

(11) Número de Publicação: **PT 1442019 E**

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

(51) Classificação Internacional:

**C07D 213/82** (2006.01) **C07D 239/42** (2006.01)  
**C07D 413/12** (2006.01) **C07D 413/14** (2006.01)  
**C07D 407/12** (2006.01) **C07D 417/12** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01) **C07D 403/12** (2006.01)  
**A61K 31/505** (2006.01) **A61P 3/10** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)

(22) Data de pedido: **2002.10.29**

(30) Prioridade(s): **2001.11.01 EP 01204193**

(43) Data de publicação do pedido: **2004.08.04**

(45) Data e BPI da concessão: **2007.10.10**  
**140/2007**

(73) Titular(es):

**JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**  
**30, TURNHOUTSEWEG 2340 BEERSE BE**

(72) Inventor(es):

**SATOSHI TAKAYAMA JP**  
**SHIGERU MACHIDA JP**  
**KENJI SANO JP**  
**KOICHI SUNEMI JP**  
**SHUITSU SATO JP**

(74) Mandatário:

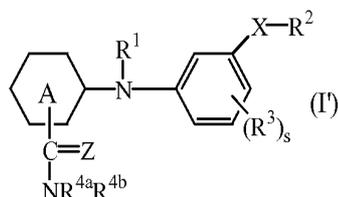
**MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA**  
**RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA PT**

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE AMIDA COMO INIBIDORES DA GLICOGÉNIO SINTASE CINASE 3-BETA**

(57) Resumo:

## RESUMO

### "DERIVADOS DE AMIDA COMO INIBIDORES DA GLICOGÉNIO SINTASE CINASE 3-BETA"



Esta invenção relaciona-se com um composto de fórmula (I'), um N-óxido, um sal de adição farmacologicamente aceitável, uma amina quaternária e uma forma estereoquimicamente isomérica deste, em que o anel A representa um heterociclo de 6 membros; R<sup>1</sup> é hidrogénio; arilo; formilo; alquilC<sub>1-6</sub>carbonilo; alquiloC<sub>1-6</sub> opcionalmente substituído; alquiloxiC<sub>1-6</sub>carbonilo; alquiloxiC<sub>1-6</sub>alquilC<sub>1-6</sub>carbonilo opcionalmente substituído; X é uma ligação directa ou um átomo ou grupo de ligação; Z é O ou S; R<sup>2</sup> é hidrogénio, alquiloC<sub>1-10</sub>, alceniloC<sub>2-10</sub>, alciniloC<sub>2-10</sub>, um carbociclo ou um heterociclo, em que cada um dos referidos grupos pode estar opcionalmente substituído; R<sup>3</sup> é hidrogénio; hidroxilo; halo; alquiloC<sub>1-6</sub> opcionalmente substituído ou alceniloC<sub>2-6</sub> ou alciniloC<sub>2-6</sub>; alquiloxiC<sub>1-6</sub>; alquiltioC<sub>1-6</sub>; alquiloxiC<sub>1-6</sub>carbonilo; alquilC<sub>1-6</sub>carboniloxilo; carboxilo; ciano; nitro; amino; mono- ou di(alquilC<sub>1-6</sub>)amino; poli-haloalquiloC<sub>1-6</sub>; poli-haloalquiloxiC<sub>1-6</sub>; poli-haloalquiltioC<sub>1-6</sub>; R<sup>21</sup>; R<sup>21</sup>-alquiloC<sub>1-6</sub>; R<sup>21</sup>-O-; R<sup>21</sup>-S-; R<sup>21</sup>-C(=O)-; R<sup>21</sup>-S(=O)<sub>p</sub>-; R<sup>7</sup>-S(=O)<sub>p</sub>-; R<sup>7</sup>-S(=O)<sub>p</sub>-NH-; R<sup>21</sup>-S(=O)<sub>p</sub>-NH-; R<sup>7</sup>-C(=O)-; -NHC(=O)H; -C(=O)NHNH<sub>2</sub>; R<sup>7</sup>-C(=O)-NH-; R<sup>21</sup>-C(=O)-NH-; -C(=NH)R<sup>7</sup>; -C(=NH)R<sup>21</sup>; R<sup>4a</sup> ou R<sup>4b</sup> representa cada um independentemente hidrogénio, R<sup>8</sup>, -Y<sub>1</sub>-NR<sup>9</sup>-Y<sub>2</sub>-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -Y<sub>1</sub>-NR<sup>9</sup>-Y<sub>1</sub>-R<sup>8</sup>, -Y<sub>1</sub>-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; na condição de que -X-R<sup>2</sup> e/ou R<sup>3</sup> seja outro que não hidrogénio; com a sua utilização, com

composições farmacêuticas que os contêm e com processos para a sua preparação.

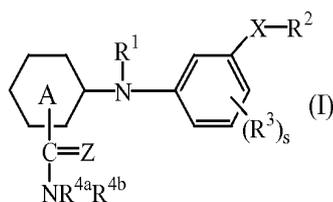
**DESCRIÇÃO****"DERIVADOS DE AMIDA COMO INIBIDORES DA GLICOGÉNIO SINTASE  
CINASE 3-BETA"**

A presente invenção relaciona-se com um novo grupo de compostos, com a sua utilização como uma especialidade farmacêutica, com a sua utilização no fabrico de um medicamento para o tratamento de doenças mediadas através da glicogénio sintase cinase 3, em particular da glicogénio sintase cinase 3 $\beta$ ; com processos para a sua preparação e com composições farmacêuticas compreendendo os mesmos.

A WO 97/19065 descreve 2-anilino pirimidinas substituídas úteis como inibidores da p56<sup>lck</sup>, p59<sup>fyn</sup>, ZAP-70 e proteína cinase C, tal como a N-fenil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-4-pirimidinacarboxamida a qual é excluída do actual âmbito.

A WO 00/62778 descreve inibidores da proteína tirosina cinase cíclica.

A WO 99/65897 descreve compostos com base em pirimidina e piridina como inibidores da GSK3. A presente invenção relaciona-se com compostos que se distinguem do estado anterior da técnica em termos de estrutura, actividade farmacológica, potência ou selectividade. A presente divulgação relaciona-se com um composto de fórmula (I)



um *N*-óxido, um sal de adição farmacêuticamente aceitável, uma amina quaternária e uma forma estereoquimicamente isomérica deste, em que

Z representa O ou S;

o anel A é piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo;

R<sup>1</sup> é hidrogénio; arilo; formilo; alquilC<sub>1-6</sub>carbonilo; alquiloC<sub>1-6</sub>; alquiloxiC<sub>1-6</sub>carbonilo; alquiloC<sub>1-6</sub> substituído com formilo, alquilC<sub>1-6</sub>carbonilo, alquiloxiC<sub>1-6</sub>carbonilo, alquilC<sub>1-6</sub>carboniloxilo; alquiloxiC<sub>1-6</sub>alquilC<sub>1-6</sub>carbonilo opcionalmente substituído com alquiloxiC<sub>1-6</sub>carbonilo;

X é -NR<sup>1</sup>-; -NH-NH-; -N=N-; -O-; -C(=O)-; -C(=S)-; -O-C(=O)-; -C(=O)-O-; -O-C(=O)-alquilC<sub>1-6</sub>-; -C(=O)-O-alquilC<sub>1-6</sub>-; -O-alquilC<sub>1-6</sub>-C(=O)-; -C(=O)-alquilC<sub>1-6</sub>-O-; -O-C(=O)-NR<sup>1</sup>-; -NR<sup>1</sup>-C(=O)-O-; -O-C(=O)-C(=O)-; -C(=O)-NR<sup>1</sup>-, -NR<sup>1</sup>-C(=O)-; -C(=S)-NR<sup>1</sup>-; -NR<sup>1</sup>-C(=S)-; -NR<sup>1</sup>-C(=O)-NR<sup>1</sup>-; -NR<sup>1</sup>-C(=S)-NR<sup>1</sup>-; -NR<sup>1</sup>-S(=O)-NR<sup>1</sup>-; -NR<sup>1</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>1</sup>-; -alquilC<sub>1-6</sub>-C(=O)-NR<sup>1</sup>-; -O-alquilC<sub>1-6</sub>-C(=O)-NR<sup>1</sup>-; -alquilC<sub>1-6</sub>-O-C(=O)-NR<sup>1</sup>-; -alquilC<sub>1-6</sub>-; -O-alquilC<sub>1-6</sub>-; -alquilC<sub>1-6</sub>-O-; -NR<sup>1</sup>-alquilC<sub>1-6</sub>-; -alquilC<sub>1-6</sub>-NR<sup>1</sup>-; -NR<sup>1</sup>-alquilC<sub>1-6</sub>-NR<sup>1</sup>-; -NR<sup>1</sup>-alquilC<sub>1-6</sub>-cicloalquilC<sub>3-7</sub>-; -alcenilC<sub>2-6</sub>-; -alcinilC<sub>2-6</sub>-; -O-alcenilC<sub>2-6</sub>-; -alquilC<sub>1-6</sub>-O-; -NR<sup>1</sup>-alquilC<sub>1-6</sub>-; -alquilC<sub>1-6</sub>-NR<sup>1</sup>-; -NR<sup>1</sup>-alquilC<sub>1-6</sub>-NR<sup>1</sup>-; -NR<sup>1</sup>-alquilC<sub>1-6</sub>-C<sub>3-7</sub>cycloalquil-; -alcenilC<sub>2-6</sub>-; -alcinilC<sub>2-6</sub>-; -O-alcenilC<sub>2-6</sub>-; -alcenilC<sub>2-6</sub>-O-; -NR<sup>1</sup>-alcenilC<sub>2-6</sub>-; -alcenilC<sub>2-6</sub>-NR<sup>1</sup>-; -NR<sup>1</sup>-alcenilC<sub>2-6</sub>-NR<sup>1</sup>-; -NR<sup>1</sup>-alcenilC<sub>2-6</sub>-cicloalquilC<sub>3-7</sub>-; -O-alcinilC<sub>2-6</sub>-; -alcinilC<sub>2-6</sub>-O-; -NR<sup>1</sup>-alcinilC<sub>2-6</sub>-; -alcinilC<sub>2-6</sub>-NR<sup>1</sup>-; -NR<sup>1</sup>-alcinilC<sub>2-6</sub>-NR<sup>1</sup>-; -NR<sup>1</sup>-alcinilC<sub>2-6</sub>-cicloalquilC<sub>3-7</sub>-; -O-alquilC<sub>1-6</sub>-O-; -O-alcenilC<sub>2-6</sub>-O-; -O-alcinilC<sub>2-6</sub>-O-; -CHOH-; -S-; -S(=O)-; -S(=O)<sub>2</sub>-; -S(=O)-NR<sup>1</sup>-; -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>1</sup>-; -NR<sup>1</sup>-S(=O)-; -NR<sup>1</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-; -S-alquilC<sub>1-6</sub>-; -alquilC<sub>1-6</sub>-S-; -S-alcenilC<sub>2-6</sub>-; -alcenilC<sub>2-6</sub>-S-; -S-alcinilC<sub>2-6</sub>-; -alcinilC<sub>2-6</sub>-S-; -O-alquilC<sub>1-6</sub>-S(=O)<sub>2</sub>- ou uma ligação directa;

$R^2$  é hidrogénio, alquilo $C_{1-10}$ , alcenilo $C_{2-10}$ , alcinilo $C_{2-10}$ ,  $R^{20}$ , em que cada um dos referidos grupos que representa  $R^2$  pode estar opcionalmente substituído quando possível com um ou mais substituintes em que cada um é independentemente seleccionado de =S; =O;  $R^{15}$ ; hidroxilo; halo; nitro; ciano;  $R^{15}-O-$ ; SH;  $R^{15}-S-$ ; formilo; carboxilo;  $R^{15}-C(=O)-$ ;  $R^{15}-O-C(=O)-$ ;  $R^{15}-C(=O)-O-$ ;  $R^{15}-O-C(=O)-O-$ ;  $-SO_3H$ ;  $R^{15}-S(=O)-$ ;  $R^{15}-S(=O)_2-$ ;  $R^5R^6N$ ;  $R^5R^6N$ -alquilo $C_{1-6}$ ;  $R^5R^6N$ -cicloalquilo $C_{3-7}$ ;  $R^5R^6N$ -alquilo $C_{1-6}$ ;  $R^5R^6N-C(=O)-$ ;  $R^5R^6N-C(=S)-$ ;  $R^5R^6N-C(=O)-NH-$ ;  $R^5R^6N-C(=S)-NH-$ ;  $R^5R^6N-S(=O)_n-$ ;  $R^5R^6N-S(=O)_n-NH-$ ;  $R^{15}-C(=S)-$ ;  $R^{15}-C(=O)-NH-$ ;  $R^{15}O-C(=O)-NH-$ ;  $R^{15}-S(=O)_n-NH-$ ;  $R^{15}-O-S(=O)_n-NH-$ ;  $R^{15}-C(=S)-NH-$ ;  $R^{15}-O-C(=S)-NH-$ ;  $R^{17}R^{18}N-Y_{1a}-$ ;  $R^{17}R^{18}N-Y_2-NR^{16}-Y_1-$ ;  $R^{15}Y_2-NR^{19}-Y_1-$ ;  $H-Y_2-NR^{19}-Y_1-$ ;

$R^3$  é hidrogénio; hidroxilo; halo; alquilo $C_{1-6}$ ; alquilo $C_{1-6}$  substituído com ciano, hidroxilo ou  $-C(=O)R^7$ ; alcenilo $C_{2-6}$ ; alcenilo $C_{2-6}$  substituído com um ou mais átomos de halogéneo ou ciano; alcinilo $C_{2-6}$ ; alcinilo $C_{2-6}$  substituído com um ou mais átomos de halogéneo ou ciano; alquilo $C_{1-6}$ ; alquilo $C_{1-6}$  substituído com ciano, hidroxilo ou  $-C(=O)R^7$ ; alquilo $C_{1-6}$  carbonilo; alquilo $C_{1-6}$  carboniloxilo; carboxilo; ciano; nitro; amino; mono- ou di(alquilo $C_{1-6}$ )amino; poli-haloalquilo $C_{1-6}$ ; poli-haloalquilo $C_{1-6}$ ; poli-haloalquilo $C_{1-6}$ ;  $R^{21}$ ;  $R^{21}$ -alquilo $C_{1-6}$ ;  $R^{21}-O-$ ;  $R^{21}-S-$ ;  $R^{21}-C(=O)-$ ;  $R^{21}-S(=O)_p-$ ;  $R^7-S(=O)_p-$ ;  $R^7-S(=O)_p-NH-$ ;  $R^{21}-S(=O)_p-NH-$ ;  $R^7-C(=O)-$ ;  $NHC(=O)H$ ;  $-C(=O)NHNH_2$ ;  $R^7-C(=O)-NH-$ ;  $R^{21}-C(=O)-NH-$ ;  $-C(=NH)R^7$ ;  $-C(=NH)R^{21}$ ;

$R^{4a}$  ou  $R^{4b}$  são, cada um, independentemente hidrogénio,  $R^8$ ,  $-Y_1-NR^9-Y_2-NR^{10}R^{11}$ ,  $-Y_1-NR^9-Y_1-R^8$ ,  $-Y_1-NR^9R^{10}$ ;

$R^5$  e  $R^6$  são, cada um, independentemente hidrogénio,  $R^8$ ,  $-Y_1-NR^9-Y_2NR^{10}R^{11}$ ,  $-Y_1-NR^9-Y_1-R^8$ ,  $-Y_1-NR^9R^{10}$ , ou

$R^5$  e  $R^6$  podem em conjunto com o azoto ao qual eles estão ligados formar um heterociclo monocíclico saturado ou parcialmente saturado de 3 até 8 membros ou um heterociclo

monocíclico aromático de 4 até 8 membros, em que cada um dos referidos heterociclos pode estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados de  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  e  $R^{14}$ , ou em que cada um dos referidos heterociclos pode estar opcionalmente fundido com um anel de benzeno, estando o referido anel de benzeno opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados de  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  e  $R^{14}$ ;

$R^7$  é alquilo $C_{1-6}$ , alquilo $xiloC_{1-6}$ , amino, mono- ou di(alquilo $C_{1-6}$ )amino ou poli-haloalquilo $C_{1-6}$ ;

$R^8$  é alquilo $C_{1-6}$ ; alcenilo $C_{2-6}$ ; alcinilo $C_{2-6}$ ; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático; alquilo $C_{1-6}$  substituído com um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado ou com um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado ou com um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático ou com um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado ou com um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado ou com um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático; em que cada um dos referidos grupos que representa  $R^8$  pode estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados de  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  e  $R^{14}$ ;

$R^9$ ,  $R^{10}$  e  $R^{11}$  são, cada um, independentemente hidrogénio ou  $R^8$ , ou

quaisquer dois de  $R^9$ ,  $R^{10}$  e  $R^{11}$  podem ser em conjunto alcanodiilo $C_{1-6}$  ou alcenodiilo $C_{2-6}$  formando desse modo um heterociclo monocíclico saturado ou parcialmente saturado de 3 até 8 membros ou um heterociclo monocíclico aromático de 4 até 8 membros em conjunto com os átomos de azoto aos quais eles estão ligados, em que cada um dos referidos heterociclos pode estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados de  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  e  $R^{14}$ ;

$R^{12}$ ,  $R^{13}$  e  $R^{14}$  são, cada um, independentemente hidrogénio; hidroxilo; halo; nitro; ciano; SH; formilo; carboxilo; oxo, ou quaisquer dois de  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  e  $R^{14}$  podem ser em conjunto alcanodiilo $C_{1-6}$  ou alcenodiilo $C_{2-6}$  formando desse modo um carbo- ou heterociclo monocíclico de 3 até 8 membros saturado ou parcialmente saturado ou um carbo- ou heterociclo monocíclico de 4 até 8 membros aromático em conjunto com os átomos aos quais eles estão ligados, ou quaisquer dois de  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  e  $R^{14}$  podem ser em conjunto -O-( $CH_2$ ) $_r$ -O- formando desse modo um carbo- ou heterociclo monocíclico de 4 até 8 membros saturado, parcialmente saturado ou aromático em conjunto com os átomos aos quais eles estão ligados;

$R^{15}$  é alquilo $C_{1-6}$ , alcenilo $C_{2-6}$ , alcinilo $C_{2-6}$ , um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático; alquilo $C_{1-6}$  substituído com um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado ou com um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado ou com um carbociclo monocíclico,

bicíclico ou tricíclico aromático ou com um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado ou com um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado ou com um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático; em que cada um dos referidos substituintes que representa  $R^{15}$  pode estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados de  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  e  $R^{14}$ ; ou cada um dos referidos carbociclos ou heterociclos pode estar opcionalmente fundido com um anel de benzeno, estando o referido anel de benzeno opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados de  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  e  $R^{14}$ ;

$R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  e  $R^{19}$  são, cada um, independentemente hidrogénio ou  $R^{15}$ , ou

$R^{17}$  e  $R^{18}$ , ou  $R^{15}$  e  $R^{19}$  podem ser em conjunto alcanodiiloC<sub>1-6</sub> ou alcenodiiloC<sub>2-6</sub> formando desse modo um heterociclo monocíclico saturado ou parcialmente saturado de 3 até 8 membros ou um heterociclo monocíclico aromático de 4 até 8 membros, em que cada um dos referidos heterociclos pode estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados de  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  e  $R^{14}$ ; ou  $R^{17}$  e  $R^{18}$  em conjunto com  $R^{16}$  podem ser alcanodiiloC<sub>1-6</sub> ou alcenodiiloC<sub>2-6</sub> formando desse modo um heterociclo monocíclico saturado ou parcialmente saturado de 3 até 8 membros ou um heterociclo monocíclico aromático de 4 até 8 membros em conjunto com os átomos de azoto aos quais eles estão ligados, em que cada um dos referidos heterociclos pode estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados de  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  e  $R^{14}$ ;

$R^{20}$  é um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático; um

heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado;  
 um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico  
 parcialmente saturado; um heterociclo monocíclico,  
 bicíclico ou tricíclico aromático;

$R^{21}$  é um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico  
 saturado; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou  
 tricíclico parcialmente saturado; um carbociclo  
 monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático; um  
 heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado;  
 um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico  
 parcialmente saturado; um heterociclo monocíclico,  
 bicíclico ou tricíclico aromático, em que cada um dos  
 referidos carbociclos ou heterociclos que representa  $R^{21}$   
 pode estar opcionalmente substituído com um ou mais  
 substituintes seleccionados de  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  e  $R^{14}$ ;

$Y_{1a}$  é  $-Y_3-S(=O)-Y_4-$ ;  $-Y_3-S(=O)_2-Y_4-$ ,  $-Y_3-C(=O)-Y_4-$ ,  $-Y_3-C(=S)-Y_4-$ ,  
 $-Y_3-O-Y_4-$ ,  $-Y_3-S-Y_4-$ ,  $-Y_3-O-C(=O)-Y_4-$  ou  $-Y_3-C(=O)-O-Y_4-$ ;  
 $Y_1$  ou  $Y_2$  são, cada um, independentemente uma ligação  
 directa,  $-Y_3-S(=O)-Y_4-$ ;  $-Y_3-S(=O)_2-Y_4-$ ,  $-Y_3-C(=O)-Y_4-$ ,  $-Y_3-$   
 $C(=S)-Y_4-$ ,  $-Y_3-O-Y_4-$ ,  $-Y_3-S-Y_4-$ ,  $-Y_3-O-C(=O)-Y_4-$  ou  $-Y_3-$   
 $C(=O)-O-Y_4-$ ;

$Y_3$  ou  $Y_4$  são, cada um, independentemente uma ligação  
 directa, alcanodiilo $C_{1-6}$ , alcenodiilo $C_{2-6}$  ou alcinodiilo $C_{2-6}$ ;

$n$  é 1 ou 2;

$m$  é 1 ou 2;

$p$  é 1 ou 2;

$r$  é 1 até 5;

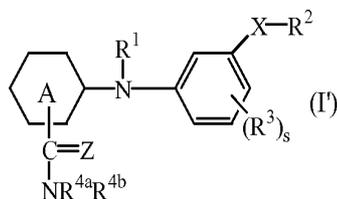
$s$  é 1 até 3;

arilo é fenilo ou fenilo substituído com um, dois, três,  
 quatro ou cinco substituintes cada um independentemente  
 seleccionado de halo, alquilo $C_{1-6}$ , cicloalquilo $C_{3-7}$ ,  
 alquilo $C_{1-6}$ , ciano, nitro, poli-haloalquilo $C_{1-6}$  e poli-  
 haloalquilo $C_{1-6}$ ;

na condição de que  $-X-R^2$  e/ou  $R^3$  seja outro que não hidrogénio; e na condição de que não estejam incluídos os compostos seguintes

*N*-metoxi-*N*-metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-4-pirimidinacarboxamida e *N*-fenil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-4-pirimidinacarboxamida.

