ min; EM (pos para IEP): $m/z=424$
[M+H]⁺.

Exemplo 25

1-{{5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-4-(3-clorofenil)-furan-2-il]-
carbonil}imidazolidin-4-ona



Em atmosfera de árgon, providencia-se 50,0 mg (0,14 mmole) do composto do exemplo 30A e 26,0 mg (0,15 mmole) de ácido 3-cloro-4-fluorofenilborónico em 2 ml de 1,2-dimetoxietano e adiciona-se 0,7 ml (0,68 mmole) de uma solução aquosa a 10 % de carbonato de sódio e 4,7 mg (0,004 mmole) de tetraquis(trifenil-fosfino)paládio (0). Agita-se a mistura reacional, a 80 °C, durante a noite e depois transfere-se para um recipiente de micro-ondas, adicionam-se novamente as mesmas quantidade de catalisador e de ácido borónico e aquece-se a mistura, num recipiente de vidro fechado, sob radiação de micro-ondas, a 120 °C, durante 30 minutos. Em seguida, purifica-se a mistura reacional por CLAR preparativa (coluna RP18; eluente: gradiente de acetonitrilo/água), originando 12,0 mg (21 % do valor teórico) do composto do título.

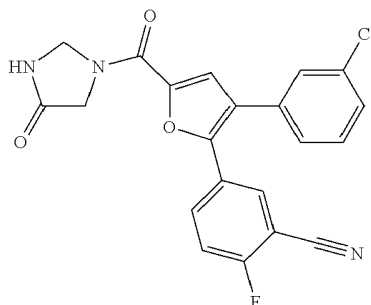
RMN do ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 8,76 (s, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,59-7,54 (m, 2H), 7,53-7,49 (m, 2H), 7,48-7,45 (m,

2H), 7,42-7,36 (m, 1H), 5,35 (s, 0,5H), 4,88 (s, 1,5H), 4,46 (s, 1,5H), 3,97 (s, 0,5H).

CL-EM (Processo 7): $R_t=2,04$ min; EM (pos para IEP): $m/z=419$ $[M+H]^+$.

Exemplo 26

5-{3-(3-Clorofenil)-5-[(4-oxoimidazolidin-1-il)carbonil]-furan-2-il} fluorobenzenocarbonitrilo



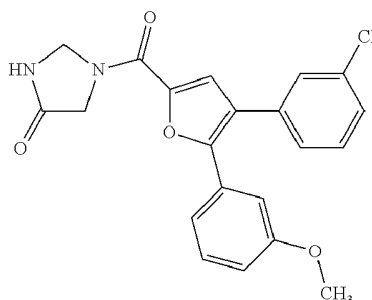
A preparação do composto do título faz-se em analogia com a síntese do composto do exemplo 25, a partir do composto do exemplo 30A. Obtém-se 11,0 mg (20 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta= 8,76$ (s, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,87-7,78 (m, 1H), 7,66-7,53 (m, 3H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 1H), 5,37 (s, 0,5H), 4,89 (s, 1,5H), 4,48 (s, 1,5H), 3,97 (s, 0,5H).

CL-EM (Processo 7): $R_t=1,82$ min; EM (pos para IEP): $m/z=410$ $[M+H]^+$.

Exemplo 27

1- {[4-(3-Clorofenil)-5-(3-metoxifenil)-furan-2-il]-
carbonil}-imidazolidin-4-ona



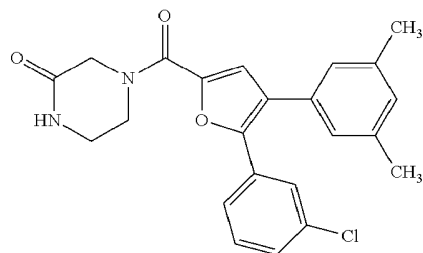
A preparação do composto do título faz-se em analogia com a síntese do composto do exemplo 25, a partir do composto do exemplo 30A. Obtém-se 18,0 mg (34 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,75 (s, 1H), 7,58-7,33 (m, 6H), 7,11 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,00 (dd, 1H), 5,36 (s, 0,5H), 4,88 (s, 1,5H), 4,45 (s, 1,5H), 3,97 (s, 0,5H), 3,70 (s, 3H).

CL-EM (Processo 7): R_t = 1,87 min; EM (pos para IEP): m/z = 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 28

4- {[5-(3-Clorofenil)-4-(3,5-dimetilfenil)-furan-2-il]-
carbonil}-piperazin-2-ona



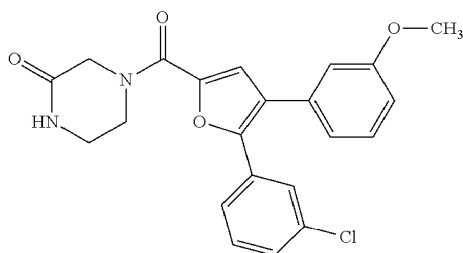
A preparação do composto do título faz-se em analogia com a síntese do composto do exemplo 18, a partir do composto do exemplo 27A. Obtém-se 15,0 mg (28 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,19 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,46-7,40 (m, 3H), 7,29 (s, 1H), 7,08-7,02 (m, 3H), 4,50-4,05 (m, 2H), 4,00-3,80 (m, 2H), 3,36-3,27 (m, 2H), 2,27 (s, 6H).

CL-EM (Processo 7): R_t = 2,10 min; EM (pos para IEP): m/z = 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 29

4-([5-(3-clorofenil)-4-(3-metoxifenil)-furan-2-il]-carbonil)-piperazin-2-ona



Providencia-se 50,0 mg (0,13 mmole) do composto do exemplo 27A em 5 ml de 1,2-dimetoxietano/água (4:1), 19,8 mg (0,13 mmole) de ácido 3-metoxifenilborónico, 4,4 mg (0,009 mmole) de diciclo-hexil[2',4',6'-tri(propan-2-il)-bifenil-2-il]fosfano, 0,9 mg (0,004 mmole) de acetato de

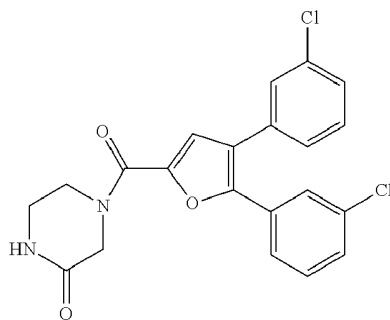
paládio (II) e adiciona-se 127 mg (0,39 mmole) de carbonato de céσιο e aquece-se a mistura, num recipiente de vidro fechado, sob radiação de micro-ondas, a 120 °C, durante uma hora. Em seguida purifica-se a mistura reacional por CLAR preparativa (coluna RP18; eluente: gradiente de acetonitrilo/água). Obtém-se 30,0 mg (56 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,18 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48-7,42 (m, 3H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,03-6,94 (m, 3H), 4,55-3,80 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,37-3,27 (m, 2H).

