



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0417609-0 B1



(22) Data do Depósito: 15/12/2004

(45) Data de Concessão: 19/02/2019

(54) Título: DERIVADOS DE 3-CIANO-QUINOLINA COM ATIVIDADE ANTIPROLIFERATIVA, SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO E USO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE

(51) Int.Cl.: A61K 31/439; C07D 498/08; A61P 35/00.

(30) Prioridade Unionista: 18/12/2003 EP PCT/EP03/51059.

(73) Titular(es): JANSSEN PHARMACEUTICA N.V..

(72) Inventor(es): EDDY JEAN EDGARD FREYNE; PETER JACOBUS JOHANNES ANTONIUS BUIJNSTERS; KRISTOF VAN EMELLEN; WERNER CONSTANT JOHAN EMBRECHTS; TIMOTHY PIETRO SUREN PERERA.

(86) Pedido PCT: PCT EP2004053497 de 15/12/2004

(87) Publicação PCT: WO 2005/058318 de 30/06/2005

(85) Data do Início da Fase Nacional: 14/06/2006

(57) Resumo: "DERIVADOS DE 3-CIANO-QUINOLINA COM ATIVIDADE ANTIPROLIFERATIVA". A presente invenção diz respeito aos compostos de fórmula (I) as formas N-óxido, os sais de adição farmacêuticamente aceitáveis e as formas estereoquimicamente isoméricas dos mesmos. Compostos de fórmula (I) inibem enzimas tirosina quinase.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"DERIVADOS DE 3-CIANO-QUINOLINA COM ATIVIDADE ANTIPROLIFERATIVA, SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO E USO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE"**.

5 A presente invenção refere-se a macrociclos derivados de quinolina que se descobriu possuírem atividade antiproliferativa, tal como atividade anticancerígena e por conseguinte são úteis em métodos de tratamento do corpo humano ou animal, por exemplo na fabricação de medicamentos para aplicação em distúrbios hiper proliferativos, tais como aterosclerose, restenose e câncer. A invenção também se
10 refere a processos para a fabricação dos ditos derivados de quinolina semelhantes, a composições farmacêuticas contendo os mesmos e a sua aplicação na fabricação de medicamentos para uso na produção de efeitos antiproliferativos.

 Em particular, foi visto que os compostos da presente invenção inibem enzimas tirosina quinase, também denominadas tirosinas quinase.
15 Tirosinas quinase são uma classe de enzimas, as quais catalisam a transferência do fosfato terminal da adenosina trifosfato para o grupamento hidroxila fenólica de um resíduo tirosina presente na proteína alvo. É de conhecimento que vários oncogenes, envolvidos na transformação de uma célula em uma célula de tumor maligno, codificam enzimas tirosina quinase incluindo alguns receptores de fatores
20 de crescimento, tais como EGF, FGF, IGF-1R, IR, PDGF e VEGF. Esta família de receptores de tirosinas quinase e em particular a família EGF de receptor de tirosinas quinase, nas partes que se seguem também referida como receptor EGFR ou receptor de tirosina quinase tipo EGF, estão freqüentemente presentes em cânceres humanos comuns, tais como câncer de mama, cânceres pulmonares
25 de células não pequenas incluindo adenocarcinomas e câncer do pulmão de células escamosas, câncer de bexiga, câncer esofageano, câncer gastrointestinal, tal como câncer do cólon, retal ou do estômago, câncer da próstata, leucemia e câncer de ovário, bronquial ou pancreático, os quais são exemplos de distúrbios relacionados com a proliferação celular.

30 Por conseguinte, foi reconhecido que a inibição seletiva de tirosinas quinase será de valor no tratamento de distúrbios relacionados com a proliferação celular. Esta visão é corroborada pelo desenvolvimento de Her-

ceptin® (Trastuzumab) e Gleevec® (mesilato de imatinib) os primeiros exemplos de fármaco anticancerígenos à base de alvos. Herceptin® (Trastuzumab) é orientado contra Her2/*neu*, uma tirosina quinase receptora que foi visto que está amplificada até 100 vezes em cerca de 30% dos pacientes com câncer de mama invasivo. Em testes clínicos se comprovou que a Herceptin® (Trastuzumab) tem atividade antitumoral contra câncer de mama (Review by L.K. Shawer *et al*, "Smart Drugs: Tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy", 2002, Cancer Cell Vol.1, 117), e por conseguinte proporcionou a prova de princípio para terapia orientada contra tirosinas quinase receptoras. O segundo exemplo, Gleevec® (mesilato de imatinib), é orientada contra a tirosina quinase abelson (BcR-Abl), uma tirosina quinase citoplasmática constitutivamente ativa presente em virtualmente todos os pacientes com leucemia mielogênica crônica (CML) e 15% a 30% dos pacientes adultos com leucemia linfoblástica aguda. Em testes clínicos Gleevec® (mesilato de imatinib) apresentou uma espetacular eficácia com mínimos efeitos colaterais que levaram a uma aprovação dentro de 3 meses de submissão. A velocidade de passagem deste agente através de provas clínicas e revisão regulatória se tornou um estudo de caso no desenvolvimento rápido de fármaco (Drucker B.J. & Lydon N., "Lessons learned from the development of an Abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukaemia.", 2000, J.Clin.Invest. 105, 3).

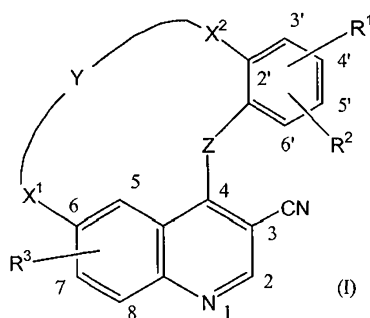
É proporcionado suporte adicional pela demonstração de que inibidores de tirosinas quinase do receptor EGF, especificamente atenuam o crescimento em camundongos nus atímicos de carcinomas transplantados, tais como carcinoma mamário humano ou carcinoma de células escamosas humano (Review by T.R. Burke Jr., Drugs of the Future, 1992, 17, 119). Em consequência, tem havido considerável interesse no desenvolvimento de fármacos para tratar diferentes cânceres que têm por alvo o receptor EGFR. Por exemplo, vários anticorpos que ligam ao domínio extracelular de EGFR estão sob provas clínicas, incluindo Erbitux® (também denominado C225, Cetuximab), o qual foi desenvolvido por Imclone Systems e está em provas clínicas Fase III para o tratamento de vários cânceres. Além disso, vários

fármacos oralmente ativos promissores que são inibidores potentes e relativamente específicos da tirosina quinase do EGFR estão atualmente bem avançados em provas clínicas. O composto AstraZeneca ZD1839, o qual é agora denominado IRESSA® e está aprovado para o tratamento de câncer pulmonar avançado de células não pequenas, e o composto OSI-774 da OSI/Genentech/Roche, o qual é atualmente denominado Tarceva® (erlotinib), demonstraram acentuada eficácia contra vários cânceres em provas clínicas humanas (Morin M.J., "From oncogene to drug: development of small molecule tyrosine kinase inhibitors as antitumour and anti-angiogenic agents, 2000, *Oncogene* 19, 6574).

Além dos acima, foi demonstrado que tirosinas quinase do receptor EGF estão implicadas em distúrbios proliferativos não malignos, tais como psoríase (Elder *et al.*, *Science*, 1989, 243; 811). Portanto se espera que inibidores de tirosinas quinase do receptor EGF serão úteis no tratamento de doenças não malignas de excessiva proliferação celular, tais como psoríase, hipertrofia prostática benigna, aterosclerose e restenose. É revelado nas patentes US 6.288.082 e US 6.002.008, nos Requerimentos de Patente Internacional N°s WO 98/43960 e WO 00/018761 e no *J. Med. Chem.*, 2000, 43 (17), 3244 que algumas 4-anilino-3-cianoquinolinas podem ser úteis como inibidores de tirosina quinase e em particular das tirosinas quinase dos receptores tipo EGF. Surpreendentemente foi descoberto que derivados de 3-cianoquinolina da presente fórmula (I) que são diferentes em estrutura mostram ter atividade tirosinas quinase inibitória.

É por conseguinte um objetivo da presente invenção proporcionar inibidores de tirosinas quinase adicionais úteis na fabricação de medicamentos no tratamento de distúrbios relacionados com a proliferação celular.

Esta invenção diz respeito a compostos de fórmula (I)



as formas N-óxido, os sais de adição farmacologicamente aceitáveis e as formas estereoisoméricas dos mesmos, em que

Z representa O, NH ou S;

Y representa -C₃₋₉ alquil-, -C₃₋₉ alquênil-, -C₁₋₅ alquil-óxi-C₁₋₅ alquil-, -C₁₋₅ alquil-NR¹²-C₁₋₅ alquil-, -C₁₋₅ alquil-NR¹³-CO-C₁₋₅ alquil-, -C₁₋₅ alquil-CO-NR¹⁴-C₁₋₅ alquil-, -C₁₋₆ alquil-CO-NH-, -C₁₋₆ alquil-NH-CO-, -CO-NH-C₁₋₆ alquil-, -NH-CO-C₁₋₆ alquil-, -CO-C₁₋₇ alquil-, -C₁₋₇ alquil-CO-, C₁₋₆ alquil-CO-C₁₋₆ alquila, -C₁₋₂ alquil-NH-CO-CH₂R¹⁵-NH-;

X¹ representa uma ligação direta, O, -O-C₁₋₂ alquil-, CO, -CO- C₁₋₂ alquil-, NR¹⁰, -NR¹⁰-C₁₋₂ alquil-, NR¹⁶-CO-, NR¹⁶-CO-C₁₋₂ alquila, -O-N=CH- ou C₁₋₂ alquila;

X² representa uma ligação direta, O, -O-C₁₋₂ alquil-, CO, -CO- C₁₋₂ alquil-, NR¹¹, NR¹¹-C₁₋₂ alquil-, NR¹⁷-CO-, NR¹⁷-CO-C₁₋₂ alquila, Het²⁰-C₁₋₂ alquila, -O-N=CH- ou C₁₋₂ alquila;

R¹ representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, formila, C₁₋₆ alcóxi-, C₁₋₆ alquil-, C₁₋₆ alcóxi- substituído com halo, C₁₋₄ alquila substituída com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre hidróxi ou halo;

R² representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, hidroxycarbonil-, Het¹⁶-carbonil-, C₁₋₄ alquiloxy-carbonil-, C₁₋₄ alquilcarbonil-, aminocarbonil-, mono- ou di(C₁₋₄ alquila)aminocarbonil-, Het¹, formil, C₁₋₄ alquil-, C₂₋₆ alquênil-, C₃₋₆ cicloalquil-, C₃₋₆ cicloalquilóxi-, C₁₋₆ alcóxi-, Ar⁵, Ar¹-óxi-, dihidroxiborano, C₁₋₆ alcóxi- substituído com halo, C₁₋₄ alquila substituída com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre halo, hidróxi ou NR⁴R⁵, C₁₋₄ alquilcarbonil- em que o referido C₁₋₄ alquila é opcionalmente

substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre hidróxi ou C₁₋₄ alquil-óxi;

- 5 R³ representa hidrogênio, hidróxi, Ar³-óxi, Ar⁴-C₁₋₄ alquilóxi-, C₁₋₄ alquilóxi-, C₂₋₄ alquenilóxi- opcionalmente substituído com Het¹² ou R³ representa C₁₋₄ alquilóxi substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre C₁₋₄ alquilóxi-, hidróxi, halo, Het²-, -NR⁶R⁷, -carbonil- NR⁸R⁹ ou Het³-carbonil-;

R⁴ e R⁵ são cada um de modo independente selecionados entre hidrogênio ou C₁₋₄ alquila;

- 10 R⁶ e R⁷ são cada um de modo independente selecionados entre hidrogênio, C₁₋₄ alquila, Het⁸, aminossulfonila-, mono- ou di (C₁₋₄alquil)-aminossulfonila, hidróxi-C₁₋₄ alquil-, C₁₋₄ alquil-óxi-C₁₋₄ alquil-, hidroxycarbonil-C₁₋₄ alquil-, C₃₋₆ cicloalquil, Het⁹-carbonil-C₁₋₄ alquil-, Het¹⁰-carbonil-, poliidróxi-C₁₋₄ alquil-, Het¹¹-C₁₋₄ alquil- ou Ar²-C₁₋₄ alquil-;

- 15 R⁸ e R⁹ são cada um de modo independente selecionados entre hidrogênio, C₁₋₄ alquila, C₃₋₆ cicloalquil, Het⁴, hidróxi-C₁₋₄ alquil-, C₁₋₄ alquilóxi C₁₋₄ alquil- ou poliidróxi-C₁₋₄ alquil-;

- 20 R¹⁰ representa hidrogênio, C₁₋₄ alquila, Het⁵, Het⁶-C₁₋₄ alquil-, C₂₋₄ alquenilcarbonil- opcionalmente substituído com Het⁷-C₁₋₄ alquilaminocarbonil-, C₂₋₄ alquenisulfonila-, C₁₋₄ alquilóxi C₁₋₄ alquil- ou fenila opcionalmente substituída com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre hidrogênio, hidróxi, amino ou C₁₋₄ alquilóxi-;

- 25 R¹¹ representa hidrogênio, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alquil-óxi-carbonil-, Het¹⁷, Het¹⁸-C₁₋₄ alquil-, C₂₋₄ alquenilcarbonil- opcionalmente substituído com Het¹⁹-C₁₋₄ alquilaminocarbonil-, C₂₋₄ alquenisulfonil-, C₁₋₄ alquilóxi C₁₋₄ alquil- ou fenila opcionalmente substituída com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre hidrogênio, hidróxi, amino ou C₁₋₄ alquilóxi-;

- 30 R¹² representa hidrogênio, C₁₋₄ alquila, Het¹³, Het¹⁴-C₁₋₄ alquil- ou fenila opcionalmente substituída com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre hidrogênio, hidróxi, amino ou C₁₋₄ alquilóxi-;

R¹³ e R¹⁴ são cada um de modo independente selecionados entre hidrogênio, C₁₋₄ alquila, Het¹⁵-C₁₋₄ alquil- ou C₁₋₄ alquilóxi C₁₋₄ alquil-;

R¹⁵ representa hidrogênio ou C₁₋₄ alquila opcionalmente substituída com fenila, indolila, metilsulfeto, hidróxi, tiol, hidroxifenila, aminocarbonila, hidroxicarbonila, amina, imidazóila ou guanidino;

R¹⁶ e R¹⁷ são cada um de modo independente selecionados entre hidrogênio, C₁₋₄ alquila, Het²¹-C₁₋₄ alquila ou C₁₋₄ alquilóxi C₁₋₄ alquila;

Het¹ representa um heterociclo selecionado entre piperidinila, morfolinila, piperazinila, furanila, pirazolila, dioxolanila, tiazolila, oxazolila, imidazolila, isoxazolila, oxadiazolila, piridinila ou pirrolidinila em que o referido Het¹ é opcionalmente substituído por amino, C₁₋₄ alquila, hidróxi-C₁₋₄ alquil-, fenila, fenil-C₁₋₄ alquil-, C₁₋₄ alquil-óxi-C₁₋₄ alquil- mono- ou di(C₁₋₄ alquila)amino- ou amino-carbonil-;

Het² representa um heterociclo selecionado entre morfolinila, piperazinila, piperidinila, pirrolidinila, tiomorfolinila ou ditianila em que o referido Het² é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre hidróxi, halo, amino, C₁₋₄ alquil-, hidróxi-C₁₋₄ alquil-, C₁₋₄ alquil-óxi-C₁₋₄ alquil-, hidróxi-C₁₋₄ alquil-óxi-C₁₋₄ alquil-, mono- ou di(C₁₋₄ alquila)amino-, mono- ou di(C₁₋₄ alquila)amino-C₁₋₄ alquil-, aminoC₁₋₄ alquil-, mono- ou di(C₁₋₄ alquila)aminossulfonil-, aminossulfonil-;

Het³, Het⁴ e Het⁸ cada um representa de modo independente um heterociclo selecionado entre morfolinila, piperazinila, piperidinila, furanila, pirazolila, dioxolanila, tiazolila, oxazolila, imidazolila, isoxazolila, oxadiazolila, piridinila ou pirrolidinila em que o referido Het³, Het⁴ ou Het⁸ é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre hidróxi-, amino-, C₁₋₄ alquil-, C₃₋₆ cicloalquil-C₁₋₄ alquil-, aminossulfonil-, mono- ou di(C₁₋₄ alquila)aminossulfonila ou amino-C₁₋₄ alquil-;

Het⁵ representa um heterociclo selecionado entre pirrolidinila ou piperidinila em que o referido heterociclo é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre C₁₋₄ alquila, C₃₋₆ cicloalquila, hidróxi-C₁₋₄ alquil-, C₁₋₄ alquilóxi C₁₋₄ alquila ou poli(hidróxi-C₁₋₄ alquil-);

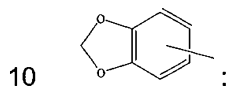
Het⁶ e Het⁷ cada um representa de modo independente um heterociclo selecionado entre morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila

108

em que o referido heterociclo é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre C₁₋₄ alquila, C₃₋₆ cicloalquila, hidróxi-C₁₋₄ alquil-, C₁₋₄ alquilóxi C₁₋₄ alquila ou poliidróxi-C₁₋₄ alquil-;

- 5 Het⁹ e Het¹⁰ cada um representa de modo independente um heterociclo selecionado entre furanila, piperidinila, morfolinila, piperazinila, pirazolila, dioxolanila, tiazolila, oxazolila, imidazolila, isoxazolila, oxadiazolila, piridinila ou pirrolidinila em que o referido Het⁹ ou Het¹⁰ é opcionalmente substituído C₁₋₄ alquila, C₃₋₆ cicloalquil-C₁₋₄ alquil- ou amino-C₁₋₄ alquil-;

Het¹¹ representa um heterociclo selecionado entre indolila ou



- Het¹² representa um heterociclo selecionado entre morfolinila, piperazinila, piperidinila, pirrolidinila, tiomorfolinila ou ditianila em que o referido Het¹² é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre hidróxi, halo, amino, C₁₋₄ alquil-, hidróxi-C₁₋₄ alquil-, C₁₋₄ alquil-óxi-C₁₋₄ alquil-, hidróxi-C₁₋₄ alquil-óxi-C₁₋₄ alquil-, mo-
15 xi-C₁₋₄ alquil-, C₁₋₄ alquil-óxi-C₁₋₄ alquil-, hidróxi-C₁₋₄ alquil-óxi-C₁₋₄ alquil-, mono- ou di(C₁₋₄ alquila)amino- ou mono- ou di(C₁₋₄alquil)amino-C₁₋₄ alquil-;

- Het¹³ representa um heterociclo selecionado entre pirrolidinila ou piperidinila em que o referido heterociclo é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre C₁₋₄ alquila, C₃₋₆ cicloalquila, hidróxi-C₁₋₄ alquil-, C₁₋₄ alquilóxi C₁₋₄ alquila ou poliidróxi-C₁₋₄ alquil-;
20

- Het¹⁴ representa um heterociclo selecionado entre morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila em que o referido heterociclo é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre C₁₋₄ alquila, C₃₋₆ cicloalquila, hidróxi-C₁₋₄ alquil-, C₁₋₄ alquilóxi C₁₋₄ alquila ou poliidróxi-C₁₋₄ alquil-;
25

- Het¹⁵ e Het²¹ cada um representa de modo independente um heterociclo selecionado entre morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila em que o referido heterociclos são opcionalmente substituídos com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre C₁₋₄ alquila, C₃₋₆ cicloalquila, hidróxi-C₁₋₄ alquil-, C₁₋₄ alquilóxi C₁₋₄ alquila ou poliidróxi-C₁₋₄
30

alquil-;

Het¹⁶ representa um heterociclo selecionado entre morfolinila, pirrolidinila, piperazinila, 1,3,2-dioxaborolano ou piperidinila em que o referido heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre C₁₋₄ alquila; e

Het¹⁷ representa um heterociclo selecionado entre pirrolidinila ou piperidinila em que o referido heterociclo é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre C₁₋₄ alquila, C₃₋₆ cicloalquila, hidróxi-C₁₋₄ alquil-, C₁₋₄ alquilóxi C₁₋₄ alquila ou poliidroxi-C₁₋₄ alquil-;

Het¹⁸ e Het¹⁹ cada um representa de modo independente um heterociclo selecionado entre morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila em que o referido heterociclos são opcionalmente substituídos com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre C₁₋₄ alquila, C₃₋₆ cicloalquila, hidróxi-C₁₋₄ alquil-, C₁₋₄ alquilóxi C₁₋₄ alquila ou poliidroxi-C₁₋₄ alquil-;

Het²⁰ representa um heterociclo selecionado entre pirrolidinila, 2-pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, imidazolila ou pirazolidinila em que o referido heterociclo é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre C₁₋₄ alquila, C₃₋₆ cicloalquila, hidróxi-C₁₋₄ alquil-, C₁₋₄ alquilóxi C₁₋₄ alquila ou poliidroxi-C₁₋₄ alquil-; em particular Het²⁰ representa um heterociclo selecionado entre pirrolidinila, 2-pirrolidinila, piperidinila, piperazinila ou pirazolidinila em que o referido heterociclo é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre C₁₋₄ alquila, C₃₋₆ cicloalquil, hidróxi-C₁₋₄ alquil-, C₁₋₄ alquilóxi C₁₋₄ alquila ou poliidroxi-C₁₋₄ alquil-; e

Ar¹, Ar², Ar³, Ar⁴ e Ar⁵ cada um representa de modo independente fenila opcionalmente substituída com ciano, C₁₋₄ alquilsulfonil-, C₁₋₄ alquil-sulfonilamino-, aminosulfonilamino-, hidróxi-C₁₋₄ alquila, aminosulfonil-, hidróxi-, C₁₋₄ alquilóxi- ou C₁₋₄ alquila.