A presente divulgação também se relaciona com a utilização de um composto para o fabrico de um medicamento para a prevenção ou o tratamento de doenças mediadas através de GSK3, sendo o referido composto um composto de fórmula (I')



um *N*-óxido, um sal de adição farmacologicamente aceitável, uma amina quaternária e uma forma estereoquimicamente isomérica deste, em que

Z representa O ou S;

O anel A é piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo;

$R^1$  é hidrogénio; arilo; formilo; alquil $C_{1-6}$ carbonilo; alquilo $C_{1-6}$ ; alquiloxi $C_{1-6}$ carbonilo; alquilo $C_{1-6}$  substituído com formilo, alquil $C_{1-6}$ carbonilo, alquiloxi $C_{1-6}$ carbonilo, alquil $C_{1-6}$ carboniloxilo; alquiloxi $C_{1-6}$ alquil $C_{1-6}$ carbonilo opcionalmente substituído com alquiloxi $C_{1-6}$ carbonilo;

X é  $-NR^1-$ ;  $-NH-NH-$ ;  $-N=N-$ ;  $-O-$ ;  $-C(=O)-$ ;  $-C(=S)-$ ;  $-O-C(=O)-$ ;  $-C(=O)-O-$ ;  $-O-C(=O)-alquilC_{1-6}-$ ;  $-C(=O)-O-alquilC_{1-6}-$ ;  $-O-alquilC_{1-6}-C(=O)-$ ;  $-C(=O)-alquilC_{1-6}-O-$ ;  $-O-C(=O)-NR^1-$ ;  $-NR^1-C(=O)-O-$ ;  $-O-C(=O)-C(=O)-$ ;  $-C(=O)-NR^1-$ ;  $-NR^1-C(=O)-$ ;  $-C(=S)-NR^1-$ ,  $-NR^1-C(=S)-$ ;  $-NR^1-C(=O)-NR^1-$ ;  $-NR^1-C(=S)-NR^1-$ ;  $-NR^1-S(=O)-NR^1-$ ;  $-NR^1-S(=O)_2-NR^1-$ ;  $-alquilC_{1-6}-$



alquil<sub>C<sub>1-6</sub></sub>carboniloxilo; carboxilo; ciano; nitro; amino; mono- ou di(alquil<sub>C<sub>1-6</sub></sub>)amino; poli-haloalquilo<sub>C<sub>1-6</sub></sub>; poli-haloalquiloxilo<sub>C<sub>1-6</sub></sub>; poli-haloalquiltio<sub>C<sub>1-6</sub></sub>; R<sup>21</sup>; R<sup>21</sup>-alquilo<sub>C<sub>1-6</sub></sub>; R<sup>21</sup>-O-; R<sup>21</sup>-S-; R<sup>21</sup>-C(=O)-; R<sup>21</sup>-S(=O)<sub>p</sub>-; R<sup>7</sup>-S(=O)<sub>p</sub>-; R<sup>7</sup>-S(=O)<sub>p</sub>-NH-; R<sup>21</sup>-S(=O)<sub>p</sub>-NH-; R<sup>7</sup>-C(=O)-; -NHC(=O)H; -C(=O)NHNH<sub>2</sub>; R<sup>7</sup>-C(=O)-NH-; R<sup>21</sup>-C(=O)-NH-; -C(=NH)R<sup>7</sup>; -C(=NH)R<sup>21</sup>;

R<sup>4a</sup> ou R<sup>4b</sup> são, cada um, independentemente hidrogénio, R<sup>8</sup>, -Y<sub>1</sub>-NR<sup>9</sup>-Y<sub>2</sub>-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -Y<sub>1</sub>-NR<sup>9</sup>-Y<sub>1</sub>-R<sup>8</sup>, -Y<sub>1</sub>-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> são, cada um, independentemente hidrogénio, R<sup>8</sup>, -Y<sub>1</sub>-NR<sup>9</sup>-Y<sub>2</sub>-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -Y<sub>1</sub>-NR<sup>9</sup>-Y<sub>1</sub>-R<sup>8</sup>, -Y<sub>1</sub>-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, ou

R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> podem em conjunto com o azoto ao qual eles estão ligados formar um heterociclo monocíclico saturado ou parcialmente saturado de 3 até 8 membros ou um heterociclo monocíclico aromático de 4 até 8 membros, em que cada um dos referidos heterociclos pode estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados de R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> e R<sup>14</sup>, ou em que cada um dos referidos heterociclos pode estar opcionalmente fundido com um anel de benzeno, estando o referido anel de benzeno opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados de R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> e R<sup>14</sup>;

R<sup>7</sup> é alquilo<sub>C<sub>1-6</sub></sub>, alquiloxilo<sub>C<sub>1-6</sub></sub>, amino, mono- ou di(alquil<sub>C<sub>1-6</sub></sub>)amino ou poli-haloalquilo<sub>C<sub>1-6</sub></sub>;

R<sup>8</sup> é alquilo<sub>C<sub>1-6</sub></sub>; alcenilo<sub>C<sub>2-6</sub></sub>; alcinilo<sub>C<sub>2-6</sub></sub>; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático; alquilo<sub>C<sub>1-6</sub></sub> substituído com um carbociclo

monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado ou com um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado ou com um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático ou com um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado ou com um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado ou com um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático; em que cada um dos referidos grupos que representa  $R^8$  pode estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados de  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  e  $R^{14}$ ;

$R^9$ ,  $R^{10}$  e  $R^{11}$  são, cada um, independentemente hidrogénio ou  $R^8$ , ou

quaisquer dois de  $R^9$ ,  $R^{10}$  e  $R^{11}$  podem ser em conjunto alcanodiilo $C_{1-6}$  ou alcenodiilo $C_{2-6}$  formando desse modo um heterociclo monocíclico saturado ou parcialmente saturado de 3 até 8 membros ou um heterociclo monocíclico aromático de 4 até 8 membros em conjunto com os átomos de azoto aos quais eles estão ligados, em que cada um dos referidos heterociclos pode estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados de  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  e  $R^{14}$ ;

$R^{12}$ ,  $R^{13}$  e  $R^{14}$  são, cada um, independentemente hidrogénio; hidroxilo; halo; nitro; ciano; SH; formilo; carboxilo; oxo, ou

quaisquer dois de  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  e  $R^{14}$  podem ser em conjunto alcanodiilo $C_{1-6}$  ou alcenodiilo $C_{2-6}$  formando desse modo um carbo- ou heterociclo monocíclico de 3 até 8 membros saturado ou parcialmente saturado ou um carbo- ou heterociclo monocíclico de 4 até 8 membros aromático em conjunto com os átomos aos quais eles estão ligados, ou quaisquer dois de  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  e  $R^{14}$  podem ser em conjunto -O-( $CH_2$ ) $_r$ -O- formando desse modo um carbo- ou heterociclo monocíclico de 4 até 8 membros saturado, parcialmente

saturado ou aromático em conjunto com os átomos aos quais eles estão ligados;

$R^{15}$  é alquilo $C_{1-6}$ , alcenilo $C_{2-6}$ , alcinilo $C_{2-6}$ , um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático; alquilo $C_{1-6}$  substituído com um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado ou com um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado ou com um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático ou com um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado ou com um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado ou com um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático; em que cada um dos referidos substituintes que representa  $R^{15}$  pode estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados de  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  e  $R^{14}$ ; ou cada um dos referidos carbociclos ou heterociclos pode estar opcionalmente fundido com um anel de benzeno, estando o referido anel de benzeno opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados de  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  e  $R^{14}$ ;

$R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  e  $R^{19}$  são, cada um, independentemente hidrogénio ou  $R^{15}$ , ou

$R^{17}$  e  $R^{18}$ , ou  $R^{15}$  e  $R^{19}$  podem ser em conjunto alcanodiilo $C_{1-6}$  ou alcenodiilo $C_{2-6}$  formando desse modo um heterociclo monocíclico saturado ou parcialmente saturado de 3 até 8 membros ou um heterociclo monocíclico aromático de 4 até 8 membros, em que cada um dos referidos heterociclos pode

estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados de  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  e  $R^{14}$ ; ou  $R^{17}$  e  $R^{18}$  em conjunto com  $R^{16}$  podem ser alcanodiilo $C_{1-6}$  ou alcenodiilo $C_{2-6}$  formando desse modo um heterociclo monocíclico saturado ou parcialmente saturado de 3 até 8 membros ou um heterociclo monocíclico aromático de 4 até 8 membros em conjunto com os átomos de azoto aos quais eles estão ligados, em que cada um dos referidos heterociclos pode estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados de  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  e  $R^{14}$ ;

$R^{20}$  é um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático;

$R^{21}$  é um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático, em que cada um dos referidos carbociclos ou heterociclos que representa  $R^{21}$  pode estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados de  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  e  $R^{14}$ ;

$Y_{1a}$  é  $-Y_3-S(=)-Y_4-$ ;  $-Y_3-S(=O)_2-Y_4-$ ,  $-Y_3-C(=O)-Y_4-$ ,  $-Y_3-C(=S)-Y_4-$ ,  $-Y_3-O-Y_4-$ ,  $-Y_3-S-Y_4-$ ,  $-Y_3-O-C(=O)-Y_4-$  ou  $-Y_3-C(=O)-O-Y_4-$ ;

$Y_1$  ou  $Y_2$  são, cada um, independentemente uma ligação directa,  $-Y_3-S(=O)-Y_4-$ ;  $-Y_3-S(=O)_2-Y_4-$ ,  $-Y_3-C(=O)-Y_4-$ ,  $-Y_3-$

$C(=S)-Y_4-$ ,  $-Y_3-O-Y_4-$ ,  $-Y_3-S-Y_4-$ ,  $-Y_3-O-C(=O)-Y_4-$  ou  $-Y_3-C(=O)-O-Y_4-$ ;

$Y_3$  ou  $Y_4$  são, cada um, independentemente uma ligação directa, alcanodiilo $C_{1-6}$ , alcenodiilo $C_{2-6}$  ou alcinodiilo $C_{2-6}$ ;

$n$  é 1 ou 2;

$m$  é 1 ou 2;

$p$  é 1 ou 2;

$r$  é 1 até 5;

$s$  é 1 até 3;

arilo é fenilo ou fenilo substituído com um, dois, três, quatro ou cinco substituintes cada um independentemente seleccionado de halo, alquilo $C_{1-6}$ , cicloalquilo $C_{3-7}$ , alquilo $C_{1-6}$ , ciano, nitro, poli-haloalquilo $C_{1-6}$  e poli-haloalquilo $C_{1-6}$ ;

na condição de que  $-X-R^2$  e/ou  $R^3$  seja outro que não hidrogénio.

Como aqui utilizado alquilo $C_{1-3}$  como um grupo ou parte de um grupo define radicais de hidrocarbonetos saturados de cadeia linear ou ramificada possuindo desde 1 até 3 átomos de carbono tais como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo; alquilo $C_{1-4}$  como um grupo ou parte de um grupo define radicais de hidrocarbonetos saturados de cadeia linear ou ramificada possuindo desde 1 até 4 átomos de carbono tais como os grupos definidos para alquilo $C_{1-3}$  e butilo; alquilo $C_{1-6}$  como um grupo ou parte de um grupo define radicais de hidrocarbonetos saturados de cadeia linear ou ramificada possuindo desde 1 até 6 átomos de carbono tais como os grupos definidos para alquilo $C_{1-4}$  e pentilo, hexilo, 2-metilbutilo e semelhantes; alquilo $C_{1-10}$  como um grupo ou parte de um grupo define radicais de hidrocarbonetos saturados de cadeia linear ou ramificada possuindo desde 1 até 10 átomos de carbono tais como os grupos definidos para

alquiloC<sub>1-6</sub> e heptilo, octilo, nonilo, decilo e semelhantes; alcanodiiloC<sub>1-6</sub> como um grupo ou parte de um grupo define radicais divalentes de hidrocarbonetos saturados de cadeia linear ou ramificada possuindo desde 1 até 6 átomos de carbono tais como metileno, 1,2-etanodiilo ou 1,2-etilideno, 1,3-propanodiilo ou 1,3-propilideno, 1,4-butanediilo ou 1,4-butilideno e semelhantes; alceniloC<sub>2-6</sub> define radicais hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada possuindo desde 2 até 6 átomos de carbono contendo uma ligação dupla tais como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo e semelhantes; alceniloC<sub>2-10</sub> define radicais hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada possuindo desde 2 até 10 átomos de carbono contendo uma ligação dupla tais como os grupos definidos para alceniloC<sub>2-6</sub> e heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo e semelhantes; alcenodiiloC<sub>2-6</sub> define radicais divalentes de hidrocarbonetos de cadeia linear ou ramificada possuindo desde 2 até 6 átomos de carbono contendo um ou mais ligações duplas tais como etenodiilo, propenodiilo, butenodiilo, pentenodiilo, hexenodiilo e semelhantes; alciniloC<sub>2-6</sub> define radicais hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada possuindo desde 2 até 6 átomos de carbono contendo uma ligação tripla tais como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo e semelhantes; alciniloC<sub>2-10</sub> define radicais hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada possuindo desde 2 até 10 átomos de carbono contendo uma ligação tripla tais como os grupos definidos para alciniloC<sub>2-6</sub> e heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo e semelhantes; alcinodiiloC<sub>2-6</sub> define radicais divalentes hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada possuindo desde 2 até 6 átomos de carbono contendo uma ligação tripla tais como etinodiilo, propinodiilo, butinodiilo, pentinodiilo, hexinodiilo e semelhantes; cicloalquiloC<sub>3-7</sub> é

genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo e ciclo-heptilo; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado representa um sistema de anéis consistindo de 1, 2 ou 3 anéis, sendo o referido sistema de anéis constituído apenas por átomos de carbono e contendo o referido sistema de anéis apenas ligações simples; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado representa um sistema cíclico consistindo de 1, 2 ou 3 anéis, sendo o referido sistema de anéis constituído apenas por átomos de carbono e compreendendo pelo menos uma ligação dupla na condição de que o sistema de anéis não seja um sistema de anéis aromático; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático representa um sistema de anéis aromático consistindo de 1, 2 ou 3 anéis, sendo o referido sistema de anéis constituído apenas por átomos de carbono; o termo aromático é bem conhecido de um especialista na técnica e designa sistemas cíclicos conjugados com  $4n' + 2$  electrões, isto é com 6, 10, 14 etc. electrões  $\pi$  (regra de Hückel; sendo  $n'$  1, 2, 3 etc.); um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado representa um sistema cíclico consistindo de 1, 2 ou 3 anéis e compreendendo pelo menos um heteroátomo seleccionado de O, N ou S, contendo o referido sistema de anéis apenas ligações simples; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado representa um sistema cíclico consistindo de 1, 2 ou 3 anéis e compreendendo pelo menos um heteroátomo seleccionado de O, N ou S, e pelo menos uma ligação dupla na condição de que o sistema de anéis não seja um sistema de anéis aromático; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático representa um sistema de anéis aromático consistindo de 1, 2 ou 3

anéis e compreendendo pelo menos um heteroátomo seleccionado de O, N ou S.

Exemplos particulares de carbociclos monocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos saturados são ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, ciclooctilo, biciclo[4,2,0]octanilo, ciclnonanilo, ciclodecanilo, deca-hidronaftalenilo, tetradeca-hidroantraceno.

Exemplos particulares de carbociclos monocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos parcialmente saturados são ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclo-heptenilo, ciclo-octenilo, biciclo[4,2,0]octenilo, ciclnonenilo, ciclodecenilo, octa-hidronaftalenilo, 1,2,3,4-tetra-hidronaftalenilo, 1,2,3,4,4a,9,9a,10-octa-hidro-antraceno.

Exemplos particulares de carbociclos monocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos aromáticos são fenilo, naftalenilo, antraceno.

Exemplos particulares de heterociclos monocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos saturados são tetra-hidrofuranilo, pirrolidinilo, dioxolanilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, tetra-hidrotienilo, di-hidrooxazolilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, oxadiazolidinilo, triazolidinilo, tiadiazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, hexa-hidropirimidinilo, hexa-hidropirazinilo, dioxanilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tritiano, deca-hidroquinolinilo, octa-hidroindolilo.

Exemplos particulares de heterociclos monocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos parcialmente saturados são pirrolinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 1,3-benzodioxolilo, 2,3-di-hidro-1,4-benzodioxinilo, indolinilo e semelhantes.

Exemplos particulares de heterociclos monocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos aromáticos são azetilo, oxetilidenilo, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, piranilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, isobenzotienilo, indolizinilo, indolilo, isoindolilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, indazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzopirazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinolizinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, pteridinilo, benzopirano, pirrolopiridilo, tienopiridilo, furopiridilo, isotiazolopiridilo, tiazolopiridilo, isoxazolopiridilo, oxazolopiridilo, pirazolopiridilo, imidazopiridilo, pirrolopirazinilo, tienopirazinilo, furopirazinilo, isotiazolopirazinilo, tiazolopirazinilo, isoxazolopirazinilo, oxazolopirazinilo, pirazolopirazinilo, imidazopirazinilo, pirrolopirimidinilo, tienopirimidinilo, furopirimidinilo, isotiazolopirimidinilo, tiazolopirimidinilo, isoxazolopirimidinilo, oxazolopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, imidazopirimidinilo, pirrolopiridazinilo, tienopiridazinilo, furopiridazinilo, isotiazolopiridazinilo, tiazolopiridazinilo, isoxazolopiridazinilo, oxazolopiridazinilo, pirazolopiridazinilo,

imidazopiridazinilo, oxadiazolopiridilo, tiadiazolopiridilo, triazolopiridilo, oxadiazolopirazinilo, tiadiazolopirazinilo, triazolopirazinilo, oxadiazolopirimidinilo, tiadiazolopirimidinilo, triazolopirimidinilo, oxadiazolopiridazinilo, tiadiazolopiridazinilo, triazolopiridazinilo, imidazooxazolilo, imidazotiazolilo, imidazoimidazolilo, isoxazolotriazinilo, isotiazolotriazinilo, pirazolotriazinilo, oxazolotriazinilo, tiazolotriazinilo, imidazotriazinilo, oxadiazolotriazinilo, tiadiazolotriazinilo, triazolotriazinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo.

Como utilizado atrás, o termo (=O) forma uma unidade carbonilo quando ligada a um átomo de carbono, uma unidade sulfóxido quando ligada a um átomo de enxofre e uma unidade sulfonilo quando dois dos referidos termos estão ligados a um átomo de enxofre.

O termo halo é genérico para flúor, cloro, bromo e iodo. Como utilizado atrás e no que se segue, poli-halometilo como um grupo ou parte de um grupo é definido como metilo mono- ou poli-halo-substituído, em particular metilo com um ou mais átomos de flúor, por exemplo, difluorometilo ou trifluorometilo; poli-haloalquilo<sub>C<sub>1-6</sub></sub> como um grupo ou parte de um grupo é definido como alquilo<sub>C<sub>1-6</sub></sub> mono- ou poli-halo-substituído, por exemplo, os grupos definidos em halometilo, 1,1-difluoro-etilo e semelhantes. No caso de estar mais do que um átomo de halogéneo ligado a um grupo alquilo na definição de poli-halometilo ou poli-haloalquilo<sub>C<sub>1-6</sub></sub>, eles podem ser iguais ou diferentes.

O termo heterociclo como na definição de, por exemplo, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup> ou R<sup>15</sup> pretende incluir todas as formas

isoméricas possíveis dos heterociclos, por exemplo, pirrolilo também inclui 2*H*-pirrolilo.

Os carbociclos supramencionados podem estar ligados ao remanescente da molécula de fórmula (I) ou (I') através de qualquer carbono endocíclico consoante apropriado, se nada for especificado em contrário. Assim, por exemplo, quando o carbociclo bicíclico parcialmente saturado é 1,2,3,4-tetra-hidronaftalenilo, ele pode ser 1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-1-ilo, 1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-ilo e semelhantes.

Os heterociclos supramencionados podem estar ligados ao remanescente da molécula de fórmula (I) ou (I') através de qualquer átomo de carbono ou heteroátomo consoante apropriado, se nada for especificado em contrário. Assim, por exemplo, quando o heterociclo monocíclico aromático é imidazolilo, ele pode ser 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo e semelhantes.

Quando qualquer variável (por exemplo, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> etc.) ocorre mais do que uma vez em qualquer constituinte, cada definição é independente.

Linhas desenhadas para sistemas cíclicos a partir de substituintes indicam que a ligação pode estar ligada a qualquer um dos átomos endocíclicos adequados.

Para utilização terapêutica, os sais dos compostos de fórmula (I) ou (I') são aqueles em que o contra-íão é farmacologicamente aceitável. No entanto, os sais de ácidos e bases que não são farmacologicamente aceitáveis também podem encontrar aplicação, por exemplo, na preparação ou purificação de um composto farmacologicamente aceitável.

Todos os sais, quer sejam farmacologicamente aceitáveis quer não estão incluídos no âmbito da presente invenção.

Os sais de adição farmacologicamente aceitáveis como mencionados acima pretendem compreender as formas de sal de adição de ácido não tóxicas, terapeuticamente activas que os compostos de fórmula (I) ou (I') sejam capazes de formar. As últimas podem ser convenientemente obtidas tratando a forma de base com tais ácidos apropriados como ácidos inorgânicos, por exemplo, hidrácidos de halogéneo, por exemplo, clorídrico, bromídrico e semelhantes; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico e semelhantes; ou ácidos orgânicos, por exemplo, acético, propanóico, hidroxiacético, 2-hidroxiopropanóico, 2-oxopropanóico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, metanossulfónico, etanossulfónico, benzenossulfónico, 4-metilbenzenossulfónico, ciclo-hexanossulfâmico, 2-hidroxibenzóico, 4-amino-2-hidroxibenzóico e ácido semelhantes. Reciprocamente, a forma de sal pode ser convertida por tratamento com alcali na forma de base livre.

Os compostos de fórmula (I) ou (I') contendo protões ácidos podem ser convertidos nas suas formas de sal de adição de metal ou amina não tóxicas, terapeuticamente activas por tratamento com bases orgânicas e inorgânicas apropriadas. As formas de sal de base apropriadas compreendem, por exemplo, os sais de amónio, os sais de metal alcalino e alcalino-terroso, por exemplo, os sais de lítio, sódio, potássio, magnésio, cálcio e semelhantes, sais com bases orgânicas, por exemplo, sais de aminas alifáticas primárias, secundárias e terciárias e aromáticas tais como

metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, os quatro isómeros da butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina, a benzatina, N-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, hidrabamina, e sais com aminoácidos tais como, por exemplo, arginina, lisina e semelhantes. Reciprocamente, a forma de sal pode ser convertida por tratamento com ácido na forma de ácido livre.

