



República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 1009212-9 B1

(22) Data do Depósito: 08/03/2010

(45) Data de Concessão: 20/02/2024

(54) Título: COMPOSTO DE PIPERAZINA CAPAZ DE INIBIR A PROSTAGLANDINA D SINTASE, SEUS USOS E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(51) Int.Cl.: C07D 401/12; A61K 31/496; A61K 31/5377; A61P 1/04; A61P 3/04; (...).

(30) Prioridade Unionista: 09/03/2009 JP 2009-055721.

(73) Titular(es): TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD..

(72) Inventor(es): YOSHIHIRO URADE; MAKOTO KITADE; KAZUHIKO SHIGENO; KEIKO YAMANE; KATSUNAO TANAKA.

(86) Pedido PCT: PCT JP2010053760 de 08/03/2010

(87) Publicação PCT: WO 2010/104024 de 16/09/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 09/09/2011

(57) Resumo: COMPOSTO DE PIPERAZINA CAPAZ DE INIBIR A PROSTAGLANDINA D SINTASE E SEUS USOS, BEM COMO COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, INIBIDOR DE PROSTAGLANDINA D SINTASE E AGENTE COMPREENDENDO O REFERIDO COMPOSTO. A presente invenção refere-se a um composto de piperazina representado pela fórmula (I), em que R1 é C1-6 alquila; R2 é hidróxi, C1-6 alquila que pode ter um ou mais substituintes, $-(C=O)-N(R3)(R4)$, OU $-(C=O)-OR5$; R3 e R4 são iguais ou diferentes, e cada um representa hidrogênio ou C1-6 alquila que pode ter um ou mais substituintes, ou R3 e R4, empregados juntamente com um átomo de nitrogênio ao qual R3 e R4 são ligados podem formar um grupo heterocíclico saturado; R5 é hidrogênio ou C1-6 alquila que pode ter um ou mais substituintes; e n é 1 ou 2; ou um sal do mesmo.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSTO DE PIPERAZINA CAPAZ DE INIBIR A PROSTAGLANDINA D SINTASE, SEUS USOS E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA"**.

Campo Técnico

[001] A presente invenção refere-se a um composto de piperazina ou um sal da mesma, e uma composição farmacêutica contendo o composto de piperazina ou sal da mesma como um ingrediente ativo, e em particular, com um agente para prevenir e/ou tratar doenças alérgicas, doenças inflamatórias, e doenças miodegenerativas devido a sua ação de inibição de sintase de prostaglandina D hematopoiética.

Técnica Antecedente

[002] A prostaglandina D₂ (PGD₂) é o mediador inflamatório produzido e liberado nas quantidades maiores por mastócitos ativados pela ligação de antígeno com imunoglobulina E (NPL 1), e é considerado desempenhar um importante papel na elucidação de reações alérgicas. PGD₂ é detectado em alta concentração em um fluido broncoalveolar do asmático (NPL 2), e foi relatado que a broncoconstrição foi induzida pela inalação de prostaglandina D₂ em pacientes asmáticos, porém, não indivíduos sadios (NPL 3).

[003] Por outro lado, as sintases que geram PGD₂ são referidas como prostaglandina D sintases. Sabe-se da existência de dois diferentes tipos, prostaglandina D sintase hematopoiética e prostaglandina D sintase do tipo lipocalina. A PGD₂ participa no início e exacerbação de várias doenças, incluindo alérgicas, e no mecanismo regulador do corpo; portanto, preparações farmacêuticas que podem melhorar a produção excessiva são consideradas ser eficazes no tratamento de várias doenças.

[004] Prostaglandina D sintases hematopoiéticas humanas (H-PGDS) são principalmente distribuídas em toda a placenta, pulmão, fígado de feto, linfonodo, cérebro, coração, timo, medula óssea, e baço.

Além disso, no nível celular, elas são reportadas ser expressas em microglia no cérebro, megacariócito, e células de Langerhans na pele; células Kupffer no fígado; macrófagos; e muitas células apresentando antígeno tal como células dendríticas, matócitos, e células Th2.

[005] Além disso, pelo fato de que as H-PGDS são altamente expressas em matócitos ou células inflamatórias na mucosa nasal em rinites alérgicas, ou pólipos nasais nas sinusites crônicas, supõe-se que a PGD2 produzida pela H-PGDS desempenha um importante papel no início e exacerbação de doenças alérgicas, tais como asma, rinossinusite, dermatite, e doença pulmonar obstrutiva crônica (NPL4). Além disso, a expressão de H-PGDS é confirmada na parte necrosada do músculo esquelético, em que a expressão de H-PGDS geralmente não ocorre (NPL5). Por esta razão, sugere-se que a PGD2 produzida por uma prostaglandina D sintase hematopoiética participa nas doenças acompanhadas por lesão de tecido, tal como distrofia muscular, esclerose lateral amiotrófica, esclerose múltipla, colite ulcerativa, artrite reumatóide, e doença arterial obstrutiva crônica (NPL6).

[006] Portanto, um inibidor de H-PGDS é esperado encontrar aplicação como uma preparação farmacêutica que é útil como um agente para prevenir e/ou tratar doenças tais como doenças alérgicas e doenças inflamatórias, em que a PGD2 produzida por uma prostaglandina D sintase hematopoiética ou metabólito da mesma participa, e necrose celular e dano cerebral traumático.

[007] Existem alguns relatos sobre um inibidor de H-PGDS (por exemplo, PTL 1 e 2), e a Literatura de Patente 3 descreve um inibidor de H-PGDS tendo uma estrutura similar àquela do composto da presente invenção. Além disso, os compostos de piperazina foram amplamente estudados como agentes farmacológicos úteis além dos inibidores H-PGDS.

[008] A Literatura de Patente 4 descreve como um inibidor de

sinalização de porco-espinho, um composto de piperazina tendo uma estrutura de piperazina de carbonila de furila. A Literatura de Patente 5 descreve uma ampla faixa de compostos de piperazina como compostos que interagem com canais de potássio.

[009] A Literatura de Patente 6 descreve um composto de ureia tendo um anel de piperazina como um composto útil para tratar uma doença em que a amida de ácido graxo hidrolase participa.

Lista de Citação

Literatura de Patente

[0010] PTL 1: WO2007-007778

[0011] PTL 2: WO2007-041634

[0012] PTL 3: WO2008-122787

[0013] PTL 4: WO2007-054623

[0014] PTL 5: WO99/007672

[0015] PTL 6: WO2008-023720

Literatura de não Patente

[0016] NPL 1: J. Immunol., 129, 1627-1631 (1982)

[0017] NPL 2: N. Eng. J. Med., 315, 800-804 (1986)

[0018] NPL 3: N. Eng. J. Med., 311, 209-213 (1984)

[0019] NPL 4: Arch. Otolaryngol Head Neck Surg., 133, 693-700 (2007)

[0020] NPL 5: Acta Neuropathol., 104, 377-384 (2002)

[0021] NPL 6: Am J Pathol., 174(5), 1735-1744 (2009)

Sumário da Invenção

Problema Técnico

[0022] O principal objetivo da presente invenção é fornecer um novo composto que exibe, em uma baixa dose, um alto efeito inibitório em prostaglandina D sintases, e em particular, em H-PGDS.

[0023] Outro objetivo ancilar da presente invenção é fornecer um

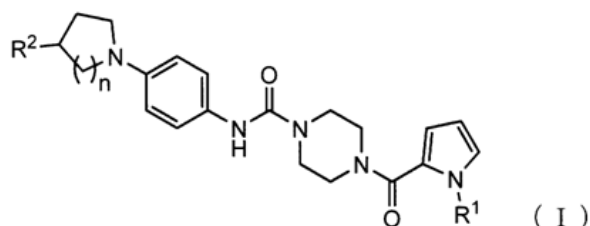
medicamento com poucos efeitos colaterais e alta proteção, o medicamento sendo eficaz, devido a sua ação de inibição de H-PGDS, na prevenção e/ou tratamento de doenças mediadas por PGD2, que é gerada por uma sintase ou metabólito do mesmo.

Solução para o Problema

[0024] Os presentes inventores conduziram pesquisa extensiva sobre compostos tendo uma ação de inibição de H-PGDS, e descobriram que um novo composto de piperazina representado pela fórmula (I) tem uma ação de inibição extremamente excelente sobre H-PGDS. Os inventores conduzem também pesquisas e realizam a presente invenção.

[0025] A presente invenção fornece um composto de piperazina, uma composição farmacêutica, um inibidor de prostaglandina D sintase, e um agente para prevenir e/ou tratar uma doença em que a prostaglandina D2 ou um metabólito da mesma participa, como descrito abaixo.

1. Um composto de piperazina representado pela fórmula (I),



[0026] em que

[0027] R¹ é C₁₋₆ alquila;

[0028] R² é hidróxi, C₁₋₆ alquila que pode ter um ou mais substituintes, -(C=O)-N(R³)(R⁴), ou -(C=O)-OR⁵;

[0029] R³ e R⁴ são iguais ou diferentes, e cada hidrogênio representa ou C₁₋₆ alquila que pode ter um ou mais substituintes, ou

[0030] R³ e R⁴, empregados juntamente com um átomo de nitrogênio cujo R³ e R⁴ são ligados, podem formar um grupo heterocíclico saturado;

[0031] R⁵ é hidrogênio ou C₁₋₆ alquila pode ter um ou mais substituintes; e

[0032] n é 1 ou 2;

[0033] ou um sal do mesmo.

2. O composto de piperazina ou sal do mesmo de acordo com item 1, em que

[0034] R¹ é metila ou etila;

[0035] R² é hidróxi, C₁₋₆ alquila que pode ter um ou mais grupos heterocíclicos saturados ou não saturados como substituintes, -(C=O)-N(R³)(R⁴), ou -(C=O)-OR⁵;

[0036] R³ e R⁴ são iguais ou diferentes, e cada hidrogênio representa ou C₁₋₆ alquila que pode ter um ou mais grupos heterocíclicos saturados ou não saturados como substituintes, ou

[0037] R³ e R⁴, empregados juntamente com um átomo de nitrogênio ao qual R³ e R⁴ são ligados, podem formar pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, e morfolino;

[0038] R⁵ representa hidrogênio, metila, etila, *terc*-butila, ou benzila e

[0039] n é 1 ou 2.

3. O composto de piperazina ou sal do mesmo de acordo com o item 1 ou 2, em que

[0040] R¹ é metila;

[0041] R² é C₁₋₃ alquila que pode ter morfolino, pirazolila, ou triazolila como um substituinte, -(C=O)-N(R³)(R⁴), ou -(C=O)-OR⁵; e a triazolila pode ter um ou dois substituintes;

[0042] R³ e R⁴, empregados juntamente com um átomo de nitrogênio ao qual R³ e R⁴ são ligados, podem formar morfolino;

[0043] R⁵ representa hidrogênio, metila, ou etila; e

[0044] n é 2.

4. O composto de piperazina ou sal do mesmo de acordo com qualquer um dos itens 1 a 3, em que

[0045] R¹ é metila;

[0046] R^2 e C_{1-3} alquila linear que pode ter qualquer um dentre 1,2,3-triazolila, 3,5-dimetil-1,2,4-triazolila, e morfolino como um substituinte, -
(C=O)-N(R^3)(R^4), ou -(C=O)-OR⁵;

[0047] R^3 e R^4 , empregados juntamente com um átomo de nitrogênio ao qual R^3 e R^4 estão ligados, podem formar morfolino;

[0048] R^5 representa hidrogênio ou etila; e

[0049] n é 2.

5. O composto de piperazina ou sal do mesmo de acordo com o item 1 selecionado do grupo que consiste em:

[0050] N-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-fenil)-4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-1-piperazinacarboxamida,

[0051] Ácido 4-((((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-1-piperazinil)carbonil)amino-4-fenilpiperidina-4-carboxílico,

[0052] 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonil-piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida,

[0053] 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolinometilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida,

[0054] 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(3-(2-(1,2,4-triazol-1-il)-etil)-pirrolidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida,

[0055] 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolinoetilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida,

[0056] 4-(1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(2-(1,2,3-triazol-1-il)-etil)-piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida,

[0057] 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(2-(1,2,4-triazol-1-il)-etil)-piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida,

[0058] 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(2-(3,5-dimetil-1,2,4-triazol-1-il)-etil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida,

[0059] 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(2-(pirazol-1-il)-etil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida,

[0060] 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(3-(1,2,4-triazol-1-il)-

pro-pil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida,

[0061] 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(3-(1,2,3-triazol-1-il)-pro-pil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida,

[0062] 4-((1-etilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida,

[0063] 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-piperidin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida,

[0064] 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(4-metilpiperazin-1-il-carbonil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida,

[0065] 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(2-morfolinoetilcarbamoil)-piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida, e

[0066] 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(piridin-3-ilmetilcarbamol)-piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida.

6. Uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um dos compostos de acordo com os itens 1 a 5 ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

7. Um inibidor de prostaglandina D sintase compreendendo uma quantidade eficaz de um composto de acordo com qualquer um dos itens 1 a 5, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

8. Um agente para prevenir e/ou tratar uma doença em que prostaglandina D2 ou um metabólito da mesma participa, o agente compreendendo uma quantidade eficaz de um composto de acordo com qualquer um dos itens 1 a 5, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

9. O agente de acordo com item 8, em que a doença em que a prostaglandina D2 ou um metabólito da mesma participa, é uma doença alérgica, doença inflamatória, ou doença miodegenerativa.

10. Um método para prevenir e/ou tratar uma doença em que

prostaglandina D2 ou um metabólito da mesma participa, o método compreendendo administrar, a um mamífero, um composto de acordo com qualquer um dos itens 1 a 5 em uma quantidade eficaz para prevenir ou tratar uma doença.

11. O uso de um composto de acordo com qualquer um dos itens 1 a 5, para produzir um agente para prevenir e/ou tratar uma doença em que prostaglandina D2 ou um metabólito da mesma participa.

12. O composto de acordo com qualquer um dos itens 1 a 5, para uso em um método para prevenir e/ou tratar uma doença em que prostaglandina D2 ou um metabólito da mesma participa.

Efeitos Vantajosos da Invenção

[0067] A presente invenção fornece um novo composto de piperazina representado pela fórmula (I) acima ou um sal do mesmo, que é útil com um inibidor de prostaglandina D sintase, e em particular um inibidor de H-PGDS.

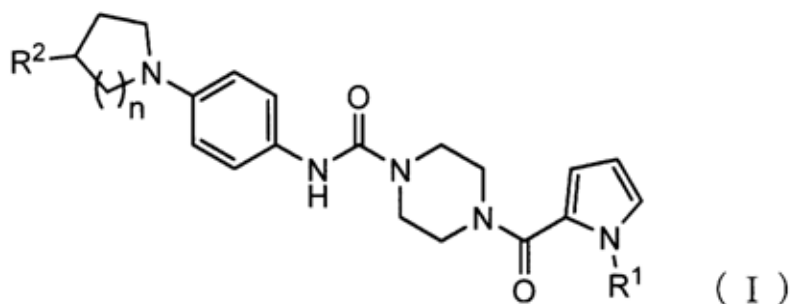
[0068] O composto de piperazina ou um sal do mesmo de acordo com a presente invenção tem excelente atividade inibitória de H-PGDS *in vitro*. Além disso, uma vez que os porquinhos-da-índia porquinhos-da-índia com rinite induzida por antígeno mostram ação de inibição de produção de H-PGDS em um líquido de lavagem da cavidade nasal e ação de inibição de infiltração eosinofílica, é revelado que o composto de piperazina ou um sal do mesmo tem uma excelente ação de melhora da congestão nasal e ação de inibição de inflamação eosinofílica. Além disso, em um teste de resistência do punho de membro anterior usando camundongos mdx, a perda em resistência muscular é extraordinariamente melhorada, o que indica que o composto de piperazina ou um sal do mesmo da presente invenção é útil para tratar doença miodegenerativa, tal como distrofia muscular.

[0069] Desse modo, com base em sua excelente atividade inibitória de H-PGDS, o composto de piperazina ou um sal do mesmo de acordo

com a presente invenção é útil como um agente para prevenir e/ou tratar uma doença em que PGD2 ou um metabólito da mesma participa, tal como uma doença alérgica, doença inflamatória, e doença miodegenerativa, e acredita-se que tenha outros efeitos úteis.

Descrição de Modalidades

[0070] Um composto de piperazina representado pela fórmula (I),



[0071] em que

[0072] R^1 é C_{1-6} alquila;

[0073] R^2 é hidróxi, C_{1-6} alquila que pode ter um ou mais substituintes, $-(C=O)-N(R^3)(R^4)$, ou $-(C=O)-OR^5$;

[0074] R^3 e R^4 são iguais ou diferentes, e cada hidrogênio representa C_{1-6} alquila que pode ter um ou mais substituintes, ou

[0075] R^3 e R^4 , empregados juntamente com um átomo de nitrogênio ao qual R^3 e R^4 são ligados, podem formar um grupo heterocíclico saturado;

[0076] R^5 é hidrogênio ou C_{1-6} alquila que pode ter um ou mais substituintes; e

[0077] n é 1 ou 2;

[0078] ou um sal do mesmo.

[0079] O composto de piperazina da presente invenção, que é representado pela fórmula (I), é um composto tendo ambos (N-alquila pirrol-2-il)carbonila e fenilaminocarbonila, e é um novo composto não especificamente descrito na literatura acima mencionada.

[0080] Por exemplo, a Literatura de Patente 3 (WO2008/122787) descreve uma ampla faixa do composto de piperazinas que inibe a H-

PGDS; entretanto, é completamente silenciosa com respeito a um composto de piperazina tendo (N-alkilpirrol-2-il)carbonila, que é contida no composto da presente invenção. Além disso, como mostrado nos exemplos de teste descritos abaixo, os compostos demonstrados nos exemplos (exemplos de referência 13 a 18) da Literatura de Patente 3 não exibem a ação de inibição da produção de PGD2 em um líquido de lavagem da cavidade nasal em porquinhos-da-índia com rinite induzida por antígeno.

[0081] A Literatura de Patente 4 (WO2007/054623) descreve como um inibidor de sinalização de porco espinho, um composto de piperazina tendo uma estrutura de piperazina de carbonila de furila; entretanto, a Literatura da Patente 4 é diferente da presente invenção em que (N-alkilpirrol-2-il)carbonila usada no composto da presente invenção é limitada à carbonila de furila. Além disso, a Literatura de Patente 4 é completamente silenciosa quanto à ação de inibição de H-PGDS.

[0082] A Literatura de Patente 5 (WO99/007672) descreve um composto de piperazina de carbonila de furila, um composto de benzoíla de piperazina, etc., como um composto que interage com um canal de potássio. Além disso, a Literatura de Patente 5 não descreve um composto tendo (N-alkilpirrol-2-il)carbonila como no presente composto, e é completamente silenciosa com respeito à ação de inibição de H-PGDS.