CL-EM (Processo 7): R_t =1,84 min; EM (pos para IEP): m/z =411 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 30

4-([4,5-Bis-(3-clorofenil)furan-2-il]carbonil)piperazin-2-ona



Providencia-se 600 mg (1,07 mmole) do composto do exemplo 25A em 14 ml de tolueno anidro, adiciona-se 0,24 ml (3,22 mmole) de cloreto de tionilo e aquece-se a mistura, à temperatura de refluxo, durante 2,5 horas. Concentra-se a mistura reacional e recolhe-se o resíduo em 10 ml de diclorometano e arrefece-se para 0 °C. Depois adiciona-se 0,24 ml (1,72 mmole) de trietilamina e depois 172 mg (1,72 mmole) de piperazin-2-ona e agita-se a mistura reacional, à

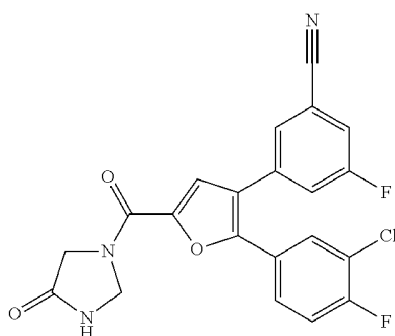
TA, durante a noite. Em seguida concentra-se a mistura e purifica-se o resíduo por CLAR preparativa (coluna RP18; eluente: gradiente de acetonitrilo/ água). Obtém-se 302 mg (68 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8,19$ (s, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,49-7,37 (m, 7H), 4,52-3,75 (m, 4H), 3,37-3,27 (m, 2H).

CL-EM (Processo 7): $R_t = 1,99$ min; EM (pos para IEP): $m/z = 415$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 31

3-{2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-5-[(4-oxoimidazolidin-1-il)-carbonil]furan-3-il}5-fluorobenzenocarbonitrilo



Providencia-se 34,0 mg (0,09 mmole) do composto do exemplo 15A em 1,5 ml de tetra-hidrofurano e adiciona-se 21,0 mg (0,88 mmole) de hidróxido de lítio e 0,5 ml de água, à temperatura ambiente. Agita-se a mistura, à temperatura ambiente, durante a noite, depois adiciona-se uma solução aquosa 1 N de HCl até se estabelecer um pH ácido, extrai-se a mistura com acetato de etilo e lava-se a fase orgânica com água, seca-se com sulfato de sódio, filtra-se e concentra-se. Em conjunto com 30,0 mg (0,15 mmole) do composto do exemplo 35A e 106 mg (0,20 mmole) de

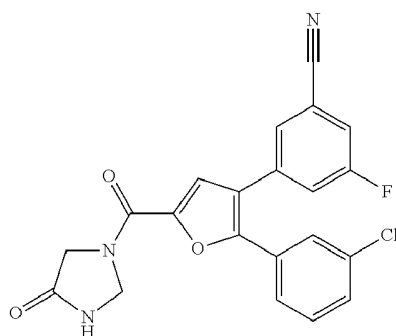
PiBOP, providencia-se o produto impuro em 2 ml de tetra-hidro-furano e adiciona-se 0,08 ml (0,44 mmole) de N,N-di-isopropil-etilamina, à temperatura ambiente. Agita-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante a noite e, em seguida, purifica-se por CLAR preparativa (coluna RP18; fase móvel: gradiente de acetonitrilo/água). Obtém-se 28,0 mg (74 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,79-8,75 (m, 1H), 7,92-7,83 (m, 2H), 7,78 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,67-7,60 (m, 1H), 7,57-7,47 (m, 2H), 5,34 (s, 0,5H), 4,88 (s, 1,5H), 4,45 (s, 1,5H), 3,97 (s, 0,5H).

CL-EM (Processo 1): R_t =2,26 min; EM (pos para IEP): m/z =428 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 32

3-{2-(3-Clorofenil)-5-[(4-oxoimidazolidin-1-il)carbonil]-furan-3-il}-5-fluorobenzenocarbonitrilo



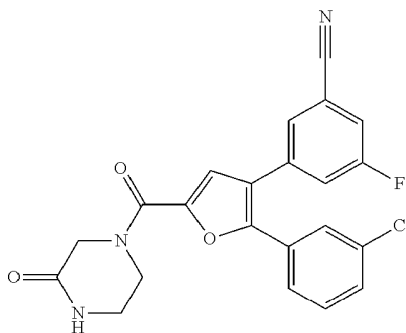
A preparação do composto do título faz-se em analogia com a síntese do composto do exemplo 31, a partir do composto do exemplo 16A. Obtém-se 29,9 mg (49 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta=8,80-8,75$ (m, 1H), 7,90 (ddd, 1H), 7,87-7,82 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,67-7,57 (m, 2H), 7,56-7,42 (m, 3H), 5,34 (s, 0,5H), 4,89 (s, 1,5H), 4,45 (s, 1,5H), 3,97 (s, 0,5H).

CL-EM (Processo 1): $R_t=2,22$ min; EM (pos para IEP): $m/z=410$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 33

3-{2-(3-Clorofenil)-5-[(3-oxopiperazin-1-il) carbonil]furan-2-il}-5-fluorobenzenocarbonitrilo



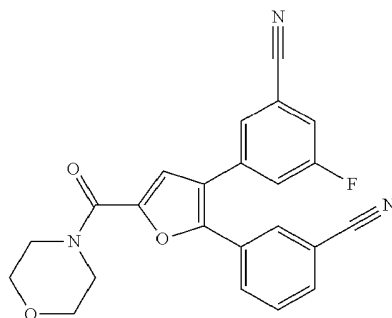
A preparação do composto do título faz-se em analogia com a síntese do composto do exemplo 32, a partir do composto do exemplo 16A. Obtém-se 39,5 mg (62 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta= 8,20$ (s, 1H), 7,90 (ddd, 1H), 7,84 (t, 1H), 7,71 (ddd, 1H), 7,56-7,45 (m, 4H), 7,42 (dt, 1H), 4,55-3,80 (m, 4H), 3,37-3,27 (m, 2H).