O termo sal de adição também compreende os hidratos e as formas de adição de solvente que os compostos de fórmula (I) ou (I') sejam capazes de formar. Os exemplos de tais formas são por exemplo, os hidratos, alcoolatos e semelhantes.

O termo "amina quaternária" como utilizado acima define os sais de amónio quaternário que os compostos de fórmula (I) ou (I') sejam capazes de formar por reacção entre um azoto básico de um composto de fórmula (I) ou (I') e um agente de quaternização apropriado, tal como, por exemplo, um halogeneto de alquilo, halogeneto de arilo ou halogeneto de arilalquilo opcionalmente substituído, por exemplo, iodeto de metilo ou iodeto de benzilo. Também podem ser utilizados outros reagentes com bons grupos de saída, tais como trifluorometanossulfonatos de alquilo, metanossulfonatos de alquilo e p-toluenossulfonatos de alquilo. Uma amina quaternária tem um azoto carregado positivamente. Os contra-íões farmacologicamente aceitáveis incluem cloro, bromo, iodo, trifluoroacetato e acetato. O contra-ião seleccionado pode ser introduzido utilizando resinas de troca iónica.

Entender-se-á que alguns dos compostos de fórmula (I) ou (I') e os seus *N*-óxidos, sais de adição, amins quaternárias e formas estereoquimicamente isoméricas podem conter um ou mais centros de quiralidade e existem como formas estereoquimicamente isoméricas.

O termo "formas estereoquimicamente isoméricas" como utilizado atrás define todas as formas estereoisoméricas possíveis que os compostos de fórmula (I) ou (I'), e os seus *N*-óxidos, sais de adição, amins quaternárias ou derivados fisiologicamente funcionais possam possuir. A menos que mencionado ou indicado em contrário, a designação química de compostos denota a mistura de todas as formas estereoquimicamente possíveis, em que as referidas misturas contêm todos os diastereómeros e enantiómeros da estrutura molecular básica assim como cada uma das formas isoméricas individuais de fórmula (I) ou (I') e os seus *N*-óxidos, sais, solvatos ou amins quaternárias essencialmente livres, isto é associadas a menos do que 10%, preferencialmente menos do que 5%, em particular menos do que 2% e muito preferencialmente menos do que 1% dos outros isómeros. Em particular, os centros estereogénicos podem ter a configuração R ou S; os substituintes em radicais divalentes cíclicos (parcialmente) saturados podem ter a configuração *cis* ou *trans*. Os compostos que abrangem ligações duplas podem ter uma estereoquímica E ou Z na referida ligação dupla. Obviamente, pretende-se que as formas estereoquimicamente isoméricas dos compostos de fórmula (I) ou (I') estejam incluídas no âmbito desta invenção.

As formas *N*-óxido dos actuais compostos pretendem compreender os compostos de fórmula (I) em que um ou vários

átomos de azoto terciários estão oxidados ao chamado *N*-óxido.

Alguns dos compostos de fórmula (I) ou (I') também podem existir na sua forma tautomérica (por exemplo, tautomerismo ceto-enólico). Estas formas apesar de não estarem explicitamente indicadas na fórmula acima elas estão incluídas no âmbito da presente invenção.

Sempre que utilizado a seguir, o termo "compostos de fórmula (I)" ou "compostos de fórmula (I) ou (I')" pretende incluir também as suas formas de *N*-óxido, os seus sais, as suas aminas quaternárias e as suas formas estereoquimicamente isoméricas. São de especial interesse os compostos de fórmula (I) ou (I') que sejam estereoquimicamente puros.

Os compostos particulares são aqueles compostos de fórmula (I) ou (I') como definidos acima na condição de que a massa molecular dos compostos seja no máximo de 1000 u, em particular no máximo de 800 u, mais em particular no máximo de 700 u (u significa unidade de massa atómica unificada e é igual a  $1,66 \times 10^{-27}$  kg).

Os compostos também particularmente interessantes são os compostos de fórmula (I) ou (I') como definidos acima, os seus *N*-óxidos, sais de adição farmacologicamente aceitáveis, aminas quaternárias e formas estereoquimicamente isoméricas destes, em que

Z representa O ou S;

o anel A é piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo;

$R^1$  é hidrogénio; arilo; formilo; alquil $C_{1-6}$ carbonilo; alquilo $C_{1-6}$ ; alquiloxi $C_{1-6}$ carbonilo; alquilo $C_{1-6}$  substituído com formilo, alquil $C_{1-6}$ carbonilo, alquiloxi $C_{1-6}$ carbonilo, alquil $C_{1-6}$ carboniloxilo; alquiloxi $C_{1-6}$ alquil $C_{1-6}$ carbonilo opcionalmente substituído com alquiloxi $C_{1-6}$ carbonilo;

X é  $-NR^1-$ ;  $-NH-NH-$ ;  $-N=N-$ ;  $-O-$ ;  $-C(=O)-$ ;  $-C(=S)-$ ;  $-O-C(=O)-$ ;  $-C(=O)-O-$ ;  $-O-C(=O)-alquilC_{1-6}-$ ;  $-C(=O)-O-alquilC_{1-6}-$ ;  $-O-alquilC_{1-6}-C(=O)-$ ;  $-C(=O)-alquilC_{1-6}-O-$ ;  $-O-C(=O)-NR^1-$ ;  $-NR^1-C(=O)-O-$ ;  $-O-C(=O)-C(=O)-$ ;  $-C(=O)-NR^1-$ ,  $-NR^1-C(=O)-$ ;  $-C(=S)-NR^1-$ ,  $-NR^1-C(=S)-$ ;  $-NR^1-C(=O)-NR^1-$ ;  $-NR^1-C(=S)-NR^1-$ ;  $-NR^1-S(=O)-NR^1-$ ;  $-NR^1-S(=O)_2NR^1-$ ;  $-alquilC_{1-6}-C(=O)-NR^1-$ ;  $-O-alquilC_{1-6}-C(=O)-NR^1-$ ;  $-alquilC_{1-6}-O-C(=O)-NR^1-$ ;  $-alquilC_{1-6}-$ ;  $-O-alquilC_{1-6}-$ ;  $-alquilC_{1-6}-O-$ ;  $-NR^1-alquilC_{1-6}-$ ;  $-alquilC_{1-6}-NR^1-$ ;  $-NR^1-alquilC_{1-6}-NR^1-$ ;  $-NR^1-alquilC_{1-6}-C_{3-7}cicloalquil-$ ;  $-alcenilC_{2-6}-$ ;  $-alcinilC_{2-6}-$ ;  $-O-alcenilC_{2-6}-$ ;  $-alcenilC_{2-6}-O-$ ;  $-NR^1-alcenilC_{2-6}-$ ;  $-alcenilC_{2-6}-NR^1-$ ;  $-NR^1-alcenilC_{2-6}-NR^1-$ ;  $-NR^1-alcenilC_{2-6}-cicloalquilC_{3-7}-$ ;  $-O-alcinilC_{2-6}-$ ;  $-alcinilC_{2-6}-O-$ ;  $-NR^1-alcinilC_{2-6}-$ ;  $-alcinilC_{2-6}-NR^1-$ ;  $-NR^1-alcinilC_{2-6}-NR^1-$ ;  $-NR^1-alcinilC_{2-6}-cicloalquilC_{3-7}-$ ;  $-O-alquilC_{1-6}-O-$ ;  $-O-alcenilC_{2-6}-O-$ ;  $-O-alcinilC_{2-6}-O-$ ;  $-CHOH-$ ;  $-S-$ ;  $-S(=O)-$ ;  $-S(=O)_2-$ ;  $-S(=O)-NR^1-$ ;  $-S(=O)_2-NR^1-$ ;  $-NR^1-S(=O)-$ ;  $-NR^1-S(=O)_2-$ ;  $-S-alquilC_{1-6}-$ ;  $-alquilC_{1-6}-S-$ ;  $-S-alcenilC_{2-6}-$ ;  $-alcenilC_{2-6}-S-$ ;  $-S-alcinilC_{2-6}-$ ;  $-alcinilC_{2-6}-S-$ ;  $-O-alquilC_{1-6}-S(=O)_2-$  ou uma ligação directa;

$R^2$  é hidrogénio, alquilo $C_{1-10}$ , alcenilo $C_{2-10}$ , alcinilo $C_{2-10}$ ,  $R^{20}$ , em que cada um dos referidos grupos que representa  $R^2$  pode estar opcionalmente substituído quando possível com um ou mais substituintes em que cada um é independentemente seleccionado de  $=S$ ;  $=O$ ;  $R^{15}$ ; hidroxilo; halo; nitro; ciano;  $R^{15}-O-$ ;  $SH$ ;  $R^{15}-S-$ ; formilo; carboxilo;  $R^{15}-C(=O)-$ ;  $R^{15}-O-C(=O)-$ ;  $R^{15}-C(=O)-O-$ ;  $R^{15}-OC(=O)-O-$ ;  $-SO_3H$ ;  $R^{15}-S(=O)-$ ;  $R^{15}-S(=O)_2-$ ;  $R^5R^6N$ ;  $R^5R^6N-alquiloC_{1-6}$ ;  $R^5R^6N-cicloalquiloC_{3-7}$ ;



monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado ou com um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado ou com um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático ou com um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado ou com um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado ou com um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático;

em que cada um dos referidos grupos que representa  $R^8$  pode estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados de  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  e  $R^{14}$ ;

$R^9$ ,  $R^{10}$  e  $R^{11}$  são, cada um, independentemente hidrogénio ou  $R^8$ ;

$R^{12}$ ,  $R^{13}$  e  $R^{14}$  são, cada um, independentemente hidrogénio; hidroxilo; halo; nitro; ciano; SH; formilo; carboxilo; oxo;  $R^{15}$  é alquilo $C_{1-6}$ , alcenilo $C_{2-6}$ , alcinilo $C_{2-6}$ , um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático; alquilo $C_{1-6}$  substituído com um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado ou com um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado ou com um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático ou com um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado ou com um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado ou com um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático; em que cada um dos referidos substituintes que representa  $R^{15}$  pode estar

opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados de  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  e  $R^{14}$ ;

$R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  e  $R^{19}$  são, cada um, independentemente hidrogénio ou  $R^{15}$ ;

$R^{20}$  é um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático;

$R^{21}$  é um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático, em que cada um dos referidos carbociclos ou heterociclos que representa  $R^{21}$  pode estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados de  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  e  $R^{14}$ ;

$Y_{1a}$  é  $-Y_3-S(=O)-Y_4-$ ;  $-Y_3-S(=O)_2-Y_4-$ ,  $-Y_3-C(=O)-Y_4-$ ,  $-Y_3-C(=S)-Y_4-$ ,  $-Y_3-O-Y_4-$ ,  $-Y_3-S-Y_4-$ ,  $-Y_3-O-C(=O)-Y_4-$  ou  $-Y_3-C(=O)-O-Y_4-$ ;

$Y_1$  ou  $Y_2$  são, cada um, independentemente uma ligação directa,  $-Y_3-S(=O)-Y_4-$ ;  $-Y_3-S(=O)_2-Y_4-$ ,  $-Y_3-C(=O)-Y_4-$ ,  $-Y_3-C(=S)-Y_4-$ ,  $-Y_3-O-Y_4-$ ,  $-Y_3-S-Y_4-$ ,  $-Y_3-O-C(=O)-Y_4-$  ou  $-Y_3-C(=O)-O-Y_4-$ ;

$Y_3$  ou  $Y_4$  são, cada um, independentemente uma ligação directa, alcanodiilo $C_{1-6}$ , alcenodiilo $C_{2-6}$  ou alcinodiilo $C_{2-6}$ ;

$n$  é 1 ou 2;

$m$  é 1 ou 2;

p é 1 ou 2;

r é 1 até 5;

s é 1 até 3;

arilo é fenilo ou fenilo substituído com um, dois, três, quatro ou cinco substituintes cada um independentemente seleccionado de halo, alquilo<sub>C<sub>1-6</sub></sub>, cicloalquilo<sub>C<sub>3-7</sub></sub>, alquiloxilo<sub>C<sub>1-6</sub></sub>, ciano, nitro, poli-haloalquilo<sub>C<sub>1-6</sub></sub> e poli-haloalquiloxilo<sub>C<sub>1-6</sub></sub>;

na condição de que -X-R<sup>2</sup> e/ou R<sup>3</sup> seja outro que não hidrogénio; e na condição de que os compostos seguintes

*N*-metoxi-*N*-metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-4-

pirimidinacarboxamida e *N*-fenil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-4-pirimidinacarboxamida não estejam incluídos.

Outros compostos particulares são aqueles compostos de fórmula (I) ou (I') em que o anel A é pirimidinilo, pirazinilo ou piridazinilo, em particular pirimidinilo, e em que R<sup>3</sup> é outro que não alquiloxilo<sub>C<sub>1-6</sub></sub> ou poli-haloalquiloxilo<sub>C<sub>1-6</sub></sub>.

Ainda outros compostos particulares são aqueles compostos de fórmula (I) ou (I') em que o anel A é pirimidinilo, pirazinilo ou piridazinilo, em particular pirimidinilo;

R<sup>1</sup> é hidrogénio; arilo; formilo; alquil<sub>C<sub>1-6</sub></sub>carbonilo; alquilo<sub>C<sub>1-6</sub></sub>; alquiloxi<sub>C<sub>1-6</sub></sub>carbonilo; alquilo<sub>C<sub>1-6</sub></sub> substituído com formilo, alquil<sub>C<sub>1-6</sub></sub>carbonilo, alquiloxi<sub>C<sub>1-6</sub></sub>carbonilo, alquil<sub>C<sub>1-6</sub></sub>carboniloxilo; alquiloxi<sub>C<sub>1-6</sub></sub>alquil<sub>C<sub>1-6</sub></sub>carbonilo opcionalmente substituído com alquiloxi<sub>C<sub>1-6</sub></sub>carbonilo;

X é -NR<sup>1</sup>-; -C(=O)-; -O-C(=O)-; -C(=O)-O-; -O-C(=O)-alquil<sub>C<sub>1-6</sub></sub>-; -C(=O)-O-alquil<sub>C<sub>1-6</sub></sub>-; -O-alquil<sub>C<sub>1-6</sub></sub>-C(=O)-; -C(=O)-alquil<sub>C<sub>1-6</sub></sub>-O-; -O-C(=O)-NR<sup>1</sup>-; -NR<sup>1</sup>-C(=O)-O-; -C(=O)-NR<sup>1</sup>-, -NR<sup>1</sup>-C(=O)-; -alquil<sub>C<sub>1-6</sub></sub>-; -O-alquil<sub>C<sub>1-6</sub></sub>-; -alquil<sub>C<sub>1-6</sub></sub>-O-; -NR<sup>1</sup>-alquil<sub>C<sub>1-6</sub></sub>-; -alquil<sub>C<sub>1-6</sub></sub>-NR<sup>1</sup>-; -NR<sup>1</sup>-alquil<sub>C<sub>1-6</sub></sub>-NR<sup>1</sup>-;

-alcenilC<sub>2-6</sub>-; -alcinilC<sub>2-6</sub>-; -O-alcenilC<sub>2-6</sub>-; -alcenilC<sub>2-6</sub>-O-;  
 -NR<sup>1</sup>-alcenilC<sub>2-6</sub>-; -alcenilC<sub>2-6</sub>-NR<sup>1</sup>-; -NR<sup>1</sup>-alcenilC<sub>2-6</sub>-NR<sup>1</sup>-;  
 -O-alcinilC<sub>2-6</sub>-; -alcinilC<sub>2-6</sub>-O-; NR<sup>1</sup>-C<sub>2-6</sub>alcinil-;  
 -alcinilC<sub>2-6</sub>-NR<sup>1</sup>-; -NR<sup>1</sup>-alcinilC<sub>2-6</sub>-NR<sup>1</sup>-; -O-alquilC<sub>1-6</sub>-O-; -O-  
 alcenilC<sub>2-6</sub>-O-; -O-alcinilC<sub>2-6</sub>-O-; -CHOH-; -S(=O)-; -S(=O)<sub>2</sub>-;  
 -S(=O)-NR<sup>1</sup>-; -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>1</sup>-; -NR<sup>1</sup>-S(=O)-; -NR<sup>1</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-; -S-  
 alquilC<sub>1-6</sub>-; -alquilC<sub>1-6</sub>-S-; -S-alcenilC<sub>2-6</sub>-; -alcenilC<sub>2-6</sub>-S-;  
 -S-alcinilC<sub>2-6</sub>-; -alcinilC<sub>2-6</sub>-S-;

R<sup>2</sup> é hidrogénio, alquiloC<sub>1-10</sub>, alceniloC<sub>2-10</sub>, alciniloC<sub>2-10</sub>, R<sup>20</sup>, em que cada um dos referidos grupos que representa R<sup>2</sup> pode estar opcionalmente substituído quando possível com um ou mais substituintes em que cada um é independentemente seleccionado de =O; R<sup>15</sup>; hidroxilo; halo; nitro; ciano; R<sup>15</sup>-O-; SH; R<sup>15</sup>-S-; formilo; carboxilo; R<sup>15</sup>-C(=O)-; R<sup>15</sup>-O-C(=O)-; R<sup>15</sup>-C(=O)-O-; R<sup>15</sup>-O-C(=O)-O-; -SO<sub>3</sub>H; R<sup>15</sup>-S(=O)-; R<sup>15</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-; R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>N; R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>N-alquiloC<sub>1-6</sub>; R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>N-alquiloxiloC<sub>1-6</sub>; R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>N-C(=O)-; R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>N-S(=O)<sub>n</sub>-; R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>N-S(=O)<sub>n</sub>-NH-; R<sup>15</sup>-C(=O)-NH-;

R<sup>3</sup> é hidroxilo; halo; alquiloC<sub>1-6</sub> substituído com ciano, hidroxilo ou -C(=O)R<sup>7</sup>; alceniloC<sub>2-6</sub>; alceniloC<sub>2-6</sub> substituído com um ou mais átomos de halogéneo ou ciano; alciniloC<sub>2-6</sub>; alciniloC<sub>2-6</sub> substituído com um ou mais átomos de halogéneo ou ciano; alquiltioC<sub>1-6</sub>; alquiloxiC<sub>1-6</sub>carbonilo; alquilC<sub>1-6</sub>carboniloxilo; carboxilo; ciano; nitro; amino; mono- ou di(alquilC<sub>1-6</sub>)amino; poli-haloalquiloC<sub>1-6</sub>; poli-haloalquiltioC<sub>1-6</sub>; R<sup>21</sup>; R<sup>21</sup>-alquiloC<sub>1-6</sub>; R<sup>21</sup>-O-; R<sup>21</sup>-S-; R<sup>21</sup>-C(=O)-; R<sup>21</sup>-S(=O)<sub>p</sub>-; R<sup>7</sup>-S(=O)<sub>p</sub>-; R<sup>7</sup>-C(=O)-; -NHC(=O)H; -C(=O)NHNH<sub>2</sub>; R<sup>7</sup>-C(=O)-NH-; R<sup>21</sup>-C(=O)-NH-; -C(=NH)R<sup>7</sup>; -C(=NH)R<sup>21</sup>;

R<sup>4a</sup> ou R<sup>4b</sup> são, cada um, independentemente hidrogénio ou R<sup>8</sup>; R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> são, cada um, independentemente hidrogénio ou R<sup>8</sup>; R<sup>7</sup> é alquiloC<sub>1-6</sub>, alquiloxiloC<sub>1-6</sub>, amino, mono- ou di(alquilC<sub>1-6</sub>)amino ou poli-haloalquiloC<sub>1-6</sub>;

R<sup>8</sup> é alquiloC<sub>1-6</sub>; alceniloC<sub>2-6</sub>; alciniloC<sub>2-6</sub>; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático; alquiloC<sub>1-6</sub> substituído com um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado ou com um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado ou com um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático ou com um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado ou com um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado ou com um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático;

R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> e R<sup>14</sup> são, cada um, independentemente hidrogénio; hidroxilo; halo; nitro; ciano; SH; formilo; carboxilo;

R<sup>15</sup> é alquiloC<sub>1-6</sub>, alceniloC<sub>2-6</sub>, alciniloC<sub>2-6</sub>, um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático; alquiloC<sub>1-6</sub> substituído com um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado ou com um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado ou com um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático ou com um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado ou com um

heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado ou com um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático; em que cada um dos referidos substituintes que representa  $R^{15}$  pode estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados de  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  e  $R^{14}$ ;

$R^{16}$  é hidrogénio ou  $R^{15}$ ;

$R^{20}$  é um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático;

$R^{21}$  é um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático, em que cada um dos referidos carbociclos ou heterociclos que representa  $R^{21}$  pode estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados de  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  e  $R^{14}$ ;

$n$  é 1 ou 2;

$m$  é 1 ou 2;

$p$  é 1 ou 2;

$s$  é 1 até 3;

arilo é fenilo ou fenilo substituído com um, dois, três, quatro ou cinco substituintes cada um independentemente seleccionado de halo, alquilo $C_{1-6}$ , cicloalquilo $C_{3-7}$ ,

alquiloC<sub>1-6</sub>, ciano, nitro, poli-haloalquiloC<sub>1-6</sub> e poli-haloC<sub>1-6</sub>alquilo.

Outros compostos interessantes são aqueles compostos de fórmula (I) ou (I') como definidos acima em que

Z representa O;

o anel A é piridilo ou pirimidinilo;

R<sup>1</sup> é hidrogénio;

X é -O-; -O-C(=O)-NR<sup>1</sup>-; -O-alquilC<sub>1-6</sub>-; -O-alcenilC<sub>2-6</sub>-; -O-alquilC<sub>1-6</sub>-O- ou uma ligação directa;

R<sup>2</sup> é hidrogénio, alquiloC<sub>1-10</sub>, alceniloC<sub>2-10</sub>, R<sup>20</sup>, em que cada um dos referidos grupos que representa R<sup>2</sup> pode estar opcionalmente substituído, quando possível, com um ou mais substituintes em que cada um é independentemente seleccionado de R<sup>15</sup>; halo; nitro; ciano; R<sup>15</sup>-O-; R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>N; R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>N-S(=O)<sub>n</sub>-NH-;

R<sup>3</sup> é hidrogénio ou ciano;

R<sup>4a</sup> ou R<sup>4b</sup> são, cada um, independentemente hidrogénio ou R<sup>8</sup>;

R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> são, cada um, independentemente hidrogénio ou R<sup>8</sup>;

R<sup>8</sup> é alquiloC<sub>1-6</sub>;

R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> e R<sup>14</sup> são, cada um, independentemente hidrogénio; halo; nitro; ciano;

R<sup>15</sup> é alquiloC<sub>1-6</sub>, um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático; em que cada um dos referidos substituintes que representa R<sup>15</sup> pode estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados de R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> e R<sup>14</sup>;

R<sup>18</sup> e R<sup>19</sup> são hidrogénio;

R<sup>20</sup> é um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou

tricíclico saturado; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático;

$Y_1$  é uma ligação directa;

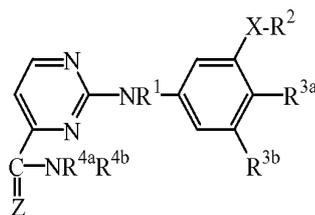
$n$  é 1 ou 2;

$s$  é 1;

na condição de que  $-X-R^2$  e/ou  $R^3$  seja outro que não hidrogénio.