[0083] A Literatura de Patente 6 (WO2008/023720) descreve como um composto útil para tratar doença associada com hidrolase de amida de ácido graxo de um composto de ureia tendo um anel de piperidina. Além disso, a Literatura de Patente 6 não descreve um composto tendo (N-alkilpirrol-2-il)carbonila como no presente composto, e é completamente silenciosa quanto à ação de inibição de H-PGDS.

[0084] Como mostrado nos exemplos de teste abaixo, um composto de piperazina que tem (N-alkilpirrol-2-il)carbonila não exhibe qualquer ação de inibição de H-PGDS

[0085] Exemplos de "substituintes" no presente relatório descritivo incluem halogênio, hidróxi, ciano, nitro, alquila, halogenoalquila, cicloalquila, cicloalquil-alquila, aralquila, alquenila, alquinila, alcóxi, halogenoalcóxi, cicloalcóxi, cicloalquil-alcóxi, aralquilóxi, alquiltio, cicloalquil-alquiltio, amino, mono- ou dialquilamino, cicloalquil-alkilamino, acila, acilóxi, oxo, carbóxi, alcóxicarbonila, aralquiloalcarbonila, carbamoíla, grupos heterocíclicos saturados ou não saturados, hidrocarboneto aromático, grupo heterociclóxi saturado, etc. Quando um tal substituinte está presente, o número do mesmo é tipicamente 1 a 3.

[0086] Nos substituintes, os exemplos de halogênio incluem cloro, bromo, flúor, e iodo.

[0087] Nos substituintes, alquila ou halogenoalquila é de preferência um grupo C₁₋₆ alquila de cadeia linear ou ramificada ou um grupo em que um a todos os átomos de hidrogênio do grupo alquila é substituído com o halogênio descrito acima. Os exemplos dos mesmos incluem grupos alquila tais como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, *terc*-butila, pentila, e hexila, e grupos alquila de halogênio tais como trifluorometila.

[0088] Nos substituintes, cicloalquila é de preferência um grupo C₃₋₇ cicloalquila, e os exemplos dos mesmos incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, e ciclo-heptila.

[0089] Nos substituintes, cicloalquil-alquila é de preferência um grupo C₁₋₆ alquila substituído com C₃₋₇ cicloalquila, e os exemplos do mesmo incluem ciclopropilmetila, ciclopropiletila, ciclobutilmetila, ciclopentilmetila, e ciclo-hexilmetila.

[0090] Nos substituintes, aralquila é de preferência um grupo C₁₋₆ alquila de cadeia linear ou ramificada substituído com um grupo C₆₋₁₄ hidrocarboneto aromático, e exemplos do mesmo incluem benzila, feniletila, fenilpropila, naftilmetila, e naftiletila.

[0091] Nos substituintes, alquenila é de preferência um grupo C₂₋₆

alquenila contendo uma ligação dupla de carbono-carbono, e os exemplos do mesmo incluem vinila, alila, metilavinila, propenila, butenila, pentenila, e hexenila.

[0092] Nos substituintes, alquinila é de preferência um grupo C_{2-6} alquinila contendo uma ligação tripla de carbono-carbono, e os exemplos do mesmo incluem etinila e propargila.

[0093] Nos substituintes, alcóxi ou halogenoalcóxi é de preferência um grupo C_{1-6} alcóxi de cadeia linear ou ramificada ou o grupo alcóxi substituído com o halogênio descrito acima, e os exemplos do mesmo incluem metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, 1-metilpropóxi, n-butóxi, isobutóxi, *terc*-butóxi, 2-metilbutóxi, neopentilóxi, pentan-2-ilóxi, fluoro-metóxi, difluorometóxi, trifluorometóxi, 1,1-difluoroetóxi, 2,2-difluoroetóxi, 2,2,2-trifluoroetóxi, 1,1,2,2-tetra-fluoroetóxi, perfluoroetóxi, 3-flúor-2-(fluorometil)-propóxi, 1,3-difluoropropan-2-ilóxi, e 2,2,3,3,3-pentaflúor-1-propóxi.

[0094] Nos substituintes, cicloalcóxi é de preferência um grupo C_{3-7} cicloalcóxi, e exemplos do mesmo incluem ciclopropóxi, ciclobutóxi, ciclopentilóxi, ciclo-hexilóxi, e ciclo-heptilóxi.

[0095] Nos substituintes, cicloalquil-alcóxi é de preferência um grupo C_{1-6} alcóxi substituído com C_{3-7} cicloalquila, e os exemplos do mesmo incluem ciclopropilmetóxi, ciclopropiletóxi, ciclobutilmetóxi, ciclopentilmetóxi, e ciclo-hexilmetóxi.

[0096] Nos substituintes, alquiltio é de preferência um grupo C_{1-6} alquiltio de cadeia linear ou ramificada, e os exemplos do mesmo incluem etiltiometiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, *sec*-butiltio, *terc*-butiltio, pentiltio, e hexiltio.

[0097] Nos substituintes, cicloalquil-alquiltio é de preferência um grupo C_{1-6} alquiltio substituído com C_{3-7} cicloalquila, e os exemplos do mesmo incluem ciclopropiletiltiometiltio, ciclopropiletiltio, ciclobutiletiltiometiltio, ciclopentiletiltiometiltio, e ciclo-hexiletiltiometiltio.

[0098] Nos substituintes, aralquilóxi é de preferência grupo óxi tendo o grupo aralquila acima mencionado, e os exemplos do mesmo incluem benzilóxi, fenetilóxi, fenilpropilóxi, naftilmetilóxi, e naftiletilóxi.

[0099] Nos substituintes, mono- ou dialquilamino é um grupo amino mono- ou dissustituído com um grupo C₁₋₆ alquila linear ou ramificada, e os exemplos do mesmo incluem metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, e metiletilamino.

[00100] Nos substituintes, cicloalquil-alkilamino é um grupo alquilamino substituído com o grupo cicloalquila acima mencionado, e os exemplos do mesmo incluem ciclopropilmetilamino, ciclobutilmetilamino, e ciclopentilmetilamino.

[00101] Nos substituintes, acila é um grupo C₁₋₆ acila ou benzoíla linear ou ramificado, e os exemplos do mesmo incluem formila, acetila, propionila, n-butilila, isobutilila, valerila, isovalerila, e pivaloíla.

[00102] Nos substituintes, acilóxi é um grupo C₁₋₆ acilóxi linear ou ramificado ou grupo benzoilóxi, e os exemplos dos mesmos incluem formilóxi, acetóxi, propionilóxi, n-butililóxi, isobutililóxi, valerilóxi, isovalerilóxi, e pivaloilóxi.

[00103] Nos substituintes, alcóxicarbonila é um grupo carbonila substituído com o grupo alcóxi acima mencionado, e os exemplos do mesmo incluem metóxicarbonila, etóxicarbonila, n-propóxicarbonila, isopropóxicarbonila, 1-metilpropóxicarbonila, n-butoxicarbonila, isobutoxicarbonila, *terc*-butoxicarbonila, 2-metila-butoxicarbonila, neopentilóxicarbonila, e pentan-2-ilóxicarbonila.

[00104] Nos substituintes, aralquiloxicarbonila é de preferência um grupo carbonila substituído com o grupo aralquilóxi acima mencionado, e os exemplos do mesmo incluem benzilóxicarbonila, fenetilóxicarbonila, fenilpropilóxicarbonila, naftilmetilóxicarbonila, e naftiletilóxicarbonila.

[00105] Nos substituintes, os exemplos de carbamoíla incluem -

CONH₂, (mono- ou dialquil)carbamoíla, (mono- ou di-aril)carbamoíla, (N-alkuil-N-aril)carbamoíla, pirrolidinocarbamoíla, piperidinocarbamoíla, piperazinocarbamoíla, e morfolinocarbamoíla.

[00106] Nos substituintes, os grupos heterocíclicos saturados ou não saturados são de preferência grupos heterocíclicos monocíclicos ou bicíclicos saturados ou não saturados que podem ter qualquer um dentre oxigênio, nitrogênio, ou enxofre, de preferência em uma quantidade de 1 a 4. Exemplos dos mesmos incluem pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, hexametilenoimino, morfolino, tiomorfolino, homopiperazinila, tetra-hidrofuranila tetra-hidropiranila, tienila, imidazolila, furila, pirrolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, piridila, pirazila, pirimidinila, piridazinila, indolila, isoindolila, indazolila, metilenodioxifenila, etileno-oxifenila, benzofuranila, di-hidrobenzofuranila, benzoimidazolila, benzoxazolila, benzotiazolila, purinila, quinolila, isoquinolila, quinazolinila, e quinoxalila.

[00107] Nos substituintes, hidrocarboneto aromático é de preferência um grupo C₆₋₁₄ hidrocarboneto aromático, e exemplos do mesmo incluem fenila e naftila.

[00108] Nos substituintes, o grupo heterociclóxi saturado é um grupo heterocíclico monocíclico saturado tendo qualquer um dentre oxigênio, nitrogênio, e enxofre em uma quantidade de um ou dois, e exemplos do mesmo incluem grupos óxi tendo pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, hexametilenoimino, morfolino, tiomorfolino, ou homopiperazinila, tais como tetra-hidrofuranilóxi e tetra-hidropiranilóxi.

[00109] "C₁₋₆ alquila" representada por R¹ na fórmula (I) é um grupo C₁₋₆ alquila linear ou ramificada, e exemplos do mesmo incluem metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, *terc*-butila, n-pentila, e n-hexila. Destes, metila e etila são preferíveis, e metila é mais preferível.

[00110] Exemplos da "C₁₋₆ alquila" da "C₁₋₆ alquila que pode ter um ou mais substituintes" representados por R² na fórmula (I) incluem C₁₋₆

alquila representada por R^1 na fórmula (I). Destas, C_{1-3} alquila é preferível, e C_{1-3} alquila linear tal como metila, etila, e n-propila são mais preferíveis.

[00111] Exemplos dos "substituintes" da " C_{1-6} alquila que pode ter um ou mais substituintes" representados por R^2 incluem os substituintes acima mencionados. Hidróxi, e grupos heterocíclicos saturados ou não saturados são preferíveis; morfolino, pirazolila, e triazolila são mais preferíveis; e morfolino, 1,2,3-triazolila, e 1,2,4-triazolila são particularmente preferíveis. Os grupos heterocíclicos não saturados podem ter substituintes. O substituinte preferível é metila, e o número de substituintes é 1 ou 2. Exemplos preferíveis de " C_{1-6} alquila que podem ter um ou mais substituintes" representados por R^2 incluem morfolino, 1,2,3-triazolila, e 3,5-dimetil-1,2,4-triazolila.

[00112] Exemplos da " C_{1-6} alquila" da " C_{1-6} alquila que pode ter um ou mais substituintes" representados por R^3 e R^4 na fórmula (I) incluem C_{1-6} alquila representado por R^1 na fórmula (I). Desta, C_{1-3} alquila é preferível.

[00113] Exemplos dos "substituintes" da " C_{1-6} alquila que podem ter um ou mais substituintes" representados por R^3 e R^4 incluem os substituintes acima mencionados. Destes, os grupos heterocíclicos saturados ou não saturados são preferíveis.

[00114] Exemplos de "grupos heterociclicos saturados" que podem ser formados por R^3 e R^4 na fórmula (I) juntamente com um átomo de nitrogênio ao qual R^3 e R^4 estão ligados incluem pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, e morfolino, e morfolino é preferível.

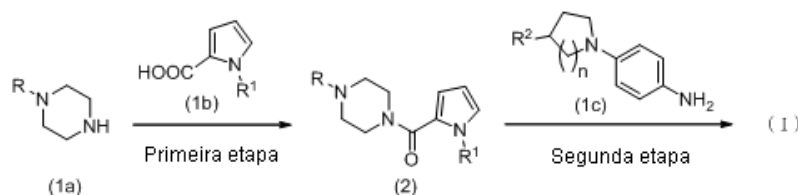
[00115] Exemplos preferíveis da " C_{1-6} alquila que podem ter um ou mais substituintes" representados por R^5 na fórmula (I) incluem metila, etila, *terc*-butila, e benzila.

[00116] Na fórmula (I), n representa 1 ou 2, e de preferência 2.

[00117] O composto de piperazina da presente invenção pode ser

produzido de acordo com os seguintes esquemas de reação 1 a 5.

Esquema de Reação 1



[00118] No esquema de reação acima 1, R¹ e R² são iguais ao acima, R representa um grupo protetor do grupo amino ou hidrogênio, e n representa 1 ou 2.

[00119] O método da presente invenção compreende uma primeira etapa em que um composto de piperazina mostrado na fórmula (1a) ou um sal do mesmo é condensado com um composto de ácido pirrolocarboxílico mostrado na fórmula (1b) ou uma espécie ativa do mesmo por um método ordinário para formar uma amida do composto mostrado na fórmula (2), e uma segunda etapa em que um composto de amina obtido por desproteção de um grupo protetor do grupo amino ou um sal do mesmo é condensado com um composto de amina mostrado na fórmula (1c) ou uma espécie ativa do mesmo por um método ordinário para formar um composto mostrado na fórmula (I).

Primeira Etapa

[00120] Na primeira etapa, o composto de piperazina mostrado na fórmula (1a) ou um sal do mesmo é condensado com o composto de ácido pirrolocarboxílico mostrado na fórmula (1b) ou uma espécie ativa do mesmo por um método ordinário, desse modo formando o composto de amida mostrado na fórmula (2).

[00121] Exemplos das espécies ativas do composto (1b) incluem ésteres ativos, por exemplo, ésteres ordinários tais como metil ésteres; haletos de ácido tais como cloretos de ácido; e N-hidroxibenzotriazol; e anidridos de ácido simétricos; e anidridos de ácido mistos com ácidos alquil carbônicos.

[00122] Quando o composto (1b) é reagido com um ácido livre, ou quando um éster ou haleto de ácido ativo é reagido sem ser isolado, um agente de condensação tais como cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilamino-propil)-carbodi-imida e cloreto de 4-(4,6-dimetóxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolino pode ser usado.

[00123] Quando 0,5 a 10 moles, e de preferência 0,8 a 2 moles do composto de ácido carboxílico mostrado na fórmula (1b) ou uma espécie ativa do mesmo são empregados com relação a 1 mol do composto de piperazina mostrado na fórmula (1a) ou um sal do mesmo, a quantidade da condensação é 0,5 a 20 moles, e de preferência 0,8 a 3 moles com relação a 1 mol do composto de piperazina mostrado na fórmula (1a) ou um sal do mesmo.

[00124] Embora dependente da espécie ativa ou agente de condensação usado, a reação é normalmente realizada em um solvente que é inativo à reação a -20 a 150°C, e de preferência a 0 a 100°C. Exemplos de um tal solvente incluem um hidrocarboneto tal como diclorometano e clorofórmio; um hidrocarboneto aromático tais como tolueno; um éter tal como tetra-hidrofurano; um éster tal como acetato de etila; um álcool tal como metanol e etanol; água; acetonitrila; N,N-dimetilformamida; N,N-dimetilcetamida; dimetilsulfóxido; e piridina.

[00125] A reação pode prosseguir suavemente se for executada na presença de cerca de 0,5 a 20 moles, e de preferência 0,8 a 5 moles de uma base tal como trietilamina, di-isopropiletilamina, N-metilmorfolino, N,N-dietilanilina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, e piridina, com relação a 1 mol do composto de piperazina mostrado na fórmula (1a) ou um sal do mesmo.

Segunda Etapa

[00126] Na segunda etapa, o grupo protetor R do grupo amino no composto de amida mostrado na fórmula (2) é desprotegido por um método ordinário conhecido, e o resultado é o composto amina mostrado

na fórmula (1c) ou uma espécie ativa do mesmo são condensados por um método ordinário para formar o composto mostrado na fórmula (I).

[00127] A desproteção pode ser executada sob condições acídicas quando o grupo protetor R é formila ou *terc*-butoxicarbonila, e a desproteção pode ser executada por um método de redução catalítica quando o grupo protetor R é benzila ou benziloxicarbonila.

[00128] Na condensação, é preferível usar uma espécie ativa tendo um grupo de eliminação que é preparado por reação do composto amina mostrado na fórmula (1c) com trifosgênio, 1,1'-carbonildi-imidazol (CDI), cloroformiato de fenila, cloroformiato de 4-nitrofenila, cloroformiato de etila, ou similares, em um solvente que é inativo à reação, tais como diclorometano, tetra-hidrofurano, acetonitrila, acetato de etila, ou N,N-dimetilacetamida, a -20 a 150°C, e de preferência 0 a 100°C, na presença ou ausência de uma base orgânica tais como trietilamina ou piridina.

[00129] As espécies ativas de fórmula (1c) podem ter um grupo de eliminação. As espécies ativas podem ser usadas para a reação após isolamento ou podem ser preparadas em um sistema de reação e usadas sem isolamento. Exemplos do grupo de eliminação incluem cloro, imidazolila, fenóxi, 4-nitrofenóxi, e etóxi.

[00130] Exemplos dos sais do composto amina mostrados na fórmula (2) incluem sais de adição de ácido com ácidos inorgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, e ácido sulfúrico, ou com ácidos orgânicos, tais como ácido carbônico e ácido metanossulfônico.

[00131] Quando 0,5 a 10 moles, e de preferência 0,8 a 2 moles, do composto de amina mostrado na fórmula (3) ou um sal do mesmo são usados com relação a 1 mol do composto de amina mostrado na fórmula (1c) ou uma espécie ativa do mesmo, a quantidade da condensação é de 0,5 a 20 moles, e de preferência de 0,8 a 3 moles, com relação a 1 mol do composto de amina mostrado na fórmula (1c) ou um sal do

mesmo.

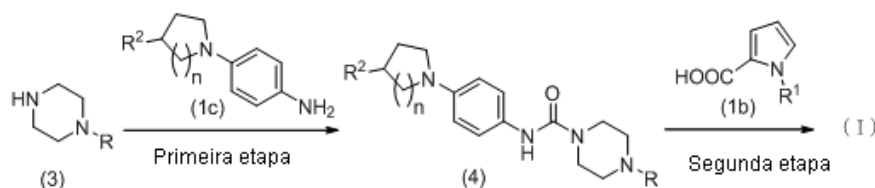
[00132] Embora dependendo das espécies ativas ou agente de condensação empregado, a reação é normalmente executada em um solvente que é inativo à reação a -20 a 150°C, e de preferência a 0 a 100°C. Exemplos do solvente incluem um hidrocarboneto halogenado tal como diclorometano e clorofórmio; um hidrocarboneto aromático tal como tolueno; um éter tal como tetra-hidrofurano; um éster tal como acetato de etila; um álcool tal como metanol e etanol; água; acetonitrila; N,N-dimetilaformamida; N,N-dimetilacetamida; dimetilsulfóxido; e piridina.

[00133] A reação pode prosseguir suavemente se for realizada na presença de cerca de 0,5 a 20 moles, e de preferência de 0,8 a 5 moles, de uma base tal como trietilamina, di-isopropiletilamina, N-metilmorfolino, N,N-dietilanilina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, e piridina, com relação a 1 mol do composto de amina mostrado na fórmula (1c) ou uma espécie ativa do mesmo.

[00134] O composto (I) da presente invenção pode ser obtido realizando a primeira etapa e a segunda etapa.