CL-EM (Processo 1): $R_t=2,22$ min; EM (pos para IEP): $m/z=424$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 34

3-[2-(3-Cianofenil)-5-(morfolin-4-ilcarbonil) furan-3-il]-5-fluorobenzenocarbonitrilo



A preparação do composto do título faz-se em analogia com a síntese do composto do exemplo 31, a partir do composto do exemplo 17A. Obtém-se 32,1 mg (58 % do valor teórico) do composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7,96$ (t, 1H), 7,93-7,89 (m, 2H), 7,83 (t, 1H), 7,77 (ddd, 1H), 7,69 (ddd, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,45 (s, 1H), 3,88-3,62 (m, 8H).

CL-EM (Processo 1): $R_t = 2,28$ min; EM (pos para IEP): $m/z = 402$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

B) Avaliação da atividade fisiológica

Abreviaturas:

DMSO dimetil-sulfóxido

SBF soro bovino fetal (Biochrom AG, Berlin, Alemanha)

STF solução tamponada com fosfato

PMT placa microtituladora

ELISA ensaio imunoabsorvente ligado a enzimas

A adequabilidade dos compostos da presente invenção para o tratamento de doenças causadas por retrovírus pode ser ilustrada nos sistemas de ensaio que se seguem:

Ensaio in vitro

Ensaio bioquímico de transcriptase inversa

Utiliza-se o "ensaio colorimétrico de transcriptase inversa" (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha) de acordo com as informações do fabricante. Dissolvem-se as substâncias do ensaio em DMSO e utilizam-se no ensaio, diluídas, em etapas de 5 vezes (concentração final de DMSO de 1 %). Os valores resultantes da avaliação fotométrica (405/492 nm) são inferiores a 0,1 para o controlo negativo (mistura sem transcriptase inversa) e estão na região de 1,5 para o controlo positivo (mistura sem substância de ensaio). Os valores de CI_{50} das substâncias do ensaio são determinados como a concentração da substância de ensaio na diluição para a qual a densidade ótica medida é de 50 % do controlo positivo.

Verificou-se que os compostos da presente invenção inibem a atividade da transcriptase inversa. Os dados experimentais estão resumidos no quadro A.

Ensaio de luz com vírus repórteres de IH de tipo selvagem e resistentes a inibidores

Neste ensaio, utilizam-se os vírus repórteres VIH-1_{NL4-3} que comportam o gene *luc164* (luciferase 164) em vez do

gene nef. Os vírus são gerados pela transfecção das células T 293 com o correspondente plasmido proviral pNL4-3 (reagente de lipofectamina, Invitrogen, Karlsruhe, Alemanha). Partindo do ADN do plasmido proviral, utilizando o "estojo de mutagénese dirigida ao sítio QuikChange II XL" (Stratagene, Cedar Creek, Tex., EUA) produzem-se vírus com mutações de resistência definida no gene de transcriptase inversa. Geram-se, *inter alia*, as seguintes mutações: A98G, A98G-K103N-V108I, A98S, F227C, F227L, G190A, G190S, K101E, K101Q-K103N, K103N, K103N-F227L, K103N-G190A, K103N-G190S, K103N-M230L, K103N-N348I, K103N-P225H, K103N-V108I, K103N-V108I-P225H, K103N-V179F-Y181C, K103N-Y181C, K103N-Y181C-G190A, L100I, L100I-K103N, L100I-K103N-V179I-Y181C, L100I-K103N-Y181C, L234I, N348I, P225H, P236L, V106A, V106A-E138K, V106A-F227C, V106A-F227L, V106I, V106I-Y188L, V106M, V108I, V179F-Y181C, V179I, V179I-Y181C, Y181C, Y181C-G190A, Y181C-M230L, Y181I, Y188L. As células MT4 7F2, infetadas com estes vírus repórteres, segregam luciferase no meio, permitindo assim que a replicação do vírus seja quantificada por luminometria.

Para uma mistura para uma PMT de 96 poços, transformam-se em peletes 3 milhões de células MT4 7F2, faz-se a sua suspensão em 1 ml de meio RPMI 1640 sem vermelho de fenol (Invitrogen, Karlsruhe, Alemanha)/SBF a 10 %/AIM-V a 10 % (Invitrogen, Karlsruhe, Alemanha) e faz-se a sua incubação, em conjunto com uma quantidade apropriada do correspondente vírus repórter VIH-1_{NL4-3}, a 37 °C, durante 2 horas (infeção de peletes). Os vírus não absorvidos são em seguida lavados com STF e as células infetadas são novamente transformadas em peletes e são suspensas em 8 ml de meio RPMI 1640 sem vermelho de fenol/SBF a 2 % ou a 10 %/AIM-V a 10 %. Pipetam-se 80 µl dessa suspensão para cada poço de uma PMT de 96 poços com

20 µl da substância de ensaio, numa diluição apropriada. Para evitar efeitos das extremidades, os poços das extremidades da PMT não se utilizam para as diluições das substâncias. A segunda linha vertical da PMT contém apenas células infetadas (controlo do vírus) e a décima primeira linha vertical apenas células não infetadas (controlo das células), em cada caso no meio RPMI 1640 sem vermelho de fenol/SBF a 2 % ou a 10 %/AIM-V a 10 %. Os outros poços da PMT contêm os compostos da presente invenção em várias concentrações, a partir da terceira fila vertical, a partir da qual as substâncias de ensaio são diluídas em etapas por 3 vezes até à décima fila vertical, 3⁷ vezes. Dissolvem-se as substâncias de ensaio em DMSO, pelo que a concentração final de DMSO na mistura é de 1 %. As misturas do ensaio são incubadas, a 37 °C/ em CO₂ a 5 %, durante cinco dias e, após a adição de 15 µl do substrato Lu164 (5 mg/ml de coelenterazina dissolvida em glutathiona/DMSO 30 µM, NaCl 100 mM, MES 1 M, glutathiona 100 mM), avaliadas por luminometria. Os valores resultantes estão na região de 1 000 000 de URL (unidades relativas de luminescência) para o controlo de vírus e 300 a 400 URL para o controlo das células. Os valores de CE₅₀ para as substâncias de ensaio são determinados como a concentração para a qual se mede a replicação do vírus, em URL, é de 50 % das células infetadas não tratadas.

Verificou-se que os compostos da presente invenção inibem a replicação de VIH. Os dados experimentais estão resumidos no quadro A.

Ensaio de PBL e de H9 com VIH-1 de tipo selvagem

Isolam-se do sangue linfócitos de sangue periférico (LSP) humano utilizando tubos de Ficoll-Paque Leucosep (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemanha) e estimulam-se

com fito-hema-glutinina (90 µg/ml) e interleucina 2 (40 U/ml) em meio RPMI 1640 (Invitrogen, Karlsruhe, Alemanha)/SBF a 10 %, durante 3 dias.