Conforme usado mas definições precedentes e nas partes que se seguem,

- halo é genérico para flúor, cloro, bromo e iodo;
- C₁₋₂ alquila define metila ou etila;
- C₁₋₃ alquila define radicais hidrocarbonetos saturados de cadeia reta e ramificada tendo a partir de 1 até 3 átomos de carbono tais como, por exemplo, metila, etila, propila e semelhantes;
- C₁₋₄ alquila define radicais hidrocarbonetos saturados de cadeia reta e ramificada tendo a partir de 1 até 4 átomos de carbono tais como, por exemplo, metila, etila, propila, butila, 1-metiletila, 2-metilpropila, 2,2-dimetiletila e semelhantes;
- C₁₋₅ alquila define radicais hidrocarbonetos saturados de cadeia reta e ramificada tendo a partir de 1 até 5 átomos de carbono tais como, por exemplo, metila, etila, propila, butila, pentila, 1-metilbutila, 2,2-dimetilpropila, 2,2-dimetiletila e semelhantes;
- C₁₋₆ alquila pretende incluir C₁₋₅ alquila e os homólogos superiores dos mesmos tendo 6 átomos de carbono tais como, por exemplo hexila, 1,2-dimetilbutila, 2-metilpentila e semelhantes;
- C₁₋₇ alquila pretende incluir C₁₋₆ alquila e os homólogos superiores dos mesmos tendo 7 átomos de carbono tais como, por exemplo 1,2,3-dimetilbutila, 1,2-metilpentila e semelhantes;
- C₃₋₉ alquila define radicais hidrocarbonetos saturados de cadeia reta e ramificada tendo a partir de 3 até 9 átomos de carbono tais como propila, butila, pentila, hexila, heptila, octila, nonila e semelhantes;
- C₂₋₄ alquenila define radicais hidrocarbonetos de cadeia reta e ramificada contendo uma ligação dupla e tendo a partir de 2 até 4 átomos de carbono tais como, por exemplo vinila, 2-propenila, 3-butenila, 2-butenila e semelhantes;
- C₃₋₉ alquenila define radicais hidrocarbonetos de cadeia reta e ramificada contendo uma ligação dupla and tendo a partir de 3 até 9 átomos de carbono tais como, por exemplo 2-propenila, 3-butenila, 2-butenila, 2-pentenila, 3-pentenila, 3-metil-2-butenila, 3-hexenila e semelhantes;
- C₂₋₆ alquinila define radicais hidrocarbonetos de cadeia reta e ramificada contendo uma ligação tripla e tendo a partir de 2 até 6 átomos de

carbono tais como, por exemplo, 2-propinila, 3-butinila, 2-butinila, 2-pentinila, 3-pentinila, 3-metil-2-butinila, 3-hexinila e semelhantes;

- C₃₋₆ cicloalquila é genérico para ciclopropila, ciclobutila, ciclo-pentila e ciclohexila;

5 - C₁₋₄ alquilóxi define radicais hidrocarbonetos saturados de cadeia reta ou ramificada tais como metóxi, etóxi, propilóxi, butilóxi, 1-metiletilóxi, 2-metilpropilóxi e semelhantes;

 - C₁₋₆ alquilóxi pretende incluir C₁₋₄ alquilóxi e os homólogos superiores tais como metóxi, etóxi, propilóxi, butilóxi, 1-metiletilóxi, 2-
10 metilpropilóxi e semelhantes;

- poliidroxi-C₁₋₄ alquila é genérico para um C₁₋₄ alquila conforme definido anteriormente neste relatório, tendo dois, três ou onde possível mais substituintes hidróxi, tais como por exemplo trifluorometila.

Conforme usado nas definições precedentes e nas partes que se
15 seguem, o termo fórmula se refere a um radical de fórmula -CH(=O).

Os heterociclos conforme mencionado nas definições acima e nas partes que se seguem, pretendem incluir todas as formas isoméricas possíveis dos mesmos, por exemplo pirrolila também inclui 2*H*-pirrolila; triazolila inclui 1,2,4-triazolila e 1,3,4-triazolila; oxadiazolila inclui 1,2,3-oxadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,2,5-oxadiazolila e 1,3,4-oxadiazolila; tiadiazolila inclui 1,2,3-tiadiazolila, 1,2,4-tiadiazolila, 1,2,5-tiadiazolila e 1,3,4-tiadiazolila; piranila inclui 2*H*-piranila e 4*H*-piranila.

Além disso, os heterociclos conforme mencionado nas definições acima e nas partes que se seguem podem ser unidos ao restante da
25 molécula de fórmula (I) através de qualquer carbono ou heteroátomo do anel conforme apropriado. Deste modo, por exemplo, quando o heterociclo é imidazolil, pode ser um 1-imidazolila, 2-imidazolila, 3-imidazolila, 4-imidazolila e 5-imidazolil; quando é tiazolila, pode ser 2-tiazolila, 4-tiazolila e 5-tiazolil; quando é triazolila, pode ser 1,2,4-triazol-1-ila, 1,2,4-triazol-3-ila, 1,2,4-triazol-5-ila, 1,3,4-triazol-1-ila e 1,3,4-triazol-2-il; quando é benzotiazolila,
30 pode ser 2-benzotiazolila, 4-benzotiazolila, 5-benzotiazolila, 6-benzotiazolila e 7-benzotiazolila.

M2

Os sais de adição farmacêuticamente aceitáveis conforme mencionado anteriormente neste relatório pretendem compreender as formas de sais de adição de ácido não tóxicas terapeuticamente ativas as quais os compostos de fórmula (I) são capazes de formar. Os últimos podem ser obtidos convenientemente tratando a forma de base com o ácido apropriado referido. Ácidos apropriados compreendem, por exemplo, ácidos inorgânicos, tais como ácidos hidrôhalicos, por exemplo, ácido clorídrico ou bromídrico; ácidos sulfúrico; nítrico; fosfórico e semelhantes; ou ácidos orgânicos tais como, por exemplo, ácidos acético, propanóico, hidroxiaacético, láctico, pirúvico, oxálico, malônico, succínico (isto é, ácido butano-dióico), maléico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanossulfônico, etanossulfônico, benzenossulfônico, *p*-toluenossulfônico, ciclâmico, salicílico, *p*-aminossalicílico, pamóico e semelhantes.

Os sais de adição farmacêuticamente aceitáveis conforme mencionado anteriormente neste relatório pretendem compreender as formas de sais de adição de base não tóxicas terapeuticamente ativas as quais os compostos de fórmula (I) são capazes de formar. Exemplos de formas de sais de adição de base são, por exemplo, os sais de sódio, potássio, cálcio, e também os sais com aminas farmacêuticamente aceitáveis tais como, por exemplo, amônia, alquilaminas, benzatina, *N*-metil-D-glucamina, hidrabamina, aminoácidos, por exemplo, arginina, lisina.

De modo oposto as formas de sais referidas podem ser convertidas por tratamento com uma base ou ácido apropriado na forma de ácido ou base livre.

O termo sal de adição conforme usado anteriormente neste relatório também compreende os solvatos os quais os compostos de fórmula (I) bem como os sais dos mesmos, são capazes de formar. Os solvatos referidos são por exemplo hidratos, alcoolatos e semelhantes.

O termo formas estereoquimicamente isoméricas conforme usado anteriormente neste relatório define as formas isoméricas diferentes possíveis, bem como conformacionais as quais os compostos de fórmula (I) podem possuir. A menos que mencionado ou indicado de outro modo, a designação

113

nação química dos compostos denota a mistura de todas as formas estereoquimicamente e conformacionalmente isoméricas possíveis, as misturas referidas contendo todos os diastereômeros, enantiômeros e/ou conformeros da estrutura molecular básica. Pretende-se que todas as formas estereoquimicamente isoméricas dos compostos de fórmula (I) tanto em forma pura ou em mistura umas com as outras estejam englobadas dentro do âmbito da presente invenção.

Alguns dos compostos de fórmula (I) também podem existir em suas formas tautoméricas. Pretende-se que as formas referidas, embora não explicitamente indicadas na fórmula acima, sejam incluídas dentro do âmbito da presente invenção.

As formas *N*-óxido dos compostos de fórmula (I) pretendem compreender os compostos de fórmula (I) em que um ou vários átomos de nitrogênio são oxidados para o chamado *N*-óxido.

Um grupo preferencial de compostos consiste dos compostos de fórmula (I) em que se aplicam uma ou mais das seguintes restrições :

Z representa NH;

Y representa -C₃₋₉ alquil-, -C₂₋₉ alquenil-, -C₁₋₅ alquil-óxi-C₁₋₅ alquil-, -C₁₋₅ alquil-NR¹²-C₁₋₅ alquil-, -C₁₋₆ alquil-NH-CO-, -CO-C₁₋₇ alquil-, -C₁₋₇ alquil-CO- ou C₁₋₆ alquil-CO-C₁₋₆ alquila;

X¹ representa O, -O-C₁₋₂ alquil-, -O-N=CH-, NR¹⁰ ou -NR¹⁰-C₁₋₂ alquil-; em uma modalidade particular X¹ representa -O- ou -O-CH₂-;

X² representa uma ligação direta, O, -O-C₁₋₂ alquil-, -O-N=CH-, C₁₋₂ alquila, NR¹¹ ou NR¹¹-C₁₋₂ alquil-; em uma modalidade particular X² representa uma ligação direta, -O-N=CH-, -NR¹¹-C₁₋₂ alquil-, -NR¹¹-CH₂-, -C₁₋₂ alquil-, -O-C₁₋₂ alquila, -O- ou -O-CH₂-;

R¹ representa hidrogênio, ciano, halo ou hidróxi, preferencialmente halo;

R² representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, hidroxicarbonil-, C₁₋₄ alquiloxicarbonil-, Het¹⁶-carbonil-, C₂₋₆ alquinil-, Ar⁵ ou Het¹;

Em uma modalidade adicional R² representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, C₂₋₆ alquinil- ou Het¹;

114

R^3 representa hidrogênio, hidróxi, C_{1-4} alquilóxi-, Ar^4 - C_{1-4} alquilóxi ou R^3 representa C_{1-4} alquilóxi substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre C_{1-4} alquilóxi- ou Het^2 -;

R^{10} representa hidrogênio, C_{1-4} alquil- ou C_{1-4} alquil-óxi-carbonil-;

5 R^{11} representa hidrogênio, C_{1-4} alquil- ou C_{1-4} alquil-óxi-carbonil-;

R^{12} representa Het^{14} - C_{1-4} alquila, em particular morfolinil- C_{1-4} alquila;

10 Het^1 representa tiazolila opcionalmente substituída com amino, C_{1-4} alquila, hidróxi- C_{1-4} alquil-, fenil, fenil- C_{1-4} alquil-, C_{1-4} alquil-óxi- C_{1-4} alquil-mono- ou di(C_{1-4} alquila)amino- ou amino-carbonil-;

Het^2 representa um heterociclo selecionado entre morfolinila, piperazinila, piperidinila ou pirrolidinila em que o referido Het^2 é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre hidróxi, amino ou C_{1-4} alquil-;

15 Em uma modalidade adicional Het^2 representa um heterociclo selecionado entre morfolinila ou piperidinila opcionalmente substituída com C_{1-4} alquil-, preferencialmente metil-;

20 Het^{14} representa um heterociclo selecionado entre morfolinila, piperazinila, piperidinila ou pirrolidinila em que o referido Het^{14} é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre hidróxi, amino ou C_{1-4} alquil-;

Het^{16} representa um heterociclo selecionado entre piperidinila, morfolinila ou pirrolidinila;

25 Ar^4 representa fenila opcionalmente substituída com ciano, hidróxi-, C_{1-4} alquilóxi ou C_{1-4} alquila;

Ar^5 representa fenila opcionalmente substituída com ciano, hidróxi, C_{1-4} alquilóxi ou C_{1-4} alquila.

Um grupo adicional de compostos consiste em compostos de fórmula (I) em que se aplicam uma ou mais das seguintes restrições :

30 Z representa NH;

Y representa $-C_{3-9}$ alquil-, $-C_{1-5}$ alquil- NR^{12} - C_{1-5} alquil-, $-C_{1-6}$ alquil-NH-CO- ou -CO-NH- C_{1-6} alquil- ;

115

X¹ representa -O-;

X² representa uma ligação direta, -NR¹¹-C₁₋₂ alquil-, -NR¹¹-CH₂-,
-C₁₋₂ alquil-, -O-C₁₋₂ alquila, -O- ou -O-CH₂-;

R¹ representa hidrogênio ou halo;

5 R² representa hidrogênio, ciano, halo, hidroxicarbonil-, C₁₋₄ alquilo-
loxicarbonil-,

Het¹⁶-carbonil- ou Ar⁵;

R³ representa hidrogênio, hidróxi, C₁₋₄ alquilóxi-, Ar⁴-C₁₋₄ alquilóxi
ou R³ representa C₁₋₄ alquilóxi substituído com um ou onde possível dois ou
10 mais substituintes selecionados entre C₁₋₄ alquilóxi- ou Het²-;

R¹⁰ representa hidrogênio;

R¹¹ representa hidrogênio, C₁₋₄ alquil- ou C₁₋₄ alquil-óxi-carbonil-;

R¹² representa Het¹⁴-C₁₋₄ alquila, em particular morfolinil-C₁₋₄ al-
quila;

15 Het² representa um heterociclo selecionado entre morfolinila,
piperazinila, piperidinila ou pirrolidinila em que o referido Het² é opcional-
mente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes sele-
cionados entre hidróxi, amino ou C₁₋₄ alquil-;

Em uma modalidade adicional Het² representa um heterociclo
20 selecionado entre morfolinila ou piperidinila opcionalmente substituída com
C₁₋₄ alquil-, preferencialmente metila;

Het¹⁴ representa morfolinila;

Het¹⁶ representa um heterociclo selecionado entre morfolinila ou
pirrolidinila;

25 Ar⁴ representa fenila;

Ar⁵ representa fenila opcionalmente substituída com ciano.

Outro grupo de compostos consiste dos compostos de fórmula
(I) em que se aplicam uma ou mais das seguintes restrições :

Z representa NH;

30 Y representa -C₃₋₉ alquil-, -C₂₋₉ alquenil-, -C₁₋₅ alquil-óxi-C₁₋₅ al-
quil-, -C₁₋₅ alquil-NR¹²-C₁₋₅ alquil-, -C₁₋₅ alquil-NR¹³-CO-C₁₋₅ alquil-, -C₁₋₆ alquil-
NH-CO-, -CO-C₁₋₇ alquil-, -C₁₋₇ alquil-CO- ou C₁₋₆ alquil-CO-C₁₋₆ alquila;

116

X¹ representa O, -O-C₁₋₂ alquil-, -O-N=CH-, NR¹⁶-CO, -NR¹⁶-CO-C₁₋₂ alquil-, NR¹⁰ ou -NR¹⁰-C₁₋₂ alquil-; em uma modalidade particular X¹ representa -O-, -O-CH₂-, NR¹⁰ ou -NR¹⁰-C₁₋₂ alquil-;

5 X² representa uma ligação direta, O, -O-C₁₋₂ alquil-, -O-N=CH-, Het²⁰-C₁₋₂ alquila, C₁₋₂ alquila, NR¹⁷-CO, -NR¹⁷-CO-C₁₋₂ alquil-, NR¹¹ ou NR¹¹-C₁₋₂ alquil-; em uma modalidade particular X² representa uma ligação direta, -O-N=CH-, -NR¹¹-C₁₋₂ alquil-, -NR¹¹-CH₂-, Het²⁰-C₁₋₂ alquila, NR¹⁷-CO, -NR¹⁷-CO-C₁₋₂ alquil-, -C₁₋₂ alquil-, -O-C₁₋₂ alquila, -O- ou -O-CH₂-;

10 R¹ representa hidrogênio, ciano, halo ou hidróxi, preferencialmente halo;

R² representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, hidroxicarbonil-, C₁₋₄ alquilocarbonil-, Het¹⁶-carbonil-, C₂₋₆ alquinil-, Ar⁵ ou Het¹;

Em uma modalidade adicional R² representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, C₂₋₆ alquinil- ou Het¹;

15 R³ representa hidrogênio, hidróxi, C₁₋₄ alquilóxi-, Ar⁴-C₁₋₄ alquilóxi ou R³ representa C₁₋₄ alquilóxi substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre C₁₋₄ alquilóxi- ou Het²-;

R¹⁰ representa hidrogênio, C₁₋₄ alquil- ou C₁₋₄ alquil-óxi-carbonil-;

R¹¹ representa hidrogênio, C₁₋₄ alquil- ou C₁₋₄ alquil-óxi-carbonil-;

20 R¹² representa Het¹⁴-C₁₋₄ alquila, em particular morfolinil-C₁₋₄ alquila;

R¹⁶ representa hidrogênio, C₁₋₄ alquil-, Het²¹-C₁₋₄ alquila ou C₁₋₄ alquil-óxi-C₁₋₄ alquila; em particular R¹⁶ representa hidrogênio ou C₁₋₄ alquila;

25 R¹⁷ representa hidrogênio, C₁₋₄ alquil-, Het²¹-C₁₋₄ alquila ou C₁₋₄ alquil-óxi-C₁₋₄ alquila; em particular R¹⁶ representa hidrogênio ou C₁₋₄ alquila;

Het¹ representa tiazolila opcionalmente substituída com amino, C₁₋₄ alquila, hidróxi-C₁₋₄ alquil-, fenila, fenil-C₁₋₄ alquil-, C₁₋₄ alquil-óxi-C₁₋₄ alquil- mono- ou di(C₁₋₄ alquila)amino- ou amino-carbonil-;

30 Het² representa um heterociclo selecionado entre morfolinila, piperazinila, piperidinila ou pirrolidinila em que o referido Het² é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre hidróxi, amino ou C₁₋₄ alquil-;

117

Em uma modalidade adicional Het² representa um heterociclo selecionado entre morfolinil ou piperidinila opcionalmente substituída com C₁₋₄ alquil-, preferencialmente metila;

5 Het¹⁴ representa um heterociclo selecionado entre morfolinila, piperazinila, piperidinila ou pirrolidinila em que o referido Het¹⁴ é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre hidróxi, amino ou C₁₋₄ alquila;

Het¹⁶ representa um heterociclo selecionado entre piperidinila, morfolinila ou pirrolidinila;

10 Het²⁰ representa um heterociclo selecionado entre pirrolidinila, 2-pirrolidinila ou piperidinila;

Het²¹ representa um heterociclo selecionado entre morfolinila, piperazinila, piperidinila ou pirrolidinila em que o referido Het²¹ é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre hidróxi, amino ou C₁₋₄ alquil-;

Ar⁴ representa fenila opcionalmente substituída com ciano, hidróxi-, C₁₋₄ alquilóxi ou C₁₋₄ alquila;

Ar⁵ representa fenila opcionalmente substituída com ciano, hidróxi, C₁₋₄ alquilóxi ou C₁₋₄ alquila.

20 Um grupo adicional de compostos consiste dos compostos de fórmula (I) em que se aplicam uma ou mais das seguintes restrições :

Z representa NH;

Y representa -C₃₋₉ alquil-, -C₁₋₅ alquil-NR¹²-C₁₋₅ alquil-, -C₁₋₅ alquil-NR¹³-CO-C₁₋₅ alquil-, -C₁₋₅ alquil-CO-NR¹⁴-C₁₋₅ alquil-, -C₁₋₆ alquil-NH-CO- ou
25 -CO-NH -C₁₋₆ alquil-;

em particular Y representa -C₃₋₉ alquil-, -C₁₋₅ alquil-NR¹²-C₁₋₅ alquil-, -C₁₋₅ alquil-NR¹³-CO-C₁₋₅ alquil-, -C₁₋₆ alquil-NH-CO- ou -CO-NH -C₁₋₆ alquil-;

30 X¹ representa uma ligação direta, NR¹⁰, -NR¹⁰-C₁₋₂ alquil-, -NR¹⁰-CH₂-, -C₁₋₂ alquil-, -O-C₁₋₂ alquila, -O- ou -O-CH₂-;

X² representa -O-, NR¹¹, NR¹⁷-CO, NR¹⁷-CO-C₁₋₂ alquila ou Het²⁰-C₁₋₂ alquila;

118

R¹ representa hidrogênio ou halo;

R² representa hidrogênio, ciano, halo, hidroxicarbonil-, C₁₋₄ alquilo-
loxicarbonil-,

Het¹⁶-carbonil- ou Ar⁵;

5 R³ representa hidrogênio, hidróxi, C₁₋₄ alquilóxi-, Ar⁴-C₁₋₄ alquilóxi
ou R³ representa C₁₋₄ alquilóxi substituído com um ou onde possível dois ou
mais substituintes selecionados entre C₁₋₄ alquilóxi- ou Het²-;

R¹⁰ representa hidrogênio;

R¹¹ representa hidrogênio, C₁₋₄ alquil- ou C₁₋₄ alquil-óxi-carbonil-;

10 R¹² representa Het¹⁴-C₁₋₄ alquila, em particular morfolinil-C₁₋₄ al-
quila;

R¹³ representa hidrogênio;

R¹⁷ representa hidrogênio;

Het² representa um heterociclo selecionado entre morfolinila,
15 piperazinila, piperidinila ou pirrolidinila em que o referido Het² é opcional-
mente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes sele-
cionados entre hidróxi, amino ou C₁₋₄ alquil-;

Em uma modalidade adicional Het² representa um heterociclo
selecionado entre morfolinila ou piperidinila opcionalmente substituída com

20 C₁₋₄ alquil-, preferencialmente metila;

Het¹⁴ representa morfolinila;

Het¹⁶ representa um heterociclo selecionado entre morfolinila ou
pirrolidinila;

Het²⁰ representa pirrolidinila ou piperidinila;

25 Ar⁴ representa fenila;

Ar⁵ representa fenila opcionalmente substituída com ciano.

Outro grupo especial de compostos são:

- os compostos de fórmula (I) em que -X¹- representa -O-;

- os compostos de fórmula (I) em que -X¹- representa -NR¹⁰-, em

30 particular -NH-;

- os compostos de fórmula (I) em que -X²- representa -NR¹⁷-CO-
C₁₋₂ alquil-, em particular -NH-CO-C₁₋₂ alquil-;

119

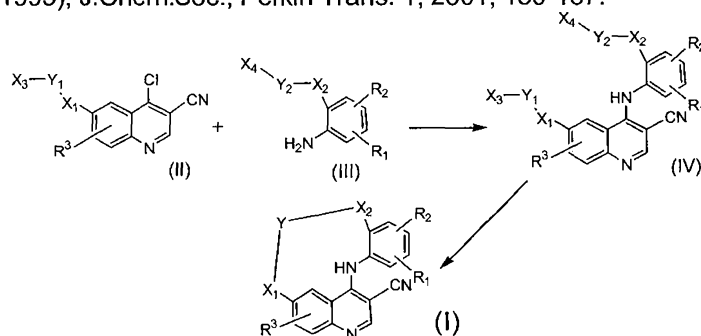
- os compostos de fórmula (I) em que $-X^2$ representa representa $-NR^{11}-C_{1-2}$ alquila, em particular $-NH-C_{1-2}$ alquil-;
- os compostos de fórmula (I) em que $-Y$ representa $-C_{1-5}$ alquil- $NR^{13}-CO-C_{1-5}$ alquil- ou $-C_{1-5}$ alquil- $CO-NR^{14}-C_{1-5}$ alquil-, em particular
 - $-C_{1-5}$ alquil- $NH-CO-C_{1-5}$ alquil-;
 - os compostos de fórmula (I) em que R^1 é flúor, cloro ou bromo;
 - os compostos de fórmula (I) em que R^2 é flúor, cloro ou bromo;
 - os compostos de fórmula (I) em que R^1 e R^2 representam halo,
- 10 em particular os compostos de fórmula (I) em que R^1 representa flúor e R^2 representa cloro;
 - os compostos de fórmula (I) em que R^2 é Het^1 , em particular tiazolil opcionalmente substituída com metila;
 - os compostos de fórmula (I) em que R^2 é C_{2-6} alquinil-, em particular etinila;
 - os compostos de fórmula (I) em que R^2 é Ar^5 , em particular fenila opcionalmente substituída com ciano;
 - os compostos de fórmula (I) em que R^3 representa metóxi e em que o referido metóxi está na posição 7 da estrutura de fórmula (I);
- 20 - os compostos de fórmula (I) em que R^3 representa C_{1-4} alquilóxi substituído com um substituinte selecionado entre C_{1-4} alquilóxi- ou Het^2 -, em particular propilóxi substituído com morfolinila;
 - os compostos de fórmula (I) em que R^{11} é hidrogênio ou C_{1-4} alquil-, em particular metila ou em que R^{11} é C_{1-4} alquil-óxi-carbonil-, em particular t-butil-óxi-carbonil-;
 - os compostos de fórmula (I) em que Het^2 representa morfolinila opcionalmente substituída com C_{1-4} alquila, preferencialmente morfolinil fixado através do átomo de nitrogênio ao restante dos compostos de fórmula (I);
 - os compostos de fórmula (I) com Het^3 representam morfolinila
- 30 opcionalmente substituída com C_{1-4} alquila, preferencialmente morfolinila fixado através do átomo de nitrogênio ao restante dos compostos de fórmula (I);

120

- os compostos de fórmula (I) em que Het¹² representa morfolinila opcionalmente substituída com C₁₋₄ alquila, preferencialmente morfolinila unida através do átomo de nitrogênio ao restante dos compostos de fórmula (I).