[00135] O composto de piperazina mostrado na fórmula (1a) ou um sal do mesmo, o composto de ácido pirrolocarboxílico mostrado na fórmula (1b) ou uma espécie ativa do mesmo, e o composto de amina mostrado na fórmula (1c) ou um sal do mesmo são conhecidos na técnica, ou podem ser fabricados de acordo com um método conhecido na técnica.

Esquema de Reação 2



[00136] Nos esquemas de reação acima 2, R¹ e R² são como definidos acima, R é um grupo protetor do grupo amino ou hidrogênio, e n é 1 ou 2.

[00137] O método da presente invenção compreende uma primeira etapa em que um composto de piperazina mostrado na fórmula (3) ou um sal do mesmo é condensado com um composto de amina mostrado na fórmula (1c) ou uma espécie ativa do mesmo por um método ordinário para formar um composto de ureia mostrado na fórmula (4), e uma segunda etapa em que um composto de amina obtido por desproteção de um grupo protetor do grupo amino ou um sal do mesmo é condensado com um composto de ácido pirrolocarboxílico mostrado na fórmula (1b) ou uma espécie ativa do mesmo por um método ordinário para formar um composto mostrado na fórmula (I).

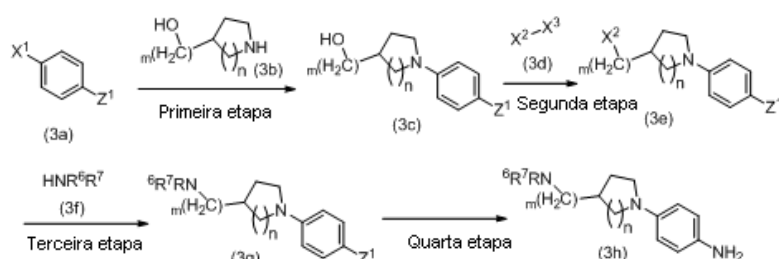
Primeira Etapa

[00138] Na primeira etapa, o composto de piperazina mostrado na fórmula (3) e um sal do mesmo são condensados com o composto de amina mostrado na fórmula (1c) de acordo com um método ordinário como na reação de condensação realizada na segunda etapa do esquema de reação 1, desse modo obtendo o composto de ureia mostrado na fórmula (4).

Segunda Etapa

[00139] Na segunda etapa, o grupo protetor R do grupo amino no composto de ureia mostrado na fórmula (4) é desprotegido, como na reação de desproteção realizada na segunda etapa do esquema de reação 1, e em seguida o composto de ácido pirrolocarboxílico mostrado na fórmula (1b) ou uma espécie ativa do mesmo é condensado por um método ordinário, como na primeira etapa do esquema de reação 1, desse modo obtendo o composto mostrado na fórmula (I).

Esquema de Reação 3



[00140] No esquema de reação 3 acima, X^1 , X^2 , e X^3 são cada qual um grupo de eliminação funcional, Z^1 é um grupo nitro ou um grupo protetor de amino, e R^6 e R^7 são iguais como "substituintes" dos grupos "C₁₋₆ alquila" que podem ter um ou mais substituintes representados por R^2 , R^6 e R^7 particularmente representam grupos heterocíclicos substituídos ou não substituídos, m é 0 a 3, e n é 1 ou 2.

[00141] O método de produção mostrado no esquema de reação 3 é o mesmo daqueles do composto de amina (1c) no esquema de reação 1 e 2. O método compreende as seguintes 4 etapas:

[00142] Uma primeira etapa em que um composto contendo amino mostrado na fórmula (3b) é reagido com um grupo funcional de eliminação X^1 contendo o composto mostrado na fórmula (3a) para formar um composto contendo hidróxi mostrado na fórmula (3c);

[00143] uma segunda etapa em que um composto mostrado na fórmula (3d) é reagido com o composto contendo hidróxi (3c) para introduzir um grupo de eliminação funcional X^2 , desse modo formando um composto representado pela fórmula (3e);

[00144] uma terceira etapa em que um composto de amina (3f) é reagido com a eliminação funcional do grupo X^2 para realizar a condensação, desse modo formando um composto representado pela fórmula (3g); e

[00145] uma quarta etapa em que o composto (3g) obtido na terceira etapa é submetido a grupo nitro de redução ou desproteção de um grupo protetor do grupo amino por um método ordinário, desse modo formando um composto de amina (3h).

Primeira Etapa

[00146] Qualquer grupo funcional de eliminação pode ser usado como X¹ do composto (3a) na primeira etapa. Exemplos do mesmo incluem halogênio tais como flúor e cloro, metanossulfonilóxi, p-toluenossulfonilóxi, e trifluorometanossulfonilóxi.

[00147] Em um solvente adequado, usando 0,5 a 10 moles, e de preferência 0,8 a 2 moles, do composto de amina mostrado na fórmula (3b) ou um sal do mesmo com relação a 1 mol do composto mostrado na (3a), a reação é conduzida na presença de 0,5 a 10 moles, e de preferência 0,8 a 3 moles, de base com relação a 1 mol do composto mostrado na fórmula (3a), a -20 a 180°C, e de preferência a 0 a 150°C, desse modo formando o composto contendo hidróxi mostrado na fórmula (3c).

[00148] Quaisquer solventes podem ser usados, contanto que eles não afetem a reação. Exemplos de solvente adequados incluem um hidrocarboneto halogenado tal como diclorometano e clorofórmio; um hidrocarboneto aromático tal como tolueno; um éter tal como tetra-hidrofurano; um éster tal como acetato de etila; um álcool tais como metanol e etanol; água; acetonitrila; N,N-dimetilaformamida; N,N-dimetilacetamida; N-metilpirrolidona; dimetilsulfóxido; e piridina. Os solventes podem ser usados individualmente ou em uma combinação.

[00149] Exemplos de uma base incluem bases inorgânicas tais como hidróxido de sódio, hidróxido de cálcio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, e hidreto de sódio, e bases orgânicas tais como piridina, 4-(N,N-dimetilamino)-piridina, trietilamina, di-isopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo-[5,4,0]undec-7-eno, e *terc*-butóxido de potássio.

Segunda Etapa

[00150] Em um solvente adequado, empregando 0,5 a 10 moles, e de preferência 0,8 a 2 moles, do grupo funcional contendo o composto

de eliminação mostrado na fórmula (3d) com relação a 1 mol do composto contendo hidróxi mostrado na (3c), a reação é conduzida na presença de 0,5 a 10 moles, e de preferência 0,8 a 3 moles, de base com relação a 1 mol do composto mostrado na fórmula (3c), a -20 a 180°C, e de preferência a 0 a 150°C, desse modo formando o composto mostrado na fórmula (3e).

[00151] Quaisquer solventes podem ser usados contanto que eles adversamente não afetem a reação. Exemplos de solvente adequados incluem um hidrocarboneto halogenado tal como diclorometano e clorofórmio; um hidrocarboneto aromático tal como tolueno; um éter tal como tetra-hidrofurano; um éster tal como acetato de etila; acetonitrila; N,N-dimetilformamida; N,N-dimetilcetamida; N-metilpirrolidona; dimetilsulfóxido; e piridina. Os solventes podem ser usados individualmente ou em uma combinação.

[00152] Exemplos de uma base incluem bases inorgânicas tais como hidróxido de sódio, hidróxido de cálcio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, e hidreto de sódio, e bases orgânicas tais como piridina, 4-(N,N-dimetil-amino)piridina, trietilamina, di-isopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, e *terc*-butóxido de potássio.

Terceira Etapa

[00153] Em um solvente adequado, empregando 0,5 a 10 moles, e de preferência 0,8 a 3 moles, do composto de amina mostrado na fórmula (3f) com relação a 1 mol do composto mostrado na (3e), a reação é conduzida na presença de 0,5 a 10 moles, e de preferência 0,8 a 3 moles, de base com relação a 1 mol do composto mostrado na fórmula (3e), a -20 a 180°C, e de preferência a 0 a 150°C, desse modo formando o composto mostrado na fórmula (3g).

[00154] Quaisquer solventes podem ser usados contanto que eles não afetem adversamente a reação. Exemplos de solvente adequados

incluem um hidrocarboneto halogenado tal como diclorometano e clorofórmio; um hidrocarboneto aromático tais como tolueno; um éter tal como tetra-hidrofurano; um éster tal como acetato de etila; acetonitrila; N,N-dimetilformamida; N,N-dimetilacetamida; N-metilpirrolidona; dimetilsulfóxido; e piridina. Os solventes podem ser usados individualmente ou em uma combinação.

[00155] Exemplos de uma base incluem bases inorgânicas tais como hidróxido de sódio, hidróxido de cálcio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, e hidreto de sódio, e bases orgânicas tais como piridina, 4-(N,N-dimetil-amino)piridina, trietilamina, di-isopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, e *terc*-butóxido de potássio.

Quarta Etapa

[00156] Quando Z^1 é um grupo nitro, condições de redução não limitadas, contanto que o grupo nitro seja convertido em um grupo amino por redução. É preferível que as condições de reação sejam selecionadas considerando as propriedades dos outros grupos funcionais do composto de nitro (3g).

[00157] Os métodos típicos de redução incluem os seguintes:

(A) Em água, um álcool tal como metanol ou etanol, um éter tal como tetra-hidrofurano, ou uma mistura de solventes do mesmo, 0,01 a 10 moles, e de preferência 0,03 a 5 moles, de um catalisador de redução tal como ferro reduzido, cloreto de estanho, ou cloreto de ferro é reagido na presença de 0,3 a 30 moles, e de preferência 0,5 a 20 moles, um sal de amônio, tais como cloreto de amônio, hidrato de hidrazina, ácido clorídrico, etc., com relação a 1 mol do composto de nitro mostrado na fórmula (3g), a 0 a 150°C, e de preferência 20 a 120°C.

(B) Em álcoois, éteres, ésteres tais como acetato de etila, ácidos orgânicos tais como ácido fórmico e ácido acético, ou uma mistura de solventes do mesmo, o gás de hidrogênio é reagido sob pressão ordinária ou pressão elevada na presença de 0,001 a 1 mol, e

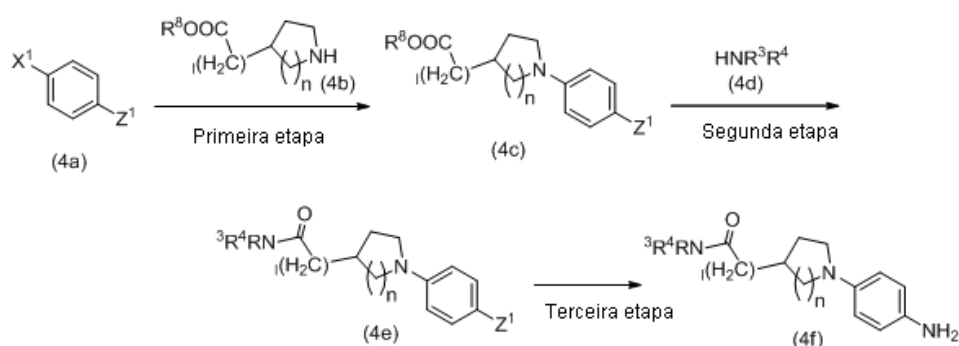
de preferência de 0,01 a 0,3 mol, de um catalisador de redução, tal como paládio suportado por carbono, óxido de platina, e níquel de Raney, com relação a 1 mol do composto de nitro mostrado na fórmula (3g), a 0 a 120°C, e de preferência 20 a 100°C; ou 0,5 a 20 moles, e de preferência 1 a 10 moles, de ácido fórmico, formiato de amônio, ou ciclo-hexeno com relação a 1 mol do composto nitro mostrado na fórmula (3g) é usado as uma fonte de hidrogênio em lugar de gás de hidrogênio.

[00158] Se Z^1 for um grupo amino protetor, a desproteção deve ser realizada da mesma maneira da segunda etapa do esquema de reação 1 para obter o composto de amina (3h).

[00159] O compostos (3a), (3b), (3d), e (3f) usados no esquema de reação 3 são conhecidos, ou podem ser fabricados de acordo com um método conhecido.

[00160] O composto de amina (1c) no esquema de reação 1 ou 2, isto é, o composto de amina representado pela fórmula (4f), pode ser produzido de acordo com o método mostrado no esquema de reação 4 abaixo.

Esquema de Reação 4



[00161] No esquema de reação 4, X^1 , Z^1 , R^3 , e R^4 são iguais ao acima, R^8 é o mesmo tal como R^5 ou um grupo protetor de silila tal como *tert*-butildimetilsilila, l é 0 a 3, e n é 1 ou 2.

[00162] O método produção mostrado no esquema de reação 4 inclui a primeira etapa, em que um grupo de eliminação funcional composto contendo X^1 (4a) é reagido com um composto de éster contendo amino

mostrado na fórmula (4b) para formar um composto contendo éster mostrado na fórmula (4c); a segunda etapa, em que um grupo de éster de um composto contendo éster (4c) é desprotegido e em seguida condensado com um composto de amina mostrado na fórmula (4d) por um método ordinário para formar um composto de amida mostrado na fórmula (4e); e a terceira etapa, em que o composto (4e) é submetido ao grupo de nitro de redução ou desproteção de um grupo protetor do grupo amino por um método ordinário, desse modo formando um composto de amina (4f).

Primeira Etapa

[00163] Nesta etapa, o composto contendo éster representado pela fórmula (4c) pode ser obtido da mesma maneira da primeira etapa do esquema de reação 3.

Segunda Etapa

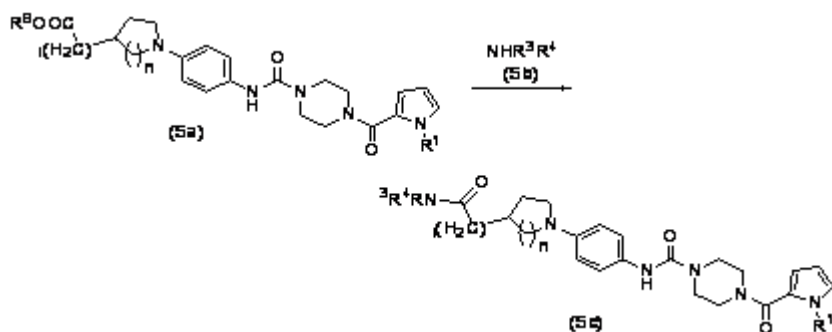
[00164] Nesta etapa, o éster do composto contendo o éster mostrado na fórmula (4c) é desprotegido por método ordinário conhecido, e em seguida condensado com o composto de amina mostrado na fórmula (4d) ou um sal do mesmo da mesma maneira da primeira etapa do esquema de reação 1 para formar o composto de amida representado pela fórmula (4e).

Terceira Etapa

[00165] Nesta etapa, Z^1 pode ser convertido em um grupo amino da mesma maneira da quarta etapa do esquema de reação 3.

[00166] Os compostos (4a), (4b), e (4d) usados no esquema de reação 4 são conhecidos, ou podem ser fabricados por um método conhecido.

[00167] Dos compostos da presente invenção, os compostos tendo grupos funcionais particulares podem ser convertidos em outros compostos da invenção por modificações químicas destes grupos, como mostrado no seguinte esquema de reação 5.

Esquema de Reação 5

[00168] No esquema de reação 5, R¹, R³, R⁴, R⁸, n, e Isão iguais ao acima.

[00169] No método de produção mostrado no esquema de reação 5, o composto de ácido carboxílico obtido por desproteção do composto de éster mostrado na fórmula (5a), ou uma espécie ativa do mesmo, é condensado da mesma maneira da primeira etapa do esquema de reação 1, com o composto de amina representado pela fórmula (5b), para formar o composto de amida (5c).

[00170] Se um ou mais carbonos assimétricos estão presentes no composto (I), que é útil como um ingrediente ativo do medicamento da presente invenção, isômeros ópticos devido a átomos de carbono assimétricos (enan-tiômeros e diastereômeros) e outros isômeros podem estar presentes. A presente invenção abrange isômeros que foram isolados e misturas dos mesmos.

[00171] O composto (I), que é útil como um ingrediente ativo do medicamento da presente invenção, abrange profármacos farmaceuticamente aceitáveis. Profármacos farmaceuticamente aceitáveis são compostos tendo grupos funcionais que podem ser convertidos, sob condições químicas, tais como solvólise, ou sob condições fisiológicas, no amino, hidróxi, carbóxi, carbonila, ou outros grupos funcionais do composto (I), que é um ingrediente ativo do medicamento da presente invenção. Grupos funcionais representativos de profármacos incluem os

grupos mencionados em "Iyakuhiin no Kaihatsu (Development of Pharmaceuticals)", Vol. 7, pp. 163-198, Hirokawa Publishing (1990).

[00172] O composto (I), que é útil como um ingrediente ativo do medicamento da presente invenção pode formar um sal de adição de ácido ou a sal com uma base. Tais sais são incluídos na presente invenção na medida em que eles sejam farmacologicamente aceitáveis. Exemplos específicos dos mesmos incluem sais de adição de ácido com ácidos inorgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, ácido eicosulfúrico, ácido fosfórico etc., ou ácidos orgânicos, tais como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico, ácido oxálico, ácido malônico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbônico, ácido pícrico, ácido metanossulfônico, ácido para-toluenossulfônico, ácido glutâmico, etc.; sais com bases inorgânicas, tais como sódio, potássio, magnésio, cálcio, alumínio, etc., bases orgânicas tais como metilamina, etilamina, meglumina, etanolamina, etc., ou aminoácidos básicos tais como lisina, arginina, ornitina, etc.; e sais de amônio.

[00173] A presente invenção também abrange os hidratos, solvatos, e cristais polimorfos, do composto (I), que é útil como um ingrediente ativo do medicamento da presente invenção, e sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo.

[00174] Quando uma composição farmacêutica contém o composto de piperazina ou um sal do mesmo de acordo com a presente invenção, um veículo farmacêutico pode ser adicionado, se requerido, desse modo formando uma forma de dosagem adequada de acordo com os propósitos de prevenção e tratamento. Exemplos da forma de dosagem incluem preparações orais, injeções, supositórios, unguentos, emplastros, etc. Destas, as preparações orais são preferíveis. Tais formas de dosagens podem ser formadas por um método convencionalmente conhecido por alguém versado na técnica.

[00175] Como os veículos farmacêuticos, vários materiais de veículos orgânicos ou inorgânicos convencionais empregados como materiais de preparação ligados como um excipiente, aglutinante, desintegrante, lubrificante, ou colorante em preparações sólidas, ou como um solvente, agente solubilizante, agente de suspensão, agente de isotonização, tampão, ou agente calmante em preparações líquidas. Além disso, uma preparação farmacêutica aditiva, tal como um antisséptico, antioxidante, colorante, adoçante, e estabilizante pode também ser usada se requerido.

[00176] Preparações sólidas orais são preparadas como segue. Um excipiente, opcionalmente junto com um agente aglutinante, desintegrante, lubrificante, colorante, adoçante/aromatizante, etc., é adicionado no composto da presente invenção para produzir comprimidos, comprimidos revestidos, grânulos, pós, cápsulas, ou similares, usando um método ordinário.