Ainda outros compostos interessantes são aqueles compostos de fórmula (I) ou (I') como definidos acima na condição de que o composto seja outro que não

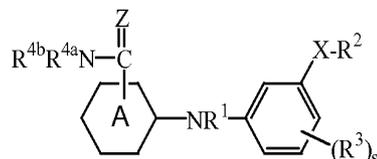
a)



em que  $Z$  é como definido acima;  $X$  é  $O$ ;  $R^2$  é alquilo $C_{1-10}$ , alcenilo $C_{2-10}$  ou alcinilo $C_{2-10}$ , em que os referidos grupos que representam  $R^2$  podem estar opcionalmente substituídos;  $R^{3a}$  é alquiloxilo $C_{1-6}$ ;  $R^{3b}$  é hidrogénio, halo, alquilo $C_{1-10}$  opcionalmente substituído, alcenilo $C_{2-10}$  opcionalmente substituído, alcinilo $C_{2-10}$  opcionalmente substituído, hidroxilo, amino, mono- ou di(alquil $C_{1-6}$ )amino, alquil $C_{1-6}$ - $C(=O)$ -NH-, alquiloxilo $C_{1-6}$ , poli-haloalquiloxilo $C_{1-6}$ , alquiltio $C_{1-6}$ , poli-haloalquiltio $C_{1-6}$ , ariloxilo;  $R^1$  é hidrogénio ou alquilo $C_{1-6}$ ;  $R^{4a}$  e  $R^{4b}$  são, cada um, independentemente hidrogénio, alquilo $C_{1-6}$ , alcenilo $C_{2-6}$ , alcinilo $C_{2-6}$ , cicloalquilo $C_{3-10}$ , cicloalcenilo $C_{3-10}$ , heterocicloalquilo $C_{3-10}$ , heterocicloalcenilo $C_{3-10}$ , um grupo aromático  $C_{6-14}$ , um grupo heteroaromático  $C_{5-14}$ , em que cada

um dos referidos grupos que representa  $R^{4a}$  e  $R^{4b}$  pode estar opcionalmente substituído;

b)



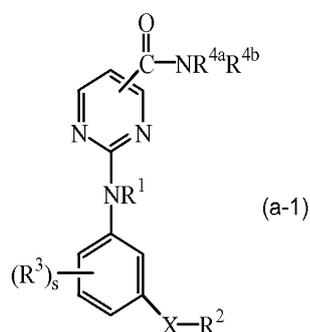
em que Z, o anel A,  $R^{4a}$  e  $R^{4b}$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  e s são como definidos acima;  $R^1$  é hidrogénio; arilo; alquilo $C_{1-6}$ carbonilo; alquilo $C_{1-6}$ ; alquilo $C_{1-6}$ carbonilo; alquilo $C_{1-6}$  substituído com formilo, alquilo $C_{1-6}$ carbonilo, alquilo $C_{1-6}$ carbonilo, alquilo $C_{1-6}$ carboniloxilo; alquilo $C_{1-6}$ alquilo $C_{1-6}$ carbonilo opcionalmente substituído com alquilo $C_{1-6}$ carbonilo; X é uma ligação directa ou alquilo $C_{1-6}$ .

Outros compostos preferidos são aqueles compostos de fórmula (I) ou (I') em que se aplicam uma ou, quando possível, mais do que uma das restrições seguintes:

- X é uma ligação directa e  $R^2$  é hidrogénio;
- $R^2$  e  $R^3$  são outros que não hidrogénio;
- $R^3$  é hidrogénio;
- quando s é 1 e o referido substituinte  $R^3$  está colocado em posição *para* relativamente ao grupo de ligação  $NR^1$  então o referido substituinte  $R^3$  é outro que não alquilo $C_{1-6}$  ou poli-haloalquilo $C_{1-6}$ ;
- X é outro que não uma ligação directa ou alquilo $C_{1-6}$ ;
- $X-R^2$  e  $R^3$  são ambos outros que não hidrogénio.

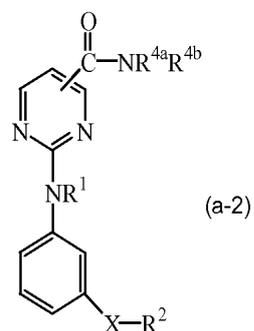
Em particular, a presente invenção relaciona-se com compostos seleccionados de uma das fórmulas seguintes:

1)

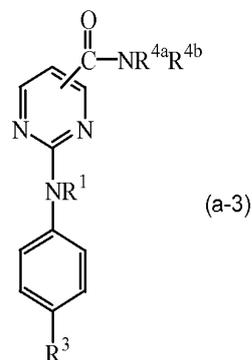


em que  $R^3$  é adequadamente hidrogénio; hidroxilo; halo; alquilo $C_{1-6}$ ; alquilo $C_{1-6}$  substituído com ciano, hidroxilo ou  $-C(=O)R^7$ ; alcenilo $C_{2-6}$ ; alcenilo $C_{2-6}$  substituído com um ou mais átomos de halogéneo ou ciano; alcinilo $C_{2-6}$ ; alcinilo $C_{2-6}$  substituído com um ou mais átomos de halogéneo ou ciano; alquiltio $C_{1-6}$ ; alquiloxi $C_{1-6}$ carbonilo; alquilo $C_{1-6}$ carboniloxi-  
lo; carboxilo; ciano; nitro; amino; mono- ou di(alquilo $C_{1-6}$ )amino; poli-haloalquilo $C_{1-6}$ ; poli-haloalquiltio $C_{1-6}$ ;  $R^{21}$ ;  $R^{21}$ -alquilo $C_{1-6}$ ;  $R^{21}$ -O-;  $R^{21}$ -S-;  $R^{21}$ -C(=O)-;  $R^{21}$ -S(=O) $_p$ -;  $R^7$ -S(=O) $_p$ -;  $R^7$ -S(=O) $_p$ -NH-;  $R^{21}$ -S(=O) $_p$ -NH-;  $R^7$ -C(=O)-; -NHC(=O)H; -C(=O)NHNH $_2$ ;  $R^7$ -C(=O)-NH-;  $R^{21}$ -C(=O)-NH-; -C(=NH)R $^7$ ; -C(=NH)R $^{21}$ ;

2)



3)



Também são preferidos aqueles compostos de fórmula (a-1) em que se aplicam uma ou mais, preferencialmente todas, as restrições seguintes

- (a)  $s$  é 1 e o referido substituinte  $R^3$  está colocado em posição *para* relativamente ao grupo de ligação  $NR^1$ ;
- (b)  $X$  é outro que não uma ligação directa ou alquilo $C_{1-6}$ .

Os compostos particulares preferidos de fórmula (I) ou (I') são aqueles compostos seleccionados de

2-[[4-ciano-3-[[3-[[ (dimetilamino) sulfonil] amino] fenil]-metoxi]fenil]amino]-4-pirimidinacarboxamida (composto 8);

2-[[4-ciano-3-(2-quinolinilmetoxi) fenil]amino]-4-pirimidinacarboxamida (composto 21);

2-[[4-ciano-3-[2-(4-fluorofenoxi)propoxi] fenil]amino]-4-pirimidinacarboxamida (composto 16);

2-[[4-ciano-3-[(2-metoxifenil)metoxi] fenil]amino]-4-pirimidinacarboxamida (composto 30);

2-[[4-ciano-3-[(1-etil-1*H*-imidazol-2-il)metoxi] fenil]amino]-4-pirimidinacarboxamida (composto 24);

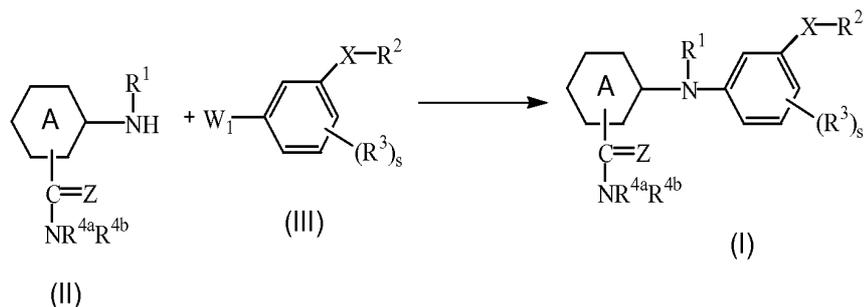
2-[[4-ciano-3-(fenilmetoxi) fenil]amino]-4-pirimidinacarboxamida (composto 2);

2-[[4-ciano-3-[(4-metoxifenil)metoxi] fenil]amino]-4-pirimidinacarboxamida (composto 13);

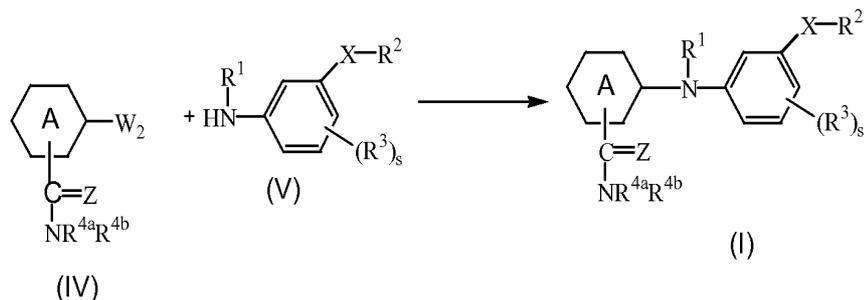
2-[[4-ciano-3-(2-naftalenilmetoxi)fenil]amino]-4-pirimidinacarboxamida (composto 38);  
um *N*-óxido, um sal de adição farmacologicamente aceitável, uma amina quaternária e uma forma estereoquimicamente isomérica daquele.

Outros compostos particulares preferidos de fórmula (I) ou (I') são aqueles compostos seleccionados de  
2-(3-benziloxi-4-ciano-fenilamino)-nicotinamida;  
6-(3-benziloxi-4-ciano-fenilamino)-nicotinamida;  
amida do ácido 4-(3-benziloxi-4-ciano-fenilamino)-piridina-2-carboxílico;  
2-(3-benziloxi-4-ciano-fenilamino)-isonicotinamida;  
um *N*-óxido, um sal de adição farmacologicamente aceitável, uma amina quaternária e uma forma estereoquimicamente isomérica daquele.

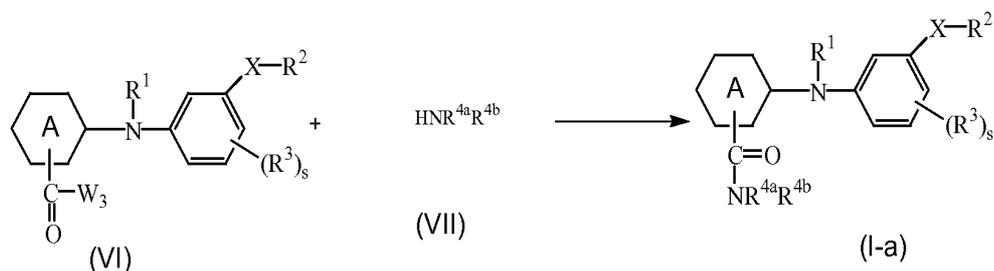
Os compostos de fórmula (I) podem ser preparados fazendo reagir um intermediário de fórmula (II) com um intermediário de fórmula (III) em que  $W_1$  representa um grupo de saída adequado, tal como por exemplo um átomo de halogéneo, por exemplo, cloro, bromo, ou alquil<sub>C<sub>1-6</sub></sub>-S-, na presença de um solvente adequado, tal como por exemplo *N,N*-dimetilacetamida, *N,N*-dimetilformamida, cloreto de metileno,  $(CH_3OCH_2CH_2)_2O$ , tetra-hidrofurano, água, um álcool, por exemplo, etanol, isopropanol e semelhantes, e opcionalmente na presença de um ácido adequado, tal como por exemplo ácido clorídrico, ou uma base adequada, tal como por exemplo carbonato de sódio, *N,N*-dietiletanamina ou *N,N*-diisopropiletanamina.



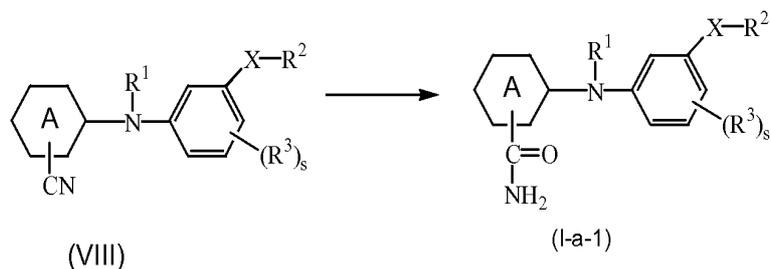
Os compostos de fórmula (I) também podem ser preparados fazendo reagir um intermediário de fórmula (IV) em que W<sub>2</sub> representa um grupo de saída adequado, tal como por exemplo um átomo de halogéneo, por exemplo, cloro, bromo e semelhantes, com um intermediário de fórmula (V) opcionalmente na presença de um solvente adequado, tal como por exemplo CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.



Os compostos de fórmula (I) em que Z é O, em que os referidos compostos são representados pela fórmula (I-a), podem ser preparados fazendo reagir um intermediário de fórmula (VI) em que W<sub>3</sub> representa um grupo de saída adequado, tal como por exemplo um átomo de halogéneo, por exemplo, cloro, bromo e semelhantes, ou alquioxiloC<sub>1-6</sub>, com um intermediário de fórmula (VII) na presença de um solvente adequado, tal como por exemplo tetra-hidrofurano ou um álcool, por exemplo, metanol, etanol e semelhantes.



Os compostos de fórmula (I) em que Z é O e  $\text{R}^{4a}$  e  $\text{R}^{4b}$  são hidrogénio, em que os referidos compostos são representados pela fórmula (I-a-1), podem ser preparados fazendo reagir um intermediário de fórmula (VIII) com um agente oxidante adequado, tal como por exemplo  $\text{H}_2\text{O}_2$  ou  $\text{NaBO}_3$ , na presença de um solvente adequado, tal como por exemplo água, sulfóxido de dimetilo ou um álcool, por exemplo, metanol, etanol e semelhantes, e opcionalmente na presença de uma base adequada, tal como por exemplo carbonato de dipotássio.



Nestas preparações e nas preparações seguintes, os produtos reaccionais podem ser isolados a partir do meio reaccional e, se necessário, adicionalmente purificados segundo metodologias geralmente conhecidas na técnica tal como, por exemplo, extracção, cristalização, destilação, trituração e cromatografia.

Os compostos de fórmula (I) podem ser ainda preparados convertendo compostos de fórmula (I) uns nos outros segundo reacções de transformação de grupo conhecidas na técnica.

Os compostos de fórmula (I) podem ser convertidos nas correspondentes formas de *N*-óxido seguindo procedimentos conhecidos na técnica para converter um azoto trivalente na

sua forma de *N*-óxido. A referida reacção de *N*-oxidação pode ser geralmente realizada fazendo reagir o material de partida de fórmula (I) com um peróxido orgânico ou inorgânico apropriado. Os peróxidos inorgânicos apropriados compreendem, por exemplo, peróxido de hidrogénio, peróxidos de metais alcalinos ou de metais alcalino-terrosos, por exemplo, peróxido de sódio, peróxido de potássio; os peróxidos orgânicos apropriados podem compreender peroxiácidos tais como, por exemplo, ácido benzenocarboperoxóico ou ácido benzenocarboperoxóico substituído com halogéneo, por exemplo, ácido 3-clorobenzenocarboperoxóico, ácidos peroxoalcanóico, por exemplo, ácido peroxoacético, alquil-hidroperóxidos, por exemplo, *t*-butil-hidroperóxido. Os solventes adequados são, por exemplo, água, álcoois inferiores, por exemplo, etanol e semelhantes, hidrocarbonetos, por exemplo, tolueno, cetonas, por exemplo, 2-butanona, hidrocarbonetos halogenados, por exemplo, diclorometano, e misturas destes solventes.

Os compostos de fórmula (I) em que  $R^3$  é halo, ou em que  $R^2$  está substituído com halo, podem ser convertidos num composto de fórmula (I) em que  $R^3$  é ciano, ou em que  $R^2$  está substituído com ciano, por reacção com um agente de introdução de ciano adequado, tal como cianeto de sódio ou CuCN, opcionalmente na presença de um catalisador adequado, tal como por exemplo tetraquis(trifenilfosfina)paládio e um solvente adequado, tal como *N,N*-dimetilacetamida ou *N,N*-dimetilformamida. Um composto de fórmula (I) em que  $R^3$  é ciano, ou em que  $R^2$  está substituído com ciano, pode ser ainda convertido num composto de fórmula (I) em que  $R^3$  é aminocarbonilo, ou em que  $R^2$  está substituído com aminocarbonilo, por reacção com HCOOH, na presença de um

ácido adequado, tal como ácido clorídrico. Um composto de fórmula (I) em que  $R^3$  é ciano, ou em que  $R^2$  está substituído com ciano, também pode ser ainda convertido num composto de fórmula (I) em que  $R^3$  é tetrazolilo, ou em que  $R^2$  está substituído com tetrazolilo, por reacção com azida de sódio na presença de cloreto de amónio e *N,N*-dimetilacetoacetamida.

Os compostos de fórmula (I) em que  $R^2$  está substituído com halo também podem ser convertidos num composto de fórmula (I) em que  $R^2$  está substituído com mercapto, por reacção com sulfureto dissódico na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, 1,4-dioxano.

Os compostos de fórmula (I) em que  $R^2$  está substituído com halo também podem ser convertidos num composto de fórmula (I) em que  $R^2$  está substituído com alquiltio $C_{1-6}$ , por reacção com um reagente da fórmula alquilo $C_{1-6}$ -S<sup>-</sup>metal alcalino<sup>+</sup>, por exemplo, alquilo $C_{1-6}$ -S<sup>-</sup>Na<sup>+</sup>, na presença de um solvente adequado, tal como sulfóxido de dimetilo. Os últimos compostos podem ser ainda convertidos num composto de fórmula (I) em que  $R^2$  está substituído com alquil $C_{1-6}$ -S(=O)-, por reacção com um agente oxidante adequado, tal como um peróxido, por exemplo, ácido 3-clorobenzenocarboperoxóico, na presença de um solvente adequado, tal como um álcool, por exemplo, etanol.

Os compostos de fórmula (I) em que  $R^3$  é halo, ou em que  $R^2$  está substituído com halo, também podem ser convertidos num composto de fórmula (I) em que  $R^3$  é alquioxilo $C_{1-6}$ , ou em que  $R^2$  está substituído com alquioxilo $C_{1-6}$ , por reacção com um sal de alcoolato, tal como, por exemplo, alquilo $C_{1-6}$ OLi,

na presença de um solvente adequado, tal como um álcool, por exemplo, metanol.

Os compostos de fórmula (I) em que  $R^3$  é halo, ou em que  $R^2$  está substituído com halo, também podem ser convertidos num composto de fórmula (I) em que  $R^3$  é hidroxilo, ou em que  $R^2$  está substituído com hidroxilo, por reacção com um carboxilato adequado, por exemplo, acetato de sódio, num solvente inerte à reacção adequado, tal como, por exemplo, sulfóxido de dimetilo, seguido de tratamento do produto reaccional obtido com uma base adequada, tal como piridina, e cloreto de acetilo.

Os compostos de fórmula (I) em que  $R^3$  é halo, ou em que  $R^2$  está substituído com halo, também podem ser convertidos num composto de fórmula (I) em que  $R^3$  é um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático, ou em que  $R^2$  está substituído com um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático, sendo os referidos substituintes representados por -L, por reacção com H-L na presença de uma base

adequada, tal como por exemplo hidróxido de sódio, carbonato de dipotássio, hidreto de sódio, na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, 1,4-dioxano, *N,N*-dimetilacetamida, *N,N*-dimetilformamida.

Os compostos de fórmula (I) em que  $R^3$  é cloro, ou em que  $R^2$  está substituído com cloro, podem ser convertidos num composto de fórmula (I) em que  $R^3$  é fluoro, ou em que  $R^2$  está substituído com fluoro, por reacção com um sal de fluoreto adequado, tal como por exemplo fluoreto de potássio, na presença de um solvente adequado, por exemplo, sulfolano.

Os compostos de fórmula (I) em que  $X-R^2$  é hidrogénio e em que o substituinte  $R^3$  está posicionado em posição *meta* relativamente ao grupo de ligação  $NR^1$ , é halo, podem ser convertidos num composto de fórmula (I) em que o referido substituinte  $R^3$  está substituído por  $X-R^2$  em que  $X$  é outro que não uma ligação directa quando  $R^2$  é hidrogénio, por reacção com  $H-X-R^2$  na presença de um solvente adequado, tal como *N,N*-dimetilacetamida ou *N,N*-dimetilformamida opcionalmente na presença de uma base adequada, tal como por exemplo *N,N*-diisopropiletanamina.

Os compostos de fórmula (I) em que  $R^2$  está substituído com alquiloxi $C_{1-4}$ alquilo $C_{1-6}$ , podem ser convertidos num composto de fórmula (I) em que  $R^2$  está substituído com hidroxialquilo $C_{1-6}$ , por desalquilação do éter na presença de um agente de desalquilação adequado, tal como, por exemplo, tribromoborano, e um solvente adequado, tal como cloreto de metileno.

Os compostos de fórmula (I) em que  $R^3$  ou  $X-R^2$  são alquiloxi $C_{1-6}$ carbonilo, ou em que  $R^2$  está substituído com alquiloxi $C_{1-6}$ carbonilo, podem ser convertidos num composto de fórmula (I) em que  $R^3$  ou  $X-R^2$  são aminocarbonilo, ou em que  $R^2$  está substituído com aminocarbonilo ou mono- ou di(alquil $C_{1-6}$ )aminocarbonilo por reacção com um agente adequado tal como amoníaco,  $NH_2$ (alquil $C_{1-6}$ ),  $AlCH_3[N$ (alquil $C_{1-6}$ ) $_2]Cl$  opcionalmente na presença de um ácido adequado, tal como por exemplo ácido clorídrico, e na presença de um solvente adequado tal como um álcool, por exemplo, metanol; tetra-hidrofurano; *N,N*-diisopropiletano.