5 Em uma modalidade adicional da presente invenção o substituinte R¹ está na posição 4', o substituinte R² está na posição 5' e o substituinte R³ na posição 7 da estrutura de fórmula (I).

Os compostos desta invenção podem ser preparados por qualquer um de vários processos sintéticos padrão usados comumente por aqueles versados na técnica da química orgânica e descritos por exemplo nas seguintes referências; "Heterocyclic Compounds" - Vol.24 (part4) p 261-304 Fused pyrimidines, Wiley - Interscience ; Chem. Pharm. Bull., Vol 41(2) 362-368 (1993); J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1, 2001, 130-137.



Y₁ e Y₂ representam um C₁₋₅alquila ou CO-C₁₋₅alquila

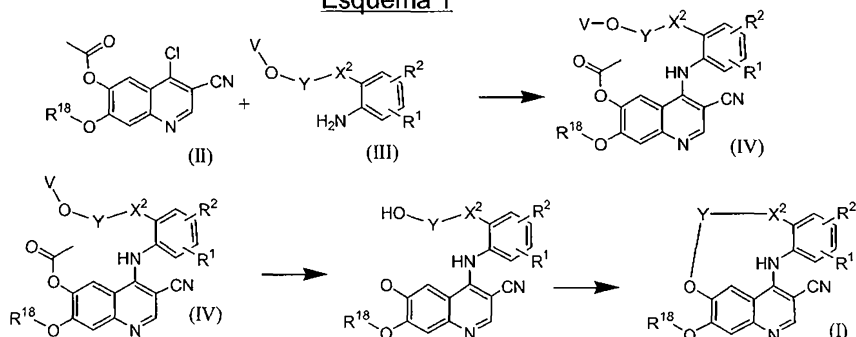
X₃ e X₄ representam grupamentos funcionais opcionalmente protegidos, tais como, por exemplo, uma amina primária, secundária ou terciária, hidróxi ou halo (Cl, Br ou I), os quais na reação produzem junto com o Y₁ respectivamente substituinte Y₂ ao qual são unidos, o radical Y divalente conforme definido para a fórmula (I)

Conforme exemplificado adicionalmente na parte experimental da descrição, os compostos de fórmula (I) em que X¹ representa -O- foram preparados de modo geral iniciando a partir de 6-acetóxi-4-cloro-3-cianoquinolinas de fórmula (II), as quais podem ser preparadas a partir do ácido 5-acetóxi-4-alcóxi-2-nitrobenzóico conhecido (Esquema 2).

A ligação desta quinolina de fórmula (II) com anilinas substituídas adequadas (III), as quais por sua vez podem ser preparadas de acordo com os esquemas de reação 3-7, fornecem os compostos intermediários (IV).

Desproteção dos intermediários de fórmula (IV) conforme descrito em *Protective Groups in Organic Synthesis* by T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 3rd edition, 1998 seguida por fechamento do anel sob condições de Mitsunobu dão os compostos alvo (I) (Esquema 1).

Esquema 1



V = grupamento protetor tal como, por exemplo, grupamentos metilcarbonila, t-butila, metila, etil, benzila ou triálquilsilila
 R¹⁸ representa Ar³, Ar⁴-C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alquila, C₂₋₆ alquênica opcionalmente substituída com Het¹² ou R¹⁸ representa C₁₋₄ alquila substituída com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre C₁₋₄ alquilóxi, hidróxi, halo, Het², NR⁶R⁷, NR⁸R⁹, -carbonila ou Het³-carbonila, em que Ar³, Ar⁴, Het¹², Het², R¹, R², R³, R¹⁰ e Het³ são definidos como para os compostos de fórmula (I)

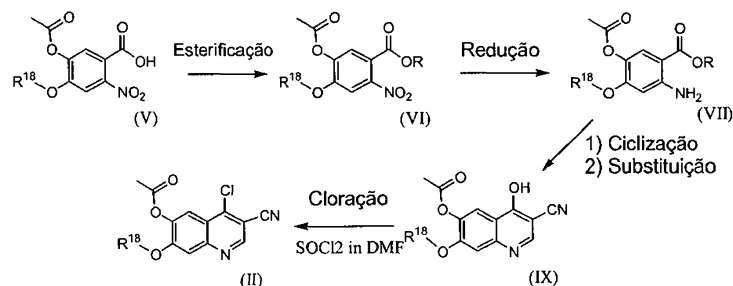
- 5 A 6-acetóxi-4-cloro-3-ciano-quinolina (II) pode ser produzida de acordo com o esquema 2. Neste esquema de síntese o derivado do éster 2-amino-benzóico (VII) pode ser produzido por esterificação do ácido 5-acetóxi-4-metóxi-2-nitrobenzóico (V), por exemplo com ácido dimetilsulfúrico na presença de uma base, por exemplo carbonato de potássio e em seguida
- 10 reduzindo o grupamento nitro, por exemplo, com ferro/ácido acético.

- Em seguida o composto (VII) obtido deste modo é convertido no anel quinolina de fórmula (IX) de acordo com um método descrito, por exemplo com 1,1-dimetoxitrimetilamina (DMFDMA) em dimetilformamida (DMF), seguido por uma reação de substituição eletrofílica para introduzir o
- 15 substituinte 3-ciano.

Em seguida o derivado de 3-ciano-quinolina obtido deste modo é clorado por ação de um agente de cloração por exemplo SOCl₂ em DMF para produzir o derivado de quinolina de fórmula (II).

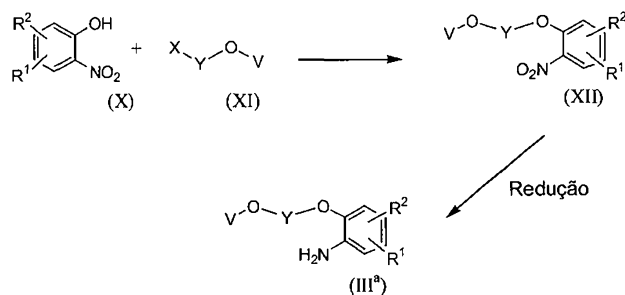
122

Esquema 2



Para os compostos onde X^2 representa -O-, as anilinas substituídas adequadas de fórmula (III^a) são geralmente preparadas a partir dos nitro-fenóis disponíveis comercialmente (X) e os álcoois halogenados □□-protegidos (XI) sob condições alcalinas em um solvente inerte para a reação, por exemplo, usando dimetilacetamida (DMA) na presença de K_2CO_3 . O derivado nitro-fenil resultante (XII) é em seguida reduzido de acordo com condições padrão, por exemplo, usando ferro/ácido acético, para produzir as anilinas substituídas de fórmula (III^a) (Esquema 3).

Esquema 3



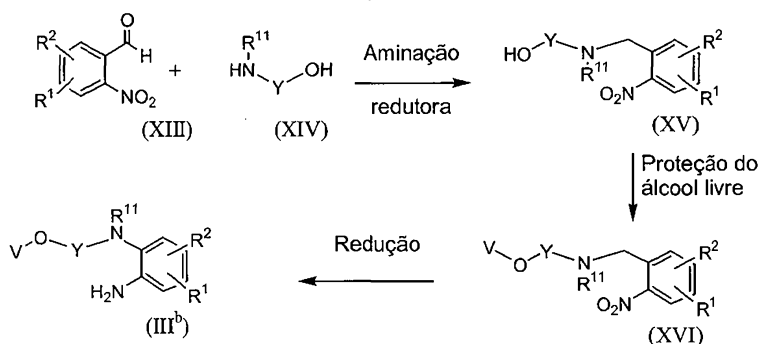
Para os compostos onde X^2 representa - NR^{11} - ou - NR^{11} - C_{1-2} alquil-, as anilinas substituídas adequadas de fórmula (III^b) são geralmente preparadas a partir dos 2-nitro-benzaldeídos disponíveis comercialmente (XIII) e os álcoois substituídos com amina (XIV) por aminação redutora sob condições de rotina, por exemplo usando NaBH_4 e isopropóxido de titânio(iv)

como agentes redutores em etanol como solvente, produzindo em uma primeira etapa as nitro-benzilaminas de fórmula (XV).

Em seguida o álcool livre primário é protegido usando procedimentos conhecidos na técnica, por exemplo, usando uma reação de esterificação com anidrido acético na presença de piridina.

O intermediário de fórmula (XVI) obtido deste modo é em seguida reduzido de acordo com condições padrão, por exemplo, usando ferro/ácido acético para produzir as anilinas substituídas de fórmula (III^b) (Esquema 4).

Esquema 4

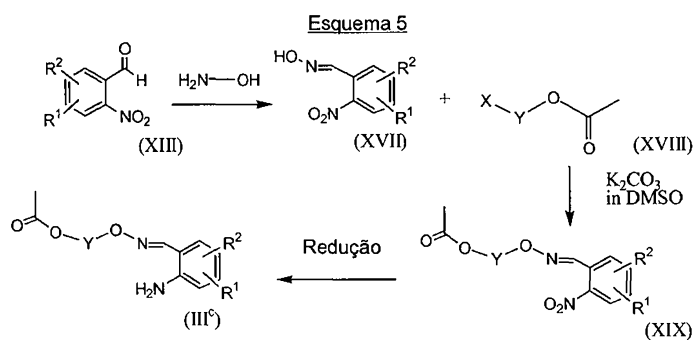


V representa um grupamento protetor tal como, por exemplo, metil carbonila

Para os compostos onde X² representa -O-N=CH-, as anilinas substituídas adequadas de fórmula (III^c) são geralmente preparadas de acordo com o esquema de reação 5.

Em uma primeira etapa os 2-nitro-benzaldeídos conhecidos (XIII) são convertidos na oxima correspondente (XVII) usando, por exemplo, a reação de condensação com hidroxilamina conhecida na técnica.

Em seguida a referida oxima de fórmula XVII é deixada para reagir com um alquilacetato halogenado sob condições alcalinas, por exemplo usando K₂CO₃ em DMSO, seguido por redução do grupamento nitro, por exemplo, com ferro/ácido acético, para proporcionar a anilina substituída adequada de fórmula (III^c).

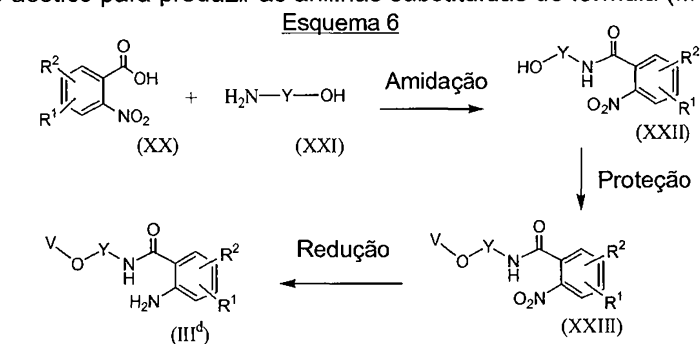


Para os compostos onde X^2 representa uma ligação direta e Y representa C_{1-6} alquil-NH-CO-, as anilinas substituídas adequadas de fórmula (III^d) são geralmente preparadas de acordo com o esquema de reação 6.

- Em uma primeira etapa os ácidos 2-nitro-benzóicos conhecidos (XX) são amidados para os intermediários de fórmula (XXII) sob condições conhecidas na técnica, por exemplo, usando uma amina hidroxilada de fórmula (XXI) que é adicionada gota a gota a uma mistura de (XX) em CH_2Cl_2 na presença de 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol.

- Em seguida o álcool livre primário é protegido usando procedimentos conhecidos na técnica, por exemplo, usando uma reação de esterificação com anidrido acético na presença de piridina.

O intermediário de fórmula (XXIII) obtido deste modo é em seguida reduzido de acordo com condições padrão, por exemplo, usando ferro/ácido acético para produzir as anilinas substituídas de fórmula (III^d).



V representa um grupamento protetor tal como, por exemplo, metil carbonila

Para os compostos onde X^2 representa uma ligação direta as

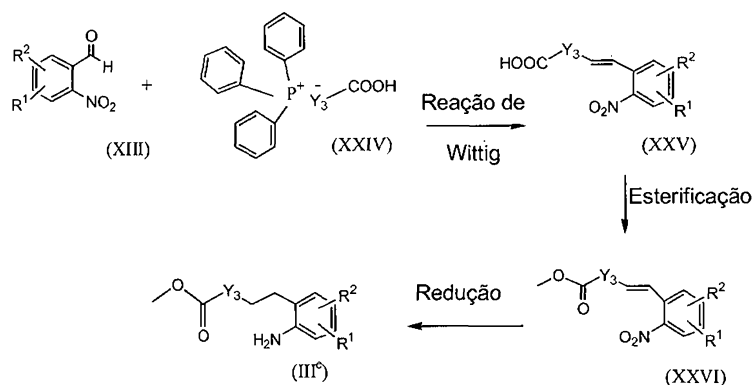
125

anilinas substituídas adequadas de fórmula (III^e) são geralmente preparadas de acordo com o esquema de reação 7.

Em uma primeira etapa os 2-nitro-benzaldeídos conhecidos (XIII) são alquenados para os intermediários de fórmula (XXV) sob condições conhecidas na técnica, por exemplo, usando a Reação de Wittig com o sal de fosfônio apropriado de fórmula (XXIV).

Seguindo a esterificação do ácido carboxílico livre sob condições de rotina por exemplo, usando etanol sob condições ácidas, os intermediários de fórmula (XXVI) são reduzidos para produzir as anilinas substituídas desejadas de fórmula (III^e).

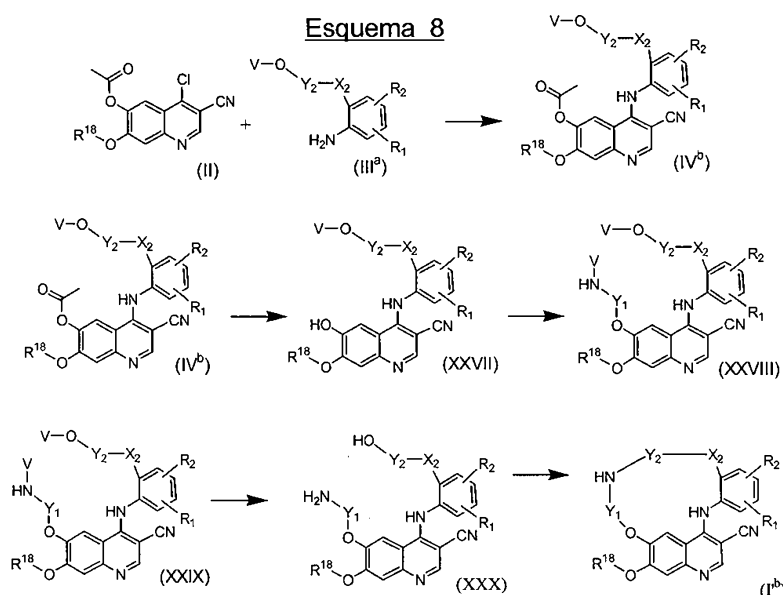
Esquema 7



Y₃ representa um C₁₋₇ alquila

Alternativamente, os compostos de fórmula (I^b) em que Y representa -C₁₋₅ alquil-NR¹²-C₁₋₅ alquil-, -C₁₋₅ alquil-NR¹³-CO-C₁₋₅ alquil-, -C₁₋₂ alquil-NH-CO-CH₂R¹⁵-NH- ou -C₁₋₅ alquil-CO-NR¹⁴-C₁₋₅ alquil- são preparados usando o seguinte esquema de síntese. Os intermediários de fórmula (IV^b) são obtidos conforme descrito anteriormente neste relatório. Desproteção e subsequente formação do éter correspondente usando o álcool aminado apropriado sob condições padrão proporciona os intermediários de fórmula (XXVIII). Desproteção seguida por fechamento do anel proporciona os compostos alvo de fórmula (I^b).

Esquema 8



V = grupamento protetor tal como, por exemplo, grupamentos metilcarbonila, t-butil, metila, etila, benzila ou trialkilsilila, ou no caso de química de fase sólida a resina à qual o restante da molécula está fixada

R¹⁸ representa Ar³, Ar⁴-C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alquila, C₂₋₆ alquênica opcionalmente substituído com Het¹² ou R¹⁸ representa C₁₋₄ alquila substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre C₁₋₄ alquilóxi, hidróxi, halo, Het², NR⁹R⁸, NR⁹R¹⁰, -carbonil ou Het³-carbonila, em que Ar³, Ar⁴, Het¹², Het², R⁸, R⁷, R⁸, R⁹ e Het³ são definidos como para os compostos de fórmula (I) Y₁ e Y₂ cada um de modo independente representa um C₁₋₅ alquila, CO-C₁₋₅ alquila ou CO-CH₂R₁₆-NH-

Onde necessário ou desejado, podem ser realizadas qualquer uma ou mais das seguintes etapas adicionais em qualquer ordem :

- (i) remoção de qualquer ou quaisquer grupamentos protetores remanescentes;
- 5 (ii) conversão de um composto de fórmula (I) ou uma forma protegida do mesmo em um composto adicional de fórmula (I) ou uma forma protegida do mesmo;
- (iii) conversão de um composto de fórmula (I) ou uma forma protegida do mesmo em um *N*-óxido, um sal, uma amina quaternária ou um solvato de um composto de fórmula (I) ou uma forma protegida do mesmo;
- 10 (iv) conversão de um *N*-óxido, um sal, uma amina quaternária ou um solvato de um composto de fórmula (I) ou uma forma protegida do mesmo em um composto de fórmula (I) ou uma forma protegida do mesmo;
- (v) conversão de um *N*-óxido, um sal, uma amina quaternária ou
- 15 um solvato de um composto de fórmula (I) ou uma forma protegida do mes-

128

mo em outro *N*-óxido, um sal de adição farmaceuticamente aceitável, uma amina quaternária ou um solvato de um composto de fórmula (I) ou uma forma protegida do mesmo;

(vi) onde o composto de fórmula (I) é obtido como uma mistura de enantiômeros (R) e (S) separar a mistura para obter o enantiômero desejado.

Compostos de fórmula (I), *N*-óxidos, sais de adição, aminas quaternárias e formas estereoquímicas isoméricas dos mesmos podem ser convertidos em compostos adicionais de acordo com a invenção usando procedimentos conhecidos na técnica.

Será reconhecido por aqueles versados na técnica que nos processos descritos acima os grupamentos funcionais de compostos intermediários podem precisar ser bloqueados por grupamentos protetores.

Grupamentos funcionais, os quais é desejável proteger, incluem hidróxi, amino e ácido carboxílico. Grupamentos protetores adequados para hidróxi incluem grupamentos trialkilsilila (por exemplo, *terc*-butildimetilsilila, *terc*-butildifenilsilila ou trimetilsilila), benzila e tetraidropiranila. Grupamentos protetores adequados para amino incluem *terc*-butiloxicarbonila ou benziloxicarbonila. Grupamentos protetores adequados para ácido carboxílico incluem ésteres C₍₁₋₆₎ alquílicos ou benzílicos.

A proteção e desproteção de grupamentos funcionais pode ocorrer antes ou depois de uma etapa da reação.

Adicionalmente, os N-átomos em compostos de fórmula (I) podem ser metilados por métodos conhecidos na técnica usando CH₃-I em um solvente adequado tal como, por exemplo 2-propanona, tetraidrofurano ou dimetilformamida.

Os compostos de fórmula (I) também podem ser convertidos uns nos outros seguindo procedimentos conhecidos na técnica de transformação de grupamentos funcionais dos quais alguns exemplos são mencionados nas partes que se seguem.

Os compostos de fórmula (I) também podem ser convertidos para as formas *N*-óxido correspondentes seguindo procedimentos conhecidos

na técnica para converter um nitrogênio trivalente em sua forma *N*-óxido. A reação de *N*-oxidação referida pode ser realizada de modo geral reagindo o material de partida de fórmula (I) com 3-fenil-2-(fenilsulfonil)oxaziridina ou com um peróxido orgânico ou inorgânico apropriado. Peróxidos inorgânicos apropriados compreendem, por exemplo, peróxido de hidrogênio, peróxidos de metais alcalinos ou de metais alcalinos terrosos, por exemplo, peróxido de sódio, peróxido de potássio; peróxidos orgânicos apropriados podem compreender peroxiácidos tais como, por exemplo, ácido benzenocarboxiperoxóico ou ácido benzenocarboxiperoxóico halo substituído, por exemplo, ácido 3-clorobenzenocarboxiperoxóico, ácidos peroxoalcanóicos, por exemplo, ácido peroxoacético, alquilhidroperóxidos, por exemplo, *t*-butil hidroperóxido. Solventes adequados são, por exemplo, água, alcanóis inferiores, por exemplo, etanol e semelhantes, hidrocarbonetos, por exemplo, tolueno, cetonas, por exemplo, 2-butanona, hidrocarbonetos halogenados, por exemplo, diclorometano, e misturas de solventes.

Formas estereoquimicamente isoméricas puras dos compostos de fórmula (I) podem ser obtidas por meio da aplicação de procedimentos conhecidos na técnica. Diastereômeros podem ser separados por métodos físicos, tais como cristalização seletiva e técnicas cromatográficas, por exemplo, distribuição contra corrente, cromatografia líquida e semelhantes.

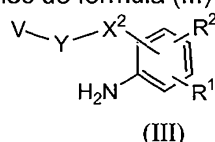
Alguns dos compostos de fórmula (I) e alguns dos intermediários na presente invenção podem conter um átomo de carbono assimétrico. Formas estereoquimicamente isoméricas puras dos referidos compostos e referidos intermediários podem ser obtidas pela aplicação de procedimentos conhecidos na técnica. Por exemplo, diastereoisômeros podem ser separados por métodos físicos tais como cristalização seletiva e técnicas cromatográficas, por exemplo, distribuição contra corrente, cromatografia líquida e métodos semelhantes. Enantiômeros podem ser obtidos a partir de misturas racêmicas primeiro convertendo as misturas racêmicas referidas com agentes de separação adequados tais como, por exemplo, ácidos quirais, para misturas de sais ou compostos diastereoméricos; em seguida separando fisicamente as referidas misturas de sais ou compostos diastereoméricos por

meio de, por exemplo, cristalização seletiva e técnicas cromatográficas, por exemplo, cromatografia líquida e métodos semelhantes; e finalmente convertendo os referidos compostos ou sais diastereoméricos separados nos enantiômeros correspondentes. Formas estereoquimicamente isoméricas puras também podem ser obtidas a partir das formas estereoquimicamente isoméricas puras dos intermediários e materiais de partida apropriados, contanto que as reações intermediárias ocorram estereoespecificamente.

Uma maneira alternativa de separar as formas enantioméricas dos compostos de fórmula (I) e intermediários envolve cromatografia líquida, em particular cromatografia líquida usando uma fase estacionária quiral.