Para uma mistura, para uma PMT de 96 poços, transformam-se em peletes 3 milhões de LSP, faz-se a sua suspensão em 1 ml de meio RPMI 1640/SBF a 10 % e fez-se a sua incubação em conjunto com uma quantidade apropriada de VIH-1_{LAI} (NIH AIDS Research & Reference Reagent Program, Germantown, EUA), a 37 °C, durante 2 horas (infeção de peletes). Os vírus não absorvidos são em seguida lavados com STF e as células infetadas são novamente transformadas em peletes e são suspensas em 18 ml de meio RPMI 1640/SBF a 10 %/interleucina 2 (40 U/ml). Para isso, pipetam-se 180 µl dessa suspensão, para cada poço de uma PMT de 96 poços, de fundo branco, com 20 µl da substância de ensaio, numa diluição apropriada. Alternativamente, após a preparação das diluições da substância na PMT, pipeta-se o VIH, em conjunto com as células e não se lava novamente (infeção do sobrenadante). Para evitar os efeitos das extremidades, os poços, nas extremidades da PMT não se utilizam para as diluições das substâncias. A segunda linha vertical da PMT contém apenas células infetadas (controlo do vírus) e a décima primeira linha vertical apenas células não infetadas (controlo das células), em cada caso em meio RPMI 1640/SBF a 10 %/interleucina 2 (40 U/ml). Os outros poços da PMT contêm os compostos da presente invenção, em várias concentrações, a partir da terceira fila vertical, a partir da qual as substâncias de ensaio são diluídas em etapas, por 3 vezes, até à décima fila vertical, 3⁷ vezes. Dissolvem-se as substâncias de ensaio em DMSO, pelo que a concentração final de DMSO na mistura é de 1 %. As misturas dos ensaios são incubadas a 37 °C/CO₂ a 5 %. Após 5 e 7 dias, retirou-se de cada poço 50 µl do sobrenadante, isento

de células, para determinar a quantidade de p24 presente, por meio de um ensaio por ELISA para p24 (estojo de ensaio de captura do antigénio p24^{CA} de VIH-1, NCI-Frederick Cancer Research and Development Center, Frederick, EUA). A partir dos valores resultantes da avaliação fotométrica (450/620 nm), determinam-se os valores de CE₅₀ das substâncias de ensaio, como a concentração para a qual a quantidade de p24 representa 50 % das células infetadas não tratadas.

Alternativamente, utilizam-se células H9 (ATCC, Wesel, Alemanha) em vez dos LPS, para o ensaio das substâncias do ensaio. Faz-se a incubação das células H9 em meio RPMI 1640 com SBF a 2 % ou a 10 %, como infeção do sobrenadante por VIH-I_{LAI}, a 37 °C/CO₂ a 5 % (20 µl da diluição da substância e 80 µl de células/vírus por poço), de acordo com o modelo descrito antes, durante 5 dias. Em seguida, adiciona-se, a cada poço, 10 µl de AlamarBlue® (Invitrogen, Karlsruhe, Alemanha) e faz-se a incubação das PMT, a 37 °C, durante 3 horas, antes de se fazer a avaliação fluorimétrica (544/590 nm). Os valores resultantes são cerca de 40 000 para as células não infetadas não tratadas e de cerca de 7 000 para as células infetadas não tratadas. No intervalo de concentração mais baixa, determinam-se os valores de CE₅₀ das substâncias de ensaio, como a concentração à qual a fluorescência é de 50 % das células não infetadas, não tratadas (em cada caso subtraindo os valores das células infetadas não tratadas). Além disso, no intervalo de concentração elevada, determinam-se os valores de CC₅₀ das substâncias de ensaio, como a concentração à qual a fluorescência é de 50 % das células não infetadas não tratadas (em cada caso, subtraindo os valores das células infetadas não tratadas).

Verificou-se que os compostos da presente invenção inibem a replicação de VIH. Os dados experimentais estão resumidos no quadro A.

Ensaio para determinar o efeito citotóxico das substâncias em ensaio

Para determinar o efeito citotóxico das substâncias em ensaio, em células não infetadas, pipetaram-se as substâncias, em concentrações apropriadas para a MPT de 96 poços, de fundo transparente e incubaram-se com células não infetadas (por exemplo, H9, LSP, THP-1, MT4 7F2, CEM, Jurkat) (em analogia com os ensaios descritos antes). Passados 5 dias, adiciona-se, às misturas em ensaio, em cada poço, 1/10 do volume de AlamarBlue® e faz-se a incubação das MPT, a 37 °C, durante 3 horas. Em seguida faz-se a avaliação fluorimétrica (544/590 nm). Os valores resultantes estão entre 20 000 e 40 000 para as células não tratadas, consoante o tipo de células. Os valores de CC₅₀ das substâncias em análise são determinados como a concentração para a qual a fluorescência é de 50 % das células não tratadas. As substâncias do ensaio em que se observa citotoxicidade, no intervalo de concentração do efeito, não são avaliadas quanto à sua atividade antiviral.

QUADRO A:

N° do exemplo	Ensaio de CI ₅₀ (nM), à TA	CE ₅₀ (nM) de células H9 VIH-1 _{LAI} SBF a 10 %	CE ₅₀ (nM) de células MT4 7F2 VIH-1 _{LAI} ts SBF a 2 % em peso	CE ₅₀ (nM) de células MT4 7F2 VIH-1 _{LAI} K103N-Y181C SBF a 2 %
Exemplo 1		65	4,5	550
Exemplo 2		135	40	1625
Exemplo 3		4,5	< 1,5	160
Exemplo 4		12	< 1,5	261
Exemplo 5		17,5	< 1,5	305
Exemplo 6		400	48	283
Exemplo 7		46	5	186
Exemplo 8		7	1	160
Exemplo 9		100	19	500
Exemplo 10		14	1	183
Exemplo 11	370	77	20	255
Exemplo 12		30	2	163
Exemplo 13		160	15	325
Exemplo 14		52	1	173
Exemplo 15		110	9	350
Exemplo 16		75	2	200
Exemplo 17		135	6	350
Exemplo 18		200	45	300
Exemplo 19		250	43	450
Exemplo 20		50	2	137
Exemplo 21		200	15	120
Exemplo 22		113	7	185
Exemplo 23		18	2	100
Exemplo 24		47	4	320
Exemplo 25		225	18	250
Exemplo 26		150	20	250
Exemplo 27		200	14	700
Exemplo 28		200	30	400
Exemplo 29		450	53	400
Exemplo 30	750	200	25	650
Exemplo 31		80	8	80
Exemplo 32		70	2	150
Exemplo 33		25	< 1,5	200
Exemplo 34		30	< 1,5	300

Ensaio in vivo

Modelo de animal:

Compram-se murganhos NOD Scid, normalmente com 5-6 semanas de idade, a criadores comerciais (por exemplo, Taconic ou Jackson Laboratory). Mantiveram-se os animais em condições de esterilização (incluindo o sítio onde se acamaram e a alimentação) em isoladores.