[00177] Exemplos de excipientes incluem lactose, sacarose, D-manitol, glicose, amido, carbonato de cálcio, caulim, celulose microcristalina, e ácido silícico.

[00178] Exemplos de aglutinantes incluem água, etanol, 1-propanol, 2-propanol, xarope simples, glicose líquida, α -amido líquido, gelatina líquida, D-manitol, carboximetil celulose, hidroxipropil celulose, amido de hidroxipropila, metil celulose, etil celulose, goma laca, fosfato de cálcio, e polivinilpirrolidona.

[00179] Exemplos de desintegrantes incluem amido seco, alginato de sódio, pó de ágar, carbonato de hidrogênio de sódio, carbonato de cálcio, lauril sulfato de sódio, monoglicerídeo de ácido esteárico, e lactose.

[00180] Exemplos de lubrificantes incluem talco purificado, estearato de sódio, estearato de magnésio, bórax, e polietileno glicol.

[00181] Exemplos de colorantes incluem óxido de titânio e óxido de ferro.

[00182] Exemplos de agentes adoçantes/aromatizantes incluem sacarose, casca de laranja silvestre, ácido cítrico, e ácido tartárico.

[00183] Preparações líquidas orais são produzidas como segue. Um agente adoçante, de tamponamento, estabilizante, agente aromatizante adoçante, etc., é adicionado no composto da presente invenção para produzir um medicamento líquido interno, um xarope, um elixir, ou similares usando um método ordinário. Neste caso, agentes adoçante/aromatizantes como descrito acima são usáveis. Exemplos de tampões incluem citrato de sódio, e exemplos de estabilizantes incluem tragacanto, goma arábica, e gelatina. Se necessário, um revestimento entérico ou um revestimento para aumentar a persistência de efeitos pode ser fornecido por métodos conhecidos para preparações orais. Exemplos de agentes de revestimentos incluem hidroxipropilmetil celulose, etil celulose, hidroximetil celulose, hidroxipropil celulose, polióxido etileno glicol, e Tween 80 (uma marca comercial registrada).

[00184] Injeções são preparadas com seguem. Um ajustador de pH, tampão, estabilizante, agente de ionização, anestésico tópico, etc., são adicionados ao composto da presente invenção para produzir uma injeção subcutânea, uma injeção intramuscular, ou uma injeção intravenosa empregando um método ordinário. Exemplos de ajustadores de pH e tampões usáveis neste caso incluem ácido de citrato de sódio, acetato de sódio, e fosfato de sódio. Exemplos de estabilizadores usáveis incluem pirossulfeto de sódio, EDTA, ácido tioglicólico, e ácido tiolático. Exemplos de anestésicos tópicos usáveis incluem cloridrato de procaína e cloridrato de lidocaína. Exemplos de agentes de isotonização usáveis incluem cloreto de sódio, glicose, D-manitol, e glicerina.

[00185] Supositórios são preparados como seguem. Um veículo farmacêutico conhecido na técnica, tal como polietileno glicol, lanolina, manteiga de cacau, e triglicerídeo de ácido graxo, é adicionado no composto da presente invenção, opcionalmente junto com Tween 80 (uma

marca comercial registrada) ou um tensoativo similar, seguido por produção empregando um método ordinário.

[00186] Unguentos são preparados como segue. Uma base ordinária, estabilizante, agente umectante, conservante, etc., são adicionados como requeridos no composto da presente invenção, e misturados e formulados usando um método ordinário. Exemplos de bases incluem parafina líquida, petrolato branco, cera de abelha branca, álcool de octildodecila, e parafina. Exemplos de conservantes incluem para-hidroxibenzoato de metila, para-hidroxibenzoato de etila, e para-hidroxibenzoato de propila.

[00187] Emplastros podem ser preparados por revestimentos de um suporte geral com o unguento acima, creme, gel, pasta, etc., usando um método ordinário. Exemplos de suportes incluem tecidos trançados ou não trançados feitos de algodão, fibras naturais, e fibras químicas; e películas e folhas de espuma de cloreto de vinila macio, polietileno, e poliuretano.

[00188] A quantidade do composto da presente invenção a ser contido em uma tal forma de unidade de dosagem varia dependendo da condição do paciente ou da forma de dosagem. A quantidade desejável em um forma unitária de dosagem é de cerca de 0,05 a cerca de 1.000 mg no caso de uma preparação oral, cerca de 0,01 a cerca de 500 mg no caso de uma injeção, e cerca de 1 a cerca de 1.000 mg no caso de um supositório.

[00189] A dose diária do medicamento em tal forma de dosagem depende da condição, peso corporal, idade, sexo, etc., do paciente. Por exemplo, a dose diária para um adulto (peso corporal: 50 kg) pode ser geralmente cerca de 0,05 a cerca de 5.000 mg, e de preferência 0,1 a 1.000 mg, e é de preferência administrada em um ou duas a três doses divididas por dia.

[00190] Visto que a ação de inibição de H-PGDS é alcançada em

mamíferos e especialmente homem, por administração de um medicamento contendo o composto da presente invenção, o composto da presente invenção é útil no tratamento, prevenção, ou melhora da doença causada por PGD2 gerada por uma sintase ou metabólito do mesmo. O composto da presente invenção pode ser administrado a mamíferos incluindo seres humanos, macacos, camundongos, ratos, coelhos, cachorros, gatos, vacas, cavalos, porcos e ovelha. O composto pode ser administrado a mamíferos oralmente ou não oralmente por um método ordinário.

[00191] Exemplos de doenças a serem tratadas, prevenidas, ou melhoradas por um agente farmacêutico contendo o composto da presente invenção incluem doença alérgica, doença inflamatória, e doença miodegenerativa.

[00192] Exemplos de doenças alérgicas incluem asma brônquica, polinose, rinites alérgicas, sinusites, otite média, conjuntivite alérgica, catarro da primavera, dermatite atópica, dermatite de contato, e alergia de alimento. Destas, asma brônquica, polinose, rinites alérgicas, e sinusite são preferíveis. Exemplos de doença inflamatórias incluem doença pulmonar obstrutiva crônica, pneumonia intersticial, pneumonia de hipersensibilidade, pneumonia eosinofílica, reumatismo articular, artrite degenerativa, esclerose múltipla, doença do intestino inflamatória, doenças da pele (psoríase, eczema, eritema, síndrome de sarna, espinha cutânea, etc.), restenose pós -PTCA, doença arterial obstrutiva crônica, lesão de reperfusão, e reação de rejeição a enxerto.

[00193] Exemplos de doença miodegenerativas incluem distrofia muscular tais como Duchenne, que é uma doença miogênica, distrofia muscular de Becker, distrofia muscular de cintura de membro, e distrofia muscular congênita; varias miopatias tais como miopatia congênita; esclerose lateral amiotrófica, que é atrofia muscular neurogênica; tensão muscular; cardiomiopatia (infarto cardíaco); e distúrbios

vasculares periféricos diabéticos (distúrbios do músculo liso vasculares). Exemplos preferíveis de doença miodegenerativa a ser tratada, prevenida, ou melhorada por um medicamento contendo o composto da presente invenção incluem distrofia muscular Duchenne, distrofia muscular Becker, e esclerose lateral amiotrófica.

[00194] Além disso, o medicamento contendo o composto da presente invenção é esperado melhorar o tratamento e prevenção de problemas de secreção de muco, problemas reprodutivos, distúrbios de coagulação de sangue, distúrbio do sono, dor, problemas de visão, obesidade, imunopatia, e doenças autoimunes; para prevenir exacerbação de doença de Alzheimer ou dano cerebral, e/ou melhorar o prognóstico após dano cerebral. Além disso, ele pode inibir a transformação neoplástica celular e crescimento do tumor metastático, é também útil em terapia de câncer.

[00195] Além disso, é útil no tratamento e/ou prevenção de distúrbios proliferativos devidos a PGD2 ou seus metabólitos, tais como proliferação de fibroblasto, retinopatia diabética, e angiogênese de tumor. Além disso, visto que ele pode suprimir a concentração de músculo liso induzida por PGD2, pode ser também usado no tratamento e/ou prevenção de infertilidade, dismenorreia, parto prematuro, e distúrbios relacionados com eosinófilo-leucócito.

Exemplos

[00196] A presente invenção é descrita em detalhes abaixo com referência aos exemplos de referência, exemplos, e exemplos de teste, que não são pretendidos para limitar o escopo da invenção.

[00197] Na descrição seguinte, espectros de ^1H -RMN foram medidos empregando TMS (tetrametilsilano) como um padrão interno, e os desvios químicos são indicados por δ (ppm). Em relação ao desvio químico, padrões de absorção, constantes de acoplamento (J), e números de prótons são indicados em parênteses.

[00198] Os seguintes símbolos são empregados para padrões de absorção: s = singleto, d = duplete, t = tripleto, q = quarteto, dd = duplo duplete, m = multiplete, br = amplo, e brs = amplo singleto.

[00199] Além disso, os símbolos seguintes são empregados para fórmulas estruturais dos compostos: Me = metila e Et = etila.

Exemplo 1

[00200] N-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-fenil)-4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-1-piperazinacar-boxamida

Exemplo 1(1)

[00201] 4-Hidróxi-N-(4-nitrofenil)piperidina

[00202] 4-Cloronitrobenzeno (31,5 g, 200 mmols) foi dissolvido em N,N-dimetilacetamida (80 ml), e carbonato de potássio (35,9 g, 260 mmols) e 4-hidroxipiperidina (22,3 g, 220 mmols) foram adicionados a este, seguidos por agitação sob aquecimento a 130°C durante 3 horas. Após resfriamento para temperatura ambiente, água foi adicionada à mistura, e o precipitado foi coletado por filtragem. O sólido obtido foi secado sob pressão reduzida, desse modo obtendo 4-hidróxi-N-(4-nitrofenil)piperidina (41,3 g, 93%) como um sólido amarelo.

[00203] ¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 1,52 - 1,74 (m, 2H), 1,92 - 2,04 (m, 2H), 3,14 - 3,35 (m, 2H), 3,73 - 4,08 (m, 3H), 6,82 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 8,11 (d, J = 9,6 Hz, 2H)

Exemplo 1(2)

[00204] 4-Hidróxi-N-(4-aminofenil)piperidina

[00205] O 4-hidróxi-N-(4-nitrofenil)piperidina (11,1 g, 50 mmols) obtido no exemplo 1(1) foi dissolvido em metanol (100 ml) e tetra-hidrofurano (50 ml), e paládio-carbono a 10% (8,0 g) foi adicionado a este, seguido por agitação à temperatura ambiente em uma atmosfera de gás de hidrogênio durante 7 horas. Depois que o material insolúvel foi filtrado com Celite, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, éter de dietila foi adicionado para obter o resíduo, e o precipitado foi coletado

por filtração, desse modo obtendo 4-hidróxi-N-(4-aminofenil)piperidina (9,25 g, 94%) como um sólido púrpura esverdeado.

[00206] ^1H -RMN (CDCl_3): δ (ppm) 1,65 - 1,77 (m, 2H), 1,94 - 2,11 (m, 2H), 2,71 - 2,85 (m, 2H), 3,23 - 3,92 (m, 5H), 6,64 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,83 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H)

Exemplo 1(3)

[00207] N-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-fenil)-4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-1-piperazi-nacarboxamida

[00208] Cloroformiato de 4-nitrofenila (242 mg, 1,2 mmol) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (3 ml), e uma solução de tetra-hidrofurano (4 ml) do 4-hidróxi-N-(4-aminofenil)piperidina (211 mg, 1,0 mmol) obtido no exemplo 1(2) foi adicionado gota a gota a -30°C . Após agitação durante 30 minutos na mesma temperatura, cloridrato de 1-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]piperazina (252 mg, 1,1 mmol) e trietilamina (0,49 ml, 3,5 mmols) foram adicionados à mistura, seguido por agitação à temperatura ambiente durante 17 horas. Uma solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada foi adicionada a uma mistura reacional, seguida por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio saturado, e secada sobre sulfato de sódio anidro. Após o dessecante ser filtrado, o resíduo obtido por evaporação sob pressão reduzida foi purificado empregando cromatografia de coluna rápida em sílica-gel de pressão média (NH sílica-gel, metanol:clorofórmio = 0:1 para 1:50), desse modo obtendo N-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-fenil)-4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-1-piperazinacarboxamida (256 mg, 62%) como um sólido branco leitoso.

[00209] ^1H -RMN (CDCl_3): δ (ppm) 1,60 - 1,78 (m, 2H), 1,93 - 2,08 (m, 2H), 2,80 - 2,95 (m, 2H), 3,40 - 3,63 (m, 6H), 3,75 - 3,90 (m, 5H), 3,80 (s, 3H), 6,08 - 6,15 (m, 1H), 6,25 (brs, 1H), 6,32 - 6,40 (m, 1H), 6,70 - 6,77 (m, 1H), 6,90 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,21 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H)

Exemplo 2

[00210] Ácido 4-((((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-1-piperazinil)carbonil)amino-4-fenilpiperidina-4-carboxílico

Exemplo 2(1)

[00211] Éster de etila de ácido 1-(4-nitrofenil)piperidina-4-carboxílico

[00212] Seguindo o procedimento do exemplo 1(1), éster de etila de ácido isonipecótico foi empregado em vez de 4-hidroxipiperidina, desse modo obtendo éster de etila de ácido 1-(4-nitrofenil)piperidina-4-carboxílico (95%) como um sólido amarelo.

[00213] ¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,80 - 1,90 (m, 2H), 2,00 - 2,08 (m, 2H), 2,54 - 2,62 (m, 1H), 3,01 - 3,14 (m, 2H), 3,84 - 3,92 (m, 2H), 4,17 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 8,11 (d, J = 7,2 Hz, 2H)

Exemplo 2(2)

[00214] Éster de etila de ácido 1-(4-aminofenil)piperidina-4-carboxílico

[00215] Seguindo o procedimento de exemplo 1(2), o éster de etila de ácido 1-(4-nitrofenil)piperidina-4-carboxílico obtido no exemplo 2(1) foi empregado em vez de 4-hidróxi-N-(4-nitrofenil)piperidina, desse modo obtendo éster de etila de ácido 1-(4-aminofenil)piperidina-4-carboxílico (quant.) como um óleo marrom avermelhado.

[00216] ¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,78 - 2,13 (m, 4H), 2,30 - 2,47 (m, 1H), 2,55 - 2,75 (m, 2H), 3,20 - 3,64 (m, 4H), 4,15 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 6,64 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8,9 Hz, 2H)

Exemplo 2(3)

[00217] Éster de etila de ácido 4-((((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-1-piperazinil)-carbonil)amino-4-fenilpiperidina-4-carboxílico

[00218] Seguindo o procedimento de exemplo 1(3), o éster de etila de ácido 1-(4-aminofenil)piperidina-4-carboxílico obtido no exemplo 2(2) foi empregado em vez de 4-hidróxi-N-(4-aminofenil)piperidina, desse modo obtendo éster de etila de ácido 4-((((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-1-

piperazinil)-carbonil)-amino-4-fenilpiperidina-4-carboxílico (80%) como um sólido branco leitoso.

[00219] ^1H -RMN (CDCl_3): δ (ppm) 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,75 - 2,12 (m, 4H), 2,33 - 2,48 (m, 1H), 2,67 - 2,84 (m, 2H), 3,42 - 3,65 (m, 6H), 3,70 - 3,93 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 4,15 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 6,06 - 6,15 (m, 1H), 6,30 - 6,40 (m, 1H), 6,41 (brs, 1H), 6,69 - 6,76 (m, 1H), 6,88 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H)

Exemplo 2(4)

[00220] Ácido 4-((((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-1-piperazinil)-carbonil)amino-4-fenilpiperidina-4-carboxílico

[00221] O éster de etila de ácido 4-((((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-1-piperazinil)-carbonil)amino-4-fenilpiperidina-4-carboxílico (234 mg, 0,5 mmol) obtido no exemplo 2(3) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (1,5 ml) e etanol (1,5 ml), e uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 2 N (1,4 ml, 2,8 mmols) foi adicionada a este, seguida por agitação à temperatura ambiente durante 5 horas. Depois que a mistura reacional foi resfriada para 0°C , um ácido clorídrico a 2 N (1,4 ml, 2,8 mmols) foi adicionado à mistura reacional, seguido por extração com uma mistura solvente de metanol:clorofórmio (1:10). A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio saturado, e secada sobre sulfato de sódio anidro. Depois que o dessecante foi filtrado, o resíduo obtido por evaporação sob pressão reduzida foi lavado com éter de dietila, desse modo obtendo ácido 4-((((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-1-piperazinil)-carbonil)amino-4-fenilpiperidina-4-carboxílico (167 mg, 75%) como um sólido branco leitoso.

[00222] ^1H -RMN (CDCl_3): δ (ppm) 1,79 - 2,13 (m, 4H), 2,38 - 2,54 (m, 1H), 2,65 - 2,87 (m, 2H), 3,45 - 3,67 (m, 6H), 3,71 - 3,94 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 6,05 - 6,14 (m, 1H), 6,28 - 6,46 (m, 2H), 6,68 - 6,77 (m, 1H), 6,90 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,21 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H)

Exemplo 3

[00223] 4-((1-Metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonil-piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida

Exemplo 3(1)

[00224] Ácido 1-(4-nitrofenil)piperidina-4-carboxílico

[00225] O éster de etila de ácido 1-(4-nitrofenil)piperidina-4-carboxílico (2,78 g, 10 mmols) obtido no exemplo 2(1) foi dissolvido em etanol (10 ml), e uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 4 N (5 ml, 20 mmols) foi adicionada a este. A mistura foi refluxada sob aquecimento durante uma hora. Após resfriamento para temperatura ambiente, água (30 ml) e ácido clorídrico a 2 N (10 ml) foram adicionados à mistura, e o precipitado foi coletado por filtração, desse modo obtendo ácido 1-(4-nitrofenil)piperidina-4-carboxílico (2,47 g, 97%) como um sólido amarelo.

[00226] ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 1,49 - 1,68 (m, 2H), 1,84 - 2,00 (m, 2H), 2,50 - 2,66 (m, 1H), 3,01 - 3,19 (m, 2H), 3,90 - 4,05 (m, 2H), 7,02 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 12,28 (br, 1H)

Exemplo 3(2)

[00227] 1-(4-Nitrofenil)piperidina-4-morfolinocarboxamida

[00228] O ácido 1-(4-nitrofenil)piperidina-4-carboxílico (10,1 g, 40 mmols) obtido no exemplo 3(1) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (25 ml), e morfolino (5,2 g, 60 mmols), cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbo-dimida (9,2 g, 48 mmols), e mono-hidrato de 1-hidroxibenzo-triazol (6,7 g, 44 mmols) foram adicionados a este, seguidos por agitação durante a noite sob aquecimento a 70°C. Após resfriamento para temperatura ambiente, água foi adicionada a este, e o precipitado foi coletado por filtração e secado sob aquecimento sob pressão reduzida, desse modo obtendo 1-(4-nitrofenil)piperidina-4-morfolinocarboxamida (12,1 g, 95%) como um sólido amarelo.