Alguns dos intermediários e materiais de partida conforme usado nos procedimentos de reação mencionados anteriormente neste relatório são compostos conhecidos e podem estar disponíveis comercialmente ou podem ser preparados de acordo com procedimentos conhecidos na técnica. No entanto, na síntese de inibidores de quinases macrocíclicas, tais como por exemplo os compostos de fórmula (I), a presente invenção proporciona adicionalmente;

a) os intermediários de fórmula (III)



os sais de adição farmacologicamente aceitáveis e as formas estereoquimicamente isoméricas dos mesmos, em que

Y representa -C₃₋₉ alquil-, -C₃₋₉ alquenil-, -C₁₋₅ alquil-óxi-C₁₋₅ alquil-, -C₁₋₅ alquil-NR¹²-C₁₋₅ alquil-, -C₁₋₅ alquil-NR¹³-CO-C₁₋₅ alquil-, -C₁₋₅ alquil-CO-NR¹⁴-C₁₋₅ alquil-, -C₁₋₆ alquil-CO-NH-, -C₁₋₆ alquil-NH-CO-, -C₁₋₇ alquil-CO-, C₁₋₆ alquil-CO-C₁₋₆ alquila;

X² representa uma ligação direta, O, -O-C₁₋₂ alquil-, CO, -CO- C₁₋₂ alquil-, NR¹¹, -NR¹¹-C₁₋₂ alquil-, -CH₂-, -O-N=CH- ou C₁₋₂ alquila;

R¹ representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, formil, C₁₋₆ alcóxi-, C₁₋₆ alquil-, C₁₋₆ alcóxi- substituído com halo, C₁₋₄ alquila substituída com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre hidróxi ou

halo; e

R^2 representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, hidroxicarbonil-, Het¹⁶-carbonil-, C₁₋₄ alquioxicarbonil-, C₁₋₄ alquilcarbonil-, aminocarbonil-, mono- ou di(C₁₋₄ alquila)aminocarbonil-, Het¹, formila, C₁₋₄ alquil-, C₂₋₆ alquil-, C₃₋₆ cicloalquil-, C₃₋₆ cicloalquilóxi-, C₁₋₆ alcóxi-, Ar⁵, Ar¹-óxi-, dihidroxiborano, C₁₋₆ alcóxi- substituído com halo, C₁₋₄ alquila substituída com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre halo, hidróxi ou NR⁴R⁵, C₁₋₄ alquilcarbonil- em que o referido C₁₋₄ alquila é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre hidróxi ou C₁₋₄ alquil-óxi-;

R⁴ e R⁵ são cada um de modo independente selecionados entre hidrogênio ou C₁₋₄ alquila;

R¹¹ representa hidrogênio, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alquil-óxi-carbonil-, Het¹⁷, Het¹⁸-C₁₋₄alquil-, C₂₋₄ alquenilcarbonil- opcionalmente substituído com Het¹⁹-C₁₋₄ alquilaminocarbonil-, C₂₋₄ alquenisulfonil-, C₁₋₄ alquilóxi C₁₋₄ alquil- ou fenila opcionalmente substituída com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre hidrogênio, hidróxi, amino ou C₁₋₄alquilóxi-;

R¹² representa hidrogênio, C₁₋₄ alquila, Het¹³, Het¹⁴-C₁₋₄ alquil- ou fenila opcionalmente substituída com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre hidrogênio, hidróxi, amino ou C₁₋₄ alquilóxi-;

R¹³ e R¹⁴ são cada um de modo independente selecionados entre hidrogênio, C₁₋₄alquila, Het¹⁵-C₁₋₄alquil- ou C₁₋₄alquilóxi C₁₋₄alquil-;

Het¹ representa um heterociclo selecionado entre piperidinila, morfolinila, piperazinila, furanila, pirazolila, dioxolanila, tiazolila, oxazolila, imidazolila, isoxazolila, oxadiazolila, piridinila ou pirrolidinila em que o referido Het¹ é opcionalmente substituído amino, C₁₋₄ alquila, hidróxi-C₁₋₄ alquil-, fenil, fenil-C₁₋₄ alquil-, C₁₋₄ alquil-óxi-C₁₋₄ alquil- mono- ou di(C₁₋₄ alquila)amino- ou amino-carbonil-;

Het¹³ representa um heterociclo selecionado entre pirrolidinila ou piperidinila em que o referido heterociclo é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre C₁₋₄ alquila, C₃₋₆ cicloalquila, hidróxi-C₁₋₄ alquil-, C₁₋₄ alquilóxi C₁₋₄ alquila ou polidróxi-

C₁₋₄ alkyl-;

Het¹⁴ representa um heterociclo selecionado entre morfolinil, pirrolidinil, piperazinil ou piperidinil em que o referido Het¹⁴ é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre C₁₋₄ alkyl, C₃₋₆ cycloalkyl, hidróxi-C₁₋₄ alkyl-, C₁₋₄ alkylóxi C₁₋₄ alkyl ou poliidroxi-C₁₋₄ alkyl-;

Het¹⁵ representa um heterociclo selecionado entre morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila em que o referido Het¹⁵ é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre C₁₋₄ alkyl, C₃₋₆ cycloalkyl, hidróxi-C₁₋₄ alkyl-, C₁₋₄ alkylóxi C₁₋₄ alkyl ou poliidroxi-C₁₋₄ alkyl-;

Het¹⁶ representa um heterociclo selecionado entre morfolinil, pirrolidinil, piperazinil, 1,3,2-dioxaborolano ou piperidinil em que o referido heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre C₁₋₄ alkyl; e

Het¹⁷ representa um heterociclo selecionado entre pirrolidinila ou piperidinila em que o referido heterociclo é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre C₁₋₄ alkyl, C₃₋₆ cycloalkyl, hidróxi-C₁₋₄ alkyl-, C₁₋₄ alkylóxi C₁₋₄ alkyl ou poliidroxi-C₁₋₄ alkyl-;

Het¹⁸ e Het¹⁹ cada um representa de modo independente um heterociclo selecionado entre morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila em que o referido Het¹⁸ e Het¹⁹ são opcionalmente substituídos com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre C₁₋₄ alkyl, C₃₋₆ cycloalkyl, hidróxi-C₁₋₄ alkyl-, C₁₋₄ alkylóxi C₁₋₄ alkyl ou poliidroxi-C₁₋₄ alkyl-;

Ar¹, Ar², Ar³, Ar⁴ e Ar⁵ cada um representa de modo independente fenila opcionalmente substituída com ciano, C₁₋₄ alkylsulfonil-, C₁₋₄ alkylsulfonilamino-, aminossulfonilamino-, hidróxi-C₁₋₄ alkyl, aminossulfonil-, hidróxi-, C₁₋₄ alkylóxi- ou C₁₋₄ alkyl.

Em particular os intermediários de fórmula (III) em que se aplicam uma ou mais das seguintes restrições ;

132

i) Y representa -C₃₋₉ alquil-, -C₁₋₅ alquil-óxi-C₁₋₅ alquil-, -C₁₋₅ alquil-NR¹²-C₁₋₅ alquil-, -C₁₋₆ alquil-NH-CO-;

ii) X² representa uma ligação direta, O, -O-C₁₋₂ alquil-, NR¹¹, -NR¹¹-C₁₋₂ alquil-, -CH₂-, -O-N=CH- ou C₁₋₂ alquila;

5 iii) R¹ representa hidrogênio, ciano, halo ou hidróxi, preferencialmente halo;

iv) R² representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, hidroxycarbonil-, C₁₋₄ alquiloxy-carbonil-, Het¹⁶-carbonil-, C₁₋₄ alquil-, C₂₋₆ alquinil-, Ar⁵ ou Het¹;

10 Em uma modalidade adicional R² representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, C₂₋₆ alquinil- ou Het¹; em particular R² representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, ou Ar⁵;

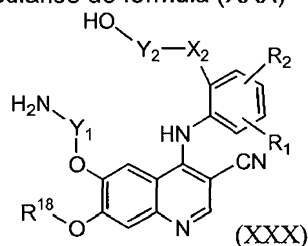
v) R¹¹ representa hidrogênio, C₁₋₄ alquila, ou C₁₋₄ alquiloxy-carbonil-;

15 vi) R¹² representa Het¹⁴-C₁₋₄ alquila, em particular morfolinil-C₁₋₄ alquila;

vii) Het¹ representa tiazolila opcionalmente substituída com amino, C₁₋₄ alquila, hidróxi-C₁₋₄ alquil-, fenila, fenil-C₁₋₄ alquil-, C₁₋₄ alquil-óxi-C₁₋₄ alquil- mono- ou di(C₁₋₄ alquila)amino- ou amino-carbonil-;

20 viii) Het¹⁶ representa um heterociclo selecionado entre piperidinila ou pirrolidinila.

b) os intermediários de fórmula (XXX)



os sais de adição farmacologicamente aceitáveis e as formas estereoquimicamente isoméricas dos mesmos, em que

25 Y₁ e Y₂ cada um representa de modo independente C₁₋₅ alquila, CO-C₁₋₅ alquila ou CO-CH₂R¹⁵-NH-;

X¹ representa uma ligação direta, O, -O-C₁₋₂ alquil-, CO, -CO- C₁₋₂ alquil-, NR¹⁰, -NR¹⁰-C₁₋₂ alquil-, -CH₂-, -O-N=CH- ou -C₁₋₂ alquil-;

X^2 representa uma ligação direta, O, -O- C_{1-2} alquil-, CO, -CO- C_{1-2} alquil-, NR^{11} , - NR^{11} - C_{1-2} alquil-, -CH₂-, -O-N=CH- ou C_{1-2} alquila;

R^1 representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, formila, C_{1-6} alcóxi-, C_{1-6} alquil-, C_{1-6} alcóxi- substituído com halo, C_{1-4} alquila substituída com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre hidróxi ou halo; e

R^2 representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, hidroxicarbonil-, Het¹⁶-carbonil-, C_{1-4} alquiloxicarbonil-, C_{1-4} alquilcarbonil-, aminocarbonil-, mono- ou di(C_{1-4} alquila)aminocarbonil-, Het¹, formil, C_{1-4} alquil-, C_{2-6} alquinil-, C_{3-6} cicloalquil-, C_{3-6} cicloalquilóxi-, C_{1-6} alcóxi-, Ar⁵, Ar¹-óxi-, dihidroxiborano, C_{1-6} alcóxi- substituído com halo, C_{1-4} alquila substituída com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre halo, hidróxi ou NR^4R^5 , C_{1-4} alquilcarbonil- em que o referido C_{1-4} alquila é opcionalmente substituída com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre hidróxi ou C_{1-4} alquil-óxi-;

R^4 e R^5 são cada um de modo independente selecionados entre hidrogênio ou C_{1-4} alquila;

R^6 e R^7 são cada um de modo independente selecionados entre hidrogênio, C_{1-4} alquila, Het⁸, aminossulfonil-, mono- ou di (C_{1-4} alquila)-aminossulfonila, hidróxi- C_{1-4} alquil-, C_{1-4} alquil-óxi- C_{1-4} alquil-, hidroxicarbonil- C_{1-4} alquil-, C_{3-6} cicloalquila, Het⁹-carbonil- C_{1-4} alquil-, Het¹⁰-carbonil-, poliidróxi- C_{1-4} alquil-, Het¹¹- C_{1-4} alquil- ou Ar²- C_{1-4} alquil-;

R^8 e R^9 são cada um de modo independente selecionados entre hidrogênio, C_{1-4} alquila, C_{3-6} cicloalquila, Het⁴, hidróxi- C_{1-4} alquil-, C_{1-4} alquilóxi C_{1-4} alquil- ou poliidróxi- C_{1-4} alquil-;

R^{10} representa hidrogênio, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alquil-óxi-carbonil-, Het¹⁷, Het¹⁸- C_{1-4} alquil-, C_{2-4} alquenilcarbonil- opcionalmente substituído com Het¹⁹- C_{1-4} alquilaminocarbonil-, C_{2-4} alquenilsulfonil-, C_{1-4} alquilóxi C_{1-4} alquil- ou fenila opcionalmente substituída com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre hidrogênio, hidróxi, amino ou C_{1-4} alquilóxi-;

R^{11} representa hidrogênio, C_{1-4} alquila, Het¹³, Het¹⁴- C_{1-4} alquil- ou fenila opcionalmente substituída com um ou onde possível dois ou mais

substituintes selecionados entre hidrogênio, hidróxi, amino ou C₁₋₄ alquilóxi-;

R¹⁸ representa Ar³, Ar⁴-C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alquila, C₂₋₆ alquenila opcionalmente substituída com Het¹² ou R¹⁸ representa C₁₋₄ alquila substituída com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre

- 5 C₁₋₄ alquilóxi, hidróxi, halo, Het², NR⁶R⁷, NR⁸R⁹-carbonil ou Het³-carbonila;

R¹⁵ representa hidrogênio ou C₁₋₄ alquila opcionalmente substituída com fenila, indolila, metilsulfeto, hidróxi, tiol, hidroxifenila, aminocarbonila, hidroxicarbonila, amina, imidazoila ou guanidino;

- 10 Het¹ representa um heterociclo selecionado entre piperidinil, morfolinil, piperazinil, furanil, pirazolil, dioxolanil, tiazolil, oxazolil, imidazolil, isoxazolil, oxadiazolil, piridinil ou pirrolidinil em que o referido Het¹ é opcionalmente substituído amino, C₁₋₄ alquila, hidróxi-C₁₋₄ alquil-, fenil, fenil-C₁₋₄ alquil-, C₁₋₄ alquil-óxi-C₁₋₄ alquil- mono- ou di(C₁₋₄ alquila)amino- ou aminocarbonil-;

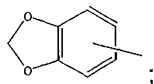
- 15 Het² representa um heterociclo selecionado entre morfolinil, piperazinila, piperidinila, pirrolidinila, tiomorfolinila ou ditianila em que o referido Het² é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre hidróxi, halo, amino, C₁₋₄ alquil-, hidróxi-C₁₋₄ alquil-, C₁₋₄ alquil-óxi-C₁₋₄ alquil-, hidróxi-C₁₋₄ alquil-óxi-C₁₋₄ alquil-, mono- ou
20 di(C₁₋₄ alquila)amino-, mono- ou di(C₁₋₄ alquila)amino-C₁₋₄ alquil-, aminoC₁₋₄ alquil-, mono- ou di(C₁₋₄ alquila)amino-sulfonil-, aminossulfonil-;

- Het³, Het⁴ e Het⁸ cada um representa de modo independente um heterociclo selecionado entre morfolinila, piperazinila, piperidinila, furanila, pirazolila, dioxolanila, tiazolila, oxazolila, imidazolila, isoxazolila, oxadiazolila,
25 piridinila ou pirrolidinila em que o referido Het³, Het⁴ ou Het⁸ é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre hidróxi-, amino-, C₁₋₄ alquil-, C₃₋₆ cicloalquil-C₁₋₄ alquil-, aminossulfonil-, mono- ou di(C₁₋₄ alquila)aminossulfonil ou amino-C₁₋₄ alquil-;

- 30 Het⁹ e Het¹⁰ cada um representa de modo independente um heterociclo selecionado entre furanila, piperidinila, morfolinila, piperazinila, pirazolila, dioxolanila, tiazolila, oxazolila, imidazolila, isoxazolila, oxadiazolila, piridinila ou pirrolidinila em que o referido Het⁹ ou Het¹⁰ é opcionalmente

substituído C₁₋₄ alquila, C₃₋₆ cicloalquil-C₁₋₄alquil- ou amino-C₁₋₄ alquil-;

Het¹¹ representa um heterociclo selecionado entre indolil ou



Het¹² representa um heterociclo selecionado entre morfolinila,

5 piperazinila, piperidinila, pirrolidinila, tiomorfolinila ou ditianila em que o referido Het¹² é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre hidróxi, halo, amino, C₁₋₄ alquil-, hidróxi-C₁₋₄ alquil-, C₁₋₄ alquil-óxi-C₁₋₄ alquil-, hidróxi-C₁₋₄ alquil-óxi-C₁₋₄ alquil-, mono- ou di(C₁₋₄ alquila)amino- ou mono- ou di(C₁₋₄ alquila)amino-C₁₋₄ alquil-;

10 Het¹³ representam um heterociclo selecionado entre pirrolidinila ou piperidinila em que o referido Het¹³ é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre C₁₋₄ alquila, C₃₋₆ cicloalquila, hidróxi-C₁₋₄ alquil-, C₁₋₄ alquilóxi C₁₋₄ alquila ou poliidróxi-C₁₋₄ alquil-;

15 Het¹⁴ representa um heterociclo selecionado entre morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila em que o referido heterociclo é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre C₁₋₄ alquila, C₃₋₆ cicloalquila, hidróxi-C₁₋₄ alquil-, C₁₋₄ alquilóxi C₁₋₄ alquila ou poliidróxi-C₁₋₄ alquil-;

20 Het¹⁶ representa um heterociclo selecionado entre morfolinila, pirrolidinila, piperazinila, 1,3,2-dioxaborolano ou piperidinila em que o referido heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre C₁₋₄ alquila; e

25 Het¹⁷ representa um heterociclo selecionado entre pirrolidinila ou piperidinila em que o referido heterociclo é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre C₁₋₄ alquila, C₃₋₆ cicloalquila, hidróxi-C₁₋₄ alquil-, C₁₋₄ alquilóxi C₁₋₄ alquila ou poliidróxi-C₁₋₄ alquil-;

30 Het¹⁸ e Het¹⁹ cada um representa de modo independente um heterociclo selecionado entre morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila em que o referido Het¹⁸ e Het¹⁹ são opcionalmente substituídos com um

ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre C₁₋₄ alquila, C₃₋₆ cicloalquil, hidróxi-C₁₋₄ alquil-, C₁₋₄ alquilóxi C₁₋₄ alquila ou poliidróxi-C₁₋₄ alquil-;

- Ar¹, Ar³, Ar⁴ e Ar⁵ cada um representa de modo independente
- 5 fenila opcionalmente substituída com ciano, C₁₋₄ alquilsulfonil-, C₁₋₄ alquilsulfonilamino-, aminossulfonilamino-, hidróxi-C₁₋₄ alquila, aminossulfonil-, hidróxi-, C₁₋₄ alquilóxi- ou C₁₋₄ alquila.

Em particular os intermediários de fórmula (XXX) em que se aplicam uma ou mais das seguintes restrições ;

- 10 i) X¹ representa -O-;
- ii) X² representa uma ligação direta, -NR¹¹-C₁₋₂ alquil-, -NR¹¹-CH₂-, -C₁₋₂alquil-, -O-C₁₋₂alquil-, -O- ou -O-CH₂-;
- iii) R¹ representa hidrogênio ou halo;
- iv) R² representa hidrogênio, ciano, halo, hidroxicarbonil-, C₁₋₄
- 15 alquiloxicarbonil-, Het¹⁶-carbonil- ou Ar⁵;
- v) R¹⁸ representa hidrogênio, C₁₋₄ alquil-, Ar⁴-C₁₋₄ alquila ou R¹⁸ representa C₁₋₄ alquila substituída com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre C₁₋₄ alquilóxi- ou Het²;
- vi) R¹¹ representa hidrogênio, C₁₋₄ alquil- ou C₁₋₄ alquil-óxi-
- 20 carbonil-;
- vii) R¹² representa Het¹⁴-C₁₋₄ alquila, em particular morfolinil-C₁₋₄ alquila;
- viii) Het² representa um heterociclo selecionado entre morfolinila, piperazinila, piperidinila ou pirrolidinila em que o referido Het² é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre hidróxi, amino ou C₁₋₄ alquil-;
- 25 Em uma modalidade adicional Het² representa um heterociclo selecionado entre morfolinil ou piperidinila opcionalmente substituída com C₁₋₄ alquil-, preferencialmente metil;
- ix) Het¹⁴ representa morfolinila;
- 30 x) Het¹⁶ representa um heterociclo selecionado entre morfolinila ou pirrolidinila;

137

xi) Ar⁴ representa fenila;

xii) Ar⁵ representa fenila opcionalmente substituída com ciano.

É também um objeto da presente invenção para proporcionar o uso de um intermediário de fórmula (III) ou (XXX) na síntese de um composto de fórmula (I).

Os compostos da presente invenção são úteis porque possuem propriedades farmacológicas. Portanto podem ser usados como medicamentos.

Conforme descrito na parte experimental nas partes que se seguem, o efeito inibidor do crescimento e a atividade antitumoral dos presentes compostos foi demonstrado *in vitro*, em testes enzimáticos sobre a tirosina quinase receptora EGFR. Em um teste alternativo, o efeito inibidor do crescimento dos compostos foi testado sobre a linhagem de células de carcinoma do ovário SKOV3 usando testes de citotoxicidade conhecidos na técnica tais como LIVE/DEAD (Molecular Probes) ou MTT.

Por conseguinte, a presente invenção proporciona os compostos de fórmula (I) e seus *N*-óxidos, sais de adição, aminas quaternárias e formas estereoquimicamente isoméricas farmacologicamente aceitáveis para aplicação em terapia. Mais particular no tratamento ou prevenção de doenças mediadas por proliferação celular. Os compostos de fórmula (I) e seus *N*-óxidos, sais de adição, aminas quaternárias e as formas estereoquimicamente isoméricas farmacologicamente aceitáveis podem ser referidas nas partes que se seguem como compostos de acordo com a invenção.

Distúrbios para os quais os compostos de acordo com a invenção são particularmente úteis são aterosclerose, restenose, câncer e complicações diabéticas por exemplo, retinopatia.

Em vista da utilidade dos compostos de acordo com a invenção, é proporcionado um método para o tratamento de um animal, por exemplo, um mamífero incluindo humanos, sofrendo de um distúrbio proliferativo celular, tal como aterosclerose, restenose e câncer, o qual compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a presente invenção.

O método referido compreendendo a administração sistêmica ou tópica de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a invenção, a animais, incluindo humanos.

Devido ao alto grau de seletividade como inibidores de EGFR, os compostos de fórmula (I) conforme definido acima, também são úteis para marcar ou identificar o domínio quinase dentro dos receptores de tirosina quinase receptora. Para estes fins, os compostos da presente invenção podem ser marcados, em particular substituindo, parcialmente ou completamente, um ou mais átomos na molécula por seus isótopos radioativos. Exemplos de compostos marcados interessantes são os compostos tendo no mínimo um halo o qual é um isótopo radioativo de iodo, bromo ou flúor; ou os compostos tendo no mínimo um átomo- ^{11}C ou átomo de trítio.

Um grupo particular consiste dos compostos de fórmula (I) em que R^1 é um átomo de halogênio radioativo. Em princípio, qualquer composto de fórmula (I) contendo um átomo de halogênio é propenso a radiomarcação substituindo o átomo de halogênio por um isótopo adequado. Radioisótopos de halogeno adequados para este fim são iodetos radioativos, por exemplo, ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I ; brometos radioativos, por exemplo, ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br and ^{82}Br , e fluoretos radioativos, por exemplo, ^{18}F . A introdução de um átomo de halogênio radioativo pode ser realizada por uma reação de permuta adequada ou usando qualquer um dos procedimentos conforme descrito anteriormente neste relatório para preparar derivados halogenados de fórmula (I).

Outra forma interessante de radiomarcação é por substituição de um átomo de carbono por um átomo- ^{11}C ou a substituição de um átomo de hidrogênio por um átomo de trítio.

Deste modo, os compostos radiomarcados referidos de fórmula (I) podem ser usados em um processo de marcar especificamente sítios receptores em material biológico. O processo referido compreende as etapas de (a) radiomarcação de um composto de fórmula (I), (b) administração deste composto radiomarcado a material biológico e em seguida (c) detecção das emissões do composto radiomarcado.

O termo material biológico pretende compreender todo tipo de material o qual tem uma origem biológica. Mais particularmente este termo se refere a amostras de tecido, plasma ou fluidos corporais mas também a animais, especialmente animais de sangue quente, ou partes de animais, tais como órgãos.