Infeta-se um número definido de células (por exemplo, 5×10^6 células T (por exemplo C8166)) com VIH, com uma m.d.i (*multiplicidade de infecção, em inglês m.o.i.*) apropriada (por exemplo, 0,01 TCID⁵⁰). Introduzem-se as células infetadas em esponjas de colagénio. Implantam-se as esponjas, pré-tratadas desta maneira, na pele dorsal dos murganhos. Tratam-se os murganhos, uma vez ou mais vezes, todos os dias, oralmente, intraperitonealmente, subcutaneamente ou intravenosamente, o que torna possível que o primeiro tratamento tenha lugar antes da implantação. Os grupos de tratamento normalmente têm 10 murganhos. Pelo menos um grupo é tratado com placebo, pelo menos um grupo com uma substância conhecida por ser ativa (= controlo positivo) e normalmente vários grupos com a substância da presente invenção. A dose diária da substância da presente invenção está entre 0,01 mg e 100 mg por kg de peso corporal. As substâncias são formuladas em DMSO a 2 %/ metilcelulose em STF a 0,5 % ou outra mistura apropriada que ajuda à solubilidade das substâncias. O tratamento normalmente dura quatro dias e meio. Depois da última administração da substância, os animais são sacrificados e as esponjas são removidas. Obtêm-se as células infetadas com o vírus a partir da esponja, por extração da colagenase.

Obtêm-se o ARN total a partir das células e examina-se por RCP quantitativa para determinar o ARN viral.

Normaliza-se a quantidade de ARN viral com base na quantidade de um gene de manutenção (por exemplo, GAPDH). Determina-se a quantidade de ARN de VIH após o tratamento com a substância, em comparação com o grupo de controlo tratado com placebo. Se se tiver utilizado um VIH, que comporta luciferase, é possível ainda fazer uma medição da luciferase, eventualmente como uma medição de substituição. Neste caso, determina-se a quantidade de VIH a partir do nível do sinal de luciferase que serve, neste caso, como uma medida da replicação viral. Faz-se a análise estatística por meio de programas de computador apropriados, por exemplo, Graph Pad Prism.

B) Avaliação das propriedades farmacocinéticas

Estudos *in vivo*

Para determinar a farmacocinética, *in vivo*, administram-se as substâncias do ensaio, a murganhos, ratos e cães, intravenosamente e oralmente. A dose escolhida, em estudos intravenosos, para a determinação das propriedades farmacocinéticas das substâncias de ensaio é de 0,5 mg/kg em todas as espécies. Na administração oral, administra-se, a roedores, 3 mg/kg e a cães 1 mg/kg. As substâncias do ensaio são formuladas em 99 % de plasma, 1 % de DMSO para administração intravenosa a roedores e em PEG 400, etanol e água, em várias proporções, para administração oral. Utiliza-se este último veículo para ambas as vias de administração a cães.

Colocam-se cateteres em ratos machos Wistar, antes da administração das substâncias do ensaio, de modo que as amostras de sangue possam ser colhidas com a ajuda do

cateter no lugar ou por punção da veia cava, em diferentes momentos, ao longo de um intervalo entre 2 min até 26 h.

As substâncias do ensaio são administradas, intravenosamente, como uma injeção em bólus, a murganhos fêmeas BalbC e, neste caso, obtêm-se as amostras exclusivamente por punção da veia cava, ao longo de um intervalo entre 2 min e 26 h. A administração a cães beagle fêmeas faz-se exclusivamente por meio de infusão intravenosa durante 15 minutos. Obtêm-se as amostras por punção da veia braquial ou da veia jugular, ao longo de um intervalo de 10 min a 26 h.

As substâncias são determinadas quantitativamente, a partir do plasma do animal obtido e as amostras de calibração são ajustados no plasma. Eliminam-se as proteínas do plasma por precipitação com acetonitrilo (ACN). Em seguida, as amostras são fracionadas por CLAR com um sistema Agilent™ 1100 LC (Agilent, Santa Clara, Calif., EUA) utilizando várias colunas, por exemplo, Luna C8, LichroCart Purospher Star RP18e. O sistema de CLAR é acoplado, por via de uma interface de Turbo Ion Spray, a um espectrómetro de massa triplo quadrupolo API 3000 (Applied Biosystems, Darmstadt, Alemanha). A avaliação da concentração no plasma, ao longo do tempo, faz-se utilizando um padrão interno e utilizando um programa validado de análise cinética.

Para além dos estudos para determinar os parâmetros farmacocinéticos das substâncias de ensaio, *in vivo*, realizam-se determinações da biodisponibilidade relativa da suspensão (formulação: suspensão de Tylose) versus a solução, em ratos, assim como estudos preliminares com

doses elevadas para avaliar os efeitos e estudos toxicológicos em murganhos, ratos e cães.

Estabilidade no plasma

O plasma utilizado nas várias espécies (murganho BalbC, rato Wistar, cão beagle e ser humano) obtém-se, fresco, colhendo sangue para monovettes revestidas com Li-heparina e subsequente centrifugação. Para determinar a estabilidade no plasma das substâncias do ensaio, faz-se a incubação de 2 ml contendo, em cada caso, 500 ng/ml no plasma, a 37 °C. Retiram-se as amostras dos recipientes de incubação, em vários momentos, ao longo de um intervalo até 3 h. As amostras obtidas precipitam com ACN de modo a parar a reação e retirar as proteínas do plasma. Analisam-se as amostras de uma maneira equivalente à dos estudos *in vivo*.

Incubações de microsomas e de hepatócitos

As incubações com microsomas do fígado de várias espécies (murganho BalbC, rato Wistar, cão beagle e ser humano) são realizadas num volume total de 1,5 ml, a 37 °C, num sistema robotizado modificado Multiprobe II® (Canberra Packard) ou no sistema robotizado Janus® (Perkin Elmer).

As misturas de incubação contêm, cada uma, 0,5 µg/ml de substância de ensaio, assim como 0,2-0,5 mg/ml de proteína microsômica. Além disso, adiciona-se tampão de fosfato 0,05 M (pH = 7,4), EDTA 1 mM, 6-fosfato de glicose 5 mM e 1,5 U/ml de glicose-6-fosfato desidroxigenase, a partir de *Leuconostoc Mesenteroides*. A incubação microsômica iniciou-se pela adição de NADP (concentração final: 1 mM).