[00229] ¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 1,80 - 2,08 (m, 4H), 2,68 - 2,81 (m, 1H), 2,95 - 3,13 (m, 2H), 3,46 - 3,78 (m, 8H), 3,89 - 4,07 (m, 2H),

6,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,11 (d, J = 8,4 Hz, 2H)

Exemplo 3(3)

[00230] 1-(4-Aminofenil)piperidina-4-morfolinocarboxamida

[00231] Seguindo o procedimento de exemplo 1(2), o 1-(4-nitrofenil)piperidina-4-morfolinocarboxamida obtido no exemplo 3(2) foi empregado em vez de 4-hidróxi-N-(4-nitrofenil)piperidina, desse modo obtendo 1-(4-aminofenil)piperidina-4-morfolinocarboxamida (90%) como um sólido púrpura esverdeado.

[00232] ¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 1,72 - 1,89 (m, 2H), 1,92 - 2,15 (m, 2H), 2,45 - 2,74 (m, 3H), 3,28 - 3,80 (m, 12H), 6,65 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8,9 Hz, 2H)

Exemplo 3(4)

[00233] 4-((1-Metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida

[00234] Seguindo o procedimento de exemplo 1(3), o 1-(4-aminofenil)piperidina-4-morfolinocarboxamida obtido no exemplo 3(3) foi empregado em vez de 4-hidróxi-N-(4-aminofenil)piperidina, desse modo obtendo 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida (82%) como um sólido branco leitoso.

[00235] ¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 1,72 - 2,12 (m, 4H), 2,47 - 2,78 (m, 3H), 3,43 - 3,90 (m, 18H), 3,80 (s, 3H), 6,07 - 6,16 (m, 1H), 6,33 - 6,39 (m, 1H), 6,44 (brs, 1H), 6,69 - 6,78 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,9 Hz, 2H)

Exemplo 4

[00236] 4-((1-Metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolinometilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida

Exemplo 4(1)

[00237] 4-Hidroxiometil-N-(4-nitrofenil)piperidina

[00238] Seguindo o procedimento de exemplo 1(1), 4-

hidroximetilpipe-ridina foi empregado em vez de 4-hidroxipiperidina, desse modo obtendo 4-hidroximetil-N-(4-nitrofenil)piperidina (97%) como um sólido amarelo.

[00239] ^1H -RMN (CDCl_3): δ (ppm) 1,23 - 1,48 (m, 3H), 1,70 - 1,97 (m, 3H), 2,90 - 3,07 (m, 2H), 3,56 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,93 - 4,07 (m, 2H), 6,81 (d, $J = 9,4$ Hz, 2H), 8,11 (d, $J = 9,4$ Hz, 2H)

Exemplo 4(2)

[00240] 4-Tosiloximetil-N-(4-nitrofenil)piperidina

[00241] O 4-hidroximetil-N-(4-nitrofenil)piperidina (47,3 g, 200 mmols) obtido no exemplo 4(1) foi dissolvido em piridina (300 ml), e cloreto de p-toluenossulfonila (45,8 g, 240 mmols) foi adicionado a este sob resfriamento com gelo, seguido por agitação durante 4 horas. Água foi adicionada à mistura reacional, e o precipitado foi coletado por filtragem. O sólido obtido foi secado sob pressão reduzida, desse modo obtendo 4-tosiloximetil-N-(4-nitrofenil)piperidina (72,7 g, 93%) como um sólido amarelo.

[00242] ^1H -RMN (CDCl_3): δ (ppm) 1,20 - 1,40 (m, 2H), 1,75 - 1,90 (m, 2H), 1,90 - 2,12 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,87 - 3,03 (m, 2H), 3,90 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,90 - 4,02 (m, 2H), 6,78 (d, $J = 9,4$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,09 (d, $J = 9,4$ Hz, 2H)

Exemplo 4(3)

[00243] 4-Morfolinometil-N-(4-nitrofenil)piperidina

[00244] A 4-tosiloximetil-N-(4-nitrofenil)piperidina (39,0 g, 100 mmols) obtida no exemplo 4(2) foi dissolvida em metil etil cetona (150 ml), e iodeto de sódio (45,0 g, 300 mmols) foi adicionado a esta, seguido por agitação à temperatura ambiente durante 4 dias. Acetato de etila foi adicionado à mistura reacional, e o material insolúvel foi filtrado com Celite. Subsequentemente, a camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio saturado, e secada sobre sulfato de sódio anidro. Depois que o dessecante foi filtrado, éter de di-isopropila foi adicionado ao

resíduo obtido por evaporação sob pressão reduzida, e o precipitado foi coletado por filtragem, desse modo obtendo iodeto bruto. O iodeto bruto obtido foi dissolvido em acetonitrila (150 ml), e carbonato de potássio (19,7 g, 143 mmols) e morfolino (12,4 ml, 143 mmols) foram adicionados a este, seguidos por agitação à temperatura ambiente durante 2 dias. Água foi adicionada à mistura reacional, seguido por extração com acetato de etila. Subsequentemente, a camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio saturado, e secada sobre sulfato de sódio anidro. Depois que o dessecante foi filtrado, o resíduo obtido por evaporação sob pressão reduzida foi purificado empregando cromatografia de coluna rápida em sílica-gel de pressão média (metanol:clorofórmio = 0:1 a 1:30), desse modo obtendo 4-morfolinometil-N-(4-nitrofenil)piperidina (16,2 g, 53% em duas etapas) como um sólido amarelo.

[00245] ^1H -RMN (CDCl_3): δ (ppm) 1,17 - 1,38 (m, 2H), 1,70 - 2,00 (m, 3H), 2,21 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,32 - 2,53 (m, 4H), 2,86 - 3,05 (m, 2H), 3,62 - 3,78 (m, 4H), 3,86 - 4,05 (m, 2H), 6,80 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H), 8,10 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H)

Exemplo 4(4)

[00246] 4-Morfolinometil-N-(4-aminofenil)piperidina

[00247] Seguindo o procedimento de exemplo 1(2), a 4-morfolinometil-N-(4-nitrofenil)piperidina obtida no exemplo 4(3) foi empregada em vez de 4-hidróxi-N-(4-nitrofenil)piperidina, desse modo obtendo 4-morfolinometil-N-(4-aminofenil)piperidina (97%) como um sólido púrpura esverdeado.

[00248] ^1H -RMN (CDCl_3): δ (ppm) 1,25 - 1,73 (m, 3H), 1,80 - 1,95 (m, 2H), 2,16 - 2,70 (m, 8H), 3,27 - 3,85 (m, 8H), 6,64 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H)

Exemplo 4(5)

[00249] 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolinometilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida

[00250] Seguindo o procedimento de exemplo 1(3), a 4-morfolinometil-N-(4-aminofenil)piperidina obtida no exemplo 4(4) foi empregada em vez de 4-hidróxi-N-(4-aminofenil)piperidina, desse modo obtendo 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolinometilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida (72%) como um sólido branco leitoso.

[00251] ¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 1,22 - 1,46 (m, 2H), 1,53 - 1,75 (m, 1H), 1,81 - 1,98 (m, 2H), 2,22 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,33 - 2,51 (m, 4H), 2,57 - 2,74 (m, 2H), 3,45 - 3,93 (m, 14H), 3,80 (s, 3H), 6,08 - 6,14 (m, 1H), 6,32 (brs, 1H), 6,30 - 6,41 (m, 1H), 6,70 - 6,75 (m, 1H), 6,89 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 9,1 Hz, 2H)

Exemplo 5

[00252] 4-((1-Metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(3-(2-(1,2,4-triazol-1-il)-etil)pirrolidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida

Exemplo 5(1)

[00253] 3-[2-(1,2,4-Triazol-1-il)-etil]-N-(4-nitrofenil)pirrolidina

[00254] A 4-tosiloximetil-N-(4-nitrofenil)piperidina (39,0 g, 100 mmols) obtida no exemplo 4(2) foi dissolvida em metil etil cetona (150 ml), e iodeto de sódio (45,0 g, 300 mmols) foi adicionado a esta, seguido por agitação à temperatura ambiente durante 5 dias. Acetato de etila foi adicionado à mistura reacional, e o material insolúvel foi filtrado com Celite. Subsequentemente, a camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio saturado, e secada sobre sulfato de sódio anidro. Depois que o dessecante foi filtrado, éter de di-isopropila foi adicionado ao resíduo obtido por evaporação sob pressão reduzida, e o precipitado foi coletado por filtração, desse modo obtendo iodeto bruto. O iodeto bruto obtido foi dissolvido em acetonitrila (160 ml) e água (40 ml), e carbonato de potássio (24,9 g, 180 mmols) e 1,2,4-triazol (9,32 g, 134 mmols) foram adicionados a este, seguidos por agitação a 80°C durante 6 horas. Depois que a mistura reacional foi deixada resfriar até a temperatura ambiente, água foi adicionada a esta, e o precipitado foi coletado por filtração

e secado. O sólido obtido foi purificado empregando cromatografia de coluna rápida em sílica-gel de pressão média (metanol:clorofórmio = 0:1 a 1:30), desse modo obtendo 3-[2-(1,2,4-triazol-1-il)etil]-N-(4-nitrofenil)pirrolidina (16,4 g, 63% em duas etapas) como um sólido amarelo.

[00255] ¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 1,55 - 1,80 (m, 1H), 2,00 - 2,35 (m, 4H), 2,97 - 3,14 (m, 1H), 3,31 - 3,64 (m, 3H), 4,30 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 6,44 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,11 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 8,12 (s, 1H)

Exemplo 5(2)

[00256] 3-[2-(1,2,4-Triazol-1-il)etil]-N-(4-aminofenil)pirrolidina

[00257] Seguindo o procedimento de exemplo 1(2), a 3-[2-(1,2,4-triazol-1-il)-etil]-N-(4-nitrofenil)pirrolidina obtida no exemplo 5(1) foi empregada em vez de 4-hidróxi-N-(4-nitrofenil)piperidina, desse modo obtendo 3-[2-(1,2,4-triazol-1-il)-etil]-N-(4-aminofenil)pirrolidina (96%) como um sólido púrpura esverdeado.

[00258] ¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 1,65 - 1,87 (m, 1H), 2,00 - 2,43 (m, 4H), 2,75 - 3,70 (m, 6H), 4,25 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 6,44 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,00 (s, 1H), 8,08 (s, 1H)

Exemplo 5(3)

[00259] 4-((1-Metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(3-(2-(1,2,4-triazol-1-il)-etil)pirrolidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida

[00260] Seguindo o procedimento de exemplo 1(3), 3-[2-(1,2,4-triazol-1-il)-etil]-N-(4-aminofenil)pirrolidina obtida no exemplo 5(2) foi empregada em vez de 4-hidróxi-N-(4-aminofenil)piperidina, desse modo obtendo 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(3-(2-(1,2,4-triazol-1-il)-etil)pirrolidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida (62%) como um sólido branco leitoso.

[00261] ¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 1,62 - 1,78 (m, 1H), 2,02 - 2,38 (m, 4H), 2,89 - 3,03 (m, 1H), 3,22 - 3,67 (m, 7H), 3,77 - 3,94 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 4,26 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 6,07 - 6,15 (m, 1H), 6,19 (brs, 1H),

6,33 - 6,41 (m, 1H), 6,48 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,70 - 6,78 (m, 1H), 7,16 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,09 (s, 1H)

Exemplo 6

[00262] 4-((1-Metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolinoetilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida

Exemplo 6(1)

[00263] 4-hidroxietil-N-(4-nitrofenil)piperidina

[00264] Seguindo o procedimento de exemplo 1(1), 4-hidroxietilapiperidina foi empregado em vez de 4-hidroxipiperidina, desse modo obtendo 4-hidroxietil-N-(4-nitrofenil)piperidina (100%) como um sólido amarelo.

[00265] ¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 1,18 - 1,40 (m, 3H), 1,47 - 1,92 (m, 5H), 2,85 - 3,03 (m, 2H), 3,63 - 3,78 (m, 2H), 3,85 - 4,02 (m, 2H), 6,77 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 8,07 (d, J = 9,4 Hz, 2H)

Exemplo 6(2)

[00266] 4-Tosiloxietil-N-(4-nitrofenil)piperidina

[00267] Seguindo o procedimento de exemplo 4(2), a 4-hidroxietil-N-(4-nitrofenil)piperidina obtida no exemplo 6(1) foi empregada em vez de 4-hidroxiometil-N-(4-nitrofenil)piperidina, desse modo obtendo 4-tosiloxietil-N-(4-nitrofenil)piperidina (93%) como um sólido amarelo.

[00268] ¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 1,13 - 1,35 (m, 2H), 1,55 - 1,84 (m, 5H), 2,46 (s, 3H), 2,82 - 3,01 (m, 2H), 3,84 - 4,00 (m, 2H), 4,10 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,10 (d, J = 9,4 Hz, 2H)

Exemplo 6(3)

[00269] 4-Morfolinoetil-N-(4-nitrofenil)piperidina

[00270] A 4-tosiloxietil-N-(4-nitrofenil)piperidina (2,02 g, 5,0 mmols) obtida no exemplo 6(2) foi dissolvida em acetonitrila (20 ml), e carbonato de potássio (1,38 g, 10 mmols) e morfolino (0,65 ml, 7,5 mmols) foram adicionados a esta, seguido por agitação a 80°C durante 15 horas. De-

pois que a mistura reacional foi deixada resfriar até a temperatura ambiente, acetato de etila foi adicionado à mistura reacional, e a camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio saturado, e secada sobre sulfato de sódio anidro. Depois que o dessecante foi filtrado, o resíduo obtido por evaporação sob pressão reduzida foi purificado empregando cromatografia de coluna rápida em sílica-gel de pressão média (metanol:clorofórmio = 1:50 a 1:20), desse modo obtendo 4-morfolinoetil-N-(4-nitrofenil)piperidina (1,23 g, 77%) como um sólido amarelo.

[00271] ^1H -RMN (CDCl_3): δ (ppm) 1,17 - 1,70 (m, 5H), 1,73 - 1,88 (m, 2H), 2,29 - 2,52 (m, 6H), 2,84 - 3,03 (m, 2H), 3,60 - 3,78 (m, 4H), 3,85 - 4,03 (m, 2H), 6,77 (d, $J = 9,4$ Hz, 2H), 8,08 (d, $J = 9,4$ Hz, 2H)

Exemplo 6(4)

[00272] 4-Morfolinoetil-N-(4-aminofenil)piperidina

[00273] Seguindo o procedimento de exemplo 1(2), a 4-morfolinoetil-N-(4-nitrofenil)piperidina obtida no exemplo 6(3) foi empregada em vez de 4-hidróxi-N-(4-nitrofenil)piperidina, desse modo obtendo 4-morfolinoetil-N-(4-aminofenil)piperidina (83%) como um sólido púrpura esverdeado.

[00274] ^1H -RMN (CDCl_3): δ (ppm) 1,28 - 1,98 (m, 7H), 2,32 - 2,73 (m, 8H), 3,20 - 3,90 (m, 8H), 6,62 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,80 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H)

Exemplo 6(5)

[00275] 4-((1-Metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolinoetilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida

[00276] Seguindo o procedimento de exemplo 1(3), a 4-morfolinoetil-N-(4-aminofenil)piperidina obtida no exemplo 6(4) foi empregado em vez de 4-hidróxi-N-(4-aminofenil)piperidina, desse modo obtendo 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolinoetilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida (88%) como um sólido branco leitoso.

[00277] ^1H -RMN (CDCl_3): δ (ppm) 1,30 - 1,55 (m, 5H), 1,70 - 1,89

(m, 2H), 2,34 - 2,75 (m, 8H), 3,47 - 3,90 (m, 14H), 3,80 (s, 3H), 6,05 - 6,13 (m, 1H), 6,27 (brs, 1H), 6,32 - 6,40 (m, 1H), 6,68 - 6,75 (m, 1H), 6,89 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,9 Hz, 2H)

Exemplo 7

4-((1-Metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(2-(1,2,3-triazol-1-il)-etil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida

Exemplo 7(1)

[00278] 4-[2-(1,2,3-Triazol-1-il)-etil]-N-(4-nitrofenil)piperidina

[00279] Seguindo o procedimento de exemplo 6(3), 1,2,3-triazol foi empregado em vez de morfolino, desse modo obtendo 4-[2-(1,2,3-triazol-1-il)-etil]-N-(4-nitrofenil)piperidina (39%) como um sólido amarelo.

[00280] ¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 1,25 - 1,72 (m, 3H), 1,77 - 2,05 (m, 4H), 2,84 - 3,05 (m, 2H), 3,87 - 4,04 (m, 2H), 4,49 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 9,5 Hz, 2H)

Exemplo 7(2)

[00281] 4-[2-(1,2,3-Triazol-1-il)-etil]-N-(4-aminofenil)piperidina

[00282] Seguindo o procedimento de exemplo 1(2), a 4-[2-(1,2,3-triazol-1-il)-etil]-N-(4-nitrofenil)piperidina obtida no exemplo 7(1) foi empregada em vez de 4-hidróxi-N-(4-nitrofenil)piperidina, desse modo obtendo 4-[2-(1,2,3-triazol-1-il)-etil]-N-(4-aminofenil)piperidina (91%) como um sólido púrpura esverdeado.

[00283] ¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 1,23 - 1,60 (m, 3H), 1,65 - 2,10 (m, 4H), 2,44 - 2,73 (m, 2H), 3,10 - 3,75 (m, 4H), 4,46 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 6,63 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,71 (s, 1H)

Exemplo 7(3)

[00284] 4-((1-Metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(2-(1,2,3-triazol-1-il)-etil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida

[00285] Seguindo o procedimento de exemplo 1(3), o 4-[2-(1,2,3-triazol-1-il)-etil]-N-(4-aminofenil)piperidina obtida no exemplo 7(2) foi empregado em vez de 4-hidróxi-N-(4-aminofenil)piperidina, desse modo obtendo 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(2-(1,2,3-triazol-1-il)-etil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida (50%) como um sólido branco leitoso.

[00286] ¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 1,31 - 1,53 (m, 3H), 1,72 - 2,00 (m, 4H), 2,55 - 2,78 (m, 2H), 3,46 - 3,66 (m, 6H), 3,73 - 3,92 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 4,47 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 6,05 - 6,14 (m, 1H), 6,32 (brs, 1H), 6,28 - 6,43 (m, 1H), 6,69 - 6,76 (m, 1H), 6,88 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 0,7 Hz, 1H)

Exemplo 8

[00287] 4-((1-Metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(2-(1,2,4-triazol-1-il)-etil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida

Exemplo 8(1)

[00288] 4-[2-(1,2,4-Triazol-1-il)-etil]-N-(4-nitrofenil)piperidina

[00289] Seguindo o procedimento de exemplo 6(3), 1,2,4-triazol foi empregado em vez de morfolino, desse modo obtendo 4-[2-(1,2,4-triazol-1-il)-etil]-N-(4-nitrofenil)piperidina (78%) como um sólido amarelo.