Quando usado em testes *in vivo*, os compostos radiomarcados são administrados em uma composição apropriada a um animal e a localização dos compostos radiomarcados referidos é detectada usando técnicas de estudo por imagens, tais como, por exemplo, Tomografia Computadorizada de Emissão de Fóton Único (SPECT) ou Tomografia de Emissão de Pósitrons (PET) e semelhantes. Desta maneira a distribuição dos sítios receptores particulares por todo o corpo pode ser detectada e órgãos contendo os sítios receptores referidos podem ser visualizados por meio das técnicas de estudo por imagens mencionados anteriormente neste relatório. Este processo de estudo por imagens de um órgão por administração de um composto de fórmula (I) radiomarcado e a detecção as emissões do composto radioativo também constitui uma parte da presente invenção.

Em um aspecto ainda adicional, a presente invenção proporciona o uso dos compostos de acordo com a invenção na fabricação de um medicamento para tratar qualquer um dos distúrbios proliferativos celulares mencionados acima ou indicações.

A quantidade de um composto de acordo com a presente invenção, também referido neste relatório como o ingrediente ativo, a qual é necessária para obter um efeito terapêutico, logicamente, variará com o composto em particular, a via de administração, a idade e a condição do paciente, e do distúrbio ou doença em particular sendo tratado. Uma dose diária adequada seria a partir de 0,01 mg/kg até 300 mg/kg de peso corporal, em particular a partir de 10 mg/kg até 100 mg/kg de peso corporal. Um método de tratamento também pode incluir administrar o ingrediente ativo em um regime de entre uma e quatro doses por dia.

Enquanto é possível para o ingrediente ativo ser administrado sozinho, é preferencial apresentá-lo como uma composição farmacêutica.

Por conseguinte, a presente invenção proporciona adicionalmente uma composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com a presente invenção, junto com um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável. O veículo ou diluente deve ser "aceitável" no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da composição e não ser prejudicial para os

5 pacientes da mesma.

As composições farmacêuticas desta invenção podem ser preparadas por meio de quaisquer métodos de conhecimento geral na técnica de farmácia, por exemplo, usando métodos tais como os descritos em Genaro et al. Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed., Mack Publishing Company, 1990, veja especialmente Part 8 : Pharmaceutical preparations and their Manufacture). Uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto em particular, em forma de base ou em forma de sal de adição, como o ingrediente ativo é combinado em íntima mistura com um veículo farmacêuticamente aceitável, o qual pode tomar uma ampla variedade de formas

10 dependendo da forma de preparação desejada para administração. Estas composições farmacêuticas estão desejavelmente em forma de dosagem unitária adequada, preferencialmente, para administração sistêmica, tal como administração oral, percutânea ou parenteral; ou administração tópica tal

15 como através de inalação, um spray nasal, gotas oculares ou através de um creme, gel, xampu ou semelhante. Por exemplo, ao preparar as composições em forma de dosagem oral, pode ser empregado qualquer um dos meios farmacêuticos usuais, tais como, por exemplo, água, glicóis, óleos, álcoois e semelhantes no caso de preparações líquidas orais tais como sus

20 pensões, xaropes, elixires e soluções; ou veículos sólidos tais como amidos, açúcares, caulim, lubrificantes, ligantes, agentes desintegrantes e semelhantes no caso de pós, pílulas, cápsulas e comprimidos. Devido a sua facilidade de administração, comprimidos e cápsulas representam a forma de unidade de dosagem oral mais vantajosa, caso no qual veículos farmacêuticos sólidos

25 são obviamente empregados. Para composições parenterais, o veículo geralmente compreenderá água estéril, no mínimo em grande parte, embora outros ingredientes, por exemplo, para ajudar na solubilidade, possam ser

30

incluídos. Podem ser preparadas soluções injetáveis, por exemplo, nas quais o veículo compreende soluções salinas, solução de glicose ou uma mistura de solução salina e glicose. Também podem ser preparadas suspensões injetáveis caso no qual podem ser empregados veículos líquidos apropriados, agentes de suspensão e semelhantes. Nas composições adequadas para administração percutânea, o veículo opcionalmente compreende um agente de reforço da penetração e/ou um agente umedecível adequado, opcionalmente combinado com aditivos adequados de qualquer natureza em menores proporções, cujos aditivos não causam quaisquer efeitos prejudiciais significantes na pele. Os aditivos referidos podem facilitar a administração na pele e/ou podem ser úteis para preparar as composições desejadas. Estas composições podem ser administradas em vários modos, por exemplo, como um emplastro transdérmico, como uma forma para pincelar ou como uma pomada.

É especialmente vantajoso formular as composições farmacêuticas mencionadas acima em forma de unidade de dosagem para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. A forma de unidade de dosagem conforme usado na especificação e reivindicações neste relatório se refere a unidades fisicamente distintas adequadas como dosagens unitárias, cada unidade contendo uma quantidade predeterminada de ingrediente ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado em associação com o veículo farmacêutico requerido. Exemplos de tais formas de unidade de dosagem são comprimidos (incluindo comprimidos com ranhura ou revestidos), cápsulas, pílulas, pacotes de pó, wafers, soluções ou suspensões injetáveis, colheres de chá, colheres de sopa e semelhantes, e múltiplos segregados dos mesmos.

Parte experimental

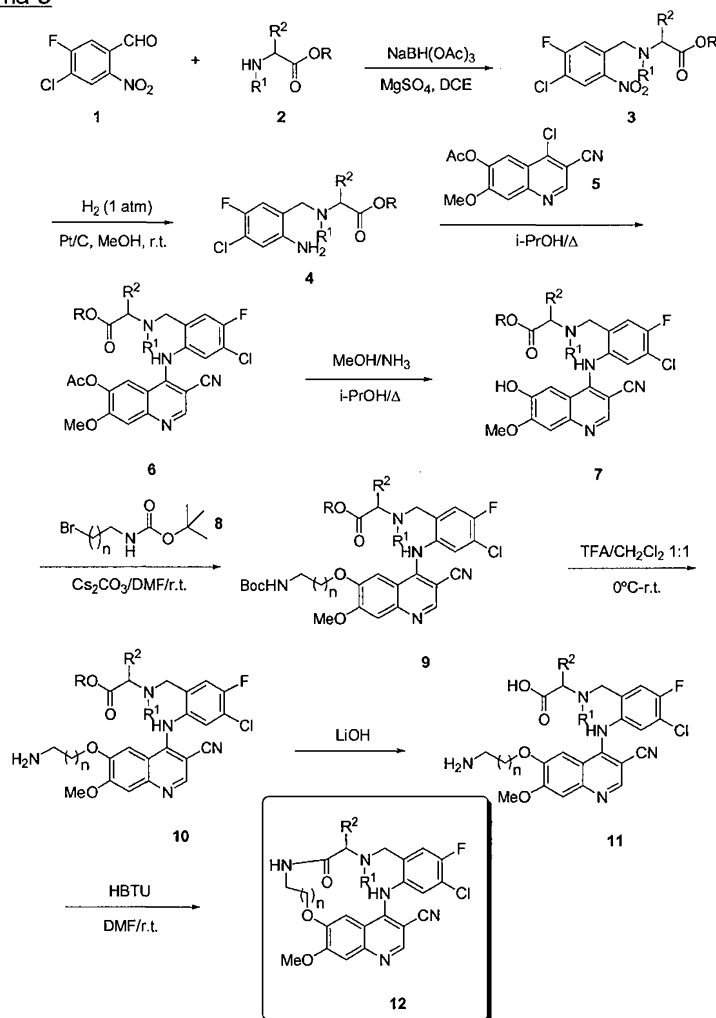
Nas partes que se seguem, o termo "ADDP" é definido como 1,1'-(azodicarbonil)bis-piperidina, "BuLi" é definido como butil-lítio, "DCM" é definido como diclorometano, "DIPE" é definido como éter diisopropílico, "DMF" é definido como *N,N*-dimetilformamida, "MeOH" é definido como metanol, "THF" é definido como tetraidrofurano, "iPrOH" é definido como 2-

propanol, "t-BuOH" é definido como 2-metil-2-butanol, "AcOEt" é definido como acetato de etila, "TFA" é definido como ácido trifluoroacético, "DIPEA" é definido como diisopropiletilamina

"HBTU" é definido como 1-[bis(dimetilamino)metileno]-, hexafluorofosfato(1-), 1*H*-benzotriazólio, 3-óxido, "(n-Bu)₄NI" é definido como iodeto de tetrabutilamônio, "NMP" é definido como 1-metil-2-pirrolidinona e "Et₃N" é definido como *N,N*-dietiletanamina.

Exemplo O1 - Descrição geral para a síntese de compostos de fórmula 12

Esquema 9



10

Conforme usado no esquema 9 anteriormente neste relatório; R^1

e R² cada um representa de modo independente hidrogênio ou C₁₋₄ alquila ou R¹ e R² tomados junto de um heterociclo selecionado entre pirrolidinila, imidazolinila, piperidinila, morfolinila, pirazolidinila ou piperazinila; n representa 0, 1, 2 ou 3.

5 Aminação Redutora.

A uma solução de **1** (1 equiv.) e **2** (1 equiv.) em 1,2-dicloroetano (3 mL/mmol), é adicionado MgSO₄ (1.5 equiv.) e a mistura é agitada em temperatura ambiente por 90 minutos. À mistura resultante é adicionado NaBH(OAc)₃ (1.1 equiv.) em três porções (uma porção por hora), e a mistura resultante é agitada por 2 horas adicionais em temperatura ambiente. A mistura da reação é vertida em uma solução saturada de Na₂CO₃ e extraída com diclorometano (3x). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄, filtradas e concentradas. O produto bruto é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂, mistura de AcOEt/Hexanos) para proporcionar **3** puro.

Redução do grupamento Nitro.

A uma solução de **3** (1 equiv.) em metanol (5 mL/mmol), é adicionado Pt/C (10% peso/peso) e a mistura resultante é posta sob atmosfera de H₂ (balão) e agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro (14 horas). A mistura é filtrada através de um bloco curto de celite e concentrada até a secagem. Em certos casos a purificação através de cromatografia instantânea é necessária para proporcionar anilinas puras do tipo **4**.

Deslocamento nucleofílico.

A uma suspensão agitada de clorociano quinolina **5** (1.05 equiv) em iPrOH ou t-BuOH (11 mL/mmol), **4** é adicionado (1 equiv.). A mistura é deixada para reagir sob temperatura de refluxo sob N₂ durante 6 a 8 horas. A mistura da reação é evaporada até a secagem e o resíduo resultante é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂, mistura de AcOEt/Hexanos) para proporcionar **6** puro.

30 Deacetilação.

O composto **6** é dissolvido em MeOH/NH₃ a 7N (8mL/mmol). A esta solução, iPrOH (2 mL/mmol) é adicionado e a mistura da reação é agi-

tada em temperatura ambiente por 30 a 120 minutos (monitoração por TLC). A mistura é concentrada até a secagem e o produto resultante é usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Reação de Alquilação.

- 5 A uma solução agitada de **7** em DMF (5 mL/mmol), Cs_2CO_3 (3 equiv.) é adicionado seguido pelo reagente de alquilação (2,5 equiv.). A mistura da reação é agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. Quando necessário, um adicional de 3 equiv. de Cs_2CO_3 e 2,5 equiv. do reagente de alquilação é adicionado e a mistura da reação é adicionalmente
- 10 agitada em temperatura ambiente até que a reação esteja completa (monitoração por TLC). A mistura da reação é dividida entre salmoura e AcOEt, e as camadas separadas. A camada orgânica é secada com MgSO_4 , filtrada e evaporada. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (AcOEt/n-hexanos) para proporcionar **9** puro.

15 Clivagem do grupamento Boc.

- A uma solução esfriada (0°C) de **9** em CH_2Cl_2 (3 mL/mmol), TFA (2 mL/mmol) é adicionado gota a gota. A mistura resultante é aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 1 a 2 horas. Uma solução saturada de NaHCO_3 é adicionada à mistura da reação até ser atingido um pH básico. A
- 20 mistura é extraída com CH_2Cl_2 (2x). As camadas orgânicas combinadas são secadas com MgSO_4 , filtradas e concentradas até a secagem. A amina livre resultante é obtida com suficiente pureza para ser usada na etapa seguinte sem purificação adicional.

Saponificação do grupamento éster.

- 25 A uma solução de **10** em MeOH/ H_2O (10:1) é adicionado $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (5 equiv.) e a mistura da reação é agitada em temperatura ambiente até 2 horas. O solvente é evaporado sob vácuo e o resíduo é dissolvido em DMF e filtrado através de um funil de vidro sinterizado. A DMF é removida e o produto usado como tal na reação seguinte.

30 Reação de ciclização.

 Uma solução de **11** (0,25 mmol, 1 equiv.) e DIPEA (6 equiv) em DMF (10 mL) são adicionados gota a gota a uma solução de HBTU (3 equiv)

em DMF (100 mL/mmol de **11**). A mistura resultante é agitada em temperatura ambiente por 1 hora. O solvente é evaporado e o produto purificado por HPLC de fase reversa.

Por meio dos procedimentos sintéticos acima, são obtidos os
5 compostos seguintes:

7-cloro-8-fluoro-21-metóxi-13-oxo-10,11,12,13,14,15,16,17-
octahidro-5*H*-1,19-(etanodiilideno)pirido[4,3-
b][6,1,10,13]benzoxatriazaciclohexadecina-4-carbonitrila (composto 1.1)

20-cloro-19-fluoro-23-metóxi-12-oxo-
10 9,10,11,12,12a,13,14,15,17,22-decahidro-8*H*-4,6-(etanodiilideno)pirido[4,3-
b]pirrolo[2,1-*f*][6,1,10,13]benzoxatriazaciclohexadecina-1-carbonitrila (com-
posto 1.2)

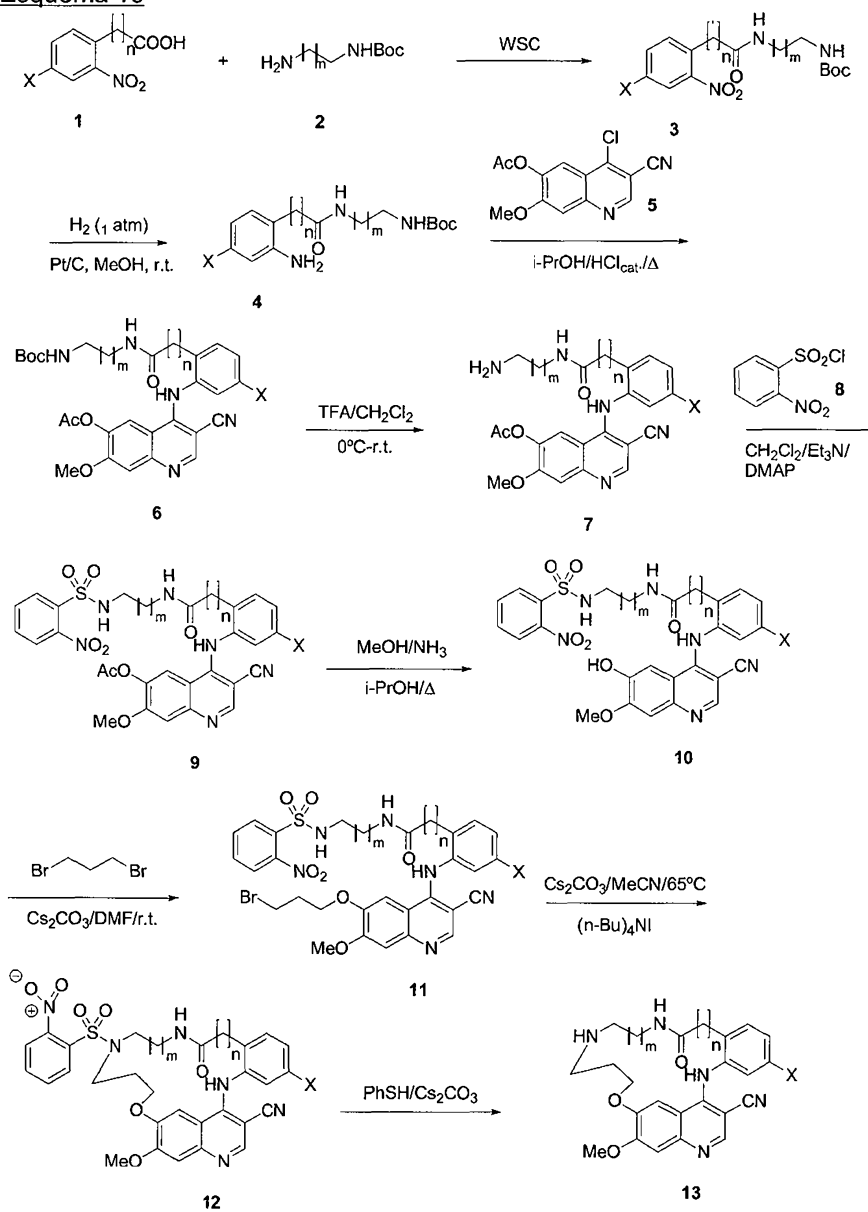
7-cloro-8-fluoro-21-metóxi-11-metil-13-oxo-
10,11,12,13,14,15,16,17-octahidro-5*H*-1,19-(etanodiilideno)pirido[4,3-
15 b][6,1,10,13]benzoxatriazaciclohexadecina-4-carbonitrila (composto 1.3)

17-cloro-16-fluoro-20-metóxi-13-metil-11-oxo-
8,9,10,11,12,13,14,19-octahidro-4,6-(etanodiilideno)pirido[4,3-
b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecina-1-carbonitrila (composto 1.4)

7-cloro-8-fluoro-12-isobutil-21-metóxi-13-oxo-
20 10,11,12,13,14,15,16,17-octahidro-5*H*-1,19-(etanodiilideno)pirido[4,3-
b][6,1,10,13]benzoxatriazaciclohexadecina-4-carbonitrila (composto 1.5)

Exemplo O2 - Descrição geral para a síntese de compostos de fórmula 13

Esquema 10



Conforme usado no esquema 10 anteriormente neste relatório; X representa halo, em particular cloro, fluoro ou bromo; n representa 0, 1, 2 ou

3; m representa 0, 1, 2 ou 3.

Formação de amida.

A uma solução agitada de **1** (1 equiv.) em CH_2Cl_2 (5 mL/mmol), é adicionada diisopropil carbodiimida (1.05 equiv.). A mistura da reação é agitada por 30 minutos em temperatura ambiente, em seguida a amina **2** (1.05 equiv.) é adicionada e a agitação é continuada por outros 30 minutos. A mistura da reação é em seguida dividida entre 1N de ácido cítrico e CH_2Cl_2 . As camadas são separadas e a camada orgânica é secada sobre MgSO_4 , filtrada e evaporada para proporcionar **3** com suficiente pureza para ser usado na etapa seguinte.

10 Redução do grupamento Nitro.

A uma solução de **3** (1 equiv.) em MeOH (5mL/mmol), é adicionado Pt/C (10% peso/peso) e a mistura resultante é colocada sob atmosfera de H_2 (balão) e agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro (14 horas). A mistura é filtrada através de um bloco curto de celite e concentrada até a secagem. Em alguns casos a purificação através de cromatografia instantânea é necessária para proporcionar anilinas puras do tipo **4**.

Deslocamento nucleofílico.

A uma suspensão agitada de clorociano quinolina **5** (1,05 equiv.) em iPrOH (11 mL/mmol), **4** é adicionado (1 equiv.) e umas poucas gotas de HCl conc.. A mistura é deixada para reagir sob temperatura de refluxo sob N_2 por 6 a 8 horas. A mistura da reação é evaporada até a secagem e o resíduo resultante é purificado por cromatografia instantânea (SiO_2 , mistura de AcOEt/Hexanos) para proporcionar **6** puro.

Clivagem do grupamento Boc.

25 A uma solução esfriada (0°C) de **6** em CH_2Cl_2 (3 mL/mmol), TFA (2 mL/mmol) é adicionado gota a gota. A mistura resultante é deixada para aquecer até a temperatura ambiente e agitada por 1 a 2 horas. Uma solução saturada de NaHCO_3 é adicionada à mistura da reação até ser atingido um pH básico. A mistura é extraída com CH_2Cl_2 (2x). As camadas orgânicas combinadas são secadas com MgSO_4 , filtradas e concentradas até a secagem. A amina livre resultante é obtida com pureza suficiente para ser usada na etapa seguinte sem purificação adicional.

Reação de sulfonilação.

A uma solução esfriada (0°C) de **7** (1 equiv.), em CH₂Cl₂ (2 mL/mmol), Et₃N (1,5 equiv.), e DMAP (10% mol) são adicionados. Uma solução de cloreto de orto-nitrobenzossulfonila (1,1 equiv.) em CH₂Cl₂ (1 mL/mmol de **7**) é adicionada gota a gota. A mistura da reação é agitada a 0°C e deixada para aquecer até a temperatura ambiente de um dia para o outro. 1N de HCl é adicionado até ser atingido um pH ácido, e as camadas separadas. A camada orgânica é secada com MgSO₄, filtrada e evaporada. O resíduo resultante é purificado por cromatografia instantânea (AcOEt/hexanos) para proporcionar **9** puro.

Deacetilação.

O composto **9** é dissolvido em MeOH/NH₃ 7N (8 mL/mmol). A esta solução, iPrOH (2 mL/mmol) é adicionado e a mistura da reação é agitada em temperatura ambiente por 30 a 120 minutos (monitoração por TLC). A mistura é concentrada até a secagem e o produto resultante é usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Reação de Alquilação.

A uma solução agitada de **10** em DMF (5 mL/mmol), Cs₂CO₃ (3 equiv.) são adicionados seguidos pelo reagente de alquilação (2,5 equiv.). A mistura da reação é agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. Caso necessário, um adicional de 3 equiv. de Cs₂CO₃ e 2,5 equiv. do reagente de alquilação são adicionados e a mistura da reação é agitada em temperatura ambiente até que reação esteja totalmente completa (monitoração por TLC). A mistura da reação é particionada entre salmoura e AcOEt, e as camadas são separadas. A camada orgânica é secada com MgSO₄, filtrada e evaporada. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (AcOEt/n-hexanos) para proporcionar **11** puro.

Reação de ciclização.