Em cada caso, utilizou-se 1 milhão de células/ml para determinar a estabilidade metabólica da substância do ensaio, em hepatócitos recentemente isolados e de hepatócitos de cultura de ratos, cães e seres humanos. De uma maneira equivalente ao ensaio microssômico, em cada caso adicionou-se aos hepatócitos 0,5 µg/ml da substância do ensaio.

Retira-se 125 µl da respectiva mistura de incubação passados 2, 5, 10, 20, 30, 45 e 60 min ou passados 2, 10, 20, 30, 50, 70 e 90 min para os compostos mais estáveis e adiciona-se ACN de modo a parar as reações enzimáticas. Após centrifugação, analisam-se as amostras por CL-EM/EM (API 2000 ou 3000, Applied Biosystems). Os valores de "poços agitados de CL_{sangue} " e "poços agitados de F_{max} " são calculados a partir dos respectivos semi-períodos de vida dos compostos, em incubações microssômicas. A degradação do substrato pode ser descrita por meio das fórmulas que se seguem (Houston J B, Utility of in vitro drug-metabolism data in predicting in vivo metabolic-clearance, *Bioch. Pharm.* 47 (9) 1469-1479 (1994); Obach R S; Baxter J G; Liston T E; Silber B M; Jones B C; MacIntyre F; Rance D J; Wastall P, The prediction of human pharmacokinetic parameters from preclinical and in vitro metabolism data, *J. Pharmacol. Exp. ter.* 283(1): 46-58 (1997):

$$CL'_{\text{intrinseco}} [\text{ml}/(\text{min} \cdot \text{kg})] = (0,693/\text{in vitro } t_{1/2} [\text{min}]) \cdot (\text{peso do fígado} [\text{g fígado}/\text{kg peso corporal}]) \cdot (\text{proteína microssômica} [\text{mg}]/\text{peso do fígado} [\text{g}]) / (\text{proteína microssômica} [\text{mg}]/\text{volume de incubação} [\text{ml}]).$$

A clearance do sangue " CL_{sangue} " é descrita pelo modelo "de poço bem agitado", ignorando as ligações de proteína (Pang K S; Rowland M, Hepatic clearance of drugs. I. Theoretical considerations of a "well-stirred" model and a "parallel tube" model. Influence of hepatic blood flow,

plasma and blood cell binding, and the hepatocellular enzymatic activity on hepatic drug clearance, *J Pharmacokinet Biopharm* 5 (6): 625-53 (1977):

$$CL_{\text{sangue bem agitado}} [1/(h \cdot kg)] = (Q_h [1/(h \cdot kg)] \cdot CL'_{\text{intrínseco}} [1/(h \cdot kg)]) / (Q_h [1/(h \cdot kg)] + CL'_{\text{intrínseco}} [1/(h \cdot kg)])$$

Para os ratos, o peso específico do fígado é de 32 g/kg de peso corporal e o fluxo do sangue hepático é de 4,2 l/(h·kg). O teor específico da proteína mcrossômica do fígado de rato foi estimado em 40 mg/g de fígado. Os fatores específicos de extrapolação para outras espécies estão ilustrados no quadro a seguir e baseiam-se, em parte, nos dados da literatura e, em parte, nas próprias determinações dos requerentes. Para os hepatócitos, utiliza-se uma contagem de células de 110 milhões/g de fígado para o cálculo de todas as espécies.

	Murganho m	Murganho f	Rato m	Cão m/f	Ser humano m/f
Proteína microssômica/g de fígado [mg]	40	40	40	40	40
Fígado [g]/kg de peso corporal	50	43	32	39	21
Fluxo sanguíneo do fígado [l/(h kg)]	5,4	5,4	4,2	2,1	1,32

C) Exemplos de modalidades de composições farmacêuticas

Os compostos da presente invenção podem ser convertidos em preparações farmacêuticas, das formas que se seguem:

Comprimido:

Composição:

100 mg do composto do exemplo 1, 50 mg de lactose (mono-hidrato), 50 mg de amido de milho (natural), 10 mg de

polivinil-pirrolidona (PVP 25) (da BASF, Ludwigshafen, Alemanha) e 2 mg de estearato de magnésio.

Peso do comprimido 212 mg, diâmetro 8 mm, raio de curvatura 12 mm

Produção:

Faz-se a granulação da mistura do composto da presente invenção, lactose e amido com uma solução a 5 % (m/m) de PVP em água. Misturam-se os grânulos com estearato de magnésio, durante 5 minutos, após a secagem. Comprime-se esta mistura com uma prensa convencional de comprimidos (ver antes para o formato do comprimido). Uma força compressiva orientadora para a compressão é de 15 kN.

Solução que pode ser administrada oralmente:

Composição:

500 mg do composto do exemplo 1, 2,5 g de polissorbato e 97 g de polietileno-glicol 400, 20 g de solução oral corresponde a uma dose única de 100 mg do composto da presente invenção.

Produção:

Faz-se uma suspensão do composto da presente invenção na mistura de polietileno-glicol e de polissorbato, com agitação. O processo de agitação continua até o composto da presente invenção estar completamente dissolvido.

Solução i.v.:

Dissolve-se o composto da presente invenção numa concentração abaixo da solubilidade de saturação num dissolvente tolerado sob o ponto de vista fisiológico (por exemplo, solução salina isotónica, solução de glicose a 5 %, solução de PEG 400 a 30 %). Esteriliza-se a solução por filtração e utiliza-se para encher embalagens para injeção esterilizada e isenta de pirogénio.

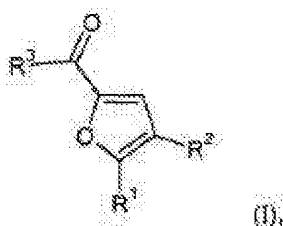
Lisboa, 1 de Junho de 2016.