Os compostos de fórmula (I) em que  $R^3$  é hidrogénio ou em que  $R^2$  está não substituído, podem ser convertidos num composto em que  $R^3$  é halo ou em que  $R^2$  está substituído com halo, por reacção com um agente de halogenação adequado, tal como, por exemplo  $Br_2$  ou bis[tetrafluoroborato] de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano, na presença de um solvente adequado, tal como tetra-hidrofurano, água, acetonitrilo, clorofórmio e opcionalmente na presença de uma base adequada tal como *N,N*-dietiletanamina.

Os compostos de fórmula (I) em que  $R^3$  ou  $-X-R^2$  são alquiloxi $C_{1-6}$ carbonilo ou em que  $R^2$  está substituído com alquiloxi $C_{1-6}$ carbonilo, podem ser convertidos num composto de fórmula (I) em que  $R^3$  ou  $X-R^2$  são hidroximetilo ou em que  $R^2$  está substituído com hidroximetilo por reacção com um agente de redução adequado, tal como por exemplo  $LiAlH_4$ .

Os compostos de fórmula (I) em que  $-X-R^2$  é  $-O-CH_2-$ fenilo (opcionalmente substituído) podem ser convertidos num composto de fórmula (I) em que  $-X-R^2$  representa OH por

reacção com um agente de redução adequado, tal como  $H_2$ , na presença de um catalisador adequado, tal como por exemplo paládio sobre carvão, e um solvente adequado, tal como por exemplo um álcool, por exemplo, metanol, etanol e semelhantes, ou *N,N*-dimetilacetamida. Os compostos de fórmula (I) em que  $-X-R^2$  representa OH podem ser convertidos num composto de fórmula (I) em que  $-X-R^2$  representa  $-O-X_1-R^2$  por reacção com  $W_1-X_1-R^2$  em que  $W_1$  representa um grupo de saída adequado, tal como por exemplo um átomo de halogéneo, por exemplo, cloro, e em que  $-O-X_1$  representa aqueles grupos de ligação que se enquadram na definição de X os quais estão ligados ao anel de fenilo através de um átomo de O (na referida definição  $X_1$  representa aquela parte do grupo de ligação em que não está incluído o átomo de O), na presença de uma base adequada, tal como por exemplo carbonato de dipotássio, e um solvente adequado, tal como por exemplo *N,N*-dimetilacetamida.

Os compostos de fórmula (I) em que  $R^3$  é nitro, ou em que  $R^2$  está substituído com nitro, podem ser convertidos num composto de fórmula (I) em que  $R^3$  é amino ou em que  $R^2$  está substituído com amino, por reacção com um agente de redução adequado, tal como por exemplo  $H_2$ , na presença de um catalisador adequado, tal como por exemplo paládio sobre carvão, um veneno de catalisador adequado, tal como por exemplo uma solução de tiofeno, e um solvente adequado, tal como por exemplo um álcool, por exemplo, metanol, etanol e semelhantes.

Os compostos de fórmula (I) em que  $R^2$  está substituído com  $NH_2$  podem ser convertidos num composto de fórmula (I) em que  $R^2$  está substituído com  $NH-S(=O)_2-NR^5R^6$ , por reacção com  $W_1-S(=O)_2-NR^5R^6$  em que  $W_1$  representa um grupo de saída

adequado tal como por exemplo um átomo de halogéneo, por exemplo, cloro, na presença de um solvente adequado, tal como por exemplo *N,N*-dimetilacetamida e uma base adequada, tal como por exemplo *N,N*-dietiletanamina.

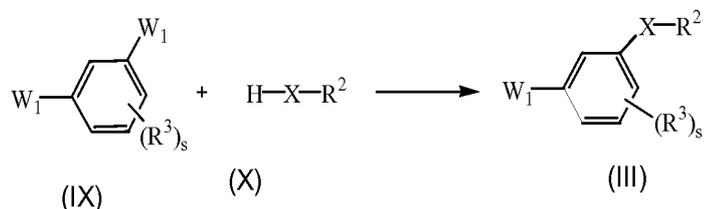
Alguns dos compostos de fórmula (I) e alguns dos intermediários na presente invenção podem conter um átomo de carbono assimétrico. As formas isoméricas estereoquimicamente puras dos referidos compostos e dos referidos intermediários podem ser obtidas pela aplicação de procedimentos conhecidos na técnica. Por exemplo, os diastereoisómeros podem ser separados por métodos físicos tal como cristalização selectiva ou por técnicas cromatográficas, por exemplo, distribuição em contracorrente, cromatografia líquida e métodos semelhantes. Os enantiómeros podem ser obtidos a partir de misturas racémicas convertendo em primeiro lugar as referidas misturas racémicas com agentes de resolução adequados tais como, por exemplo, ácidos quirais, em misturas de sais ou compostos diastereoméricos; separando em seguida fisicamente as referidas misturas de sais ou compostos diastereoméricos, por exemplo, por cristalização selectiva ou técnicas cromatográficas, por exemplo, cromatografia líquida e métodos semelhantes; e finalmente convertendo os referidos sais ou compostos diastereoméricos separados nos enantiómeros correspondentes. As formas isoméricas estereoquimicamente puras também podem ser obtidas a partir de intermediários e materiais de partida apropriados, na condição de que as reacções intervenientes ocorram de modo estereoespecífico.

Uma maneira alternativa de separação das formas enantioméricas dos compostos de fórmula (I) e dos

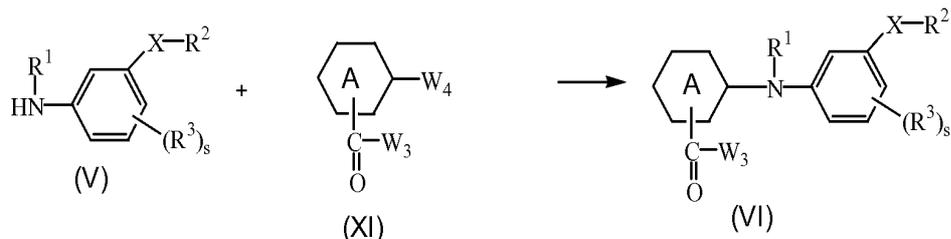
intermediários envolve a cromatografia líquida, em particular a cromatografia líquida utilizando uma fase estacionária quiral.

Alguns dos intermediários e materiais de partida são compostos conhecidos e podem estar comercialmente disponíveis ou podem ser preparados segundo procedimentos conhecidos na técnica, tais como os descritos na WO 99/50250, WO 00/27825 ou EP 0 834 507.

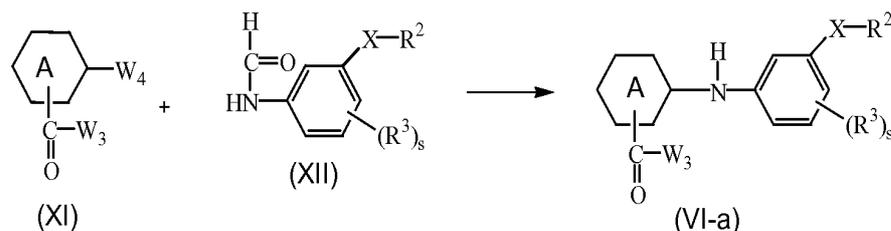
Os intermediários de fórmula (III) podem ser preparados fazendo reagir um intermediário de fórmula (IX) em que  $W_1$  é como definido acima, com um intermediário de fórmula (X) na presença de um solvente adequado, tal como por exemplo acetonitrilo ou dioxano, e na presença de uma base adequada, tal como por exemplo *N,N*-diisopropiletanamina.



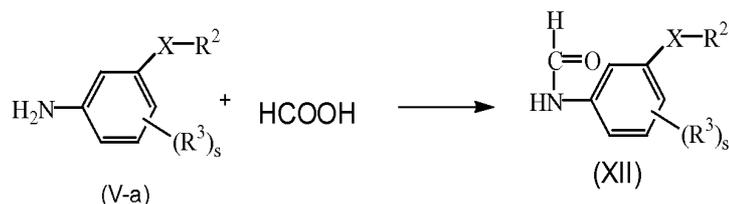
Os intermediários de fórmula (VI) podem ser preparados fazendo reagir um intermediário de fórmula (V) com um intermediário de fórmula (XI) em que  $W_4$  representa um grupo de saída adequado, tal como por exemplo um átomo de halogéneo, por exemplo, cloro e semelhantes, na presença de um solvente adequado, tal como por exemplo  $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ .



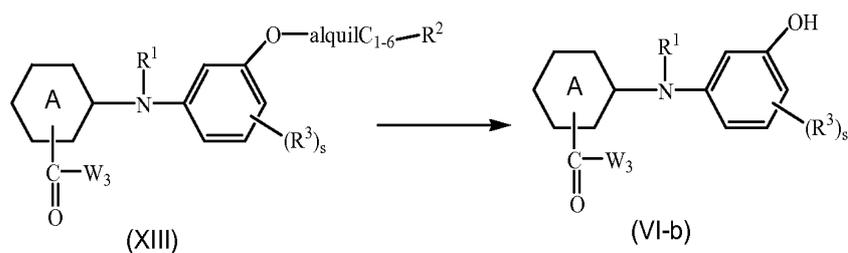
Os intermediários de fórmula (VI) em que  $R^1$  é hidrogénio, em que os referidos intermediários são representados pela fórmula (VI-a), podem ser preparados fazendo reagir um intermediário de fórmula (XI) com um intermediário de fórmula (XII) na presença de um sal adequado tal como por exemplo carbonato de dipotássio e CuI.



Os intermediários de fórmula (XII) podem ser preparados fazendo reagir um intermediário de fórmula (V) em que  $R^1$  é hidrogénio, em que os referidos intermediários são representados pela fórmula (V-a), com ácido fórmico.

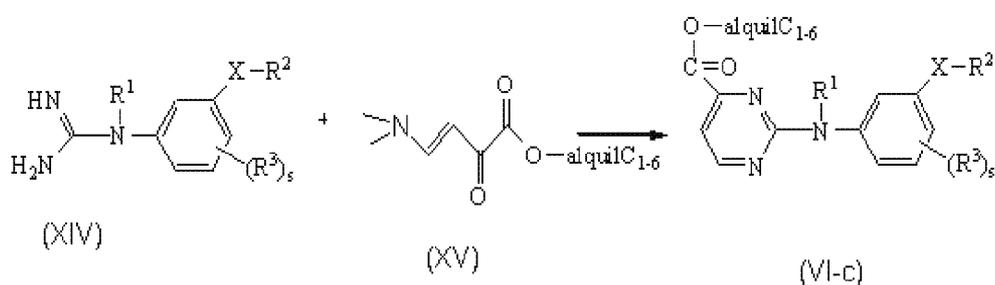


Os intermediários de fórmula (VI) em que  $X-R^2$  é OH, em que os referidos intermediários são representados pela fórmula (VI-b), podem ser preparados reduzindo um intermediário de fórmula (XIII) na presença de um agente de redução adequado, tal como por exemplo H<sub>2</sub>, um catalisador adequado, tal como paládio sobre carvão, e um solvente adequado, tal como um álcool, por exemplo, etanol e semelhantes.

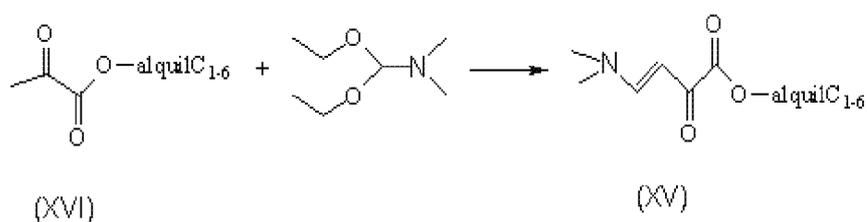


Os intermediários de fórmula (VI) em que o anel A é pirimidina com o grupo de ligação NR<sup>1</sup> na posição 2 e W<sub>3</sub>

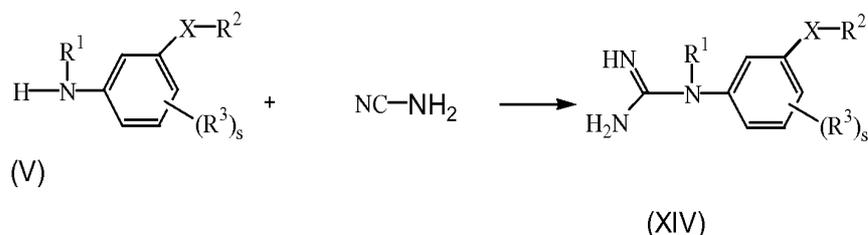
representa um alcoolato, isto é  $\text{alquilC}_{1-6}\text{O}-$ , em que os referidos intermediários são representados pela fórmula (VI-c), podem ser preparados fazendo reagir um intermediário de fórmula (XIV) com um intermediário de fórmula (XV) na presença de um solvente adequado, tal como por exemplo *N,N*-dimetilacetamida, opcionalmente na presença de um alcoolato adequado, tal como por exemplo etanolato de sódio.



Os intermediários de fórmula (XV) podem ser preparados fazendo reagir um intermediário de fórmula (XVI) com 1,1-dietoxi-*N,N*-dimetilmetanamina.

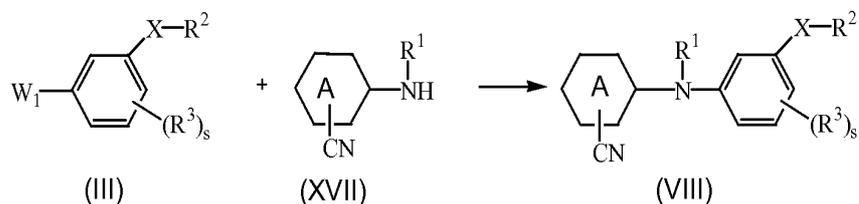


Os intermediários de fórmula (XIV) podem ser preparados fazendo reagir um intermediário de fórmula (V) com cianamida na presença de um solvente adequado, tal como por exemplo diglima.

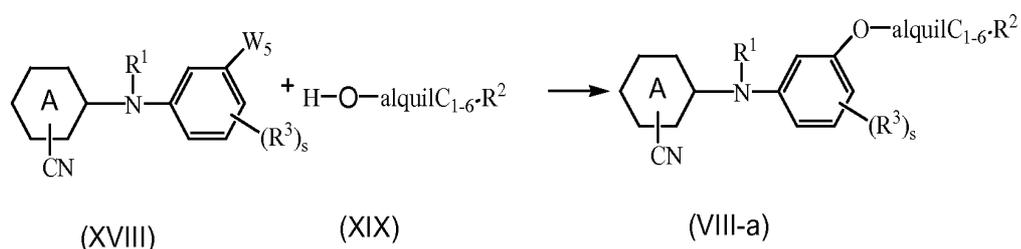


Os intermediários de fórmula (VIII) podem ser preparados fazendo reagir um intermediário de fórmula (III) com um intermediário de fórmula (XVII) na presença de um solvente

adequado, tal como por exemplo dioxano e éter dietílico, e um ácido adequado, tal como por exemplo ácido clorídrico.



Os intermediários de fórmula (VIII) em que X é -O-alquiloC<sub>1-6</sub>, em que os referidos intermediários são representados pela fórmula (VIIIa), podem ser preparados fazendo reagir um intermediário de fórmula (XVIII) em que W<sub>5</sub> representa um grupo de saída adequado tal como por exemplo um átomo de halogéneo, por exemplo, cloro ou bromo e semelhantes, com um intermediário de fórmula (XIX) na presença de hidreto de sódio, e um solvente adequado, tal como por exemplo tetra-hidrofurano.



Os compostos de fórmula (I) ou (I') inibem a Glicogénio sintase cinase 3 (GSK3), em particular a glicogénio sintase cinase 3 beta (GSK3 $\beta$ ). Eles são inibidores selectivos da Glicogénio sintase cinase 3. Os compostos inibidores específicos são agentes terapêuticos superiores uma vez que eles são caracterizados por uma maior eficácia e menor toxicidade devido à sua especificidade. Os sinónimos para GSK3 são tau proteína cinase I (TPK I), FA (Factor A) cinase, cinase FA e ATP-citrato lisase cinase (ACLK).

A Glicogénio sintase cinase 3 (GSK3), a qual existe em duas isoformas, isto é GSK3 $\alpha$  e GSK3 $\beta$ , é uma serina/treonina

cinase dirigida por prolina originalmente identificada como uma enzima que fosforila a glicogénio sintase. No entanto foi demonstrado que a GSK3 fosforila um grande número de proteínas *in vitro* tais como as glicogénio sintase, inibidor I-2 da fosfatase, a subunidade de tipo II da proteína cinase dependente de AMPc, a subunidade G da fosfatase-1, ATP-citrato liase, acetil-coenzima A carboxilase, proteína básica de mielina, uma proteína associada a microtúbulo, uma proteína de neurofilamentos, uma molécula de adesão da célula N-CAM, receptor do factor de crescimento de tecido nervoso, factor de transcrição c-Jun, factor de transcrição JunD, factor de transcrição c-Myb, factor de transcrição c-Myc, factor de transcrição L-Myc, proteína supressora do tumor de coli da polipose adenomatosa, proteína tau e  $\beta$ -catenina.

A diversidade de proteínas supramencionada que pode ser fosforilada pela GSK3 implica que a GSK3 esteja implicada num grande número de processos metabólicos e reguladores nas células. Os inibidores da GSK3 podem ser, por conseguinte, úteis na prevenção ou tratamento de doenças mediadas através da actividade da GSK3 tais como distúrbio bipolar (em particular psicose maníaco-depressiva), diabetes, doença de Alzheimer, leucopenia, FTDP-17 (demência frontotemporal associada à doença de Parkinson), degeneração corticobasal, paralisia supranuclear progressiva, atrofia sistémica múltipla, doença de Pick, doença de Niemann Pick de tipo C, demência pugilística, demência apenas com agregados filamentosos, demência com agregados filamentosos e calcificação, síndrome de Down, distrofia miotónica, Parkinsonismo-demência do complexo de Guam, demência relacionada com a SIDA, Parkinsonismo pós-encefálico, doenças de priões com agregados filamentosos,

panencefalite esclerosante subaguda, degeneração do lóbulo frontal (FLD), doença de grãos argirófilos, panencefalite esclerosante subaguda (SSPE) (complicação tardia de infecções virais no sistema nervoso central), doenças inflamatórias, cancro, distúrbios dermatológicos tais como calvície, lesão neuronal, esquizofrenia, dor, em particular dor neuropática. Os inibidores de GSK3 também podem ser utilizados para inibir a mobilidade do espermatozóide e podem, por conseguinte, ser utilizados como contraceptivos masculinos. Em particular, os compostos da presente invenção são úteis na prevenção ou tratamento de doença de Alzheimer, diabetes, especialmente diabetes de tipo 2 (diabetes não dependente de insulina).

Os marcos neuropatológicos principais na doença de Alzheimer são perda neuronal, a deposição de fibras amilóides e filamentos helicoidais emparelhados (PHF) ou agregados neurofibrilares (NFT). A formação de agregados filamentosos parece ser a consequência da acumulação de proteína tau fosforilada de modo aberrante. Esta fosforilação aberrante desestabiliza o citoesqueleto neuronal, a qual leva a um transporte axonal diminuído, funcionamento deficiente e, por fim, à morte neuronal. Foi demonstrado que a densidade de agregados neurofibrilares correlaciona com a duração e gravidade da doença de Alzheimer. A redução do grau de fosforilação da tau pode proporcionar neuroprotecção e pode prevenir ou tratar a doença de Alzheimer ou pode abrandar a progressão da doença. Como mencionado acima, a GSK3 fosforila a proteína tau. Assim, os compostos com uma actividade inibidora da GSK3 podem ser úteis para a prevenção ou o tratamento da doença de Alzheimer.

A insulina regula a síntese do polissacárido de armazenagem, glicogénio. O passo limitante da velocidade da síntese de glicogénio é catalisado pela enzima glicogénio sintase. Julga-se que a glicogénio sintase seja inibida por fosforilação e que a insulina estimula a glicogénio sintase através de uma diminuição na fosforilação desta enzima. Deste modo, para activar a glicogénio sintase, a insulina tem de activar as fosfatases ou inibir as cinases, ou ambos. Julga-se que a glicogénio sintase seja um substrato para a glicogénio sintase cinase 3 e que a insulina inactive a GSK3 promovendo desse modo a desfosforilação da glicogénio sintase.

Além do papel da GSK3 na síntese de glicogénio induzida por insulina, a GSK3 também pode desempenhar uma função na resistência à insulina. Julga-se que a fosforilação do Substrato-1 do Receptor de Insulina dependente de GSK3 contribua para a resistência à insulina. Por conseguinte, a inibição da GSK3 pode resultar na deposição aumentada de glicogénio e numa redução concomitante de glucose no sangue, mimetizando assim o efeito hipoglicémico da insulina. A inibição da GSK3 proporciona uma terapia alternativa para gerir a resistência à insulina geralmente observada na diabetes mellitus não dependente de insulina e na obesidade. Os inibidores da GSK3 podem assim proporcionar uma nova modalidade para o tratamento da diabetes de tipo 1 e de tipo 2.

Os inibidores da GSK3, em particular os inibidores da GSK3 $\beta$ , também podem ser indicados para serem utilizados na prevenção ou no tratamento da dor, em particular dor neuropática.

Após axotomia ou lesão de compressão crónica, as células neuronais morrem através de um percurso apoptótico e as

alterações morfológicas correlacionam com o aparecimento de hiperalgesia e/ou alodinia. A indução de apoptose é provavelmente despoletada por um fornecimento reduzido de factores neurotróficos já que o decorrer da perda neuronal é positivamente alterado pela administração de neurotrofinas. Foi demonstrado que a GSK, em particular a GSK3 $\beta$ , está envolvida na iniciação da cascata apoptótica e a retirada do factor trófico estimula o percurso de apoptose pela GSK3 $\beta$ . Tendo em consideração o anterior, os inibidores de GSK3 $\beta$  podem reduzir os sinais e até mesmo impedir níveis de dor neuropática.