Uma solução de **11** (1 equiv.) em MeCN (60 mL/mmol) é adicionada gota a gota em temperatura ambiente sobre uma mistura de Cs₂CO₃ (5 equiv.) e (n-Bu)₄NI (2 equiv.) em MeCN (30 mL/mmol). A mistura da reação é agitada a 65°C de um dia para o outro. No término da reação (monitoração

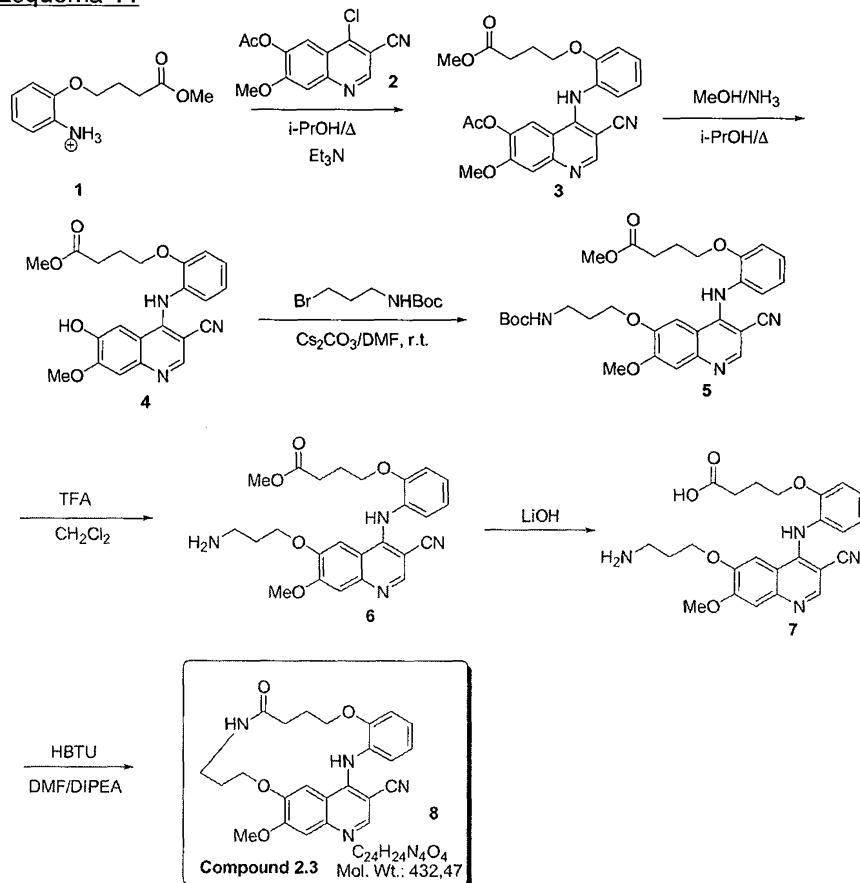
LC), é adicionado H₂O. O precipitado resultante é coletado por filtração e lavado com H₂O. O produto é secado sob vácuo a 65°C. O material sólido é fervido em iPrOH. O material sólido é filtrado e secado.

Reação de dessulfonilação.

- 5 Uma mistura de **12** (1 equiv.), tiofenol (1,2 equiv) e Cs₂CO₃ (3 equiv.) em DMF (45 mL/mmol de **12**) é agitada em temperatura ambiente por 2 horas. A mistura da reação é extinta com H₂O gelada e extraída com CH₂Cl₂/MeOH (90:10). A camada orgânica separada é secada com MgSO₄, filtrada e evaporada. O produto é purificado por HPLC de fase reversa.
- 10 Por meio dos procedimentos sintéticos acima, são obtidos os compostos seguintes:
- 7-bromo-23-metóxi-12-oxo-10,11,12,13,14,15,16,17,18,19-decahidro-5*H*-1,21-(etanodiilideno)pirido[4,3-*b*][6,1,10,13]benzoxatriazaciclooctadecina-4-carbonitrila (composto 1.6)
- 15 7-cloro-23-metóxi-11-oxo-10,11,12,13,14,15,16,17,18,19-decahidro-5*H*-1,21-(etanodiilideno)pirido[4,3-*b*][6,1,10,14]benzoxatriazaciclooctadecina-4-carbonitrila (composto 2.1)
- 7-cloro-24-metóxi-12-oxo-5,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20-dodecahidro-1,22-(etanodiilideno)pirido[4,3-*b*][6,1,10,14]benzoxatriazaciclononadecina-4-carbonitrila (composto 2.2)
- 20 7-cloro-23-metóxi-12-oxo-10,11,12,13,14,15,16,17,18,19-decahidro-5*H*-1,21-(etanodiilideno)pirido[4,3-*b*][6,1,10,13]benzoxatriazaciclooctadecina-4-carbonitrila (composto 2.4)

Exemplo O3 - Descrição geral para a síntese de compostos de fórmula 8

Esquema 11



22-metóxi-14-oxo-11,12,13,14,15,16,17,18-octahidro-5*H*-1,20-(etanodiilideno)-pirido[3,4-*m*][1,10,6,15]benzodioxadiazacicloheptadecina-4-carbonitrila (composto 2.3)

Deslocamento nucleofílico

- 10 A uma suspensão agitada de clorociano quinolina 2 (1,05 equiv.) em *i*PrOH (11 mL/mmol), é adicionado 1 (1 equiv.) seguido por Et₃N (1 equiv.). A mistura é aquecida até o refluxo sob atmosfera de N₂ por 6 horas. A mistura da reação é evaporada até a secagem e o resíduo resultante é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂, mistura de AcOEt/Hexanos) para proporcionar 3 puro.

Deacetilação.

O composto **3** é dissolvido em MeOH/NH₃ 7N (8 mL/mmol). A esta solução, iPrOH (2 mL/mmol) é adicionado e a mistura da reação é agitada em temperatura ambiente por 30 a 120 minutos (monitoração por TLC).

- 5 A mistura é concentrada até a secagem e o produto resultante é usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Reação de Alquilação.

A uma solução agitada de **4** em DMF (5 mL/mmol), Cs₂CO₃ (3 equiv.) é adicionado seguido pelo reagente de alquilação (2,5 equiv.). A mistura da reação é agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura da reação é dividida entre salmoura e AcOEt, e as camadas são separadas. A camada orgânica é secada com MgSO₄, filtrada e evaporada. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (AcOEt/n-hexanos) para proporcionar **5** puro.

15 Clivagem do grupamento Boc

A uma solução esfriada (0°C) de **5** em CH₂Cl₂ (3 mL/mmol), TFA (2 mL/mmol) é adicionado gota a gota. A mistura resultante é deixada para aquecer até a temperatura ambiente e agitada por 1 a 2 horas. Uma solução saturada de NaHCO₃ é adicionada à mistura da reação até ser atingido um

20 pH básico. A mistura é extraída com CH₂Cl₂ (2x). As camadas orgânicas combinadas são secadas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas até a secagem. A amina livre resultante é obtida com suficiente pureza para ser usada na etapa seguinte sem purificação adicional.

Saponificação do grupamento éster

- 25 A uma solução de **6** em MeOH/H₂O (10:1), LiOH·H₂O (5 equiv) é adicionado e a mistura da reação é agitada em temperatura ambiente até 2 horas. O solvente é evaporado sob vácuo e o resíduo é dissolvido em DMF e filtrado através de um funil de vidro sinterizado. A DMF é removida e o produto é usado como tal na reação seguinte.

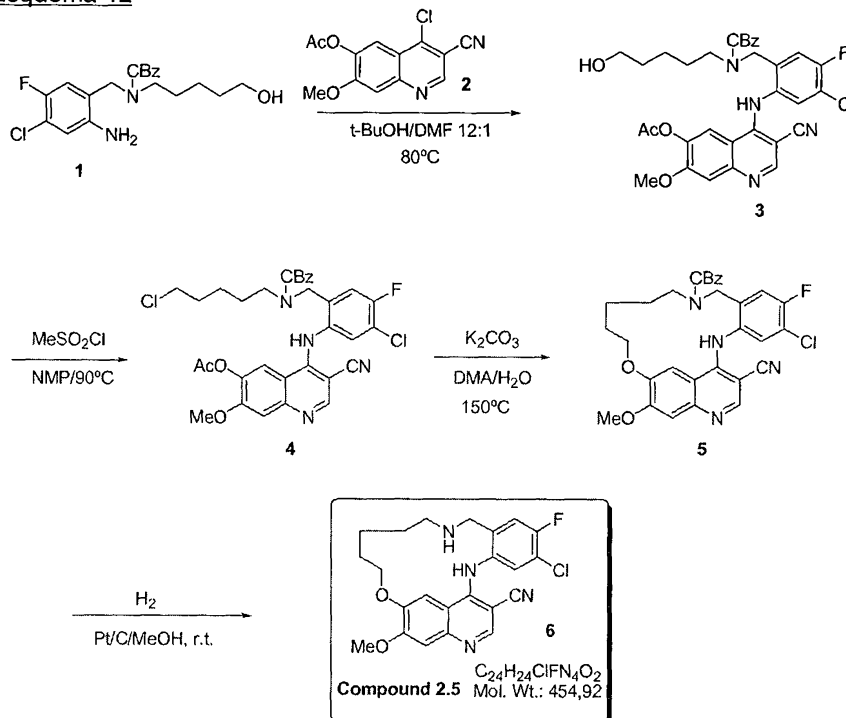
30 Reação de ciclização

Uma solução de **7** (0,25 mmol, 1 equiv.) e DIPEA (6 equiv) em DMF (10mL) é adicionada gota a gota a uma solução de HBTU (3 equiv.) em

DMF (100 mL/mmol de **7**). A mistura resultante é agitada em temperatura ambiente por 1 hora. O solvente é evaporado e o produto é purificado por HPLC de fase reversa.

Exemplo O4 - Descrição geral para a síntese de compostos de fórmula **6**

5 Esquema 12



Legenda:

r.t. – temperatura ambiente

Compound – Composto

mol. wt. – peso molecular

10 17-cloro-16-fluoro-20-metóxi-8,9,10,11,12,13,14,19-octahidro-4,6-(etano-diilideno)pirido[4,3-*b*][6,1,12]benzoxadiazaciclopentadecina-1-carbonitrila (composto **2.5**)

Deslocamento nucleofílico

15 A uma solução agitada de clorociano quinolina **2** (1.05 equiv.) em t-BuOH/DMF a 12:1 (11 mL/mmol), **1** é adicionado. A mistura é aquecida até 80°C sob N₂ por 6 horas. A mistura da reação é evaporada até a seca-

gem e o resíduo resultante é agitado em MeCN por 1 hora. Um precipitado sólido é coletado por filtração, lavado com MeCN e secado para proporcionar **3** puro em 63% de rendimento.

Reação de cloração

5 Metil sulfonil cloreto (9,4 mL) é adicionado a uma solução de **3** (12,50 mmoles) em 50 mL de NMP em temperatura ambiente. A mistura da reação é em seguida agitada a 90°C por 1 hora. A mistura da reação é em seguida vertida em 300 mL de H₂O, a camada aquosa é extraída com AcOEt (3x100 mL). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com H₂O
10 (2x100 mL), e finalmente a camada orgânica é secada, filtrada e concentrada sobre pressão reduzida. O resíduo resultante é purificado por cromatografia em coluna proporcionando **4** puro em 90% de rendimento.

Reação de ciclização

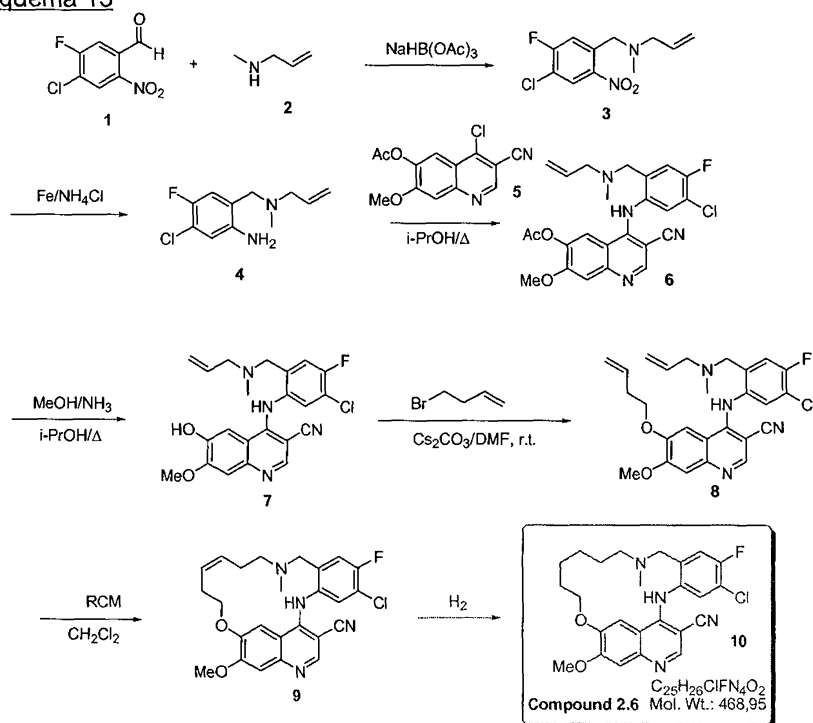
O composto **4** (5,0 mmoles) e K₂CO₃ (5 equiv) são agitados em
15 83 mL de DMA/H₂O (1:1) a 150°C em um reator vedado preaquecido por 30 minutos. A mistura da reação é concentrada sob pressão reduzida e o resíduo é purificado por HPLC de fase reversa para proporcionar **5**.

Remoção do grupamento CBz

A uma solução de **5** (1 equiv) em MeOH (5 mL/mmol), Pt/C é
20 adicionado (10% peso/peso) e a mistura resultante é colocada sob atmosfera de H₂ (balão) e agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro (14 horas). A mistura é filtrada através de um bloco curto de celite e concentrada até a secagem. O resíduo é purificado por HPLC de fase reversa para proporcionar **6** puro.

Exemplo O5 - Descrição geral para a síntese de compostos de fórmula 10

Esquema 13



Legenda:

Compound – composto

5 Mol. wt. – peso molecular

7-cloro-8-fluoro-21-metóxi-11-metil-10,11,12,13,14,15,16,17-octahidro-5H-1,19-(etanodiilideno)pirido[4,3-b][6,1,13]benzoxadiazaciclohexadecina-4-carbonitrila (composto 2.6)

Aminação Redutora

- 10 A uma solução de 1 (1 equiv.) e 2 (1 equiv.) em 1,2-dicloroetano (3 mL/mmol), MgSO₄ é adicionado (1.5 equiv.) e a mistura é agitada em temperatura ambiente por 90 minutos. À mistura resultante NaBH(OAc)₃ (1.1 equiv.) é adicionado em três porções (uma porção por hora), e a mistura resultante é agitada por 2 horas adicionais em temperatura ambiente. A mistura da reação é vertida em uma solução saturada de Na₂CO₃ e extraída com CH₂Cl₂ (3x). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas com MgSO₄, filtradas e concentradas. O produto bruto é purificado
- 15

por cromatografia instantânea (SiO_2 , mistura de AcOEt/Hexanos) para proporcionar **3** puro.

Redução do grupamento Nitro

5 equiv. de uma solução a 0,5 M de NH_4Cl em H_2O são adicionados a uma solução a 0,1 M do derivado nitro **3** (1 equiv.) em tolueno em temperatura ambiente. Pó de ferro (5 equiv.) é adicionado com agitação vigorosamente. A mistura da reação é agitada em temperatura de refluxo por 1 hora e em seguida esfriada até a temperatura ambiente, filtrada através de um bloco de celite e a camada orgânica é separada, secada com MgSO_4 e evaporada sob pressão reduzida. A anilina **4** é obtida quantitativamente e é suficientemente pura para ser usada na etapa seguinte sem purificação adicional.

Deslocamento nucleofílico

A uma suspensão agitada de clorociano quinolina **5** (1.05 equiv.) em $i\text{PrOH}$ (11 mL/mmol), **4** é adicionado (1 equiv.). A mistura é deixada para reagir sob temperatura de refluxo sob N_2 por 6 a 8 horas. A mistura da reação é evaporada até a secagem e o resíduo resultante é purificado por cromatografia instantânea (SiO_2 , mistura de AcOEt/Hexanos) para proporcionar **6** puro.

Dessacetilação

O composto **6** é dissolvido em MeOH/NH_3 a 7N (8 mL/mmol). A esta solução, $i\text{PrOH}$ (2 mL/mmol) é adicionado e a mistura da reação é agitada em temperatura ambiente por 30-120 minutos (monitoração por TLC). A mistura é concentrada até a secagem e o produto resultante é usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Reação de Alquilação

A uma solução agitada de **7** em DMF (5 mL/mmol), Cs_2CO_3 (3 equiv.) é adicionado seguido pelo reagente de alquilação (2,5 equiv.). A mistura da reação é agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro.

Metátese de Fechamento de Anel

A uma solução de **8** (1 equiv.) em CH_2Cl_2 anídrico (100 mL/mmol), é adicionado o Catalisador de Grubbs de segunda geração (20%

mol). A mistura resultante é refluxada com agitação sob atmosfera de N₂ por 4 horas. Depois disto, é adicionado catalisador adicional (20% mol) e a mistura é agitada por um adicional de 2 horas, ocasião na qual a reação está essencialmente completa. O solvente é removido sob pressão reduzida e o material bruto resultante é purificado por cromatografia instantânea (AcO-Et/hexanos) para produzir produto **9** puro.

Hidrogenação da ligação dupla

A uma solução de **9** (1 equiv.) em MeOH (5mL/mmol), Pt/C é adicionado (10% peso/peso) e a mistura resultante é colocada sob atmosfera de H₂ (balão) e agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro (14 horas). A mistura é filtrada através de um bloco curto de celite e concentrada até a secagem. O resíduo é purificado por HPLC de fase reversa para proporcionar **10** puro.

A. Preparação dos intermediários

Exemplo A1

a) Preparação de 1-pentanol, 5-[[[4-bromo-2-nitrofenil]metil]amino]- (intermediário 1)

Uma solução de 4-bromo-2-nitro- benzaldeído, (0,013 mol), 5-amino-1-pentanol (0,013 mol) e titânio, tetrakis (2-propanolato) (0,014 mol) em etanol (15 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora, em seguida a mistura da reação foi aquecida até 50 °C e agitada por 30 minutos. A mistura foi esfriada até a temperatura ambiente e hidrobórato de sódio (0,013 mol) foi adicionado em porções. A mistura da reação foi agitada de um dia para o outro e em seguida vertida em água gelada (50 ml). A mistura resultante foi agitada por 20 minutos, o precipitado formado foi filtrado (dando Filtrado (I)), lavado com água e agitado em DCM (para dissolver o produto e removê-lo do sal de Ti). A mistura foi filtrada e em seguida o filtrado foi secado (MgSO₄) e filtrado, finalmente o solvente foi evaporado a seco. O Filtrado (I) foi evaporado até o etanol ser removido e o concentrado aquoso foi extraído 2 vezes com DCM. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado a seco, rendendo 3,8 g (93 %) do intermediário 1.

15†

b) Preparação de ácido carbâmico, éster [(4-bromo-2-nitrofenil)metil]-(5-hidroxi)pentil-, 1,1-dimetiletilico (intermediário 2)

Uma solução de intermediário 1 (0,0032 mol) em DCM (20 ml) foi agitada em temperatura ambiente e uma solução de ácido dicarbônico, éster bis(1,1-dimetiletilico) (0,0032 mol) em DCM (5 ml) foi adicionado gota a gota. A mistura da reação foi agitada por 1 hora em temperatura ambiente e lavada 2 vezes com água. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado a seco, produzindo o intermediário 2.

c) Preparação de ácido carbâmico, éster [5-(acetilóxi)pentil]-(4-bromo-2-nitrofenil)metil-, 1,1-dimetiletilico (intermediário 3)

Uma solução de intermediário 2 (0,0032 mol) e piridina (0,032 mol) em anidrido de ácido acético (15 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas, em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e co-evaporado com tolueno. O resíduo foi usado como tal na etapa seguinte da reação, rendendo 1,47 g (100 %) do intermediário 3.

d) Preparação de ácido carbâmico, éster [5-(acetilóxi)pentil]-(2-amino-4-bromo-fenil)-metil-, 1,1-dimetiletilico (intermediário 4)

Uma mistura do intermediário 3 (0,0033 mol) em THF (50 ml) foi hidrogenada com Pt/C a 5% (0,5 g) como um catalisador na presença de solução de tiofeno (0,5 ml). Depois de apreensão de H_2 (3 equiv.), o catalisador foi filtrado e o filtrado foi evaporado, produzindo o intermediário 4.

Exemplo A2

a) Preparação de ácido benzóico, éster 2-amino-4-metóxi-5-(fenilmetóxi)-, metílico (intermediário 5)

Uma mistura de ácido 4-metóxi-2-nitro-5-(fenilmetóxi)- benzóico, éster metílico, (0,166 mol) e trietilamina (0,198 mol) em THF (400 ml) foi hidrogenada com Pt/C (5 g) como um catalisador na presença de tiofeno em DIPE (4 ml). Depois de apreensão de hidrogênio (3 equivalentes), o catalisador foi filtrado e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi tratado com DIPE (300 ml) e agitado por 3 horas, em seguida o precipitado resultante foi filtrado e secado em um forno a vácuo, rendendo 45,9 g (96 %) do intermediário 5.

b) Preparação de 3-quinolinacarbonitrila, 4-hidróxi-7-metóxi-6-(fenil-metóxi)- (intermediário 6)

Uma mistura do intermediário 5 (0,029 mol) e 1,1-dimetoxitrimetilamina, (0,058 mol) em DMF (30 ml) foi agitada e refluxada por 2,5 horas, em seguida o solvente foi evaporado e co-evaporado com tolueno (2 x), dando o Resíduo (I). Uma solução de n-BuLi, 2,5 M em hexano (0,058 mol) em THF (40 ml) foi agitada e esfriada até -75 °C e acetonitrila (0,058 mol) foi adicionado gota a gota em 30 minutos. Depois de 15 minutos uma solução de Resíduo (I) em THF (40 ml) foi adicionada gota a gota e a reação foi extinta com ácido acético (0,058 mol) a -75 °C, em seguida a mistura foi deixada para atingir a temperatura ambiente e foi diluída com água (50 ml). O solvente orgânico (THF) foi evaporado e o concentrado aquoso foi diluído com 2-propanol (10 ml). Esta mistura foi agitada por 1 hora e em seguida o precipitado resultante foi filtrado e seco ao ar, produzindo 4,4 g do intermediário 6. O filtrado foi evaporado e em seguida o resíduo foi tratado com água e DCM/MeOH (90/10). A mistura resultante foi agitada por 15 minutos e os sólidos obtidos foram coletados e secos ao ar, produzindo 1,8 g do intermediário 6. Rendimento Global: 6,2 g (70,4 %).

c) Preparação de 3-quinolinacarbonitrila, 4,6-dihidróxi-7-metóxi- (intermediário 7)

Uma mistura do intermediário 6 (0,016 mol) em trietilamina (3 ml) e THF foi hidrogenada com Pd/C (1,0 g) como um catalisador. Depois de apreensão de H₂ (1 equivalente), o catalisador foi filtrado e o filtrado foi evaporado, produzindo 2,8 g do intermediário 7 (usado como tal na etapa seguinte da reação).

d) Preparação de 3-quinolinacarbonitrila, 6-(acetilóxi)-4-hidróxi-7-metóxi- (intermediário 8)

Uma mistura do intermediário 7 (0,011 mol) e piridina (0,016 mol) em anidrido acético (30 ml) foi aquecida por 1 hora em um banho de óleo a 95°C, em seguida a mistura da reação foi deixada para atingir a temperatura ambiente e foi agitada de um dia para o outro. O solvente foi evaporado e em seguida o resíduo foi tratado com DIPE (30 ml) e a mistura foi agitada

por 2 horas. O precipitado resultante foi coletado e secado, rendendo 2,58 g (90,8 %) do intermediário 8.

e) Preparação de 3-quinolinacarbonitrila, 6-(acetilóxi)-4-cloro-7-metóxi- (intermediário 9)

- 5 Uma mistura do intermediário 8 (0,01 mol) e DMF (3 gotas) em tionilcloreto (25 ml) foi aquecida por 2 horas em um banho de óleo a 80°C, em seguida o solvente foi evaporado. O resíduo foi tratado com DIPE e a mistura foi agitada por 1 hora. Os sólidos resultantes foram filtrados e secados ao ar. O resíduo (2,7 g) foi dissolvido em DCM e lavado com solução de
- 10 NaHCO₃. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado, produzindo 2,5 g do intermediário 9.

f) Preparação de ácido carbâmico, éster [[2-[[6-(acetilóxi)-3-ciano-7-metóxi-4-quinolinil]amino]-4-bromofenil]metil][5-(acetilóxi)pentil]-, 1,1-dimetiletilico (intermediário 10)

- 15 Uma mistura do intermediário 9 (0,0018 mol) e intermediário 4 (0,0018 mol) em 2-propanol (20 ml) foi aquecida de um dia para o outro em um banho de óleo a 65°C, em seguida o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (eluente: DCM/MeOH a 99,7/0,3). Uma fração foi coletada e a coluna foi eluída novamente com
- 20 DCM/MeOH/THF (90/5/5). Outra fração foi coletada e purificada adicionalmente por cromatografia em coluna de sílica-gel (eluente: gradiente de DCM/MeOH). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, rendendo 0,61 g (50,6 %) do intermediário 10.