[00290] ¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 1,23 - 1,65 (m, 3H), 1,74 - 2,03 (m, 4H), 2,82 - 3,09 (m, 2H), 3,85 - 4,08 (m, 2H), 4,26 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,10 (d, J = 9,4 Hz, 2H)

Exemplo 8(2)

[00291] 4-[2-(1,2,4-Triazol-1-il)-etil]-N-(4-aminofenil)piperidina

[00292] Seguindo o procedimento de exemplo 1(2), a 4-[2-(1,2,4-triazol-1-il)-etil]-N-(4-nitrofenil)piperidina obtida no exemplo 8(1) foi empregada em vez de 4-hidróxi-N-(4-nitrofenil)piperidina, desse modo obtendo 4-[2-(1,2,4-triazol-1-il)-etil]-N-(4-aminofenil)piperidina (99%) como

um sólido púrpura esverdeado.

[00293] ¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 1,20 - 1,55 (m, 3H), 1,66 - 1,90 (m, 4H), 2,43 - 2,64 (m, 2H), 3,27 - 3,44 (m, 2H), 3,45 - 4,05 (br, 2H), 4,16 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 6,55 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 8,01 (s, 1H)

Exemplo 8(3)

[00294] 4-((1-Metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(2-(1,2,4-triazol-1-il)-etil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida

[00295] Seguindo o procedimento de exemplo 1(3), a 4-[2-(1,2,4-triazol-1-il)-etil]-N-(4-aminofenil)piperidina obtida no exemplo 8(2) foi empregada em vez de 4-hidróxi-N-(4-aminofenil)piperidina, desse modo obtendo 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(2-(1,2,4-triazol-1-il)-etil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida (45%) como um sólido branco leitoso.

[00296] ¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 1,30 - 1,98 (m, 7H), 2,53 - 2,75 (m, 2H), 3,43 - 3,67 (m, 6H), 3,71 - 3,92 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 4,25 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 6,07 - 6,15 (m, 1H), 6,27 (brs, 1H), 6,29 - 6,42 (m, 1H), 6,67 - 6,74 (m, 1H), 6,88 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,07 (s, 1H)

Exemplo 9

[00297] 4-((1-Metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(2-(3,5-dimetil-1,2,4-triazol-1-il)-etil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida

Exemplo 9(1)

[00298] 4-[2-(3,5-Dimetil-1,2,4-triazol-1-il)-etil]-N-(4-nitrofenil)piperidina

[00299] Seguindo o procedimento de exemplo 6(3), 3,5-dimetil-1,2,4-triazol foi empregado em vez de morfolino, desse modo obtendo 4-[2-(3,5-dimetil-1,2,4-triazol-1-il)-etil]-N-(4-nitrofenil)piperidina (84%) como um sólido amarelo.

[00300] ¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 1,25 - 1,90 (m, 7H), 2,33 (s, 3H),

2,41 (s, 3H), 2,86 - 3,05 (m, 2H), 3,88 - 4,10 (m, 4H), 6,80 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 8,10 (d, J = 9,4 Hz, 2H)

Exemplo 9(2)

[00301] 4-[2-(3,5-Dimetil-1,2,4-triazol-1-il)-etil]-N-(4-aminofenil)piperidina

[00302] Seguindo o procedimento de exemplo 1(2), a 4-[2-(3,5-dimetil-1,2,4-triazol-1-il)-etil]-N-(4-nitrofenil)piperidina obtida no exemplo 9(1) foi empregada em vez de 4-hidróxi-N-(4-nitrofenil)piperidina, desse modo obtendo 4-[2-(3,5-dimetil-1,2,4-triazol-1-il)etil]-N-(4-aminofenil)piperidina (97%) como um sólido púrpura esverdeado.

[00303] ¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 1,28 - 1,55 (m, 3H), 1,62 - 1,89 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,47 - 2,66 (m, 2H), 3,10 - 3,60 (m, 4H), 3,98 - 4,10 (m, 2H), 6,64 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,7 Hz, 2H)

Exemplo 9(3)

[00304] 4-((1-Metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(2-(3,5-dimetil-1,2,4-triazol-1-il-etil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida

[00305] Seguindo o procedimento de exemplo 1(3), a 4-[2-(3,5-dimetil-1,2,4-triazol-1-il)-etil]-N-(4-aminofenil)piperidina obtida no exemplo 9(2) foi empregada em vez de 4-hidróxi-N-(4-aminofenil)piperidina, desse modo obtendo 4-((1-metilpirrol-2-il)carbonil)-N-(4-(4-(2-(3,5-dimetil-1,2,4-triazol-1-il)-etil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida (76%) como um sólido branco.

[00306] ¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 1,30 - 1,55 (m, 3H), 1,72 - 1,95 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,57 - 2,75 (m, 2H), 3,48 - 3,65 (m, 6H), 3,73 - 3,90 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 4,03 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 6,06 - 6,13 (m, 1H), 6,31 - 6,38 (m, 1H), 6,40 (brs, 1H), 6,68 - 6,74 (m, 1H), 6,88 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 9,1 Hz, 2H)

Exemplo 10

[00307] 4-((1-Metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(2-(pirazol-1-il)-etil)

piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida

Exemplo 10(1)

[00308] 4-[2-(Pirazol-1-il)-etil]-N-(4-nitrofenil)piperidina

[00309] Seguindo o procedimento de exemplo 6(3), pirazol foi empregado em vez de morfolino, desse modo obtendo 4-[2-(pirazol-1-il)-etil]-N-(4-nitrofenil)piperidina (72%) como um sólido amarelo.

[00310] ¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 1,23 - 1,67 (m, 3H), 1,76 - 1,98 (m, 4H), 2,84 - 3,05 (m, 2H), 3,85 - 4,03 (m, 2H), 4,21 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 6,21 - 6,34 (m, 1H), 6,79 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 7,36 - 7,45 (m, 1H), 7,48 - 7,57 (m, 1H), 8,10 (d, J = 9,4 Hz, 2H)

Exemplo 10(2)

[00311] 4-[2-(Pirazol-1-il)-etil]-N-(4-aminofenil)piperidina

[00312] Seguindo o procedimento de exemplo 1(2), o 4-[2-(pirazol-1-il)-etil]-N-(4-nitrofenil)piperidina obtida no exemplo 10(1) foi empregado em vez de 4-hidróxi-N-(4-nitrofenil)piperidina, desse modo obtendo 4-[2-(pirazol-1-il)-etil]-N-(4-aminofenil)piperidina (83%) como um sólido púrpura esverdeado.

[00313] ¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 1,25 - 1,64 (m, 3H), 1,73 - 1,96 (m, 4H), 2,51 - 2,70 (m, 2H), 3,38 - 3,53 (m, 2H), 4,10 - 2,70 (br, 2H), 4,20 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 6,25 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,8Hz, 1H)

Exemplo 10(3)

[00314] 4-((1-Metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(2-(pirazol-1-il)-etil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida

[00315] Seguindo o procedimento de exemplo 1(3), a 4-[2-(pirazol-1-il)-etil]-N-(4-aminofenil)piperidina obtida no exemplo 10(2) foi empregada em vez de 4-hidróxi-N-(4-aminofenil)piperidina, desse modo obtendo 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(2-(pirazol-1-il)-etil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida (56%) como um sólido branco leitoso.

[00316] ^1H -RMN (CDCl_3): δ (ppm) 1,30 - 1,52 (m, 3H), 1,70 - 1,97 (m, 4H), 2,53 - 2,74 (m, 2H), 3,45 - 3,67 (m, 6H), 3,71 - 3,93 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 4,20 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 6,06 - 6,18 (m, 1H), 6,22 - 6,40 (m, 3H), 6,67 - 6,78 (m, 1H), 6,88 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,39 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H)

Exemplo 11

[00317] 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(3-(1,2,4-triazol-1-il-propil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida

Exemplo 11(1)

[00318] 4-Hidroxipropil-N-(4-nitrofenil)piperidina

[00319] Seguindo o procedimento de exemplo 1(1), 4-hidroxipropil-piperidina foi empregada em vez de 4-hidroxipiperidina, desse modo obtendo 4-hidroxipropil-N-(4-nitrofenil)piperidina (46%) como um sólido amarelo.

[00320] ^1H -RMN (CDCl_3): δ (ppm) 1,19 - 1,97 (m, 10H), 2,85 - 3,08 (m, 2H), 3,57 - 3,76 (m, 2H), 3,88 - 4,05 (m, 2H), 6,79 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H), 8,10 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H)

Exemplo 11(2)

[00321] 4-Tosiloxipropil-N-(4-nitrofenil)piperidina

[00322] Seguindo o procedimento de exemplo 4(2), a 4-hidroxipropil-N-(4-nitrofenil)piperidina obtida no exemplo 11(1) foi empregada em vez de 4-hidroximetil-N-(4-nitrofenil)piperidina, desse modo obtendo 4-tosiloxipropil-N-(4-nitrofenil)piperidina (97%) como um sólido amarelo.

[00323] ^1H -RMN (CDCl_3): δ (ppm) 1,15 - 1,84 (m, 9H), 2,45 (s, 3H), 2,82 - 3,03 (m, 2H), 3,84 - 4,00 (m, 2H), 4,04 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 6,78 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,79 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 8,10 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H)

Exemplo 11(3)

[00324] 4-[3-(1,2,4-Triazol-1-il)-propil]-N-(4-nitrofenil)piperidina

[00325] A 4-tosiloxipropil-N-(4-nitrofenil)piperidina (4,19 g, 10,0

mmols) obtida no exemplo 11(2) foi dissolvida em acetonitrila (40 ml), e carbonato de potássio (2,76 g, 20 mmols) e 1,2,4-triazol (1,04 g, 15,0 mmols) foram adicionados a este, seguidos por agitação a 80°C durante 18 horas. Depois que a mistura reacional foi deixada resfriar até a temperatura ambiente, acetato de etila foi adicionado à mistura reacional, e a camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio saturado, e secada sobre sulfato de sódio anidro. Depois que o dessecante foi filtrado, o resíduo obtido por evaporação sob pressão reduzida foi purificado empregando cromatografia de coluna rápida em sílica-gel de pressão média (metanol:clorofórmio = 1:100 a 1:30), desse modo obtendo 4-[3-(1,2,4-triazol-1-il)-propil]-N-(4-nitrofenil)piperidina (2,47 g, 78%) como um sólido amarelo.

[00326] ¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 1,17 - 1,39 (m, 4H), 1,45 - 1,65 (m, 1H), 1,70 - 2,05 (m, 4H), 2,83 - 3,05 (m, 2H), 3,84 - 4,02 (m, 2H), 4,18 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,10 (d, J = 9,6 Hz, 2H)

Exemplo 11(4)

[00327] 4-[3-(1,2,4-Triazol-1-il)-propil]-N-(4-aminofenil)piperidina

[00328] Seguindo o procedimento de exemplo 1(2), a 4-[3-(1,2,4-triazol-1-il)-propil]-N-(4-nitrofenil)piperidina obtida no exemplo 11(3) foi empregada em vez de 4-hidróxi-N-(4-nitrofenil)piperidina, desse modo obtendo 4-[3-(1,2,4-triazol-1-il)-propil]-N-(4-aminofenil)piperidina (95%) como um sólido púrpura esverdeado.

[00329] ¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 1,20 - 1,48 (m, 5H), 1,65 - 2,07 (m, 4H), 2,43 - 2,68 (m, 2H), 3,06 - 3,77 (m, 4H), 4,17 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 6,63 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,05 (s, 1H)

Exemplo 11(5)

[00330] 4-((1-Metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(3-(1,2,4-triazol-1-il-propil)piperidin-1-il)-fenil)piperazinacarboxamida

[00331] Seguindo o procedimento de exemplo 1(3), a 4-[3-(1,2,4-triazol-1-il)-propil]-N-(4-aminofenil)piperidina obtida no exemplo 11(4) foi empregada em vez de 4-hidróxi-N-(4-aminofenil)piperidina, desse modo obtendo 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(3-(1,2,4-triazol-1-il-propil)-piperidin-1-il)-fenil)piperazinacarboxamida (67%) como um sólido branco leitoso.

[00332] ¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 1,20 - 1,48 (m, 5H), 1,66 - 2,05 (m, 4H), 2,52 - 2,74 (m, 2H), 3,44 - 3,65 (m, 6H), 3,80 (s, 3H), 3,75 - 3,92 (m, 4H), 4,17 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 6,05 - 6,14 (m, 1H), 6,31 (brs, 1H), 6,30 - 6,44 (m, 1H), 6,67 - 6,79 (m, 1H), 6,88, (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,05 (s, 1H)

Exemplo 12

[00333] 4-((1-Metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(3-(1,2,3-triazol-1-il)-propil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida

Exemplo 12(1)

[00334] 4-[3-(1,2,3-Triazol-1-il)-propil]-N-(4-nitrofenil)piperidina

[00335] Seguindo o procedimento de exemplo 7(1), a 4-tosiloxipropil-N-(4-nitrofenil)piperidina obtida no exemplo 11(2) foi empregada em vez de 4-tosiloxietil-N-(4-nitrofenil)piperidina, desse modo obtendo 4-[2-(1,2,3-triazol-1-il)-propil]-N-(4-aminofenil)piperidina (69%) como um sólido amarelo.

[00336] ¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 1,16 - 1,40 (m, 4H), 1,48 - 1,67 (m, 1H), 1,70 - 2,09 (m, 4H), 2,83 - 3,05 (m, 2H), 3,85 - 4,03 (m, 2H), 4,40 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 9,6 Hz, 2H)

Exemplo 12(2)

[00337] 4-[2-(1,2,3-Triazol-1-il)-propil]-N-(4-aminofenil)piperidina

[00338] Seguindo o procedimento de exemplo 1(2), a 4-[2-(1,2,3-triazol-1-il)-propil]-N-(4-nitrofenil)piperidina obtida no exemplo 12(1) foi empregada em vez de 4-hidróxi-N-(4-nitrofenil)piperidina, desse modo

obtendo 4-[2-(1,2,3-triazol-1-il)-propil]-N-(4-aminofenil)piperidina (94%) como um sólido púrpura esverdeado.

[00339] ¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 1,23 - 1,46 (m, 5H), 1,59 - 1,87 (m, 2H), 1,90 - 2,05 (m, 2H), 2,45 - 2,63 (m, 2H), 3,30 - 3,52 (m, 4H), 4,40 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 6,64 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 0,7 Hz, 1H)

Exemplo 12(3)

[00340] 4-((1-Metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(3-(1,2,3-triazol-1-il)-propil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida

[00341] Seguindo o procedimento de exemplo 1(3), a 4-[2-(1,2,3-triazol-1-il)-propil]-N-(4-aminofenil)piperidina obtida no exemplo 12(2) foi empregada em vez de 4-hidróxi-N-(4-aminofenil)piperidina, desse modo obtendo 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(3-(1,2,3-triazol-1-il)-propil)-

[00342] piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida (57%) como um sólido branco leitoso.

[00343] ¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 1,22 - 1,48 (m, 5H), 1,68 - 2,08 (m, 4H), 2,50 - 2,72 (m, 2H), 3,45 - 3,66 (m, 6H), 3,80 (s, 3H), 3,73 - 3,90 (m, 4H), 4,39 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 6,07 - 6,14 (m, 1H), 6,30 - 6,45 (m, 2H), 6,68 - 6,77 (m, 1H), 6,87 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 0,8 Hz, 1H)

Exemplo 13

[00344] 4-((1-Etilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida

Exemplo 13(1)

[00345] 4-(Benziloxicarbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida

[00346] Cloroformiato de 4-nitrofenila (7,26 g, 36,0 mmols) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (100 ml), e uma solução de tetra-hidrofurano (50 ml) da 1-(4-aminofenil)piperidina-4-morfolinocarboxamida (8,68 g,

30,0 mmols) obtida no exemplo 3(3) foi adicionada gota a gota a -30°C . Após agitação durante 30 minutos na mesma temperatura, uma solução de tetra-hidrofurano (30 ml) de N-benziloxicarbonilpiperazina (7,27 g, 33,0 mmols) e trietilamina (14,0 ml, 100 mmol) foi adicionada à mistura, seguido por agitação à temperatura ambiente durante 13 horas e também a 60°C durante 4 horas. Depois que a mistura reacional foi resfriada até a temperatura ambiente, uma solução aquosa de hidróxido de sódio diluída foi adicionada a esta, seguida por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio saturado, e secada sobre sulfato de sódio anidro. Depois que o dessecante foi filtrado, o resíduo obtido por evaporação sob pressão reduzida foi purificado empregando cromatografia de coluna rápida em sílica-gel de pressão média (sílica-gel, metanol:clorofórmio = 0:1 a 1:30), desse modo obtendo 4-(benziloxicarbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida (9,02 g, 56%) como um sólido branco leitoso.

[00347] ^1H -RMN (CDCl_3): δ (ppm) 1,72 - 1,87 (m, 2H), 1,90 - 2,12 (m, 2H), 2,47 - 2,78 (m, 3H), 3,38 - 3,77 (m, 18H), 5,16 (s, 2H), 6,24 (s, 1H), 6,88 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,29 - 7,44 (m, 5H)

Exemplo 13(2)

[00348] N-(4-(4-Morfolin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida

[00349] A 4-(benziloxicarbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida (5,89 g, 11,0 mmols) obtida no exemplo 13(1) foi suspensa em tetra-hidrofurano (80 ml) e metanol (80 ml), e paládio-carbono a 10% (1,5 g) foi adicionado a esta, seguido por agitação à temperatura ambiente em uma atmosfera de gás de hidrogênio durante 18 horas. Depois que o material insolúvel foi filtrado com Celite, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e

o resíduo obtido foi purificado empregando cromatografia de coluna rápida em sílica-gel de pressão média (NH sílica-gel, metanol:clorofórmio = 1:50 a 1:15), desse modo obtendo N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida (3,62 g, 82%) como um sólido branco leitoso.

[00350] ^1H -RMN (CDCl_3): δ (ppm) 1,73 - 1,86 (m, 2H), 1,90 - 2,10 (m, 2H), 2,48 - 2,76 (m, 3H), 2,83 - 3,00 (m, 4H), 3,35 - 3,78 (m, 15H), 6,22 (s, 1H), 6,88 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H)

Exemplo 13(3)

[00351] 4-((1-Etilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida

[00352] Ácido 1-etilpirrol-2-carboxílico (153 mg, 1,1 mmol) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (3,0 ml), e cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilamino-propil)carbodiimida (253 mg, 1,3 mmol), mono-hidrato de 1-hidroxibenzo-triazol (185 mg, 1,2 mmol), e o N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida (201 mg, 0,5 mmol) obtidos no exemplo 13(2) foram adicionados a este, seguidos por agitação sob aquecimento a 60°C durante 15 horas. Depois que a mistura reacional foi deixada resfriar até a temperatura ambiente, a solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada foi adicionada à mistura reacional, seguida por extração com clorofórmio. O extrato foi lavado com água e cloreto de sódio saturado, e secado sobre sulfato de sódio anidro. Depois que o dessecante foi filtrado, o resíduo obtido por evaporação sob pressão reduzida foi purificado empregando cromatografia de coluna rápida em sílica-gel de pressão média (metanol:clorofórmio = 1:50 a 1:30), desse modo obtendo 4-((1-etilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida (228 mg, 44%) como um sólido branco leitoso.