Devido às suas propriedades inibidoras da GSK3, em particular às suas propriedades inibidoras de GSK3 $\beta$ , os compostos de fórmula (I) ou (I'), os seus *N*-óxidos, sais de adição farmacologicamente aceitáveis, aminas quaternárias e formas estereoquimicamente isoméricas destes, são úteis para prevenir ou tratar doenças mediadas pela GSK3, em particular doenças mediadas pela GSK3 $\beta$ , tais como distúrbio bipolar (em particular psicose maníaco-depressiva), diabetes, doença de Alzheimer, leucopenia, FTDP-17 (demência frontotemporal associada à doença de Parkinson), degeneração corticobasal, paralisia supranuclear progressiva, atrofia sistémica múltipla, doença de Pick, doença de Niemann Pick tipo C, demência pugilística, demência apenas com agregados filamentosos, demência com agregados filamentosos e calcificação, síndrome de Down, distrofia miotónica, Parkinsonismo-demência do complexo de Guam, demência relacionada com a SIDA, Parkinsonismo pós-encefálico, doenças de priões com agregados filamentosos, panencefalite esclerosante subaguda, degeneração do lóbulo frontal (FLD), doença de grãos argirófilos, panencefalite

esclerosante subaguda (SSPE) (complicação tardia de infecções virais no sistema nervoso central), doenças inflamatórias, cancro, distúrbios dermatológicos tal como calvície, lesão neuronal, esquizofrenia, dor, em particular dor neuropática. Os actuais compostos também são úteis como contraceptivos masculinos. Duma maneira geral, os compostos da presente invenção podem ser úteis no tratamento de animais de sangue quente que sofrem de doença mediada através de GSK3, em particular GSK3 $\beta$ , ou eles podem ser úteis para prevenir que animais de sangue quente sofram de doença mediada através da GSK3, em particular GSK3 $\beta$ . Mais em particular, os compostos da presente invenção podem ser úteis no tratamento de animais de sangue quente que sofrem de doença de Alzheimer, diabetes, especialmente diabetes de tipo 2, cancro, doenças inflamatórias ou distúrbio bipolar.

Em consideração das propriedades farmacológicas descritas acima, os compostos de fórmula (I) ou qualquer subgrupo destes, os seus *N*-óxidos, sais de adição farmacologicamente aceitáveis, aminas quaternárias e formas estereoquimicamente isoméricas, podem ser utilizados como um medicamento. Em particular, os actuais compostos podem ser utilizados para o fabrico de um medicamento para tratar ou prevenir doenças mediadas através da GSK3, em particular GSK3 $\beta$ . Mais em particular, os actuais compostos podem ser utilizados para o fabrico de um medicamento para tratar ou prevenir a doença de Alzheimer, diabetes, especialmente diabetes de tipo 2, cancro, doenças inflamatórias ou distúrbio bipolar.

A presente invenção também proporciona composições para prevenir ou tratar doenças mediadas através da GSK3, em

particular GSK3 $\beta$ , compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) ou (I') e um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável.

Os compostos da presente invenção ou qualquer subgrupo destes podem ser formulados em várias formas farmacêuticas para efeitos de administração. Como composições apropriadas podem citar-se todas as composições habitualmente utilizadas para administrar fármacos por via sistêmica. Para preparar as composições farmacêuticas desta invenção, combina-se numa mistura íntima uma quantidade eficaz do composto particular, opcionalmente na forma de sal de adição, como substância activa com um veículo farmacêuticamente aceitável, veículo esse que pode tomar uma grande variedade de formas dependendo da forma de preparação desejada para administração. Estas composições farmacêuticas encontram-se, de um modo desejável, na forma de dosagem unitária adequada, em particular, para administração por via oral, rectal, percutânea ou por injeção parentérica. Por exemplo, ao preparar as composições na forma de dosagem pode utilizar-se qualquer um dos meios farmacêuticos habituais tais como, por exemplo, água, glicóis, óleos, álcoois e semelhantes no caso de preparações líquidas orais tais como suspensões, xaropes, elixires, emulsões e soluções; ou veículos sólidos tais como amidos, açúcares, caulino, diluentes, lubrificantes, aglutinantes, desintegrantes e semelhantes no caso de pós, pílulas, cápsulas e comprimidos. Devido à sua facilidade de administração, os comprimidos e cápsulas representam as formas unitárias de dosagem oral mais vantajosas, em cujo caso se utilizam obviamente veículos farmacêuticos sólidos. Para composições parentéricas, o veículo compreenderá geralmente água estéril, pelo menos em

grande parte, embora se possam incluir outros ingredientes, por exemplo, para ajudar à solubilidade. Por exemplo, pode preparar-se soluções injectáveis nas quais o veículo compreende soro fisiológico, solução de glucose ou uma mistura de soro fisiológico e solução salina. Também se pode preparar suspensões injectáveis, em cujo caso se pode utilizar veículos líquidos e agentes de protecção apropriados e semelhantes. Também estão incluídas preparações na forma sólida que se destinam a serem convertidas, imediatamente antes da utilização, em preparações na forma líquida. Nas composições adequadas para administração percutânea, o veículo compreende opcionalmente um agente intensificador da penetração e/ou um agente humectante adequado, opcionalmente combinado com aditivos adequados de qualquer natureza em proporções mais pequenas, aditivos esses que não introduzem um efeito prejudicial significativo na pele. Os referidos aditivos podem facilitar a administração na pele e/ou podem ser úteis para preparar as composições desejadas. Estas composições podem ser administradas de vários modos, por exemplo, como um adesivo transdérmico, como uma unção punctiforme, como uma pomada. Os compostos da presente invenção também podem ser administrados por inalação ou insuflação por meio de métodos e formulações utilizadas na técnica para administração por esta via. Assim, em general os compostos da presente invenção podem ser administrados aos pulmões na forma de uma solução, uma suspensão ou um pó seco. Qualquer sistema desenvolvido para a administração de soluções, suspensões ou pós secos por inalação ou insuflação oral ou nasal são adequados para a administração dos actuais compostos.

É especialmente vantajoso formular as composições farmacêuticas supramencionadas na forma de dosagem unitária pela facilidade de administração e uniformidade de dosagem. Forma de dosagem unitária, como aqui utilizada, refere-se a unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias, em que cada unidade contém uma quantidade predeterminada de substância activa calculada para produzir o efeito terapêutico desejado em combinação com o veículo farmacêutico necessário. São exemplos de tais formas de dosagem unitárias os comprimidos (incluindo os comprimidos com ranhura ou revestidos), cápsulas, pílulas, bolsas com pó, hóstias, supositórios, soluções ou suspensões injectáveis e semelhantes, e múltiplos segregados destes.

Os actuais compostos são compostos activos por via oral, e são preferencialmente administrados por via oral. A dosagem exacta, a quantidade terapeuticamente eficaz e a frequência de administração depende do composto particular de fórmula (I) ou (I') utilizado, da patologia particular a ser tratada, da gravidade da patologia a ser tratada, da idade, peso, género, dimensão do distúrbio e condição física geral do doente particular bem como de outra medicação que o indivíduo possa estar a tomar, como é bem conhecido dos especialistas na técnica. Além disso, é evidente que a referida quantidade diária eficaz possa ser diminuída ou aumentada em função da resposta do indivíduo tratado e/ou em função da avaliação pelo médico que prescreve os compostos da presente invenção.

Quando utilizados como um medicamento para prevenir ou tratar a doença de Alzheimer, os compostos de fórmula (I) ou (I') podem ser utilizados associados a outros fármacos convencionais utilizados para combater a doença de

Alzheimer, tais como galantamina, donepezil, rivastigmina ou tacrina. Assim, a presente invenção também se relaciona com a associação de um composto de fórmula (I) ou (I') e outro agente capaz de prevenir ou tratar a doença de Alzheimer. A referida associação pode ser utilizada como um medicamento. A presente invenção também se relaciona com um produto contendo (a) um composto de fórmula (I) ou (I'), e (b) outro agente capaz de prevenir ou tratar a doença de Alzheimer, como uma preparação de associação para utilização simultânea, separada ou sequencial na prevenção ou tratamento de doença de Alzheimer. Os diferentes fármacos podem ser associados numa única preparação em conjunto com veículos farmacologicamente aceitáveis.

Quando utilizados como um medicamento para prevenir ou tratar a diabetes de tipo 2, os compostos de fórmula (I) ou (I') podem ser utilizados associados a outros fármacos convencionais utilizados para combater a diabetes de tipo 2, tais como glibenclamida, clorpropamida, gliclazida, glipizida, gliquidão, tolbutamida, metformina, acarbose, miglitol, nateglinida, repaglinida, acetohexamida, glimepirida, gliburida, tolazamida, troglitazona, rosiglitazona, pioglitazona, isaglitazona. Deste modo, a presente invenção também se relaciona com a associação de um composto de fórmula (I) ou (I') e outro agente capaz de prevenir ou tratar a diabetes de tipo 2. A referida associação pode ser utilizada como um medicamento. A presente invenção também se relaciona com um produto contendo (a) um composto de fórmula (I) ou (I'), e (b) outro agente capaz de prevenir ou tratar a diabetes de tipo 2, como uma preparação de associação para utilização simultânea, separada ou sequencial na prevenção ou tratamento de diabetes de tipo 2. Os diferentes fármacos

podem ser associados numa única preparação em conjunto com veículos farmacologicamente aceitáveis.

Quando utilizados como um medicamento para prevenir ou tratar cancro, os compostos de fórmula (I) ou (I') podem ser utilizados associados a outros fármacos convencionais utilizados para combater o cancro tais como compostos de coordenação de platina por exemplo cisplatina ou carboplatina; compostos de taxano por exemplo paclitaxel ou docetaxel; compostos de camptotecina por exemplo irinotecano ou topotecano; alcalóides antitumorais de vinca por exemplo vinblastina, vincristina ou vinorelbina; derivados antitumorais de nucleósido por exemplo 5-fluorouracilo, gemcitabina ou capecitabina; mostarda de azoto ou agentes alquilantes de nitrosourea por exemplo ciclofosfamida, clorambucil, carmustina ou lomustina; derivados antitumorais de antraciclina por exemplo daunorrubicina, doxorubicina ou idarrubicina; anticorpos de HER2 por exemplo trastuzumab; e derivados antitumorais de podofilotoxina por exemplo etoposido ou teniposido; e agentes antiestrogénio incluindo antagonista do receptor de estrogénios ou moduladores selectivos do receptor de estrogénios preferencialmente tamoxifeno, ou alternativamente toremifeno, droloxifeno, faslodex e raloxifeno; inibidores da aromatase tais como exemestano, anastrozole, letrozole e vorozole; agentes de diferenciação por exemplo retinóides, vitamina D e inibidores da ADN metil-transferase por exemplo azacitidina; inibidores da cinase por exemplo flavoperidol e mesilato de imatinibe ou inibidores da farnesil-transferase por exemplo R115777.

Assim, a presente invenção também se relaciona com a associação de um composto de fórmula (I) ou (I') e outro agente capaz de prevenir ou tratar cancro. A referida

associação pode ser utilizada como um medicamento. A presente invenção também se relaciona com um produto contendo (a) um composto de fórmula (I) ou (I'), e (b) outro agente capaz de prevenir ou tratar cancro, como uma preparação de associação para utilização simultânea, separada ou sequencial na prevenção ou tratamento de cancro. Os diferentes fármacos podem ser associados numa única preparação em conjunto com veículos farmacologicamente aceitáveis.

Quando utilizados como um medicamento para prevenir ou tratar o distúrbio bipolar, os compostos de fórmula (I) ou (I') podem ser utilizados associados a outros fármacos convencionais utilizados para combater o distúrbio bipolar tais como antipsicóticos atípicos, antiepilépticos, benzodiazepinas, sais de lítio, por exemplo olanzapina, risperidona, carbamazepina, valproato, topiramato. Deste modo, a presente invenção também se relaciona com a associação de um composto de fórmula (I) ou (I') e outro agente capaz de prevenir ou tratar o distúrbio bipolar. A referida associação pode ser utilizada como um medicamento. A presente invenção também se relaciona com um produto contendo (a) um composto de fórmula (I) ou (I'), e (b) outro agente capaz de prevenir ou tratar o distúrbio bipolar, como uma preparação de associação para utilização simultânea, separada ou sequencial na prevenção ou tratamento de distúrbio bipolar. Os diferentes fármacos podem ser associados numa única preparação em conjunto com veículos farmacologicamente aceitáveis.

Quando utilizados como um medicamento para prevenir ou tratar doenças inflamatórias, os compostos de fórmula (I) ou (I') podem ser utilizados associados a outros fármacos

convencionais utilizados para combater doenças inflamatórias tais como esteróides, inibidores da ciclooxigenase-2, fármacos anti-inflamatórios não esteróides, anticorpos contra o TNF- $\alpha$ , tal como por exemplo ácido acetilsalicílico, bufexamac, diclofenac de potássio, sulindac, diclofenac de sódio, cetorolac, trametamol, tolmetina, ibuprofeno, naproxeno, naproxeno de sódio, ácido tiaprofeno, flurbiprofeno, ácido mefenâmico, ácido niflumínico, meclofenamato, indometacina, proglumetacina, cetoprofeno, nabumetona, paracetamol, piroxicam, tenoxicam, nimesulide, fenilbutazona, tramadol, dipropionato de beclometasona, betametasona, beclametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, triamcinolona, celecoxib, rofecoxib, infliximab, leflunomida, etanorcept, CPH 82, metotrexato, sulfassalazina.

Deste modo, a presente invenção também se relaciona com a associação de um composto de fórmula (I) ou (I') e outro agente capaz de prevenir ou tratar doenças inflamatórias. A referida associação pode ser utilizada como um medicamento. A presente invenção também se relaciona com um produto contendo (a) um composto de fórmula (I) ou (I'), e (b) outro agente capaz de prevenir ou tratar doenças inflamatórias, como uma preparação de associação para utilização simultânea, separada ou sequencial na prevenção ou tratamento de distúrbios inflamatórios. Os diferentes fármacos podem ser associados numa única preparação em conjunto com veículos farmacologicamente aceitáveis.

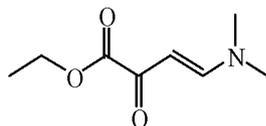
#### Parte experimental

Daqui em diante, "DIPE" é definido como éter diisopropílico, "DMA" é definido como *N,N*-dimetilacetamida.

## A. Preparação dos compostos intermediários

### Exemplo A1

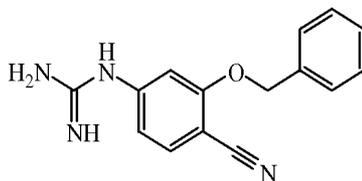
A preparação do intermediário 1



Adicionou-se 1,1-dietoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (0,153 mol) ao longo de 15 minutos a 2-oxopropanoato de etilo (0,153 mol) à temperatura ambiente enquanto se agitava vigorosamente. Manteve-se a temperatura inferior a 30°C. Aqueceu-se a mistura reaccional até 80°C durante 24 horas. Purificou-se o resíduo por destilação, para proporcionar 9,8g (37,4%) de intermediário 1.

### Exemplo A2

A preparação do intermediário 2

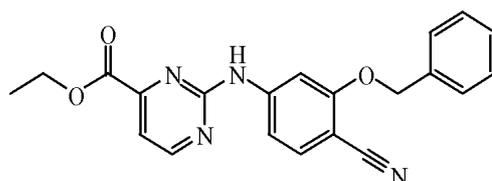


Agitou-se a 100°C uma mistura de 4-amino-2-(2-feniletoksi)benzonitrilo (0,012 mol) em 1,1'-oxibis[2-metoxietano] (50 mL), adicionou-se gota a gota cianamida (1 mL). Agitou-se a mistura reaccional a 100°C durante 30 minutos e à temperatura ambiente dum dia para o outro. Adicionou-se mais cianamida (1 mL) e agitou-se a mistura reaccional a 100°C durante 24 horas. Adicionou-se mais cianamida (1 mL) e agitou-se mais a mistura reaccional a 100°C durante 24 horas. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o resíduo (6,3 g) por cromatografia líquida de alta eficiência sobre Hyperprep C18 HS BDS (eluente: (0,5% de

AcNH<sub>4</sub> em H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN 90/10)/MeOH/CH<sub>3</sub>CN 75/25/0; 0/50/50; 0/0/100). Recolheu-se a primeira fracção e evaporou-se o solvente, para produzir 1,36g (42,6%) de intermediário 2.

### Exemplo A3

A preparação do intermediário 3

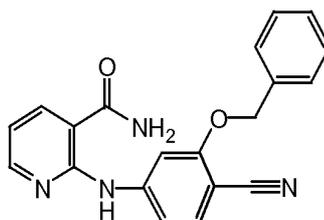


A uma solução de intermediário 2 (0,00477 mol) em DMA (30 mL), adicionou-se o intermediário 1 (0,0057 mol). Agitou-se a mistura reaccional durante 1 hora à temperatura ambiente e dum dia para o outro a 100°C. Agitou-se novamente esta mistura a 100°C durante 24 horas e arrefeceu-se então até à temperatura ambiente. Verteu-se o resíduo para uma solução saturada de NaCl (300 mL), filtrou-se e lavou-se com H<sub>2</sub>O. Dissolveu-se o precipitado em 2-propanona e concentrou-se esta solução em vácuo. Cristalizou-se o sólido obtido de EtOH, filtrou-se e secou-se a 40°C sob vácuo, para produzir 0,64g (35,8%) de intermediário 3.

## B. Preparação dos compostos finais

### Exemplo B1

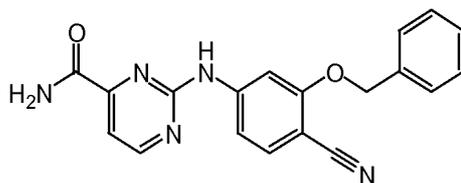
Preparação do composto 1



Agitou-se, a 150°C durante 10 minutos, uma mistura de 4-amino-2-(fenilmetoxi)-benzonitrilo (0,0026 mol) e 2-cloro-3-piridinacarboxamida (0,0026 mol), refez-se em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH e lavou-se com H<sub>2</sub>O. Separou-se a camada orgânica, secou-se (MgSO<sub>4</sub>), filtrou-se e evaporou-se o solvente. Purificou-se o resíduo (1,2 g) por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH 98/2/0,1; 15-35µm). Recolheu-se as fracções puras e evaporou-se o solvente. Cristalizou-se o resíduo (0,21 g) de CH<sub>3</sub>OH/éter dietílico. Filtrou-se o precipitado e secou-se, para produzir 0,2g de composto 1 (22%) (p.f.: 232°C).

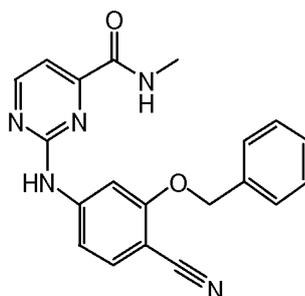
#### Exemplo B2

a) Preparação do composto 2



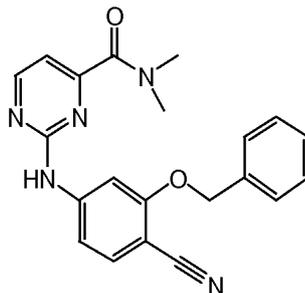
Agitou-se, durante 1 dia à temperatura ambiente, uma mistura de intermediário 3 (0,0027 mol) em NH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH (30 mL). Filtrou-se o precipitado resultante, lavou-se com metanol e DIPE, secou-se em seguida (vácuo, 50 °C), para produzir 0,600 g de composto 2 (65%).

b) Preparação do composto 3



Agitou-se o intermediário 3 (0,0027 mol) em  $\text{CH}_3\text{NH}_2$  em EtOH (15 mL) à temperatura ambiente durante 1 dia. Filtrou-se o precipitado, lavou-se com MeOH e DIPE e secou-se ( $50^\circ\text{C}$ , vácuo), para produzir 0,7g de composto 3.

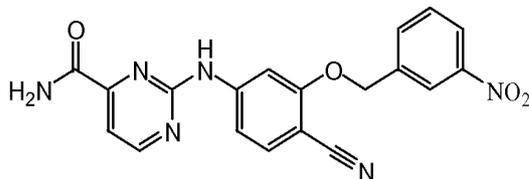
c) Preparação do composto 4



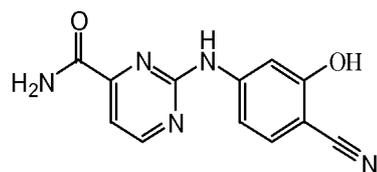
Agitou-se, à temperatura ambiente durante 3 dias, uma mistura de intermediário 3 (0,0027 mol) e  $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$  (1,2 g) em EtOH (40 mL). Evaporou-se o solvente e purificou-se o resíduo por cromatografia "flash" em coluna sobre sílica gel (eluente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  99,5/0,5; 99/1). Recolheu-se as fracções do produto e evaporou-se o solvente. Agitou-se o resíduo em DIPE e filtrou-se o precipitado formado, lavou-se e secou-se ( $50^\circ\text{C}$ , vácuo), para produzir 0,21g de composto 4.