- g) Preparação de ácido carbâmico, éster [[4-bromo-2-[(3-ciano-6-hidróxi-7-metóxi-4-quinolinil)amino]fenil]metil](5-hidroxipentil)-, 1,1-dimetiletilico (intermediário 11)
- 25

- 30 Uma solução em agitação do intermediário 10 (0,000896 mol) em MeOH (20 ml) foi tratada com uma solução de carbonato de potássio (0,0018 mol) em água (5 ml). A mistura da reação foi agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente e em seguida neutralizada com ácido acético até pH: 7. O solvente foi evaporado. O resíduo foi diluído com DCM e lavado com água. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada

e o solvente foi evaporate, rendendo 0,38 g (73,1 %) do intermediário 11, ponto de fusão 114,3-136,2 °C.

B. Preparação dos compostos

Exemplo B1

- 5 a) Preparação de ácido 4,6-etanodiilidenopirido[4,3-b][6,1,12]benzoxadiaza-
ciclo-pentadecina-13(8H)-carboxílico, éster 17-bromo-1-ciano-
9,10,11,12,14,19-hexa-hidro-20-metóxi-, 1,1-dimetiletilico (composto 1)

Uma mistura do intermediário 11 (0,000649 mol) e ADDP (0,00094 mol) em THF p.a. (40 ml) foi tratada por 1 hora com tributílfosfina (0,00094 mol) e em seguida ADDP extra (0,00094 mol) e tributílfosfina (0,00094 mol) foram adicionados. Depois de 16 horas, o solvente foi parcialmente evaporado e o concentrado resultante foi filtrado e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em THF p.a. (40 ml) e em seguida ADDP (2 equivalentes) foi adicionado, seguido por tributílfosfina (2 equivalentes). A
10 mistura resultante foi purificada por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa. As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, rendendo 0,0955 g (26,0 %) do composto 1.

- 15 b) Preparação de 4,6-etanodiilidenopirido[4,3-b][6,1,12]benzoxadiazaciclo-
pentadecina-1-carbonitrila, 17-bromo-8,9,10,11,12,13,14,19-octahidro-20-
20 metóxi-, mono cloridrato (composto 2)

Uma solução de composto 1 (0,00012 mol) em MeOH (5 ml) foi tratado com HCl/2-propanol (6N) (1ml) e a mistura da reação foi agitada durante o fim de semana. O precipitado resultante foi coletado e secado em um forno a vácuo, produzindo 0,0197 g do composto 2, isolado como um sal de
25 ácido monoclórico.

C. Exemplos farmacológicos

Exemplo C.1 : inibição in vitro de EGFR

A inibição *in vitro* de EGFR foi avaliada usando ou a tecnologia Flash Plate ou a tecnologia de filtro de fibra de vidro conforme descrito por
30 Davies, S.P. et al., Biochem J. (2000), 351; p.95-105. A tecnologia Flash Plate é descrita de modo geral por B.A. Brown *et al.* em High Throughput Screening (1997), p.317-328. Editor(es): Devlin, John P. Publisher: Dekker, New

York, N. Y.

No teste de reação "Flash plate" da EGRF quinase, um substrato de quinase consistindo de poli(L-glutâmico ácido-L-tirosina) (poli(GT)biotina) biotinilado, é incubado com a proteína mencionada acima na presença de ATP radiomarcado com (^{33}P). A fosforilação (^{33}P) do substrato é em seguida medida como energia luminosa emitida usando uma "Flash Plate" revestida com estreptavidina (PerkinElmer Life Sciences) ao capturar e quantificar a ligação do substrato etiquetado com biotina e radiomarcado.

Descrição detalhada

A reação de EGFR quinase é realizada a 30°C por 60 minutos em uma FlashPlate de microtítulo de 96 cavidades (PerkinElmer Life Sciences). Para cada um dos compostos testados foi realizada uma dose resposta completa $1,10^{-6}\text{M}$ a $1,10^{-10}\text{M}$. IRESSA® e Tarceva™ (erlotinib) foram usados como compostos de referência. O volume da reação de 100 µl contém 54,5 mM de TrisHCl pH 8,0, 10 mM de MgCl_2 , 100 µM de Na_3VO_4 , 5,0 µM de ATP não marcado, 1mM de DTT, 0,009% de BSA, 0,8 µCi de AT^{33}P , 0,35 µg/cavidade de poli(GT)biotina e 0,5 µg de EGFR-quinase domínio/cavidade.

A reação é interrompida aspirando a mistura da reação e lavando a lâmina 3x com 200 µl de tampão de lavagem/interrupção (PBS + 100 mM de EDTA). Depois da etapa de lavagem final 200 µl de tampão de lavagem/interrupção foi adicionado a cada cavidade e a quantidade de Poli(GT)biotina (^{33}P) fosforilada determinada contando (30 seg/cavidade) em um contador de cintilação de placas de microtítulo.

No teste de reação de EGFR quinase da tecnologia de filtro de fibra de vidro, um substrato de quinase consistindo de poli(L-glutâmico ácido-L-tirosina) (poli(GT)), é incubado com a proteína mencionada acima na presença de ATP radiomarcado com (^{33}P). A fosforilação (^{33}P) do substrato é em seguida medida como radioatividade ligada sobre um filtro de fibra de vidro.

Descrição detalhada

A reação de EGFR quinase é realizada a 25°C por 10 minutos em uma placa de microtítulo de 96 cavidades. Para cada um dos compostos

testados foi realizada uma dose resposta completa de $1,10^{-6}\text{M}$ a $1,10^{-10}\text{M}$. IRESSA® e Tarceva® (erlotinib) foram usados como compostos de referência. O volume da reação de 25 μl contém 60 mM de TrisHCl pH 7,5, 3 mM de MgCl_2 , 3 mM de MnCl_2 , 3 μM de Na_3VO_4 , 50 $\mu\text{g/ml}$ de PEG20000, 5,0 μM de ATP não marcado, 1mM de DTT, 0,1 μCi de AT^{33}P , 62,5 ng/cavidade de poli(GT) e 0,5 μg de EGFR-quinase domínio/cavidade.

A reação é interrompida adicionando 5 μl de uma solução a 3% de ácido fosfórico. 10 μl da mistura da reação é em seguida colocada sobre um filtro Filtermat A (Wallac) e lavada 3 vezes por 5 minutos em 75 mM de ácido fosfórico e 1 vez por 5 minutos em metanol antes da secagem e quantificação sobre o Typhoon (Amersham) usando uma tela de armazenamento de "LE phosphorage".

Exemplo C.2: Teste de proliferação privado de soro sobre as células de carcinoma de ovário SKOV3

A linhagem de células de carcinoma de ovário (SKOV3) foi usada em um teste de proliferação de células estimuladas por fator de crescimento epidérmico, para avaliar o efeito inibitório dos compostos sobre EGF em um conjunto de células.

Em uma primeira etapa as células SKOV3 foram incubadas por 24 horas na presença de 10% de soro FCS. Na segunda etapa as células foram incubadas com os compostos a serem testados em uma condição sem soro (37°C e 5% (v/v) CO_2) e em seguida estimuladas por 72 horas com EGF em uma concentração final de 100 ng/ml. O efeito dos compostos sobre a estimulação de EGF foi finalmente avaliado em um teste da viabilidade celular MTT padrão.

A tabela seguinte proporciona os valores de pIC_{50} dos compostos de acordo com a invenção, obtidos usando os testes de quinase mencionados acima.

Composto número	FlashPlate.(C2) : IC50 em nM	Célula SKOV3 (C3) : IC50 em μM
2	8,3	6,8

D. Exemplos de composições

As formulações seguintes exemplificam composições farmacêuticas típicas adequadas para administração sistêmica a pacientes animais e humanos de acordo com a presente invenção.

- 5 "Ingrediente ativo" (I.A.) conforme por todos esses exemplos se refere a um composto de fórmula (I) ou um sal de adição farmacêuticamente aceitável dos mesmos.

Exemplo D.1 : comprimidos revestidos com película

Preparação de núcleo de comprimido

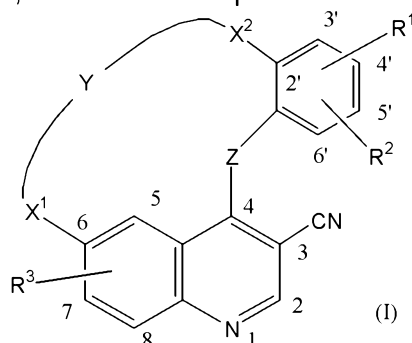
- 10 Uma mistura de I.A. (100 g), lactose (570 g) e amido (200 g) foi bem misturado e depois disso umidificado com uma solução de dodecil sulfato de sódio (5 g) e polivinilpirrolidona (10 g) em cerca de 200 ml de água. A mistura de pó úmida foi peneirada, secada e peneirada novamente. Em seguida foi adicionada celulose microcristalina (100 g) e óleo vegetal hidrogenado (15 g). O todo foi bem misturado e prensado em comprimidos, rendendo 10.000 comprimidos, cada um compreendendo 10 mg do ingrediente ativo.

Revestimento

- 20 A uma solução de metil celulose (10 g) em etanol desnaturado (75 ml) foi adicionada uma solução de etil celulose (5 g) em CH_2Cl_2 (150 ml). Em seguida foram adicionados CH_2Cl_2 (75 ml) e 1,2,3-propanotriol (2.5 ml). Polietileno glicol (10 g) foi fundido e dissolvido em diclorometano (75 ml). A última solução foi adicionada à anterior e em seguida foram adicionados octadecanoato de magnésio (2.5 g), polivinilpirrolidona (5 g) e suspensão colorida concentrada (30 ml) e o todo foi homogeneizado. Os núcleos dos comprimidos foram revestidos com a mistura obtida deste modo em um equipamento de revestimento.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula



as, os sais de adição farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, em que

Z representa O, NH ou S;

5 Y representa -C₃₋₉ alquil-, -C₃₋₉ alquenil-, -C₁₋₅ alquil-óxi-C₁₋₅ alquil-, -C₁₋₅ alquil-NR¹²-C₁₋₅ alquil-, -C₁₋₅ alquil-NR¹³-CO-C₁₋₅ alquil-, -C₁₋₅ alquil-CO-NR¹⁴-C₁₋₅ alquil-, -C₁₋₆ alquil-CO-NH-, -C₁₋₆ alquil-NH-CO-, -CO-NH-C₁₋₆ alquil-, -NH-CO-C₁₋₆ alquil-, -CO-C₁₋₇ alquil-, -C₁₋₇ alquil-CO-, C₁₋₆ alquil-CO-C₁₋₆ alquila, -C₁₋₂ alquil-NH-CO-CH₂R¹⁵-NH-;

10 X¹ representa uma ligação direta, O, -O-C₁₋₂ alquil-, CO, -CO- C₁₋₂ alquil-, NR¹⁰, -NR¹⁰-C₁₋₂ alquil-, NR¹⁶-CO-, NR¹⁶-CO-C₁₋₂ alquila, -O-N=CH- ou C₁₋₂ alquila;

X² representa uma ligação direta, O, -O-C₁₋₂ alquil-, CO, -CO- C₁₋₂ alquil-, NR¹¹, NR¹¹-C₁₋₂ alquil-, NR¹⁷-CO-, NR¹⁷-CO-C₁₋₂ alquila, Het²⁰-C₁₋₂ alquila, -O-N=CH- ou C₁₋₂ alquila;

R¹ representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, formila, C₁₋₆ alcóxi-, C₁₋₆ alquil-, C₁₋₆ alcóxi- substituído com halo, C₁₋₄ alquila substituída com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre hidróxi ou halo;

20 R² representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, hidroxicarbonil-, Het¹⁶-carbonil-, C₁₋₄ alquilocarbonil-, C₁₋₄ alquilcarbonil-, aminocarbonil-, mono- ou di(C₁₋₄ alquila)aminocarbonil-, Het¹, formil, C₁₋₄ alquil-, C₂₋₆ alquinil-, C₃₋₆ cicloalquil-, C₃₋₆ cicloalquilóxi-, C₁₋₆ alcóxi-, Ar⁵, Ar¹-óxi-, diidrooxiborano, C₁₋₆ alcóxi- substituído com halo, C₁₋₄ alquila substituída com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre halo, hidróxi ou NR⁴R⁵,
25 C₁₋₄ alquilcarbonil- em que o referido C₁₋₄ alquila é opcionalmente substituído

com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre hidróxi ou C₁₋₄ alquilóxi-;

R³ representa hidrogênio, hidróxi, Ar³-óxi, Ar⁴-C₁₋₄ alquilóxi-, C₁₋₄ alquilóxi-, C₂₋₄ alquenilóxi- opcionalmente substituído com Het¹² ou R³ representa C₁₋₄ alquilóxi substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre C₁₋₄ alquilóxi-, hidróxi, halo, Het²-, -NR⁶R⁷, -carbonil- NR⁸R⁹ ou Het³-carbonil-;

R⁴ e R⁵ são cada um de modo independente selecionados entre hidrogênio ou C₁₋₄ alquila;

R⁶ e R⁷ são cada um de modo independente selecionados entre hidrogênio, C₁₋₄ alquila, Het⁸, aminossulfonil-, mono- ou di (C₁₋₄ alquila)-aminossulfonil, hidróxi-C₁₋₄ alquil-, C₁₋₄ alquil-óxi-C₁₋₄ alquil-, hidroxycarbonil-C₁₋₄ alquil-, C₃₋₆ cicloalquil, Het⁹-carbonil-C₁₋₄ alquil-, Het¹⁰-carbonil-, poliidróxi-C₁₋₄ alquil-, Het¹¹-C₁₋₄ alquil- ou Ar²-C₁₋₄ alquil-;

R⁸ e R⁹ são cada um de modo independente selecionados entre hidrogênio, C₁₋₄ alquila, C₃₋₆ cicloalquila, Het⁴, hidróxi-C₁₋₄ alquil-, C₁₋₄ alquiloxiC₁₋₄ alquil- ou poliidróxi-C₁₋₄ alquil-;

R¹⁰ representa hidrogênio, C₁₋₄ alquila, Het⁵, Het⁶-C₁₋₄ alquil-, C₂₋₄ alquenilcarbonil- opcionalmente substituído com Het⁷-C₁₋₄ alquilaminocarbonil-, C₂₋₄ alquenilsulfonil-, C₁₋₄ alquiloxiC₁₋₄ alquil- ou fenila opcionalmente substituída com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre hidrogênio, hidróxi, amino ou C₁₋₄ alquilóxi-;

R¹¹ representa hidrogênio, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alquilóxi-carbonil-, Het¹⁷, Het¹⁸-C₁₋₄ alquil-, C₂₋₄ alquenilcarbonil- opcionalmente substituído com Het¹⁹-C₁₋₄ alquilaminocarbonil-, C₂₋₄ alquenilsulfonil-, C₁₋₄ alquiloxiC₁₋₄ alquil- ou fenila opcionalmente substituída com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre hidrogênio, hidróxi, amino ou C₁₋₄ alquilóxi-;

R¹² representa hidrogênio, C₁₋₄ alquila, Het¹³, Het¹⁴-C₁₋₄ alquil- ou fenila opcionalmente substituída com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre hidrogênio, hidróxi, amino ou C₁₋₄ alquilóxi-;

R¹³ e R¹⁴ são cada um de modo independente selecionados entre hidrogênio, C₁₋₄ alquila, Het¹⁵-C₁₋₄ alquil- ou C₁₋₄ alquiloxiC₁₋₄ alquil-;

R¹⁵ representa hidrogênio ou C₁₋₄ alquila opcionalmente substituída com fenila, indolila, metilsulfeto, hidróxi, tiol, hidroxifenila, aminocarbonila, hidroxicarbonila, amina, imidazoila ou guanidino;

R¹⁶ e R¹⁷ são cada um de modo independente selecionados entre
5 hidrogênio, C₁₋₄ alquila, Het²¹-C₁₋₄ alquila ou C₁₋₄ alquiloxiC₁₋₄ alquila;

Het¹ representa um heterociclo selecionado entre piperidinila, morfolinila, piperazinila, furanila, pirazolila, dioxolanila, tiazolila, oxazolila, imidazolila, isoxazolila, oxadiazolila, piridinila ou pirrolidinila em que o referido Het¹ é opcionalmente substituído por amino, C₁₋₄ alquila, hidróxi-C₁₋₄ alquil-,
10 fenil, fenil-C₁₋₄ alquil-, C₁₋₄ alquil-óxi-C₁₋₄ alquil- mono- ou di(C₁₋₄ alquila)amino- ou amino-carbonil-;

Het² representa um heterociclo selecionado entre morfolinila, piperazinila, piperidinila, pirrolidinila, tiomorfolinila ou ditianila em que o referido Het² é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou
15 mais substituintes selecionados entre hidróxi, halo, amino, C₁₋₄ alquil-, hidróxi-C₁₋₄ alquil-, C₁₋₄ alquil-óxi-C₁₋₄ alquil-, hidróxi-C₁₋₄ alquil-óxi-C₁₋₄ alquil-, mono- ou di(C₁₋₄ alquila)amino-, mono- ou di(C₁₋₄ alquila)amino-C₁₋₄ alquil-, aminoC₁₋₄ alquil-, mono- ou di(C₁₋₄ alquila)amino-sulfonil-, aminossulfonil-;

Het³, Het⁴ e Het⁸ cada um representa de modo independente um
20 heterociclo selecionado entre morfolinila, piperazinila, piperidinila, furanila, pirazolila, dioxolanila, tiazolila, oxazolila, imidazolila, isoxazolila, oxadiazolila, piridinila ou pirrolidinila em que o referido Het³, Het⁴ ou Het⁸ é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre hidróxi-, amino-, C₁₋₄ alquil-, C₃₋₆ cicloalquil-C₁₋₄ alquil-, aminossulfonil-,
25 mono- ou di(C₁₋₄ alquila)aminossulfonil ou amino-C₁₋₄ alquil-;

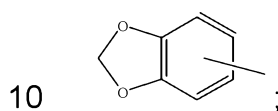
Het⁵ representa um heterociclo selecionado entre pirrolidinila ou piperidinila em que o referido Het⁵ é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre C₁₋₄ alquila, C₃₋₆ cicloalquila, hidróxi-C₁₋₄ alquil-, C₁₋₄ alquiloxiC₁₋₄ alquila ou poli-hidróxi-C₁₋₄ alquil-;

30 Het⁶ e Het⁷ cada um representa de modo independente um heterociclo selecionado entre morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila em que os referidos Het⁶ e Het⁷ são opcionalmente substituídos

com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre C₁₋₄ alquila, C₃₋₆ cicloalquil, hidróxi-C₁₋₄ alquil-, C₁₋₄ alquiloxiC₁₋₄ alquila ou poliidróxi-C₁₋₄ alquil-;

5 Het⁹ e Het¹⁰ cada um representa de modo independente um heterociclo selecionado entre furanil, piperidinil, morfolinil, piperazinil, pirazolil, dioxolanil, tiazolil, oxazolil, imidazolil, isoxazolil, oxadiazolil, piridinil ou pirrolidinil em que o referido Het⁹ ou Het¹⁰ é opcionalmente substituído C₁₋₄ alquila, C₃₋₆ cicloalquil-C₁₋₄ alquil- ou amino-C₁₋₄ alquil-;

Het¹¹ representa um heterociclo selecionado entre indolil ou



Het¹² representa um heterociclo selecionado entre morfolinila, piperazinila, piperidinila, pirrolidinila, tiomorfolinila ou ditianila em que o referido Het¹² é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre hidróxi, halo, amino, C₁₋₄ alquil-, hidróxi-C₁₋₄ alquil-, C₁₋₄ alquil-óxi-C₁₋₄ alquil-, hidróxi-C₁₋₄ alquil-óxi-C₁₋₄ alquil-, mono- ou di(C₁₋₄ alquila)amino- ou mono- ou di(C₁₋₄ alquila)amino-C₁₋₄ alquil-;

Het¹³ representam um heterociclo selecionado entre pirrolidinila ou piperidinila em que o referido Het¹³ é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre C₁₋₄ alquila, C₃₋₆ cicloalquil, hidróxi-C₁₋₄ alquil-, C₁₋₄ alquiloxiC₁₋₄ alquila ou poliidróxi-C₁₋₄ alquil-;

Het¹⁴ representa um heterociclo selecionado entre morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila em que o referido Het¹⁴ é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre C₁₋₄ alquila, C₃₋₆ cicloalquil, hidróxi-C₁₋₄ alquil-, C₁₋₄ alquiloxiC₁₋₄ alquila ou poliidróxi-C₁₋₄ alquil-;

Het¹⁵ e Het²¹ cada um representa de modo independente um heterociclo selecionado entre morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila em que o referido heterociclos são opcionalmente substituídos com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre C₁₋₄ alquila, C₃₋₆ cicloalquil, hidróxi-C₁₋₄ alquil-, C₁₋₄ alquiloxiC₁₋₄ alquila ou poliidróxi-

C₁₋₄ alquil-;

Het¹⁶ representa um heterociclo selecionado entre morfolinila, pirrolidinila, piperazinila, 1,3,2-dioxaborolano ou piperidinila em que o referido heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre C₁₋₄ alquila; e

Het¹⁷ representa um heterociclo selecionado entre pirrolidinila ou piperidinila em que o referido Het¹⁷ é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre C₁₋₄ alquila, C₃₋₆ cicloalquil, hidróxi-C₁₋₄ alquil-, C₁₋₄ alquiloxiC₁₋₄ alquila ou poliidróxi-C₁₋₄ alquil-;

Het¹⁸ e Het¹⁹ cada um representa de modo independente um heterociclo selecionado entre morfolinil, pirrolidinil, piperazinil ou piperidinil em que o referido Het¹⁸ e Het¹⁹ são opcionalmente substituídos com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre C₁₋₄ alquila, C₃₋₆ cicloalquil, hidróxi-C₁₋₄ alquil-, C₁₋₄ alquiloxiC₁₋₄ alquila ou poliidróxi-C₁₋₄ alquil-;

Het²⁰ representa um heterociclo selecionado entre pirrolidinila, 2-pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, imidazolila ou pirazolidinila em que o referido Het²⁰ é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre C₁₋₄ alquila, C₃₋₆ cicloalquila, hidróxi-C₁₋₄ alquil-, C₁₋₄ alquiloxiC₁₋₄ alquila ou poliidróxi-C₁₋₄ alquil-; e

Ar¹, Ar², Ar³, Ar⁴ e Ar⁵ cada um representa de modo independente fenila opcionalmente substituída com ciano, C₁₋₄ alquilsulfonil-, C₁₋₄ alquilsulfonilamino-, aminossulfonilamino-, hidróxi-C₁₋₄ alquila, aminossulfonil-, hidróxi-, C₁₋₄ alquilóxi- ou C₁₋₄ alquila.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que;

Z representa NH;