REIVINDICAÇÕES

FURANCARBOXAMIDAS SUBSTITUÍDAS E RESPECTIVAS UTILIZAÇÕES

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula



caracterizado pelo facto de

R¹ representar fenilo,
em que o fenilo está substituído com 1 a 3
substituintes, em que os substituintes se
selecionam, independentemente uns dos outros, no
grupo que consiste em halogéneo, hidroxí, ciano,
nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, tri-
fluorometiltio, alquilo (C₁-C₄) e alcoxi (C₁-C₄),

em que

alquilo (C₁-C₄) e alcoxi (C₁-C₄), por sua
vez, podem estar substituídos, uma a três
vezes, de forma idêntica ou diferente, com
resíduos selecionados no grupo que consiste
em halogéneo, ciano, hidroxí, alcoxi (C₁-
C₄), amino, mono-(alquil C₁-C₄)-amino, di-

(alquil C₁-C₄)-amino, cicloalquilo (C₃-C₇) e heterociclilo com 4 a 7 elementos no núcleo,

em que os resíduos de cicloalquilo e de heterocicliclo mencionados antes, por sua vez, podem estar substituídos, até três vezes, de forma idêntica ou diferente, com halogéneo, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxí, alcoxi (C₁-C₄), trifluorometoxi, oxo, amino, mono-(alquil C₁-C₄)-amino e di-(alquil C₁-C₄)-amino,

R² representar fenilo,

em que o fenilo está substituído com 1 a 3 substituintes, em que os substituintes se selecionam, independentemente uns dos outros, no grupo que consiste em halogéneo, hidroxí, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, alquilo (C₁-C₄) e alcoxi (C₁-C₄),

em que

alquilo (C₁-C₄) e alcoxi (C₁-C₄), por sua vez, podem estar substituídos, uma a três vezes, de forma idêntica ou diferente, com resíduos selecionados no grupo que consiste em halogéneo, ciano, hidroxí, alcoxi (C₁-C₄), amino, mono-(alquil C₁-C₄)-amino, di-(alquil C₁-C₄)-amino, cicloalquilo (C₃-C₇) e heterociclilo com 4 a 7 elementos no núcleo,

em que os resíduos de cicloalquilo e de heterocicliclo mencionados por último, por sua vez, podem estar substituídos, até três

vezes, de forma idêntica ou diferente, com halogéneo, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxí, alcoxi (C₁-C₄), trifluorometoxi, oxo, amino, mono-(alquil C₁-C₄)-amino e di-(alquil C₁-C₄)-amino e

R³ representar um resíduo de heterociclilo ligado a azoto,

em que o resíduo de heterociclilo pode estar substituído com um a três substituintes, em que os substituintes se selecionam, independentemente, no grupo que consiste em halogéneo, hidroxí, hidroximetilo, formilo, amino, oxo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) e (alcoxi C₁-C₄)-carbonilo,

ou um dos seus sais, um dos seus solvatos ou solvatos dos seus sais.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de

R¹ representar fenilo,

em que o fenilo está substituído com 1 a 2 substituintes, em que os substituintes se selecionam, independentemente uns dos outros, no grupo que consiste em halogéneo, hidroxí, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometil-tio, alquilo (C₁-C₄) e alcoxi (C₁-C₄),

R² representar fenilo,

em que o fenilo está substituído com 1 a 2 substituintes, em que os substituintes se selecionam, independentemente uns dos outros, no grupo que consiste em halogéneo, hidroxí, ciano, nitro, trifluorometoxi, trifluorometiltio, alquilo (C₁-C₄) e alcoxi (C₁-C₄),

em que

alcoxi (C₁-C₄), por sua vez, pode estar substituído, uma a três vezes, de forma idêntica ou diferente, com resíduos selecionados no grupo que consiste em halogéneo, ciano, hidroxí, alcoxi (C₁-C₄), amino, mono-(alquil C₁-C₄)-amino, di-(alquil C₁-C₄)-amino, cicloalquilo (C₃-C₇) e heterociclilo com 4 a 7 elementos no núcleo,

em que os resíduos de cicloalquilo e de hétero-cíclico, mencionados antes, por sua vez, podem estar substituídos, cada um, até três vezes, de forma idêntica ou diferente, com halogéneo, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxí, alcoxi (C₁-C₄), trifluorometoxi, oxo, amino, mono-(alquil C₁-C₄)-amino e di-(alquil C₁-C₄)-amino e

R³ representar um resíduo de heterociclilo ligado a azoto,

em que o resíduo de heterociclilo pode estar substituído com 1 a 3 substituintes, em que os substituintes se selecionam, independentemente uns dos outros, no grupo que consiste em halogéneo, hidroxí, hidroximetilo, formilo,

amino, oxo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) e (alcoxi C₁-C₄)-carbonilo,

ou um dos seus sais, um dos seus solvatos ou solvatos dos seus sais.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo facto de

R¹ representar fenilo,

em que o fenilo está substituído com 1 a 2 substituintes, em que os substituintes se seleccionam, independentemente uns dos outros, no grupo que consiste em halogéneo, ciano, trifluorometilo, metilo e metoxi,

R² representar fenilo,

em que o fenilo está substituído com 1 a 2 substituintes, em que os substituintes se seleccionam, independentemente uns dos outros, no grupo que consiste em halogéneo, ciano, trifluorometoxi, metilo e alcoxi (C₁-C₃) e

R³ representar um resíduo de heterociclilo ligado a azoto,

em que o resíduo de heterociclilo pode estar substituído com 1 a 3 substituintes, em que os substituintes se seleccionam, independentemente uns dos outros, no grupo que consiste em

halogéneo, hidroxí, amino, oxo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄) e alcoxi (C₁-C₄),

ou um dos seus sais, um dos seus solvatos ou solvatos dos seus sais.

4. Composto, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo facto de

R¹ representar fenilo,

em que o fenilo está substituído com 1 a 2 substituintes, em que os substituintes se seleccionam, independentemente uns dos outros, no grupo que consiste em halogéneo, ciano e metilo,

R² representar fenilo,

em que o fenilo está substituído com 1 a 2 substituintes, em que os substituintes se seleccionam, independentemente uns dos outros, no grupo que consiste em halogéneo, ciano, metilo e metoxi e

R³ representar um resíduo de heterociclilo ligado a azoto,

em que o resíduo de heterociclilo pode estar substituído com 1 a 2 substituintes escolhidos entre hidroxí e o grupo oxo,

ou um dos seus sais, um dos seus solvatos ou solvatos dos seus sais.