[00353] ^1H -RMN (CDCl_3): δ (ppm) 1,38 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,72 - 2,10 (m, 4H), 2,48 - 2,80 (m, 3H), 3,40 - 3,92 (m, 18H), 4,18 (q, $J = 7,3$ Hz,

2H), 6,08 - 6,17 (m, 1H), 6,28 - 6,40 (m, 1H), 6,37 (brs, 1H), 6,75 - 6,83 (m, 1H), 6,89 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,9 Hz, 2H)

Exemplo 14

[00354] 4-((1-Metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-piperidin-1-il-carbonil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida

[00355] O ácido 4-((((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-1-piperazinil)-carbonil)-amino-4-fenilpiperidina-4-carboxílico (440 mg, 1,0 mmol) obtido no exemplo 2(4) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (3 ml), e cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodi-imida (230 mg, 1,2 mmol), mono-hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (168 mg, 1,1 mmol), e piperidina (0,12 ml, 1,2 mmol) foram adicionados a este, seguidos por agitação sob aquecimento a 60°C durante 6 horas. Depois que a mistura reacional foi resfriada até a temperatura ambiente, a solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada foi adicionada a esta, seguida por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio saturado, e secada sobre sulfato de sódio anidro. Depois que o dessecante foi filtrado, o resíduo obtido por evaporação sob pressão reduzida foi purificado empregando cromatografia de coluna rápida em sílica-gel de pressão média (metanol:clorofórmio = 1:50 a 1:20), desse modo obtendo 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-piperidin-1-il-carbonil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida (226 mg, 45%) como um sólido branco leitoso.

[00356] ¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 1,58 - 1,67 (m, 6H), 1,77 - 2,00 (m, 4H), 2,54 - 2,74 (m, 3H), 3,34 - 3,93 (m, 17H), 6,05 - 6,15 (m, 1H), 6,32 - 6,50 (m, 2H), 6,68 - 6,77 (m, 1H), 6,89 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,9 Hz, 2H)

Exemplo 15

[00357] 4-((1-Metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(4-metilpiperazin-1-il-carbonil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida

[00358] Seguindo o procedimento de exemplo 14, 1-metilpiperazina

foi empregada em vez de piperidina, desse modo obtendo 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(4-metilpiperazin-1-il-carbonil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazi-nacarboxamida (14%) como um sólido branco leitoso.

[00359] ^1H -RMN (CDCl_3): δ (ppm) 1,63 - 2,15 (m, 4H), 2,30 - 2,77 (m, 10H), 3,52 - 3,93 (m, 17H), 6,08 - 6,15 (m, 1H), 6,30 - 6,45 (m, 2H), 6,68 - 6,75 (m, 1H), 6,88 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H)

Exemplo 16

[00360] 4-((1-Metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(2-morfolinoetilcarbamoil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida

[00361] Seguindo o procedimento de exemplo 14, 2-aminoetilamorfolino foi empregado em vez de piperidina, desse modo obtendo 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(2-morfolinoetilcarbamoil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazi-nacarboxamida (38%) como um sólido amarelo-claro.

[00362] ^1H -RMN (CDCl_3): δ (ppm) 1,75 - 2,03 (m, 4H), 2,14 - 2,29 (m, 1H), 2,34 - 2,55 (m, 6H), 2,62 - 2,78 (m, 2H), 3,28 - 3,41 (m, 2H), 3,49 - 3,87 (m, 17H), 6,02 - 6,18 (m, 2H), 6,31 - 6,40 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,67 - 6,75 (m, 1H), 6,88 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H)

Exemplo 17

[00363] 4-((1-Metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(piridin-3-ilmetilacarbamoíla)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida

[00364] Seguindo o procedimento de exemplo 14, 3-aminometilpiridina foi empregado em vez de piperidina, desse modo obtendo 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(piridin-3-ilmetilacarbamoíla)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida (33%) como um sólido branco leitoso.

[00365] ^1H -RMN (CDCl_3): δ (ppm) 1,76 - 1,99 (m, 4H), 2,13 - 2,34 (m, 1H), 2,55 - 2,74 (m, 2H), 3,44 - 3,88 (m, 13H), 4,44 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 6,10 (dd, $J = 2,7, 3,8$ Hz, 1H), 6,25 - 6,40 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 6,69

- 6,76 (m, 1H), 6,84 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,13 - 7,34 (m, 3H), 7,55 - 7,67 (m, 1H), 8,45 - 8,60 (m, 2H)

Exemplos de referência

Método A

[00366] Seguindo o procedimento de exemplo 13(3), ácido carboxílico correspondente foi empregado em vez de ácido 1-etilpirrol-2-carboxílico, desse modo obtendo o composto do título.

Método B

[00367] A N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazina-carboxamida obtida no exemplo 13(2) foi suspensa em tetra-hidrofurano e clorofórmio, e trietilamina e cloreto de ácido correspondente foram adicionados a esta, seguido por agitação à temperatura ambiente. A solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada foi adicionada à mistura reacional, seguida por extração com clorofórmio. O extrato foi lavado com água e cloreto de sódio saturado, e secado sobre sulfato de sódio anidro. Depois que o dessecante foi filtrado, o resíduo obtido por evaporação sob pressão reduzida foi purificado empregando cromatografia de coluna rápida em sílica-gel de pressão média, desse modo obtendo o composto do título.

Exemplo de Referência 1

[00368] 4-((Pirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida

Método A, produção: 53%

[00369] ¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 1,72 - 2,13 (m, 4H), 2,49 - 2,80 (m, 3H), 3,46 - 4,08 (m, 18H), 6,23 - 6,32 (m, 1H), 6,33 (brs, 1H), 6,50 - 6,63 (m, 1H), 6,89 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,90 - 7,05 (m, 1H), 7,23 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 9,50 (brs, 1H)

Exemplo de Referência 2

[00370] 4-((3,5-Dimetilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida

Método A, produção: 25%

[00371] ¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 1,60 - 2,15 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,47 - 2,79 (m, 3H), 3,40 - 3,82 (m, 18H), 5,74 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,37 - 6,54 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 8,63 (brs, 1H)

Exemplo de Referência 3

[00372] 4-((1-Metilpirrol-3-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida

Método A, produção: 42%

[00373] ¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 1,65 - 2,12 (m, 4H), 2,47 - 2,80 (m, 3H), 3,45 - 3,87 (m, 18H), 3,67 (s, 3H), 6,24 - 6,32 (m, 1H), 6,47 (brs, 1H), 6,53 - 6,62 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,98 - 7,05 (m, 1H), 7,22 (d, J = 8,9 Hz, 2H)

Exemplo de Referência 4

[00374] 4-((Tiofen-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida

Método A, produção: 54%

[00375] ¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 1,70 - 2,10 (m, 4H), 2,45 - 2,80 (m, 3H), 3,43 - 3,91 (m, 18H), 6,37 (brs, 1H), 6,89 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,02 - 7,13 (m, 1H), 7,22 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,25 - 7,37 (m, 1H), 7,40 - 7,54 (m, 1H)

Exemplo de Referência 5

[00376] 4-((Tiofen-3-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida

Método B, produção: 70%

[00377] ¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 1,72 - 2,10 (m, 4H), 2,48 - 2,80 (m, 3H), 3,38 - 3,89 (m, 18H), 6,44 (brs, 1H), 6,88 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,15 - 7,27 (m, 3H), 7,37 (dd, J = 4,9, 3,0 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 3,0, 1,3 Hz, 1H)

Exemplo de Referência 6

[00378] 4-((Furan-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida

Método B, produção: 76%

[00379] ¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 1,71 - 2,10 (m, 4H), 2,48 - 2,81 (m, 3H), 3,45 - 4,00 (m, 18H), 6,34 - 6,46 (m, 1H), 6,51 (dd, J = 3,5, 1,8 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,06 (dd, J = 3,5, 0,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,51 (dd, J = 1,8, 0,8 Hz, 1H)

Exemplo de Referência 7

[00380] 4-((Furan-3-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida

Método A, produção: 58%

[00381] ¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 1,73 - 2,07 (m, 4H), 2,50 - 2,84 (m, 3H), 3,47 - 3,85 (m, 18H), 6,53 - 6,62 (m, 1H), 6,87 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,45 - 7,53 (m, 1H), 7,70 - 7,78 (m, 1H), 7,85 (brs, 1H)

Exemplo de Referência 8

[00382] 4-((Isoxazol-5-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida

Método B, produção: 56%

[00383] ¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 1,72 - 2,09 (m, 4H), 2,49 - 2,78 (m, 3H), 3,48 - 3,90 (m, 18H), 6,37 (brs, 1H), 6,84 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 8,34 (d, J = 1,8 Hz, 1H)

Exemplo de Referência 9

[00384] 4-((1-Metilimidazol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida

Método A, produção: 27%

[00385] ¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 1,73 - 2,10 (m, 4H), 2,47 - 2,80 (m, 3H), 3,47 - 3,88 (m, 16H), 3,91 (s, 3H), 4,14 - 4,34 (m, 2H), 6,27 (brs, 1H), 6,89 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,9 Hz, 2H)

Exemplo de Referência 10

4-(Ciclopentilcarbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida

Método B, produção: 84%

[00386] ¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 1,50 - 2,11 (m, 12H), 2,47 - 2,98 (m, 4H), 3,34 - 3,80 (m, 18H), 6,44 (brs, 1H), 6,88 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,9 Hz, 2H)

Exemplo de Referência 11

[00387] 4-(Benzoil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida

Método B, produção: 69%

[00388] ¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 1,70 - 2,10 (m, 4H), 2,47 - 2,77 (m, 3H), 3,30 - 3,95 (m, 18H), 6,49 (brs, 1H), 6,87 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,32 - 7,50 (m, 5H)

Exemplo de Referência 12

[00389] 4-((1-Metilaindol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida

Método A, produção: 59%

[00390] ¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 1,72 - 2,10 (m, 4H), 2,47 - 2,79 (m, 3H), 3,47 - 3,95 (m, 21H), 6,30 (s, 1H), 6,63 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,11 - 7,43 (m, 5H), 7,64 (d, J = 7,9 Hz, 1H)

Exemplo de Referência 13

[00391] (6-Bromobenzotiazol-2-il)amida de ácido 4-(3-fluorobenzoil)-piperazina-1-carboxílico

Exemplo de Referência 14

[00392] Ácido-(5,6-dimetilabenzotiazol-2-il)amida-4-(3-fluorobenzoil)-piperazina-1-carboxílico

Exemplo de Referência 15

[00393] Ácido-(6-metilabenzotiazol-2-il)amida-4-(3-fluorobenzoil)piperazina-1-carboxílico

Exemplo de Referência 16

[00394] Ácido-(6-metoxibenzotiazol-2-il)amida-4-(3-fluorobenzoil)piperazina-1-carboxílico

Exemplo de Referência 17

[00395] Ácido-(6-clorobenzotiazol-2-il)amida-4-(3-fluorobenzoil)piperazina-1-carboxílico

Exemplo de Referência 18

[00396] Ácido-(4-trifluorometilafenil)amida-4-(6-fluoropiridina-2-carbonil)piperazina-1-carboxílico

[00397] Os Exemplos de referência 13 a 18 foram sintetizados seguindo o procedimento do método descrito em Publicação Internacional WO2008-122787.

Exemplo de Referência 19

[00398] N-metóxi-N-metil-4-(5-benzoilbenzimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida

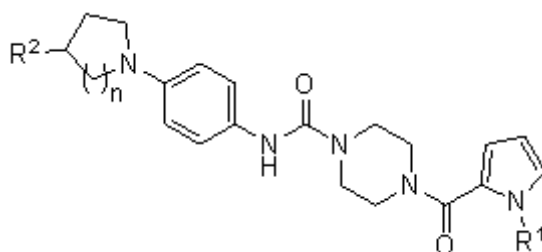
[00399] A síntese foi realizada seguindo o método descrito em Publicação Internacional WO2007-007778.

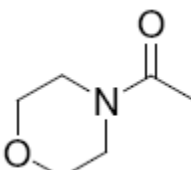
Exemplos de TesteExemplo de Teste 1: Ação de Inibição de prostaglandina D sintase hematopoética (H-PGDS)

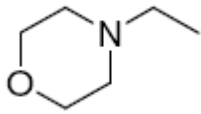
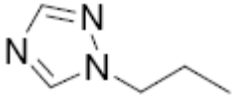
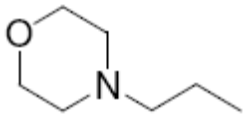
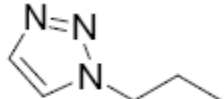
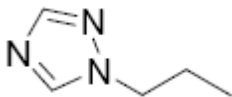
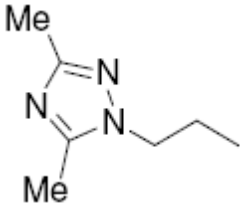
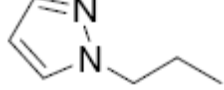
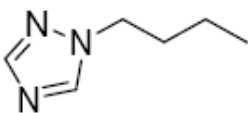
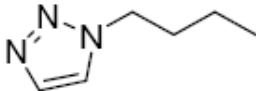
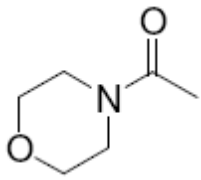
[00400] O teste foi realizado de acordo com o método de Urade, Y. e outros (J. Biol. Chem., 262, 3820-3825, (1987)). Mais especificamente, a mistura reacional (49 µL) contendo Tris-HCl a 100 mM (pH 8,0), glutatona reduzida a 1 mM, 0,1 mg/mL de γ-globulina, e H-PGDS humana (q.s.), e um composto (concentração final: 0,01 - 100 µM) foi pré-incubada a 25°C durante 5 minutos. Note que uma solução de DMSO (concentração final: 1%) foi adicionada ao grupo de controle de solvente. Subsequentemente, 1 µL de [14C] prostaglandina H2 (concentração final: 10 µM) foi adicionado para iniciar a reação. Um minuto após o início da reação, 250 µL de uma solução de tampão de

reação (dietiléter/metanol/ ácido cítrico a 1 M (30/4/1) a uma temperatura de -20°C foram adicionados para parar a reação. Depois que a reação foi parada, 50 µL da porção de camada superior (fase de solvente orgânico) foram aplicados a uma placa de TLC e desenvolvidos a -20°C durante 45 minutos (solvente de desenvolvimento: dietiléter/metanol/ácido acético (90/2/1)). Após secagem da placa de TLC, a placa de TLC foi exposta a uma placa de imageamento durante 1 a 24 horas, e a radioatividade correspondente a prostaglandina D2 (PGD2) foi analisada empregando um analisador de imagem (produzido por Fujifilm Corporation). A área (%) ocupada pela faixa de PGD2 por coluna foi calculada para determinar a taxa de inibição (%) de cada composto do exemplo a 0,1 µM com relação ao grupo de controle em cada experimento assim como a concentração de inibição a 50% (valor de IC₅₀, nM) relativo ao H-PGDS. A Tabela 1 mostra os resultados.

Tabela 1



Número de composto	R1	N	R2	Taxa de inibição de H-PGDS (%)	IC ₅₀ (nM)
1	Me	2	HO-	62,2	58
2	Me	2	HOOC-	53,7	86
3	Me	2		54,2	76

Número de composto	R1	N	R2	Taxa de inibição de H-PGDS (%)	IC50 (nM)
4	Me	2		61,5	54
5	Me	1		55,5	67
6	Me	2		68,3	43
7	Me	2		66,7	71
8	Me	2		58,9	62
9	Me	2		54,8	85
10	Me	2		74,3	40
11	Me	2		71,3	46
12	Me	2		72,7	37
13	Et	2		51,8	91

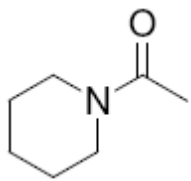
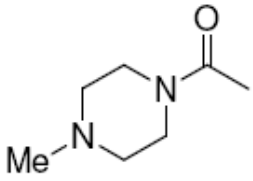
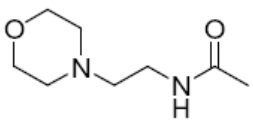
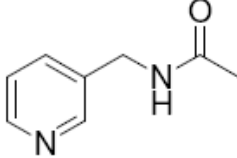
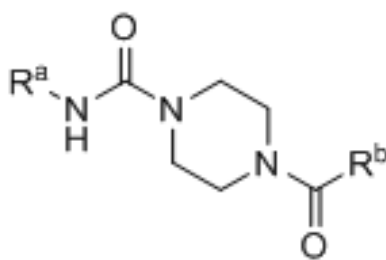
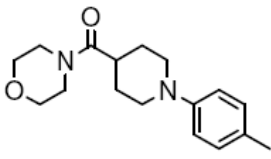
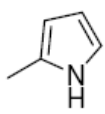
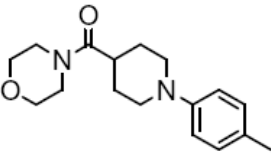
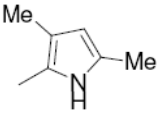
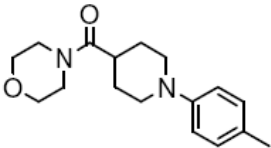
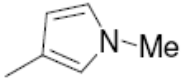
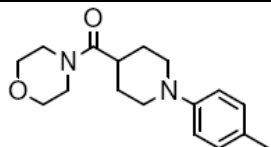
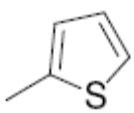
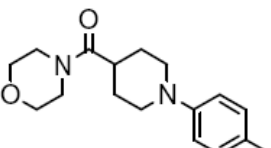
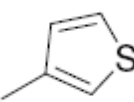
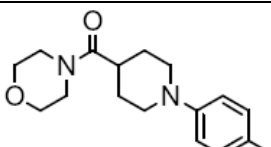
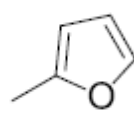
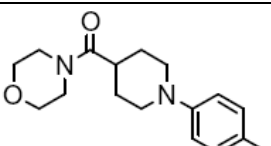
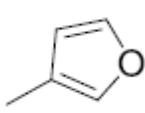
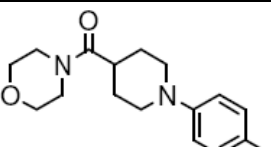
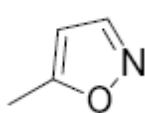
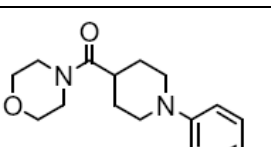
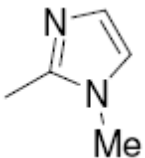
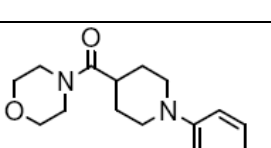
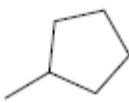
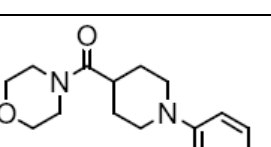
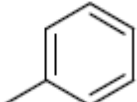
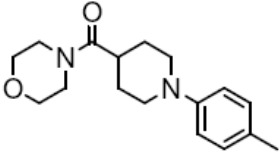
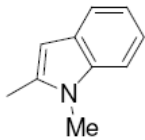
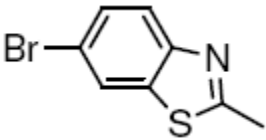
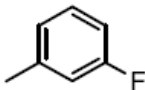
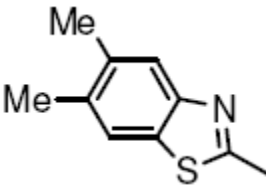
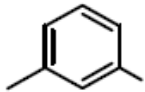
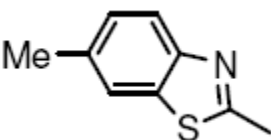
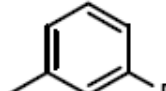
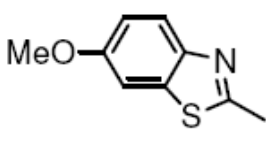
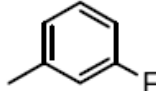
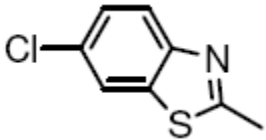
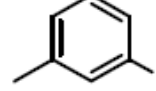
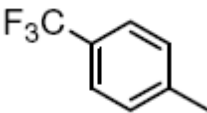
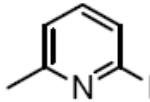
Número de composto	R1	N	R2	Taxa de inibição de H-PGDS (%)	IC50 (nM)
14	Me	2		73,6	32
15	Me	2		61,3	60
16	Me	2		61,1	59
17	Me	2		61,7	60