Y representa -C₃₋₉ alquil-, -C₂₋₉ alquenil-, -C₁₋₅ alquilóxi-C₁₋₅ alquil-, -C₁₋₅ alquil-NR¹²-C₁₋₅ alquil-, -C₁₋₅ alquil-NR¹³-CO-C₁₋₅ alquil-, -C₁₋₆ alquil-NH-CO-, -CO-C₁₋₇ alquil-, -C₁₋₇ alquil-CO- ou C₁₋₆ alquil-CO-C₁₋₆ alquila;

X¹ representa O, -O-C₁₋₂ alquil-, -O-N=CH-, NR¹⁶-CO, -NR¹⁶-CO-C₁₋₂ alquil-, NR¹⁰ ou -NR¹⁰-C₁₋₂ alquil-; em uma modalidade particular X¹ representa -O-, -O-CH₂-, NR¹⁰ ou -NR¹⁰-C₁₋₂ alquil-;

X^2 representa uma ligação direta, O, -O-C₁₋₂ alquil-, -O-N=CH-, Het²⁰-C₁₋₂ alquila, C₁₋₂ alquila, NR¹⁷-CO, -NR¹⁷-CO-C₁₋₂ alquil-, NR¹¹ ou NR¹¹-C₁₋₂ alquil-; em uma modalidade particular X^2 representa uma ligação direta, -O-N=CH-, -NR¹¹-C₁₋₂ alquil-, -NR¹¹-CH₂-, Het²⁰-C₁₋₂ alquila, NR¹⁷-CO, -NR¹⁷-CO-C₁₋₂ alquil- -C₁₋₂ alquil-, -O-C₁₋₂ alquila, -O- ou -O-CH₂-;

R¹ representa hidrogênio, ciano, halo ou hidróxi, preferencialmente halo;

R² representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, hidroxycarbonil-, C₁₋₄ alquiloxy-carbonil-, Het¹⁶-carbonil-, C₂₋₆ alquinil-, Ar⁵ ou Het¹;

Em uma modalidade adicional R² representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, C₂₋₆ alquinil- ou Het¹;

R³ representa hidrogênio, hidróxi, C₁₋₄ alquilóxi-, Ar⁴-C₁₋₄ alquilóxi ou R³ representa C₁₋₄ alquilóxi substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre C₁₋₄ alquilóxi- ou Het²-;

R¹⁰ representa hidrogênio, C₁₋₄ alquil- ou C₁₋₄ alquil-óxi-carbonil-;

R¹¹ representa hidrogênio, C₁₋₄ alquil- ou C₁₋₄ alquil-óxi-carbonil-;

R¹² representa Het¹⁴-C₁₋₄ alquila, em particular morfolinil-C₁₋₄ alquila;

R¹⁶ representa hidrogênio, C₁₋₄ alquil-, Het²¹-C₁₋₄ alquila ou C₁₋₄ alquilóxi-C₁₋₄ alquila; em particular R¹⁶ representa hidrogênio ou C₁₋₄ alquila;

R¹⁷ representa hidrogênio, C₁₋₄ alquil-, Het²¹-C₁₋₄ alquila ou C₁₋₄ alquilóxi-C₁₋₄ alquila; em particular R¹⁶ representa hidrogênio ou C₁₋₄ alquila;

Het¹ representa tiazolila opcionalmente substituída por amino, C₁₋₄ alquila, hidróxi-C₁₋₄ alquil-, fenil, fenil-C₁₋₄ alquil-, C₁₋₄ alquil-óxi-C₁₋₄ alquil-mono- ou di(C₁₋₄ alquila)amino- ou amino-carbonil-;

Het² representa um heterociclo selecionado entre morfolinil, piperazinil, piperidinil ou pirrolidinil em que o referido Het² é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre hidróxi, amino ou C₁₋₄ alquil-;

Em uma modalidade adicional Het² representa um heterociclo selecionado entre morfolinil ou piperidinila opcionalmente substituída com C₁₋₄ alquil-, preferencialmente metil;

Het¹⁴ representa um heterociclo selecionado entre morfolinil, piperazinil, piperidinil ou pirrolidinil em que o referido Het¹⁴ é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre hidróxi, amino ou C₁₋₄ alquil-;

5 Het¹⁶ representa um heterociclo selecionado entre piperidinila, morfolinila ou pirrolidinila;

Het²⁰ representa um heterociclo selecionado entre pirrolidinila, 2-pirrolidinila ou piperidinila;

10 Het²¹ representa um heterociclo selecionado entre morfolinila, piperazinila, piperidinila ou pirrolidinila em que o referido Het²¹ é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre hidróxi, amino ou C₁₋₄ alquil-;

Ar⁴ representa fenila opcionalmente substituída com ciano, hidróxi-, C₁₋₄ alquilóxi ou C₁₋₄ alquila;

15 Ar⁵ representa fenila opcionalmente substituída com ciano, hidróxi, C₁₋₄ alquilóxi ou C₁₋₄ alquila.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que;

Z representa NH;

20 Y representa -C₃₋₉ alquil-, -C₁₋₅ alquil-NR¹²-C₁₋₅ alquil-, -C₁₋₅ alquil-NR¹³-CO-C₁₋₅ alquil-, -C₁₋₆ alquil-NH-CO- ou -CO-NH -C₁₋₆ alquil-;

X¹ representa uma ligação direta, NR¹⁰, -NR¹⁰-C₁₋₂ alquil-, -NR¹⁰-CH₂-, -C₁₋₂ alquil-, -O-C₁₋₂ alquila, -O- ou -O-CH₂-;

25 X² representa um -O-, NR¹¹, NR¹⁷-CO, NR¹⁷-CO-C₁₋₂ alquila ou Het²⁰-C₁₋₂ alquila;

R¹ representa hidrogênio ou halo;

R² representa hidrogênio, ciano, halo, hidroxicarbonil-, C₁₋₄ alquilocarbonil-, Het¹⁶-carbonil- ou Ar⁵;

30 R³ representa hidrogênio, hidróxi, C₁₋₄ alquilóxi-, Ar⁴-C₁₋₄ alquilóxi ou R³ representa C₁₋₄ alquilóxi substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre C₁₋₄ alquilóxi- ou Het²-;

R¹⁰ representa hidrogênio;

R¹¹ representa hidrogênio, C₁₋₄ alquil- ou C₁₋₄ alquilóxi-carbonil-;

R¹² representa Het¹⁴-C₁₋₄ alquila, em particular morfolinil-C₁₋₄ alquila;

R¹³ representa hidrogênio;

5 R¹⁷ representa hidrogênio;

Het² representa um heterociclo selecionado entre morfolinil, piperazinil, piperidinil ou pirrolidinil em que o referido Het² é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre hidróxi, amino ou C₁₋₄ alquil-;

10 Em uma modalidade adicional Het² representa um heterociclo selecionado entre morfolinila ou piperidinila opcionalmente substituída com C₁₋₄ alquil-, preferencialmente metila;

Het¹⁴ representa morfolinila;

15 Het¹⁶ representa um heterociclo selecionado entre morfolinil ou pirrolidinila;

Het²⁰ representa pirrolidinila ou piperidinila;

Ar⁴ representa fenila;

Ar⁵ representa fenila opcionalmente substituída com ciano.

20 4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que o substituinte R¹ está na posição 4', o substituinte R² está na posição 5' e o substituinte R³ está na posição 7 da estrutura de fórmula (I).

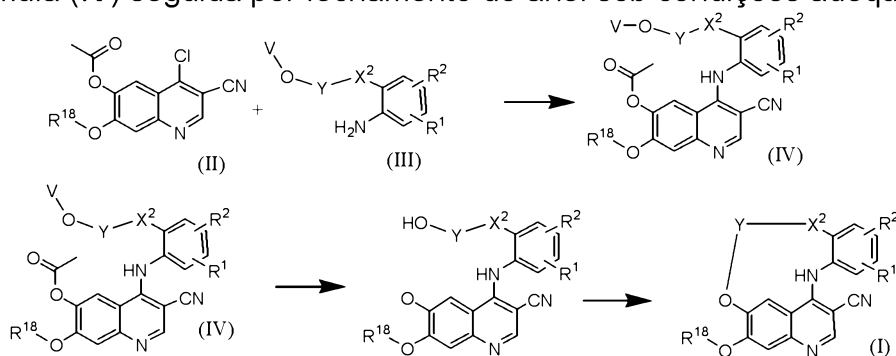
5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de ser para aplicação como um medicamento.

25 6. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para tratar distúrbios proliferativos celulares, tais como aterosclerose, restenose e câncer.

30 7. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um veículo farmaceuticamente aceitável e, como ingrediente ativo, uma quantidade inibitória de quinase eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4.

8. Processo para preparar um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que compreende:

- 5 a) ligação das 6-acetóxi-4-cloro-3-ciano-quinolinas conhecidas de fórmula (II) com as anilinas substituídas adequadas de fórmula (III) para fornecer os intermediários de fórmula (IV), e desproteção dos intermediários de fórmula (IV) seguida por fechamento do anel sob condições adequadas

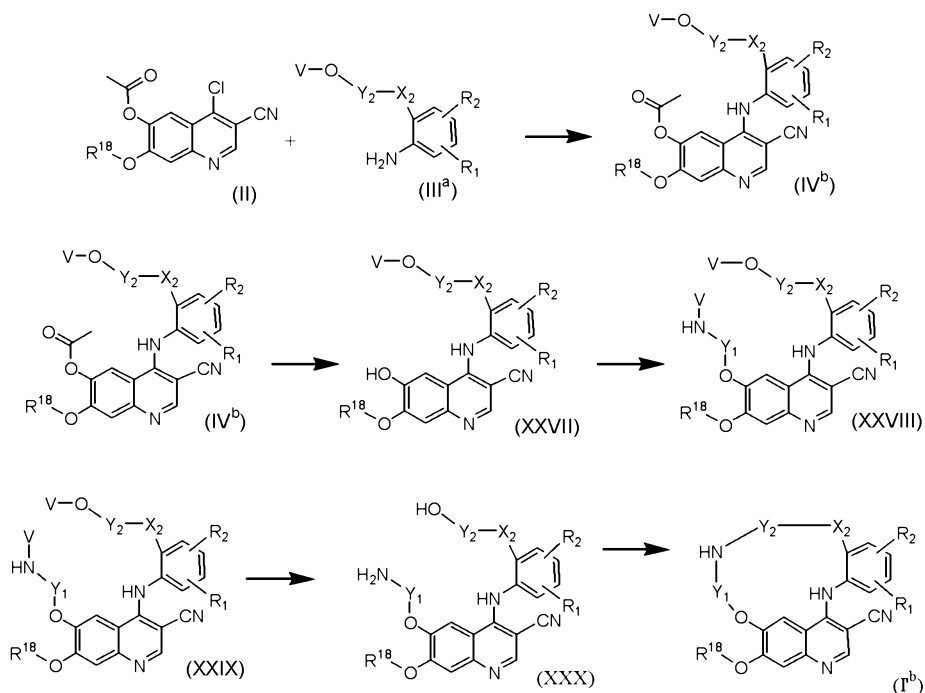


V = grupo protetor tal como, por exemplo, grupos metilcarbonila, t-butila, metila, etila, benzila ou trialkilsilila

R¹⁸ representa Ar³, Ar⁴-C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alquila, C₂₋₆ alquênio opcionalmente substituído com Het¹² ou R¹⁸ representa C₁₋₄ alquila substituída com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre C₁₋₄ alquilóxi, hidróxi, halo, Het², NR⁷R⁸, NR⁹R¹⁰, carbonil ou Het³-carbonil, em que Ar³, Ar⁴, Het¹², Het², R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ e Het³ são definidos como para os compostos de fórmula (I)

Y₁ e Y₂ cada um de modo independente representa um C₁₋₅ alquila, CO-C₁₋₅ alquila ou CO-CH₂R₁₆^{-NH-}

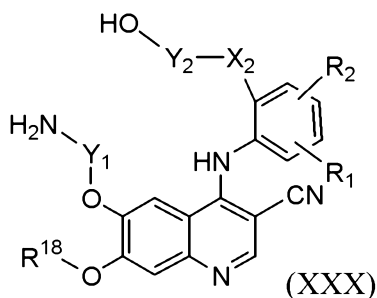
- b) desproteção dos intermediários de fórmula (IV^b) e formação subsequente do éter correspondente usando o álcool aminado apropriado sob condições padrão proporciona os intermediários de fórmula (XXVIII); Desproteção seguida por fechamento do anel proporciona os compostos alvo de fórmula (I^b)
- 10



V = grupo protetor tal como, por exemplo, grupos metilcarbonila, t-butila, metila, etila, benzila ou trialkilsilila, ou no caso de química de fase sólida a resina à qual o restante da molécula está fixada

R¹⁸ representa Ar³, Ar⁴-C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alquila, C₂₋₆ alquênio opcionalmente substituído com Het¹² ou R¹⁸ representa C₁₋₄ alquila substituída com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre C₁₋₄ alquilóxi, hidróxi, halo, Het², NR⁶R⁷, NR⁸R⁹, carbonila ou Het³-carbonila, em que Ar³, Ar⁴, Het¹², Het², R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ e Het³ são definidos como para os compostos de fórmula (I) Y₁ e Y₂ cada um de modo independente representa um C₁₋₅ alquila, CO-C₁₋₅ alquila ou CO-CH₂R₁₆-NH-

9. Intermediário, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (XXX)



os sais de adição farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, em que

- Y₁ e Y₂ cada um representa de modo independente C₁₋₅ alquila, CO-C₁₋₅ alquila ou CO-CH₂R¹⁵-NH-;

X¹ representa uma ligação direta, O, -O-C₁₋₂ alquil-, CO, -CO-C₁₋₂ alquil-, NR¹⁰, -NR¹⁰-C₁₋₂ alquil-, -CH₂-, -O-N=CH- ou -C₁₋₂ alquil-;

X² representa uma ligação direta, O, -O-C₁₋₂ alquil-, CO, -CO-C₁₋₂ alquil-, NR¹¹, -NR¹¹-C₁₋₂ alquil-, -CH₂-, -O-N=CH- ou C₁₋₂ alquila;

R¹ representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, formil, C₁₋₆ alcóxi-,

C₁₋₆ alquil-, C₁₋₆ alcóxi- substituído com halo, C₁₋₄ alquila substituída com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre hidróxi ou halo; e

R² representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, hidroxicarbonil-,
 5 Het¹⁶-carbonil-, C₁₋₄ alquilocarbonil-, C₁₋₄ alquilcarbonil-, aminocarbonil-,
 mono- ou di(C₁₋₄ alquila)aminocarbonil-, Het¹, formil, C₁₋₄ alquil-, C₂₋₆ alquínil-,
 C₃₋₆ cicloalquil-, C₃₋₆ cicloalquilóxi-, C₁₋₆ alcóxi-, Ar⁵, Ar¹-óxi-, diidrooxiborano,
 C₁₋₆ alcóxi- substituído com halo, C₁₋₄ alquila substituída com um ou onde
 possível dois ou mais substituintes selecionados entre halo, hidróxi ou NR⁴R⁵,
 10 C₁₋₄ alquilcarbonil- em que o referido C₁₋₄ alquila é opcionalmente substituído
 com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre
 hidróxi ou C₁₋₄ alquil-óxi-;

R⁴ e R⁵ são cada um de modo independente selecionados entre
 hidrogênio ou C₁₋₄ alquila;

15 R⁶ e R⁷ são cada um de modo independente selecionados entre
 hidrogênio, C₁₋₄ alquila, Het⁸, aminossulfonil-, mono- ou di (C₁₋₄ alquila)-
 aminossulfonil, hidróxi-C₁₋₄ alquil-, C₁₋₄ alquil-óxi-C₁₋₄ alquil-, hidroxicarbonil-
 C₁₋₄ alquil-, C₃₋₆ cicloalquil, Het⁹-carbonil-C₁₋₄ alquil-, Het¹⁰-carbonil-, poliídróxi-
 C₁₋₄ alquil-, Het¹¹-C₁₋₄ alquil- ou Ar²-C₁₋₄ alquil-;

20 R⁸ e R⁹ são cada um de modo independente selecionados entre
 hidrogênio, C₁₋₄ alquila, C₃₋₆ cicloalquil, Het⁴, hidróxi-C₁₋₄ alquil-, C₁₋₄
 alquiloxiC₁₋₄ alquil- ou poliídróxi-C₁₋₄ alquil-;

R¹⁰ representa hidrogênio, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alquilóxi-carbonil-,
 Het¹⁷, Het¹⁸-C₁₋₄ alquil-, C₂₋₄ alquenilcarbonil- opcionalmente substituído com
 25 Het¹⁹-C₁₋₄ alquilaminocarbonil-, C₂₋₄ alquenilsulfonil-, C₁₋₄ alquiloxiC₁₋₄ alquil-
 ou fenila opcionalmente substituída com um ou onde possível dois ou mais
 substituintes selecionados entre hidrogênio, hidróxi, amino ou C₁₋₄ alquilóxi-;

R¹¹ representa hidrogênio, C₁₋₄ alquila, Het¹³, Het¹⁴-C₁₋₄ alquil- ou
 fenila opcionalmente substituída com um ou onde possível dois ou mais
 30 substituintes selecionados entre hidrogênio, hidróxi, amino ou C₁₋₄ alquilóxi-;

R¹⁵ representa hidrogênio ou C₁₋₄ alquila opcionalmente
 substituída com fenila, indolila, metilsulfeto, hidróxi, tiol, hidroxifenila,

aminocarbonila, hidroxicarbonila, amina, imidazoila ou guanidino;

R¹⁸ representa Ar³, Ar⁴-C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alquila, C₂₋₆ alquenila
opcionalmente substituída com Het¹² ou R¹⁸ representa C₁₋₄ alquila substituída
com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre C₁₋₄
5 alquilóxi, hidróxi, halo, Het², NR⁶R⁷, NR⁸R⁹-carbonila ou Het³-carbonila;

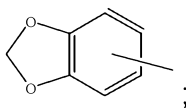
Het¹ representa um heterociclo selecionado entre piperidinil,
morfolinil, piperazinil, furanil, pirazolil, dioxolanil, tiazolil, oxazolil, imidazolil,
isoxazolil, oxadiazolil, piridinil ou pirrolidinil em que o referido Het¹ é
opcionalmente substituído amino, C₁₋₄ alquila, hidróxi-C₁₋₄ alquil-, fenil, fenil-
10 C₁₋₄ alquil-, C₁₋₄ alquil-óxi-C₁₋₄ alquil- mono- ou di(C₁₋₄ alquila)amino- ou amino-
carbonil-;

Het² representa um heterociclo selecionado entre morfolinila,
piperazinila, piperidinila, pirrolidinila, tiomorfolinila ou ditianila em que o
referido Het² é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou
15 mais substituintes selecionados entre hidróxi, halo, amino, C₁₋₄ alquil-, hidróxi-
C₁₋₄ alquil-, C₁₋₄ alquil-óxi-C₁₋₄ alquil-, hidróxi-C₁₋₄ alquil-óxi-C₁₋₄ alquil-, mono-
ou di(C₁₋₄ alquila)amino-, mono- ou di(C₁₋₄ alquila)amino-C₁₋₄ alquil-, aminoC₁₋₄
alquil-, mono- ou di(C₁₋₄ alquila)amino-sulfonil-, aminossulfonil-;

Het³, Het⁴ e Het⁸ cada um representa de modo independente um
20 heterociclo selecionado entre morfolinila, piperazinila, piperidinila, furanila,
pirazolila, dioxolanila, tiazolila, oxazolila, imidazolila, isoxazolila, oxadiazolila,
piridinila ou pirrolidinila em que o referido Het³, Het⁴ ou Het⁸ é opcionalmente
substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados
entre hidróxi-, amino-, C₁₋₄ alquil-, C₃₋₆ cicloalquil-C₁₋₄ alquil-, aminossulfonil-,
25 mono- ou di(C₁₋₄ alquila)aminossulfonila ou amino-C₁₋₄ alquil-;

Het⁹ e Het¹⁰ cada um representa de modo independente um
heterociclo selecionado entre furanila, piperidinila, morfolinila, piperazinila,
pirazolila, dioxolanila, tiazolila, oxazolila, imidazolila, isoxazolila, oxadiazolila,
piridinila ou pirrolidinila em que o referido Het⁹ ou Het¹⁰ é opcionalmente
30 substituído C₁₋₄ alquila, C₃₋₆ cicloalquil-C₁₋₄ alquil- ou amino-C₁₋₄ alquil-;

Het¹¹ representa um heterociclo selecionado entre indolil ou



Het¹² representa um heterociclo selecionado entre morfolinila, piperazinila, piperidinila, pirrolidinila, tiomorfolinila ou ditianila em que o referido Het¹² é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou
 5 mais substituintes selecionados entre hidróxi, halo, amino, C₁₋₄ alquil-, hidróxi-C₁₋₄ alquil-, C₁₋₄ alquil-óxi-C₁₋₄ alquil-, hidróxi-C₁₋₄ alquil-óxi-C₁₋₄ alquil-, mono- ou di(C₁₋₄ alquila)amino- ou mono- ou di(C₁₋₄ alquila)amino-C₁₋₄ alquil-;

Het¹³ representa um heterociclo selecionado entre pirrolidinila ou piperidinila em que o referido Het¹³ é opcionalmente substituído com um ou
 10 onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre C₁₋₄ alquila, C₃₋₆ cicloalquila, hidróxi-C₁₋₄ alquil-, C₁₋₄ alquiloxiC₁₋₄ alquila ou poliidróxi-C₁₋₄ alquil-;

Het¹⁴ representa um heterociclo selecionado entre morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila em que o referido Het¹⁴ é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes
 15 selecionados entre C₁₋₄ alquila, C₃₋₆ cicloalquil, hidróxi-C₁₋₄ alquil-, C₁₋₄ alquiloxiC₁₋₄ alquila ou poliidróxi-C₁₋₄ alquil-;

Het¹⁶ representam um heterociclo selecionado entre morfolinila, pirrolidinila, piperazinila, 1,3,2-dioxaborolano ou piperidinila em que o referido heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes
 20 selecionados entre C₁₋₄ alquila; e

Het¹⁷ representam um heterociclo selecionado entre pirrolidinila ou piperidinila em que o referido Het¹⁷ é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre C₁₋₄ alquila, C₃₋₆ cicloalquil, hidróxi-C₁₋₄ alquil-, C₁₋₄ alquiloxiC₁₋₄ alquila ou poliidróxi-C₁₋₄ alquil-;
 25

Het¹⁸ e Het¹⁹ cada um representa de modo independente um heterociclo selecionado entre morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila em que Het¹⁸ e Het¹⁹ são opcionalmente substituídos com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados entre C₁₋₄ alquila, C₃₋₆ cicloalquila, hidróxi-C₁₋₄ alquil-, C₁₋₄ alquiloxiC₁₋₄ alquila ou poliidróxi-C₁₋₄ alquil-;
 30

Ar¹, Ar³, Ar⁴ e Ar⁵ cada um representa de modo independente

fenila opcionalmente substituída com ciano, C₁₋₄ alquilsulfonil-, C₁₋₄ alquilsulfonilamino-, aminossulfonilamino-, hidróxi-C₁₋₄ alquila, aminossulfonil-, hidróxi-, C₁₋₄ alquilóxi- ou C₁₋₄ alquila.

10. Uso de um intermediário de fórmula (XXX), como definido na
- 5 reivindicação 9, caracterizado pelo fato de ser na síntese de um composto de fórmula (I), como definido na reivindicação 1.