5. Composto, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo facto de

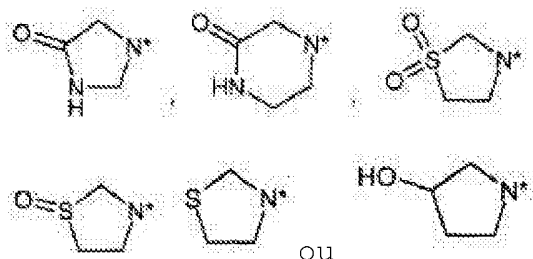
R¹ representar fenilo,

em que o fenilo está substituído com 1 a 2 substituintes, em que os substituintes se seleccionam, independentemente uns dos outros, no grupo que consiste em halogéneo e ciano,

R² representar fenilo,

em que o fenilo está substituído com 1 a 2 substituintes, em que os substituintes se seleccionam, independentemente uns dos outros, no grupo que consiste em halogéneo e ciano e

R³ representar

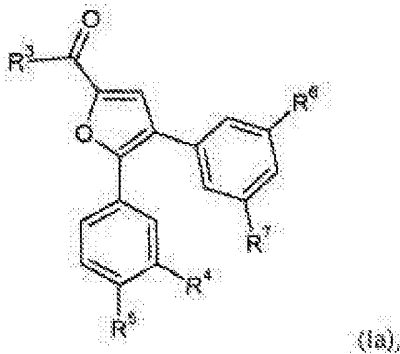


em que

* indica o sítio de ligação ao grupo carbonilo

ou um dos seus sais, um dos seus solvatos ou solvatos dos seus sais.

6. Composto, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo facto de corresponder à fórmula



em que

R^3 representa um resíduo de heterociclilo ligado a azoto,

em que o resíduo de heterociclilo pode estar substituído com 1 a 2 substituintes escolhidos entre hidroxil e o grupo oxo,

R^4 representa halogéneo, ciano ou metilo,

R^5 representa hidrogénio ou halogéneo,

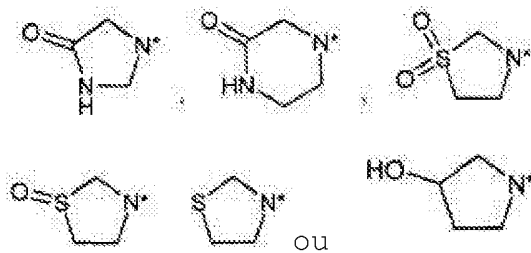
R^6 representa halogéneo, ciano, metilo ou metoxi e

R^7 representa hidrogénio ou halogéneo,

ou um dos seus sais, um dos seus solvatos ou solvatos dos seus sais.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo facto de

R³ representar



em que

* indica o sítio de ligação ao grupo carbonilo,

R⁴ representa halogéneo, ciano ou metilo,

R⁵ representa hidrogénio ou halogéneo,

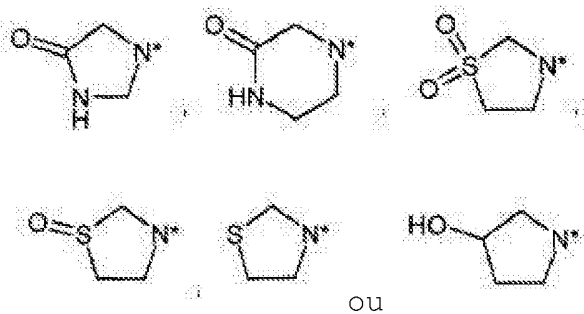
R⁶ representa halogéneo, ciano, metilo ou metoxi e

R⁷ representa hidrogénio ou halogéneo,

ou um dos seus sais, um dos seus solvatos ou solvatos dos seus sais.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 6 ou 7, caracterizado pelo facto de

R³ representar



em que

* indica o sítio de ligação ao grupo carbonilo,

R⁴ representa flúor, cloro, ciano ou metilo,

R⁵ representa hidrogénio ou flúor,

R⁶ representa flúor, cloro, ciano, metilo ou metoxi
e

R⁷ representar hidrogénio ou flúor,

ou um dos seus sais, um dos seus solvatos ou solvatos
dos seus sais.

9. Composto, de acordo com as uma qualquer das
reivindicações 6 a 8, caracterizado pelo facto de

R³ representar



em que

* indica o sítio de ligação ao grupo carbonilo,

R⁴ representa cloro ou ciano

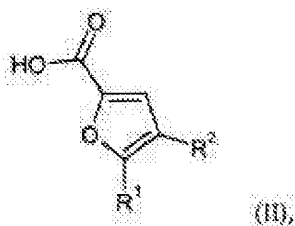
R⁵ representa hidrogénio ou flúor,

R⁶ representa cloro ou ciano e

R⁷ representa hidrogénio ou flúor,

ou um dos seus sais, um dos seus solvatos ou solvatos dos seus sais.

10. Processo de preparação de um composto de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto de fórmula

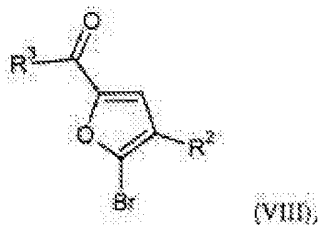


em que

R^1 e R^2 têm os significados especificados antes,

com um composto de fórmula R^3 , com o significado especificado na reivindicação 1 ou um sal do composto de fórmula R^3 .

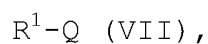
11. Processo de preparação de um composto de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto de fórmula



em que

R^2 e R^3 têm os significados especificados na reivindicação 1,

em condições de acoplamento de Suzuki, com um composto de fórmula



em que

R^1 tem o significado dado na reivindicação 1 e

Q representa $-B(OH)_2$, um éster de ácido borónico, preferencialmente um éster pinacólico de ácido borónico ou $-BF_3^-K^+$.

12. Composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo facto de se destinar ao tratamento e/ou à prevenção de doenças.
13. Utilização de um composto, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo facto de se destinar a produzir medicamentos para o tratamento e/ou a prevenção de doenças.
14. Utilização de um composto, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo facto de se destinar a produzir medicamentos para o tratamento e/ou a prevenção de doenças retrovirais.
15. Utilização, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo facto de a doença retroviral ser uma infeção por VIH.
16. Medicamento contendo pelo menos um composto, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo facto de estar em combinação com pelo menos um princípio ativo adicional.

17. Medicamento contendo pelo menos um composto, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo facto de estar em combinação com pelo menos um excipiente inerte, não tóxico, apropriado sob o ponto de vista farmacêutico.
18. Medicação, de acordo com a reivindicação 16 ou 17, caracterizado pelo facto de se destinar ao tratamento e/ou à prevenção de doenças retrovirais.
19. Medicação, de acordo com a reivindicação 18, caracterizada pelo facto de a doença retroviral ser uma infeção por VIH.
20. Composto, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 9 ou medicação, de acordo com uma qualquer das reivindicações 16 a 19, caracterizado pelo facto de se destinar a ser utilizado no tratamento de doenças virais em seres humanos e em animais, por meio da administração de uma quantidade eficaz, sob o ponto de vista antiviral, do referido composto ou da referida medicação.

Lisboa, 1 de Junho de 2016.