### Exemplo B3

a) Preparação do composto 5

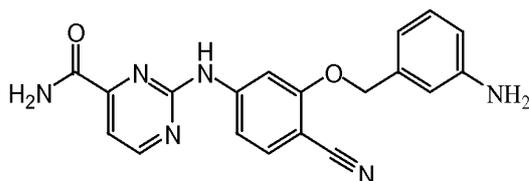


Agitou-se, a  $60^\circ\text{C}$  durante 1 dia, uma mistura de



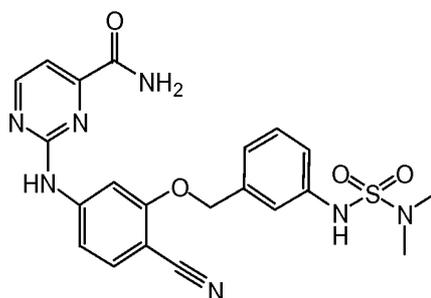
(composto 6; preparado segundo o Exemplo B2a)) (0,016 mol), 1-(clorometil)-3-nitro-benzeno (0,016 mol),  $K_2CO_3$  (0,016 mol) e KI (quantidade catalítica) em DMA (70ml). Concentrou-se a mistura reaccional sob pressão reduzida. Agitou-se o resíduo em  $H_2O$ . Filtrou-se o precipitado, lavou-se e secou-se (vácuo;  $60^\circ C$ ), para produzir 5,7g de composto 5.

b) Preparação do composto 7



Hidrogenou-se o composto 5 (0,009 mol) em DMA (250 mL) à temperatura ambiente com Pd/C a 5% (1g) como um catalisador na presença de solução de tiofeno (1 mL). Após captação do  $H_2$  (3 equiv), filtrou-se o catalisador e evaporou-se o solvente, para produzir 2,9g de composto 7.

c) Preparação do composto 8

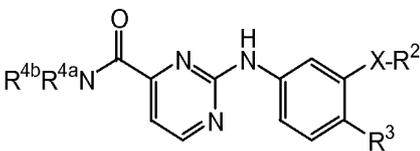
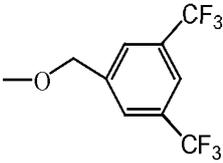
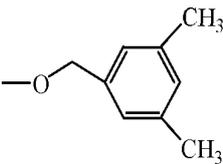
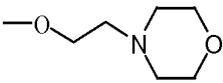


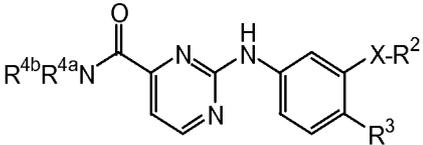
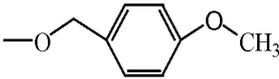
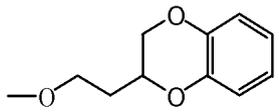
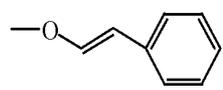
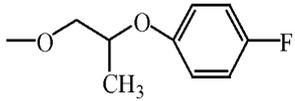
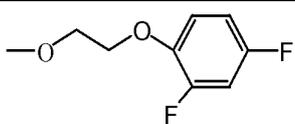
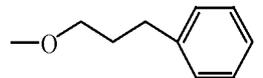
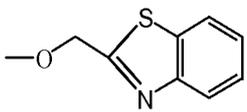
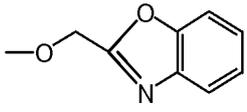
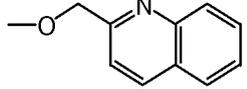
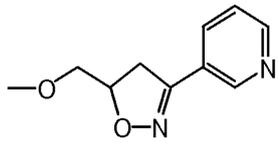
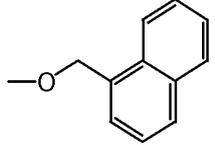
Agitou-se à temperatura ambiente uma mistura de composto 7 (0,0028 mol) e  $Et_3N$  (0,0031 mol) em DMA (25 mL). Adicionou-se, gota a gota à temperatura ambiente, cloreto de *N,N*-

dimetilsulfamoilo (0,0031 mol) e agitou-se a mistura durante 1 dia. Adicionou-se mais Et<sub>3</sub>N (0,0031 mol) e cloreto de *N,N*-dimetilsulfamoilo (0,0031mol) e agitou-se a mistura durante mais um dia à temperatura ambiente. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o resíduo por cromatografia líquida de alta eficiência sobre hyperprep C18 BDS (eluente: (0,5% de AcONH<sub>4</sub> em H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN 90/10)/MeOH/CH<sub>3</sub>CN 75/25/0; 0/50/50; 0/0/100). Recolheu-se as fracções desejadas e evaporou-se o solvente. Agitou-se o resíduo em DIPE. Filtrou-se o precipitado, lavou-se e secou-se (vácuo; 50°C), para produzir 0,08 g de composto 8.

Os Quadros 1 e 2 listam os compostos de fórmula (I) que foram preparados segundo um dos exemplos acima.

Quadro 1

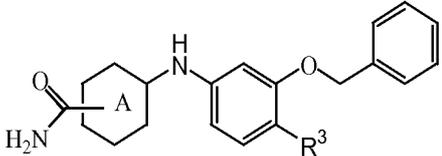
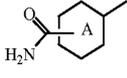
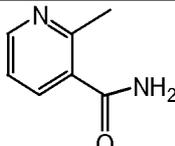
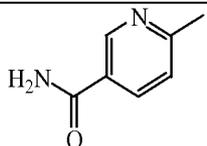
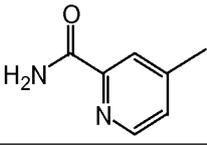
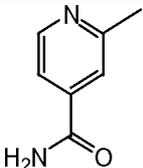
					
N° Comp.	N° Exp.	X-R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4a</sup>	R <sup>4b</sup>
2	B2a	-O-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-CN	H	H
3	B2b	-O-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-CN	CH <sub>3</sub>	H
9	B3a		-CN	H	H
10	B3a		-CN	H	H
11	B3a		-CN	H	H
12	B3a	-O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CN	H	H

					
N° Comp.	N° Exp.	X-R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4a</sup>	R <sup>4b</sup>
13	B3a		-CN	H	H
14	B3a		-CN	H	H
15	B3a		-CN	H	H
16	B3a		-CN	H	H
17	B3a		-CN	H	H
18	B3a		-CN	H	H
19	B3a		-CN	H	H
20	B3a		-CN	H	H
21	B3a		-CN	H	H
22	B3a		-CN	H	H
23	B3a		-CN	H	H

N° Comp.	N° Exp.	X-R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4a</sup>	R <sup>4b</sup>
24	B3a		-CN	H	H
25	B2a		H	H	H
26	B3a		-CN	H	H
27	B3a		-CN	H	H
28	B3a		-CN	H	H
29	B2a	-H	-CN	H	H
4	B2c		-CN	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
30	B3a		-CN	H	H
31	B3a		-CN	H	H
32	B3a		-CN	H	H
33	B3a		-CN	H	H
34	B3a		-CN	H	H

N° Comp.	N° Exp.	X-R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4a</sup>	R <sup>4b</sup>
35	B3a		-CN	H	H
36	B3a		-CN	H	H
37	B3a		-CN	H	H
38	B3a		-CN	H	H
6	B2a	-OH	-CN	H	H
5	B3a		-CN	H	H
7	B3b		-CN	H	H
8	B3c		-CN	H	H

Quadro 2

				
N <sup>o</sup> Comp.	N <sup>o</sup> Exp.		R <sup>3</sup>	Dados Físicos
1	B1		-CN	
39	B2a		-CN	
40	B1		-CN	
41	B2a		-CN	p.f.:217°C

### C. Exemplo Farmacológico

A actividade farmacológica dos actuais compostos foi examinada utilizando o ensaio seguinte.

Os ensaios de GSK3beta foram realizados a 25°C num volume reaccional de 100 µL de Tris 25mM (pH 7,4) contendo MgCl<sub>2</sub> 10 mM, DTT 1 mM, 0,1 mg/ml de BSA, 5% de glicerol e contendo GSK3β 19 nM, péptido CREB fosforilado e biotinilado 5 µM, ATP 1 µM, ATP-P<sup>33</sup> 2nM e uma quantidade adequada de um composto de ensaio de fórmula (I) ou (I'). Após uma hora, parou-se a reacção adicionando 70 µL de mistura de Paragem (ATP 1 mM, 18 mg/ml de esferas de PVT SPA revestidas com estreptavidina pH 11,0). Deixou-se

depositar durante 30 minutos as esferas às quais se ligou o péptido CREB fosforilado e contou-se a radioactividade das esferas num contador de cintilação de placas microtítulo e comparou-se com os resultados obtidos numa experiência de controlo (sem a presença de um composto de ensaio) para determinar a percentagem de inibição da GSK3 $\beta$ . O valor de IC<sub>50</sub>, isto é a concentração (M) de composto de ensaio à qual se encontra inibida 50% da GSK3 $\beta$ , foi calculado a partir da curva de dose-resposta obtida realizando o ensaio de GSK3 $\beta$  descrito acima na presença de quantidades diferentes do composto de ensaio.

O Quadro 3 lista os valores de pIC<sub>50</sub> (-log IC<sub>50</sub> (M)) obtidos no ensaio descrito acima para os actuais compostos.

Quadro 3

<b>N° Comp.</b>	<b>pIC<sub>50</sub></b>
12	6,05
19	6,34
26	6,36
36	6,39
9	6,42
11	6,58
17	6,61
22	6,63
34	6,75
28	6,79
35	6,81
29	6,83
14	6,86
15	6,88
10	6,96

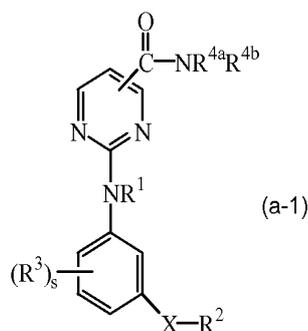
(continuação)

<b>N° Comp.</b>	<b>pIC<sub>50</sub></b>
31	7,02
25	7,04
23	7,09
32	7,19
18	7,24
3	7,26
38	7,26
13	7,28
2	7,30
24	7,32
30	7,33
16	7,41
21	7,60
8	7,68

Lisboa, 29 de Novembro de 2007

**REIVINDICAÇÕES**

1. Composto de fórmula



um *N*-óxido, um sal de adição farmacologicamente aceitável, uma amina quaternária e uma forma estereoquimicamente isomérica deste, em que

$R^1$  é hidrogénio; arilo; formilo; alquilo $C_{1-6}$ carbonilo; alquilo $C_{1-6}$ ; alquilo $C_{1-6}$ carbonilo; alquilo $C_{1-6}$  substituído com formilo, alquilo $C_{1-6}$ carbonilo, alquilo $C_{1-6}$ carbonilo, alquilo $C_{1-6}$ carboniloxilo; alquilo $C_{1-6}$ alquilo $C_{1-6}$ carbonilo opcionalmente substituído com alquilo $C_{1-6}$ carbonilo;

X é  $-NR^1-$ ;  $-NH-NH-$ ;  $-N=N-$ ;  $-O-$ ;  $-C(=O)-$ ;  $-C(=S)-$ ;  $-O-C(=O)-$ ;  $-C(=O)-O-$ ;  $-O-C(=O)-alquiloC_{1-6}-$ ;  $-C(=O)-O-alquiloC_{1-6}-$ ;  $-O-alquiloC_{1-6}-C(=O)-$ ;  $-C(=O)-alquiloC_{1-6}-O-$ ;  $-O-C(=O)-NR^1-$ ;  $-NR^1-C(=O)-O-$ ;  $-O-C(=O)-C(=O)-$ ;  $-C(=O)-NR^1-$ ,  $-NR^1-C(=O)-$ ;  $-C(=S)-NR^1-$ ,  $-NR^1-C(=S)-$ ;  $-NR^1-C(=O)-NR^1-$ ;  $-NR^1-C(=S)-NR^1-$ ;  $-NR^1-S(=O)-NR^1-$ ;  $-NR^1-S(=O)_2-NR^1-$ ;  $-alquiloC_{1-6}-C(=O)-NR^1-$ ;  $-O-alquiloC_{1-6}-C(=O)-NR^1-$ ;  $-alquiloC_{1-6}-O-C(=O)-NR^1-$ ;  $-alquiloC_{1-6}-$ ;  $-O-alquiloC_{1-6}-$ ;  $-alquiloC_{1-6}-O-$ ;  $-NR^1-alquiloC_{1-6}-$ ;  $-alquiloC_{1-6}-NR^1-$ ;  $-NR^1-alquiloC_{1-6}-NR^1-$ ;  $-NR^1-alquiloC_{1-6}-cicloalquiloC_{3-7}-$ ;  $-alceniloC_{2-6}-$ ;  $-alceniloC_{2-6}-$ ;  $-O-alceniloC_{2-6}-$ ;  $-alceniloC_{2-6}-O-$ ;  $-NR^1-alceniloC_{2-6}-$ ;  $-alceniloC_{2-6}-NR^1-$ ;  $-NR^1-alceniloC_{2-6}-NR^1-$ ;  $-NR^1-alceniloC_{2-6}-cicloalquiloC_{3-7}-$ ;  $-O-alceniloC_{2-6}-$ ;  $-alceniloC_{2-6}-O-$ ;  $-NR^1-alceniloC_{2-6}-$ ;  $-alceniloC_{2-6}-NR^1-$ ;  $-NR^1-$

alcinilC<sub>2-6</sub>-NR<sup>1</sup>-; -NR<sup>1</sup>-alcinilC<sub>2-6</sub>-cicloalquilC<sub>3-7</sub>-; -O-  
alquilC<sub>1-6</sub>-O-; -O-alcenilC<sub>2-6</sub>-O-; -O-alcinilC<sub>2-6</sub>-O-; -CHOH-;  
-S-; -S(=O)-; -S(=O)<sub>2</sub>-; -S(=O)-NR<sup>1</sup>-; -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>1</sup>-; -NR<sup>1</sup>-  
S(=O)-; -NR<sup>1</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-; -S-alquilC<sub>1-6</sub>-; -alquilC<sub>1-6</sub>-S-; -S-  
alcenilC<sub>2-6</sub>-; -alcenilC<sub>2-6</sub>-S-; -S-alcinilC<sub>2-6</sub>-; -alcinilC<sub>2-6</sub>-  
S-; -O-alquilC<sub>1-6</sub>-S(=O)<sub>2</sub>- ou uma ligação directa;

R<sup>2</sup> é hidrogénio, alquiloC<sub>1-10</sub>, alceniloC<sub>2-10</sub>, alciniloC<sub>2-10</sub>,  
R<sup>20</sup>, em que cada um dos referidos grupos que representa R<sup>2</sup>  
pode estar opcionalmente substituído, quando possível, com  
um ou mais substituintes em que cada um é independentemente  
seleccionado de =S; =O; R<sup>15</sup>; hidroxilo; halo; nitro; ciano;  
R<sup>15</sup>-O-; SH; R<sup>15</sup>-S-; formilo; carboxilo; R<sup>15</sup>-C(=O)-; R<sup>15</sup>-O-  
C(=O)-; R<sup>15</sup>-C(=O)-O-; R<sup>15</sup>-O-C(=O)-O-; -SO<sub>3</sub>H; R<sup>15</sup>-S(=O)-; R<sup>15</sup>-  
S(=O)<sub>2</sub>-; R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>N; R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>N-alquiloC<sub>1-6</sub>; R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>N-cicloalquiloC<sub>3-7</sub>;  
R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>N-alquiloxilC<sub>1-6</sub>; R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>N-C(=O)-; R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>N-C(=S)-; R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>N-  
C(=O)-NH-; R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>N-C(=S)-NH-; R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>N-S(=O)<sub>n</sub>-; R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>N-S(=O)<sub>n</sub>-NH-;  
R<sup>15</sup>-C(=S)-; R<sup>15</sup>-C(=O)-NH-; R<sup>15</sup>-O-C(=O)-NH-; R<sup>15</sup>-S(=O)<sub>n</sub>-NH-;  
R<sup>15</sup>-O-S(=O)<sub>n</sub>-NH-; R<sup>15</sup>-C(=S)-NH-; R<sup>15</sup>-O-C(=S)-NH-; R<sup>17</sup>R<sup>18</sup>N-Y<sub>1a</sub>-;  
R<sup>17</sup>R<sup>18</sup>N-Y<sub>2</sub>-NR<sup>16</sup>-Y<sub>1</sub>-; R<sup>15</sup>-Y<sub>2</sub>-NR<sup>19</sup>-Y<sub>1</sub>-; H-Y<sub>2</sub>-HR<sup>19</sup>-Y<sub>1</sub>-;

R<sup>3</sup> é hidrogénio; hidroxilo; halo; alquiloC<sub>1-6</sub>; alquiloC<sub>1-6</sub>  
substituído com ciano, hidroxilo ou -C(=O)R<sup>7</sup>; alceniloC<sub>2-6</sub>;  
alceniloC<sub>2-6</sub> substituído com um ou mais átomos de halogéneo  
ou ciano; alciniloC<sub>2-6</sub>; alciniloC<sub>2-6</sub> substituído com um ou  
mais átomos de halogéneo ou ciano; alquiloxilC<sub>1-6</sub>;  
alquiltioC<sub>1-6</sub>; alquiloxiC<sub>1-6</sub>carbonilo; alquilC<sub>1-6</sub>carboniloxi-  
lo; carboxilo; ciano; nitro; amino; mono- ou  
di(alquilC<sub>1-6</sub>)amino; poli-haloalquiloC<sub>1-6</sub>; poli-  
haloalquiloxilC<sub>1-6</sub>; poli-haloalquiltioC<sub>1-6</sub>; R<sup>21</sup>; R<sup>21</sup>-  
alquiloC<sub>1-6</sub>; R<sup>21</sup>-O-; R<sup>21</sup>-S-; R<sup>21</sup>-C(=O)-; R<sup>21</sup>-S(=O)<sub>p</sub>-; R<sup>7</sup>-  
S(=O)<sub>p</sub>-; R<sup>7</sup>-S(=O)<sub>p</sub>-NH-; R<sup>21</sup>-S(=O)<sub>p</sub>-NH-; R<sup>7</sup>-C(=O)-; -NHC(=O)H;  
-C(=O)NHNH<sub>2</sub>; R<sup>7</sup>-C(=O)-NH-; R<sup>21</sup>-C(=O)-NH-; -C(=NH)R<sup>7</sup>;  
-C(=NH)R<sup>21</sup> ;

$R^{4a}$  ou  $R^{4b}$  são, cada um, independentemente hidrogénio,  $R^8$ ,  $-Y_1-NR^9-Y_2-NR^{10}R^{11}$ ,  $-Y_1-NR^9-Y_1-R^8$ ,  $-Y_1-NR^9R^{10}$ ;

$R^5$  e  $R^6$  são, cada um, independentemente hidrogénio,  $R^8$ ,  $-Y_1-NR^9-Y_2-NR^{10}R^{11}$ ,  $-Y_1-NR^9-Y_1-R^8$ ,  $-Y_1-NR^9R^{10}$ , ou  $R^5$  e  $R^6$  podem em conjunto com o azoto ao qual eles estão ligados formar um heterociclo monocíclico saturado ou parcialmente saturado de 3 até 8 membros ou um heterociclo monocíclico aromático de 4 até 8 membros, em que cada um dos referidos heterociclos pode estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados de  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  e  $R^{14}$ , ou em que cada um dos referidos heterociclos pode estar opcionalmente fundido com um anel de benzeno, estando o referido anel de benzeno opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados de  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  e  $R^{14}$ ;

$R^7$  é alquilo $C_{1-6}$ , alquioxilo $C_{1-6}$ , amino, mono- ou di(alquilo $C_{1-6}$ )amino ou poli-haloalquilo $C_{1-6}$ ;

$R^8$  é alquilo $C_{1-6}$ ; alcenilo $C_{2-6}$ ; alcinilo $C_{2-6}$ ; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático; alquilo $C_{1-6}$  substituído com um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado ou com um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado ou com um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático ou com um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado ou com um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado ou com um heterociclo monocíclico,

bicíclico ou tricíclico aromático; em que cada um dos referidos grupos que representa  $R^8$  pode estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados de  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  e  $R^{14}$ ;

$R^9$ ,  $R^{10}$  e  $R^{11}$  são, cada um, independentemente hidrogénio ou  $R^8$ , ou quaisquer dois de  $R^9$ ,  $R^{10}$  e  $R^{11}$  podem ser em conjunto alcanodiiloC<sub>1-6</sub> ou alcenodiiloC<sub>2-6</sub> formando desse modo um heterociclo monocíclico saturado ou parcialmente saturado de 3 até 8 membros ou um heterociclo monocíclico aromático de 4 até 8 membros em conjunto com os átomos de azoto aos quais eles estão ligados, em que cada um dos referidos heterociclos pode estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados de  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  e  $R^{14}$ ;

$R^{12}$ ,  $R^{13}$  e  $R^{14}$  são, cada um, independentemente hidrogénio; hidroxilo; halo; nitro; ciano; SH; formilo; carboxilo; -SO<sub>3</sub>H; oxo, ou

quaisquer dois de  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  e  $R^{14}$  podem ser em conjunto alcanodiiloC<sub>1-6</sub> ou alcenodiiloC<sub>2-6</sub> formando desse modo um carbo- ou heterociclo monocíclico de 3 até 8 membros saturado ou parcialmente saturado ou um carbo- ou heterociclo monocíclico de 4 até 8 membros aromático em conjunto com os átomos aos quais eles estão ligados, ou quaisquer dois de  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  e  $R^{14}$  podem ser em conjunto -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-O- formando desse modo um carbo- ou heterociclo monocíclico de 4 até 8 membros saturado, parcialmente saturado ou aromático em conjunto com os átomos aos quais eles estão ligados;

$R^{15}$  é alquiloC<sub>1-6</sub>, alceniloC<sub>2-6</sub>, alciniloC<sub>2-6</sub>, um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático; um heterociclo monocíclico,

bicíclico ou tricíclico saturado; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático; alquiloC<sub>1-6</sub> substituído com um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado ou com um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado ou com um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático ou com um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado ou com um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado ou com um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático; em que cada um dos referidos substituintes que representa R<sup>15</sup> pode estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados de R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> e R<sup>14</sup>; ou cada um dos referidos carbociclos ou heterociclos pode estar opcionalmente fundido com um anel de benzeno, estando o referido anel de benzeno opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados de R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> e R<sup>14</sup>;

R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> e R<sup>19</sup> são, cada um, independentemente hidrogénio ou R<sup>15</sup>, ou R<sup>17</sup> e R<sup>18</sup>, ou R<sup>15</sup> e R<sup>19</sup> podem ser em conjunto alcanodiiloC<sub>1-6</sub> ou alcenodiiloC<sub>2-6</sub> formando desse modo um heterociclo monocíclico saturado ou parcialmente saturado de 3 até 8 membros ou um heterociclo monocíclico aromático de 4 até 8 membros, em que cada um dos referidos heterociclos pode estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados de R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> e R<sup>14</sup>; ou R<sup>17</sup> e R<sup>18</sup> em conjunto com R<sup>16</sup> podem ser alcanodiiloC<sub>1-6</sub> ou alcenodiiloC<sub>2-6</sub> formando desse modo um heterociclo monocíclico saturado ou parcialmente saturado de 3 até 8 membros ou um heterociclo monocíclico aromático de 4 até 8

membros em conjunto com os átomos de azoto aos quais eles estão ligados, em que cada um dos referidos heterociclos pode estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados de  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  e  $R^{14}$ ;

$R^{20}$  é um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático;

$R^{21}$  é um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático, em que cada um dos referidos carbociclos ou heterociclos que representa  $R^{21}$  pode estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados de  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  e  $R^{14}$ ;

$Y_{1a}$  é  $-Y_3-S(=O)-Y_4-$ ;  $-Y_3-S(=O)_2-Y_4-$ ,  $-Y_3-C(=O)-Y_4-$ ,  $-Y_3-C(=S)-Y_4-$ ,  $-Y_3-O-Y_4-$ ,  $-Y_3-S-Y_4-$ ,  $-Y_3-O-C(=O)-Y_4-$  ou  $-Y_3-C(=O)-O-Y_4-$ ;  
 $Y_1$  ou  $Y_2$  são, cada um, independentemente uma ligação directa,  $-Y_3-S(=O)-Y_4-$ ;  $-Y_3-S(=O)_2-Y_4-$ ,  $-Y_3-C(=O)-Y_4-$ ,  $-Y_3-C(=S)-Y_4-$ ,  $-Y_3-O-Y_4-$ ,  $-Y_3-S-Y_4-$ ,  $-Y_3-O-C(=O)-Y_4-$  ou  $-Y_3-C(=O)-O-Y_4-$ ;

$Y_3$  ou  $Y_4$  são, cada um, independentemente uma ligação directa, alcanodiilo $C_{1-6}$ , alcenodiilo $C_{2-6}$  ou alcinodiilo $C_{2-6}$ ;  
 $n$  é 1 ou 2;

m é 1 ou 2;

p é 1 ou 2;

r é 1 até 5;

s é 1 até 3;

arilo é fenilo ou fenilo substituído com um, dois, três, quatro ou cinco substituintes cada um independentemente seleccionado de halo, alquilo<sub>C<sub>1-6</sub></sub>, cicloalquilo<sub>C<sub>3-7</sub></sub>, alquilo<sub>C<sub>1-6</sub></sub>, ciano, nitro, poli-haloalquilo<sub>C<sub>1-6</sub></sub> e poli-haloalquilo<sub>C<sub>1-6</sub></sub>;

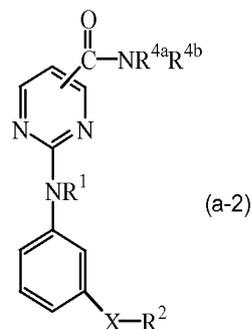
na condição de que -X-R<sup>2</sup> e/ou R<sup>3</sup> seja outro que não hidrogénio; e

na condição de que não esteja incluído o composto seguinte  
N-fenil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-4-pirimidinacarboxamida.