Tabela 1 (continuação)



Número de composto	R ^a	R ^b	H-PGDS taxa de inibição (%)	IC50 (nM)
Exemplo de Referência 1			2,4	> 1000
Exemplo de Referência 2			3,9	> 1000

Número de composto	R ^a	R ^b	H-PGDS taxa de inibição (%)	IC ₅₀ (nM)
Exemplo Referência 3			-4,8	> 1000
Exemplo de Referência 4			18,0	340
Exemplo de Referência 5			9,4	732
Exemplo de Referência 6			-2,7	> 1000
Exemplo de Referência 7			-4,2	> 1000
Exemplo de Referência 8			-6,6	> 1000
Exemplo de Referência 9			-2,8	> 1000
Exemplo de Referência 10			-2,2	> 1000
Exemplo de Referência 11			15,8	437

Número de composto	R ^a	R ^b	H-PGDS taxa de inibição (%)	IC ₅₀ (nM)
Exemplo de Referência 12			-0,4	> 1000
Exemplo de Referência 13			45,1	106
Exemplo de Referência 14			31,6	222
Exemplo de Referência 15			27,9	260
Exemplo de Referência 16			20,9	318
Exemplo de Referência 17			33,8	204
Exemplo de Referência 18			1,8	> 1000

[00401] Os Exemplos de referência 1 a 12 são compostos em que o grupo (N-alquilpirrol-2-il)-carbonila, que caracteriza o compostos da presente invenção, é substituído por outro substituinte tal como um anel heterocíclico. Como mostrado na Tabela 1, o composto de piperazina tendo um grupo (N-alquilpirrol-2-il)-carbonila como no compostos da

presente invenção mostrou um efeito inibidor de H-PGDS forte, enquanto Exemplos de referência 1 a 12 mostraram efeito inibidor fraco.

[00402] Além disso, Exemplos de referência 13 a 17 são compostos tendo uma estrutura similar àqueles dos compostos da presente invenção, isto é, uma estrutura compreendendo um grupo de fluorobenzoíla e um grupo aminocarbonila, e tendo uma atividade inibitória de GST2 elevada (Faixa A). O exemplo de Referência 18 é um composto compreendendo um grupo fluoropiridinacarbonila e um grupo aminocarbonila, e é eficaz contra síndrome metabólica em camundongo. Todos estes compostos são descritos na Literatura de Patente 3.

[00403] Está claro que os compostos da presente invenção mostraram um efeito inibitório de H-PGDS mais forte do que os Exemplos de referência 13 a 18.

Exemplo de Teste 2

Ação de Inibição de Produção de PGD₂ na Cavidade Nasal de Porquinhos-da-Índia com Rinite Induzida por Antígeno

[00404] Uma solução de salina fisiológica contendo 1 mg/mL de ovalbumina foi injetada subcutaneamente nas costas de porquinhos-da-Índia Padrão:Hartley machos com 5 semanas de idade em uma quantidade de 1 mL/corpo para sensibilização ativa (sensibilização inicial). Uma semana e duas semanas após sensibilização inicial, 20 µL de uma solução fisiológica salina contendo 10 mg/mL de ovalbumina foram instilados em cada cavidade nasal empregando uma micropipeta (sensibilização por administração nasal). Três semanas após a sensibilização inicial, 20 µL de uma solução de salina fisiológica contendo 10 mg/mL de ovalbumina foram instilados em cada cavidade nasal empregando uma micropipeta para induzir uma reação de rinite.

[00405] O composto de teste (30 mg/kg) foi oralmente administrado 1 hora antes da indução de uma reação de rinite. Os animais no grupo de controle apenas receberam um meio oralmente.

[00406] 30 minutos após a indução de uma reação de rinite, as cavidades nasais foram lavadas sob anestesia de sódio de pentobarbital. Um líquido de lavagem de cavidade nasal (salina tamponada por fosfato contendo 3 mM de EDTA e 10 µM de indometacina) foi estimulado usando uma Bomba Peristáltica (Gilson, Inc.) na direção da traqueia para o trato respiratório superior na taxa de fluxo de 1 mL/minuto, e o líquido que flui das cavidades nasais foi coletado durante 1 minuto. O líquido coletado foi centrifugado para separar o sobrenadante do fluido de lavagem de cavidade nasal. A concentração PGD2 no fluido de lavagem de cavidade nasal foi determinada empregando um *kit* EIA (Prostaglandina D2-MOX EIA *kit*, Cayman Chemical).

[00407] A taxa de decréscimo em PGD2 no fluido de lavagem de cavidade nasal foi calculada pela seguinte fórmula. A tabela 2 mostra os resultados.

A taxa de decréscimo em PGD2 no fluido de lavagem de cavidade nasal (%) = $\{(\text{concentração de PGD2 no grupo de controle} - \text{concentração de PGD2 no grupo administrado com o composto}) \div (\text{concentração de PGD2 no grupo de controle} - \text{concentração de PGD2 no grupo normal})\} \times 100$

[00408] 8 ou mais casos foram obtidos de cada grupo para determinar se a expressão da ação de inibição de produção de PGD2 ocorreu, e a concentração de PGD2 no fluido de lavagem de cavidade nasal foi comparada entre o grupo de controle e cada grupo administrado com o composto. Observe que quando o nível de significância era abaixo de 0,05, a ação era considerada estar presente e indicada por um símbolo (*) na tabela. O exemplo de Referência 19, conhecido como um inibidor de H-PGDS, foi usado como uma substância de controle positivo.

Tabela 2

Composto	Taxa de decréscimo na concentração de PGD2 no fluido de lavagem da cavidade nasal (%)
Exemplo 3	77,5*
Exemplo de Referência 19	77,0*
Exemplo de Referência 13	7,9
Exemplo de Referência 14	3,9
Exemplo de Referência 15	26,6
Exemplo de Referência 16	-27,4
Exemplo de Referência 17	-38,1
Exemplo de Referência 18	31,0

[00409] De acordo com os resultados na Tabela 2, o composto da presente invenção indica a taxa similar de decréscimo na concentração de PGD2 do exemplo de Referência 19 (estes compostos têm a ação). Ao contrário, os exemplos de referência 13 a 18 descritos na Literatura da Patente 3 não mostram um decréscimo significativo na concentração de PGD2.

Exemplo de Teste 3

Ação de Inibição de Infiltração de Eosinófilo em Porquinhos-da-Índia com Rinite Induzida por Antígeno

[00410] Uma solução de salina fisiológica contendo 1 mg/mL de ovalbumina foi subcutaneamente injetada nas costas de porquinhos-da-índia Padrão:Hartley com 5 semanas de idade em uma quantidade de 1 mL/corpo para sensibilização ativa (sensibilização inicial). Uma

semana e duas semanas após sensibilização inicial, 20 µL de uma solução de salina fisiológica contendo 10 mg/mL de ovalbumina foram instilados a cada cavidade nasal empregando uma micropipeta (sensibilização por administração nasal). Três semanas após sensibilização inicial, 20 µL de uma solução de salina fisiológica contendo 10 mg/mL de ovalbumina foram instalados em cada cavidade nasal empregando uma micropipeta para induzir uma reação de rinite.

[00411] O composto de teste (30 mg/kg) foi oralmente administrado 3 vezes no total (2 vezes em sensibilização por administrações nasais e uma vez na indução de uma reação de rinite), uma hora antes da sensibilização ou indução. Os animais no grupo de controle receberam apenas o meio oralmente.

[00412] 6 horas após a indução de uma reação de rinite, as cavidades nasais foram lavadas sob anestesia de sódio de pentobarbital. Um líquido de lavagem de cavidade nasal (fosfato de tampão de salina contendo 3 mM de EDTA e 10 µM de indometacina) foi estimulado empregando-se uma Bomba Peristáltica (Gilson, Inc.) na direção da traqueia até o trato respiratório superior nas taxas de fluxo de 1 mL/minuto, e o líquido que flui das cavidades nasais foi coletado durante 3 minutos. O líquido coletado foi filtrado através de um coador celular (40 µm), e centrifugação a 4°C, 300×g, durante 10 minutos. Subsequentemente, o sobrenadante foi removido por sucção. 250 µL do líquido de lavagem de cavidade nasal foram adicionados ao pélete celular para formar uma suspensão. O número total de células ($\times 10^5$ células) na suspensão celular foi determinado empregando-se uma contadora de célula sanguínea automatizada (F-820, Sysmex Corporation).

[00413] Um esfregaço celular foi preparado empregando um dispositivo centrífugo para coletar células (Cytospin-3, Shandon). Após as células serem manchadas empregando-se uma solução de manchamento

celular, o número de monócitos, o número de eosinófilos, e o número de neutrófilos foram contados para obter 300 células no total por observação sob um microscópio (magnificação de 200 vezes). A relação do componente de cada célula foi calculada, e o número de eosinófilos no líquido de lavagem da cavidade nasal foi determinado pela seguinte fórmula.

Número de eosinófilos ($\times 10^5$ células) = (contagem de Eosinófilo $\div$ contagem total (300)) $\times$ número total de células

[00414] A taxa de decréscimo do número de eosinófilos no líquido de lavagem da cavidade nasal considerada como a taxa de infiltração de eosinófilo, é determinada pela seguinte fórmula. A tabela 3 mostra os resultados.

Taxa de inibição (%) = $\{(\text{Número de eosinófilos no grupo de controle} - \text{número de eosinófilos no grupo administrado por controle}) \div (\text{número de eosinófilos no grupo de controle} - \text{número de eosinófilos no grupo normal})\} \times 100$

[00415] 16 casos foram obtidos de cada grupo, e o número de eosinófilos no fluido de lavagem de cavidade nasal foi comparado entre o grupo de controle e cada grupo administrado com o composto. Observe que quando o nível de significância foi abaixo de 0,05, a ação de inibição de infiltração de eosinófilo foi considerada estar presente e indicada por um símbolo (*) na tabela.

Tabela 3

Composto	Taxa de inibição de infiltração de eosinófilo (%)
Exemplo 3	49,9*
Exemplo de Referência 13	34,2
Exemplo de Referência 14	-25,1
Exemplo de Referência 15	-133,3*

Composto	Taxa de inibição de infiltração de eosinófilo (%)
Exemplo de Referência 16	-108,0*
Exemplo de Referência 17	16,6

[00416] Os resultados da Tabela 3 claramente mostram que o composto da presente invenção tem uma significativa ação de inibição de infiltração de eosinófilo. Ao contrário, exemplos de referência 13 a 17 descritos na Literatura de Patente 3 como os compostos tendo uma atividade inibitória de GST2 elevada (Faixa A) ou infiltração de eosinófilo aumentada ou não mostram uma ação significativa de inibição de infiltração de eosinófilo.

Exemplo de Teste 4

Teste de Resistência de Punho do Membro Anterior em Camundongos

[00417] Camundongos C57BL/10-mdx (mdx) machos com 4 semanas de idade foram usados como um grupo de doenças, e camundongos C57BL/10-mdx (mdx) machos com 4 semanas de idade foram usados como um grupo de teste. Um período de aclimação foi fornecido após a chegada do camundongo. Um valor inicial de cada indivíduo foi medido em 5 semanas de idade, e 10 camundongos foram designados para cada grupo. No dia seguinte, o composto de teste (30 mg/kg) foi administrado oralmente aos camundongos uma vez ao dia consecutivamente durante 4 semanas. Os animais no grupo de controle apenas receberam o veículo oralmente. A resistência de punho de membro anterior foi medida em 4 semanas após o início da administração. Um valor obtido dividindo-se a média de 5 valores de medição de resistência de punho de membro anterior (kg) determinados empregando-se um dispositivo de resistência de punho de animal pequeno (GPM-100M, Melquest) pelo peso corporal (kg) foi usado como índice de avaliação (literatura de referência: Muscle Nerve., 35, 43-48 (2007)).

[00418] 9 ou mais casos foram obtidos de cada grupo para determinar se a expressão de ação de realce de resistência de punho de membro anterior ocorreu. Primeiro, um decréscimo significativo no valor do grupo de controle comparado àquele do grupo normal foi confirmado, e em seguida o valor do grupo de controle foi comparado com o valor do grupo administrado por composto. Quando o nível de significância foi abaixo de 0,05, a ação foi considerada estar presente e indicada pelos símbolos (#) e (*) na tabela. A tabela 4 mostra os resultados.

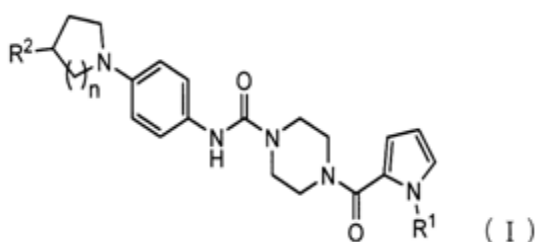
Tabela 4

Grupo	Valor de medição de resistência de membro anterior/peso corporal (kg/kg)
Grupo normal	5,40 ± 0,20
Grupo de controle	4,32 ± 0,17 [#]
Exemplo 3	4,80 ± 0,09 [*]
Exemplo de Referência 13	4,37 ± 0,15
Exemplo de Referência 14	4,26 ± 0,22
Exemplo de Referência 15	4,20 ± 0,20
Exemplo de Referência 16	4,29 ± 0,24
Exemplo de Referência 17	4,48 ± 0,15

[00419] De acordo com os resultados na Tabela 4, um decréscimo significativo no músculo forte foi observado no grupo de controle, comparado com o grupo normal. Tornou-se evidente que o composto da presente invenção tem uma ação de realce da resistência de punho de membro anterior, em comparação com o grupo de controle. Ao contrário, nenhuma ação de realce significativa foi observada nos exemplos de referência 13 a 17.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de piperazina, caracterizado pelo fato de que é representado pela fórmula (I),



na qual

R^1 é metila ou etila;

R^2 é hidróxi, C_{1-3} alquila que pode ter morfolino, pirazolila, ou triazolila como um substituinte, $-(C=O)-N(R^3)(R^4)$, ou $-(C=O)-OR^5$ e a triazolila pode ter um ou dois metil como substituintes;

R^3 e R^4 são iguais ou diferentes, e cada um representa hidrogênio ou C_{1-6} alquila que pode ter piridila como substituinte, ou

R^3 e R^4 , empregados juntamente com um átomo de nitrogênio ao qual R^3 e R^4 são ligados, podem formar piperidinila ou morfolino;

R^5 representa hidrogênio; e

n é 1 ou 2, ou

um sal do mesmo.

2. Composto de piperazina ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que

R^1 é metila;

R^2 é C_{1-3} alquila que pode ter morfolino, pirazolila, ou triazolila como um substituinte, $-(C=O)-N(R^3)(R^4)$, ou $-(C=O)-OR^5$; e a triazolila pode ter um ou dois metil como substituintes;

R^3 e R^4 , empregados juntamente com um átomo de nitrogênio ao qual R^3 e R^4 são ligados, podem formar morfolino;

R^5 representa hidrogênio; e

n é 2.

3. Composto de piperazina ou sal do mesmo, de acordo com

a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que

R^1 é metila;

R^2 é C_{1-3} alquila linear que pode ter qualquer um de 1,2,3-triazolila, 3,5-dimetil-1,2,4-triazolila, e morfolino como um substituinte, -
(C=O)-N(R^3)(R^4), ou -(C=O)-OR⁵;

R^3 e R^4 , empregados juntamente com um átomo de nitrogênio ao qual R^3 e R^4 são ligados, podem formar morfolino;

R^5 representa hidrogênio; e

n é 2.

4. Composto de piperazina, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste em:

N-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-fenil)-4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-1-piperazinacarboxamida,

Ácido 4-((((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-1-piperazinil)-carbonil)amino-4-fenilpiperidina-4-carboxílico,

4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonil)-piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida,

4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolinometilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida,

4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(3-(2-(1,2,4-triazol-1-il)-etil)-pirrolidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida,

4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolinoetilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida,

4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(2-(1,2,3-triazol-1-il)-etil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida,

4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(2-(1,2,4-triazol-1-il)-etil)-piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida,

4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(2-(3,5-dimetil-1,2,4-triazol-1-il)-etil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida,

4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(2-(pirazol-1-il)-etil)pi-
peri-din-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida,
 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(3-(1,2,4-triazol-1-il)-
pro-pil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida,
 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(3-(1,2,3-triazol-1-il)-
pro-pil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida,
 4-((1-etilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonilpi-
peri-din-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida,
 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-piperidin-1-il-carbonil-
pipe-ridin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida,
 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(4-metilpiperazin-1-il-
car-bonil)piperidin-1-il)-fenil)-1- piperazinacarboxamida,
 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(2-morfolinoetilcarba-
moil)-piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida, e
 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(piridin-3-ilmetilacar-
bamoíla) piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazinacarboxamida,
 ou um sal do mesmo.

5. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade eficaz de pelo menos um dos compostos, como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ou sais far-
maceuticamente aceitáveis dos mesmos, e um veículo farmaceutica-
mente aceitável.

6. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de ser na produção um agente para prevenir e/ou tratar uma doença em que prostaglandina D2 ou um metabólito da mesma participa,

em que a doença é selecionada do grupo consistindo em asma brônquica, polinose, rinites alérgicas, sinusites, otite média, conjuntivite alérgica, catarro da primavera, dermatite atópica, dermatite de contato, alergia de alimento, doença pulmonar obstrutiva crônica, pneumonia