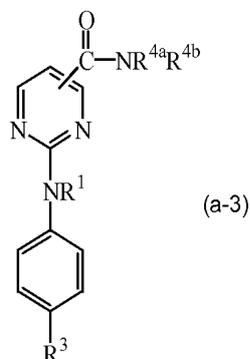
2. Composto como reivindicado na reivindicação 1 em que R<sup>3</sup> seja outro que não alquilo<sub>C<sub>1-6</sub></sub> ou poli-haloalquilo<sub>C<sub>1-6</sub></sub>.

3. Composto como reivindicado na reivindicação 1 ou 2 na condição de que -X- seja outro que não uma ligação directa ou -alquil<sub>C<sub>1-6</sub></sub>-.

4. Composto como reivindicado na reivindicação 1 em que o composto tem a fórmula seguinte



5. Composto como reivindicado na reivindicação 1 ou 2 em que o composto tem a fórmula seguinte



6. Composto como reivindicado na reivindicação 1 em que o composto é

2-[[4-ciano-3-[[3-[[ (dimetilamino) sulfonil] amino] fenil]-metoxi] fenil] amino]-4-pirimidinacarboxamida;

2-[[4-ciano-3-(2-quinolinilmetoxi) fenil] amino]-4-pirimidinacarboxamida;

2-[[4-ciano-3-[2-(4-fluorofenoxi)propoxi] fenil] amino]-4-pirimidinacarboxamida;

2-[[4-ciano-3-[(2-metoxifenil)metoxi] fenil] amino]-4-pirimidinacarboxamida;

2-[[4-ciano-3-[(1-etil-1*H*-imidazol-2-il)metoxi] fenil] amino]-4-pirimidinacarboxamida;

2-[[4-ciano-3-(fenilmetoxi) fenil] amino]-4-pirimidinacarboxamida;

2-[[4-ciano-3-[(4-metoxifenil)metoxi] fenil] amino]-4-pirimidinacarboxamida;

2-[[4-ciano-3-(2-naftalenilmetoxi) fenil] amino]-4-pirimidinacarboxamida;

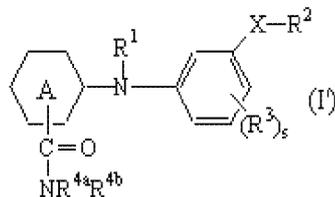
um *N*-óxido, um sal de adição farmacologicamente aceitável, uma amina quaternária e uma forma estereoquimicamente isomérica daqueles.

7. Composto seleccionado de  
2-(3-benziloxi-4-ciano-fenilamino)-nicotinamida;  
6-(3-benziloxi-4-ciano-fenilamino)-nicotinamida;  
Amida do ácido 4-(3-benziloxi-4-ciano-fenilamino)-piridina-  
2-carboxílico;  
2-(3-benziloxi-4-ciano-fenilamino)-isonicotinamida;  
um *N*-óxido, um sal de adição farmacologicamente aceitável,  
uma amina quaternária e uma forma estereoquimicamente  
isomérica daqueles.

8. Composto como reivindicado em qualquer uma das  
reivindicações 1 até 7 para ser utilizado como um  
medicamento.

9. Utilização de um composto para o fabrico de um  
medicamento para a prevenção ou o tratamento do distúrbio  
bipolar (em particular psicose maníaco-depressiva),  
diabetes, doença de Alzheimer, leucopenia, FTDP-17  
(demência frontotemporal associada à doença de Parkinson),  
degeneração corticobasal, paralisia supranuclear  
progressiva, atrofia sistémica múltipla, doença de Pick,  
doença de Niemann Pick tipo C, demência pugilística,  
demência apenas com agregados filamentosos, demência com  
agregados filamentosos e calcificação, síndrome de Down,  
distrofia miotónica, Parkinsonismo-demência do complexo de  
Guam, demência relacionada com a SIDA, Parkinsonismo pós-  
encefálico, doenças de priões com agregados filamentosos,  
panencefalite esclerosante subaguda, degeneração do lóbulo  
frontal (FLD), doença de grãos argirófilos, panencefalite  
esclerosante subaguda (SSPE) (complicação tardia de  
infecções virais no sistema nervoso central), doenças  
inflamatórias, cancro, distúrbios dermatológicos, lesão

neuronal, esquizofrenia ou dor, sendo o referido composto um composto de fórmula (I')



um *N*-óxido, um sal de adição farmacêuticamente aceitável, uma amina quaternária e uma forma estereoquimicamente isomérica deste, em que

Z representa O ou S;

o anel A é piridilo ou pirimidinilo;

R<sup>1</sup> é hidrogénio; arilo; formilo; alquilC<sub>1-6</sub>carbonilo; alquiloC<sub>1-6</sub>; alquiloxiC<sub>1-6</sub>carbonilo; alquiloC<sub>1-6</sub> substituído com formilo, alquilC<sub>1-6</sub>carbonilo, alquiloxiC<sub>1-6</sub>carbonilo, alquilC<sub>1-6</sub>carboniloxilo; alquiloxiC<sub>1-6</sub>alquilC<sub>1-6</sub>carbonilo opcionalmente substituído com alquiloxiC<sub>1-6</sub>carbonilo;

X é -NR<sup>1</sup>-; -NH-NH-; -N=N-; -O-; -C(=O)-; -C(=S)-; -O-C(=O)-; -C(=O)-O-; -O-C(=O)-alquilC<sub>1-6</sub>-; -C(=O)-O-alquilC<sub>1-6</sub>-; -O-alquilC<sub>1-6</sub>-C(=O)-; -C(=O)-alquilC<sub>1-6</sub>-O-; -O-C(=O)-NR<sup>1</sup>-; -NR<sup>1</sup>-C(=O)-O-; -O-C(=O)-C(=O)-; -C(=O)-NR<sup>1</sup>-, -NR<sup>1</sup>-C(=O)-; -C(=S)-NR<sup>1</sup>-, -NR<sup>1</sup>-C(=S)-; -NR<sup>1</sup>-C(=O)-NR<sup>1</sup>-; -NR<sup>1</sup>-C(=S)-NR<sup>1</sup>-; -NR<sup>1</sup>-S(=O)-NR<sup>1</sup>-; -NR<sup>1</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>1</sup>-; -alquilC<sub>1-6</sub>-C(=O)-NR<sup>1</sup>-; -O-alquilC<sub>1-6</sub>-C(=O)-NR<sup>1</sup>-; -alquilC<sub>1-6</sub>-O-C(=O)-NR<sup>1</sup>-; -alquilC<sub>1-6</sub>-; -O-alquilC<sub>1-6</sub>-; -alquilC<sub>1-6</sub>-O-; -NR<sup>1</sup>-alquilC<sub>1-6</sub>-; -alquilC<sub>1-6</sub>-NR<sup>1</sup>-; -NR<sup>1</sup>-alquilC<sub>1-6</sub>-NR<sup>1</sup>-; -NR<sup>1</sup>-alquilC<sub>1-6</sub>-cicloalquilC<sub>3-7</sub>-; -alcenilC<sub>2-6</sub>-; -alcinilC<sub>2-6</sub>-; -O-alcenilC<sub>2-6</sub>-; -alcenilC<sub>2-6</sub>-O-; -NR<sup>1</sup>-alcenilC<sub>2-6</sub>-; -alcenilC<sub>2-6</sub>-NR<sup>1</sup>-; -NR<sup>1</sup>-alcenilC<sub>2-6</sub>-NR<sup>1</sup>-; -NR<sup>1</sup>-alcenilC<sub>2-6</sub>-cicloalquilC<sub>3-7</sub>-; -O-alcinilC<sub>2-6</sub>-; -alcinilC<sub>2-6</sub>-O-; -NR<sup>1</sup>-alcinilC<sub>2-6</sub>-; -alcinilC<sub>2-6</sub>-NR<sup>1</sup>-; -NR<sup>1</sup>-alcinilC<sub>2-6</sub>-NR<sup>1</sup>-; -NR<sup>1</sup>-alcinilC<sub>2-6</sub>-cicloalquilC<sub>3-7</sub>-; -O-alquilC<sub>1-6</sub>-O-; -O-alcenilC<sub>2-6</sub>-O-; -O-alcinilC<sub>2-6</sub>-O-; -CHOH-; -S-; -S(=O)-; -S(=O)<sub>2</sub>-; -S(=O)-NR<sup>1</sup>-; -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>1</sup>-; -NR<sup>1</sup>-



$R^5$  e  $R^6$  são, cada um, independentemente hidrogénio,  $R^8$ ,  $-Y_1-NR^9-Y_2-NR^{10}R^{11}$ ,  $-Y_1-NR^9-Y_1-R^8$ ,  $-Y_1-NR^9R^{10}$ , ou

$R^5$  e  $R^6$  podem em conjunto com o azoto ao qual eles estão ligados formar um heterociclo monocíclico saturado ou parcialmente saturado de 3 até 8 membros ou um heterociclo monocíclico aromático de 4 até 8 membros, em que cada um dos referidos heterociclos pode estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados de  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  e  $R^{14}$ , ou em que cada um dos referidos heterociclos pode estar opcionalmente fundido com um anel de benzeno, estando o referido anel de benzeno opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados de  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  e  $R^{14}$ ;

$R^7$  é alquilo $C_{1-6}$ , alquioxilo $C_{1-6}$ , amino, mono- ou di(alquilo $C_{1-6}$ )amino ou poli-haloalquilo $C_{1-6}$ ;

$R^8$  é alquilo $C_{1-6}$ ; alcenilo $C_{2-6}$ ; alcinilo $C_{2-6}$ ; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático; alquilo $C_{1-6}$  substituído com um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado ou com um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado ou com um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático ou com um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado ou com um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado ou com um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático; em que cada um dos

referidos grupos que representa  $R^8$  pode estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados de  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  e  $R^{14}$ ;

$R^9$ ,  $R^{10}$  e  $R^{11}$  são, cada um, independentemente hidrogénio ou  $R^8$ , ou quaisquer dois de  $R^9$ ,  $R^{10}$  e  $R^{11}$  podem ser em conjunto alcanodiiloC<sub>1-6</sub> ou alcenodiiloC<sub>2-6</sub> formando desse modo um heterociclo monocíclico saturado ou parcialmente saturado de 3 até 8 membros ou um heterociclo monocíclico aromático de 4 até 8 membros em conjunto com os átomos de azoto aos quais eles estão ligados, em que cada um dos referidos heterociclos pode estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados de  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  e  $R^{14}$ ;

$R^{12}$ ,  $R^{13}$  e  $R^{14}$  são, cada um, independentemente hidrogénio; hidroxilo; halo; nitro; ciano; SH; formilo; carboxilo; -SO<sub>3</sub>H; oxo,

ou quaisquer dois de  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  e  $R^{14}$  podem ser em conjunto alcanodiiloC<sub>1-6</sub> ou alcenodiiloC<sub>2-6</sub> formando desse modo um carbo- ou heterociclo monocíclico de 3 até 8 membros saturado ou parcialmente saturado ou um carbo- ou heterociclo monocíclico de 4 até 8 membros aromático em conjunto com os átomos aos quais eles estão ligados, ou quaisquer dois de  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  e  $R^{14}$  podem ser em conjunto -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-O- formando desse modo um carbo- ou heterociclo monocíclico de 4 até 8 membros saturado, parcialmente saturado ou aromático em conjunto com os átomos aos quais eles estão ligados;

$R^{15}$  é alquiloC<sub>1-6</sub>, alceniloC<sub>2-6</sub>, alciniloC<sub>2-6</sub>, um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado; um heterociclo

monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático; alquiloC<sub>1-6</sub> substituído com um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado ou com um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado ou com um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático ou com um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado ou com um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado ou com um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático; em que cada um dos referidos substituintes que representa R<sup>15</sup> pode estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados de R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> e R<sup>14</sup>; ou cada um dos referidos carbociclos ou heterociclos pode estar opcionalmente fundido com um anel de benzeno, estando o referido anel de benzeno opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados de R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> e R<sup>14</sup>;

R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> e R<sup>19</sup> são, cada um, independentemente hidrogénio ou R<sup>15</sup>, ou

R<sup>17</sup> e R<sup>18</sup>, ou R<sup>15</sup> e R<sup>19</sup> podem ser em conjunto alcanodiiloC<sub>1-6</sub> ou alcenodiiloC<sub>2-6</sub> formando desse modo um heterociclo monocíclico saturado ou parcialmente saturado de 3 até 8 membros ou um heterociclo monocíclico aromático de 4 até 8 membros, em que cada um dos referidos heterociclos pode estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados de R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> e R<sup>14</sup>; ou

R<sup>17</sup> e R<sup>18</sup> em conjunto com R<sup>16</sup> podem ser alcanodiiloC<sub>1-6</sub> ou alcenodiiloC<sub>2-6</sub> formando desse modo um heterociclo monocíclico saturado ou parcialmente saturado de 3 até 8 membros ou um heterociclo monocíclico aromático de 4 até 8 membros em conjunto com os átomos de azoto aos quais eles

estão ligados, em que cada um dos referidos heterociclos pode estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados de  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  e  $R^{14}$ ;

$R^{20}$  é um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático;

$R^{21}$  é um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado; um carbociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico parcialmente saturado; um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico aromático, em que cada um dos referidos carbociclos ou heterociclos que representa  $R^{21}$  pode estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados de  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  e  $R^{14}$ ;

$Y_{1a}$  é  $-Y_3-S(=O)-Y_4-$ ;  $-Y_3-S(=O)_2-Y_4-$ ,  $-Y_3-C(=O)-Y_4-$ ,  $-Y_3-C(=S)-Y_4-$ ,  $-Y_3-O-Y_4-$ ,  $-Y_3-S-Y_4-$ ,  $-Y_3-O-C(=O)-Y_4-$  ou  $-Y_3-C(=O)-O-Y_4-$ ;  $Y_1$  ou  $Y_2$  são, cada um, independentemente uma ligação directa,  $-Y_3-S(=O)-Y_4-$ ;  $-Y_3-S(=O)_2-Y_4-$ ,  $-Y_3-C(=O)-Y_4-$ ,  $-Y_3-C(=S)-Y_4-$ ,  $-Y_3-O-Y_4-$ ,  $-Y_3-S-Y_4-$ ,  $-Y_3-O-C(=O)-Y_4-$  ou  $-Y_3-C(=O)-O-Y_4-$ ;

$Y_3$  ou  $Y_4$  são, cada um, independentemente uma ligação directa, alcanodiilo $C_{1-6}$ , alcenodiilo $C_{2-6}$  ou alcinodiilo $C_{2-6}$ ;

$n$  é 1 ou 2;

$m$  é 1 ou 2;

p é 1 ou 2;

r é 1 até 5;

s é 1 até 3;

arilo é fenilo ou fenilo substituído com um, dois, três, quatro ou cinco substituintes cada um independentemente seleccionado de halo, alquilo<sub>C<sub>1-6</sub></sub>, cicloalquilo<sub>C<sub>3-7</sub></sub>, alquiloxilo<sub>C<sub>1-6</sub></sub>, ciano, nitro, poli-haloalquilo<sub>C<sub>1-6</sub></sub> e poli-haloalquilo<sub>C<sub>1-6</sub></sub>; na condição de que -X-R<sup>2</sup> e/ou R<sup>3</sup> seja outro que não hidrogénio.

10. Utilização de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 até 7 para o fabrico de um medicamento para a prevenção ou o tratamento de distúrbio bipolar (em particular psicose maníaco-depressiva), diabetes, doença de Alzheimer, leucopenia, FTDP-17 (demência frontotemporal associada à doença de Parkinson), degeneração corticobasal, paralisia supranuclear progressiva, atrofia sistémica múltipla, doença de Pick, doença de Niemann Pick tipo C, demência pugilística, demência apenas com agregados filamentosos, demência com agregados filamentosos e calcificação, síndrome de Down, distrofia miotónica, Parkinsonismo-demência do complexo de Guam, demência relacionada com a SIDA, Parkinsonismo pós-encefálico, doenças de priões com agregados filamentosos, panencefalite esclerosante subaguda, degeneração do lóbulo frontal (FLD), doença de grãos argirófilos, panencefalite esclerosante subaguda (SSPE) (complicação tardia de infecções virais no sistema nervoso central), doenças inflamatórias, cancro, distúrbios dermatológicos, lesão neuronal, esquizofrenia ou dor.

11. Utilização de um composto como reivindicado na reivindicação 9 ou 10 para o fabrico de um medicamento para a prevenção ou o tratamento de doença de Alzheimer, diabetes, cancro, doenças inflamatórias ou distúrbio bipolar.

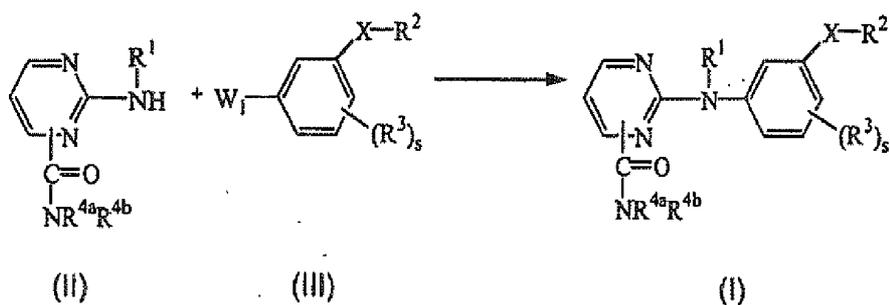
12. Utilização de um composto como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 9 até 11 para o fabrico de um medicamento para o tratamento das referidas doença.

13. Composição farmacêutica compreendendo um veículo farmacêuticamente aceitável e como substância activa uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1 até 7.

14. Processo de preparação de uma composição farmacêutica como reivindicada na reivindicação 13 caracterizada por se misturar intimamente uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1 até 7 com um veículo farmacêuticamente aceitável.

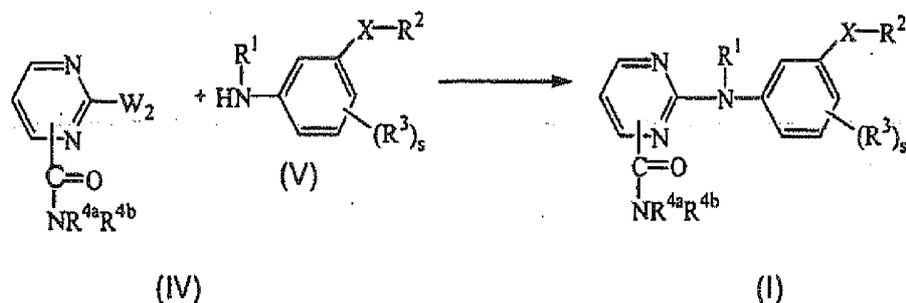
15. Processo de preparação de um composto como reivindicado na reivindicação 1, caracterizado por

a) se fazer reagir um intermediário de fórmula (II) com um intermediário de fórmula (III) na presença de um solvente adequado e opcionalmente na presença de um ácido adequado ou uma base adequada



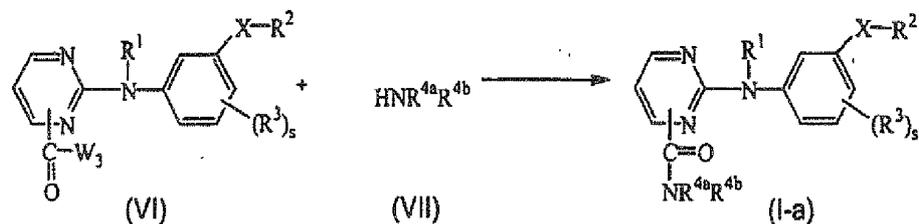
com  $W_1$  a representar um grupo de saída adequado e com  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $X$  e  $s$  como definidos na reivindicação 1;

b) fazer reagir um intermediário de fórmula (IV) com um intermediário de fórmula (V) opcionalmente na presença de um solvente adequado



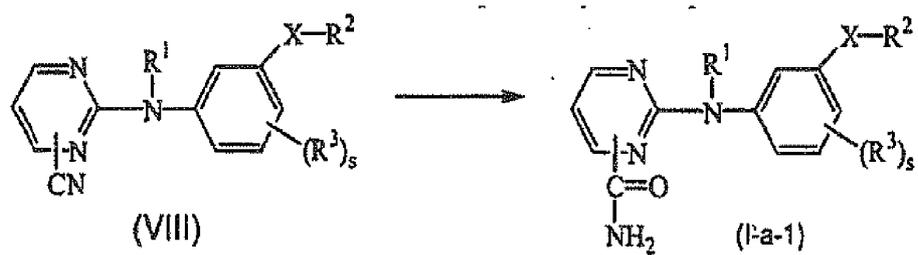
com  $W_2$  a representar um grupo de saída adequado e com  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $X$  e  $s$  como definidos na reivindicação 1;

c) fazer reagir um intermediário de fórmula (VI) com um intermediário de fórmula (VII) na presença de um solvente adequado



com  $W_3$  a representar um grupo de saída adequado e com  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $X$  e  $s$  como definidos na reivindicação 1;

d) fazer reagir um intermediário de fórmula (VIII) com um agente oxidante adequado na presença de um solvente adequado e opcionalmente na presença de uma base adequada



com  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , X e s como definidos na reivindicação 1.

Lisboa, 29 de Novembro de 2007