

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2006.04.12	(73) Titular(es): OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. 9, KANDA-TSUKASACHO 2-CHOME, CHIYODA- KU TOKYO 101-8535 JP
(30) Prioridade(s): 2005.04.14 JP 2005116698	
(43) Data de publicação do pedido: 2007.12.26	
(45) Data e BPI da concessão: 2011.01.26 025/2011	(72) Inventor(es): HIROSHI YAMASHITA JP JUN MATSUBARA JP KUNIO OSHIMA JP HIDEAKI KURODA JP NOBUAKI ITO JP
	(74) Mandatário: ELSA MARIA MARTINS BARREIROS AMARAL CANHÃO RUA DO PATROCÍNIO 94 1399-019 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **BENZOTIOFENOS SUBSTITUÍDOS COM PIPERAZINA PARA O TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS MENTAIS**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO PROPORCIONA UM COMPOSTO HETEROCÍCLICO REPRESENTADO PELA FÓRMULA GERAL (1): O COMPOSTO DA PRESENTE INVENÇÃO TEM UM ESPECTRO LATO DE TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS MENTAIS INCLUINDO DISTÚRBIOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL, SEM EFEITOS SECUNDÁRIOS E COM SEGURANÇA ELEVADA.

DESCRIÇÃO

"BENZOTIOFENOS SUBSTITUÍDOS COM PIPERAZINA PARA O TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS MENTAIS"

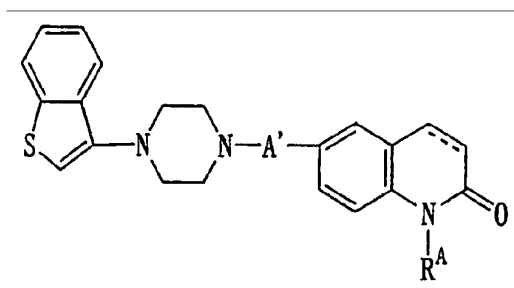
CAMPO TÉCNICO

A presente invenção refere-se a um novo composto heterocíclico.

TÉCNICA ANTECEDENTE

Uma vez que o factor causal de esquizofrenia bem como do distúrbio bipolar, distúrbios do humor e distúrbios emocionais é heterogéneo, é desejável que um fármaco possua efeitos farmacológicos múltiplos de modo a desenvolver um espectro lato de tratamento.

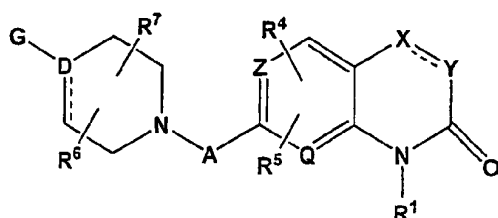
O documento WO2004/026864A1 divulga que um derivado de carbostirilo representado pela fórmula geral:



(em que A' representa $-(CH_2)_mCH_2-$, $-(CH_2)_mO-$, etc.; m representa um número inteiro de 1 a 4; e R^A representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo C₁₋₄ o qual pode estar substituído com 1 a 3 átomos de flúor, etc.) tem actividade antagonista do receptor D₂ e actividade antagonista do receptor de serotonina 2A (5-HT_{2A}) e é eficaz para o tratamento de esquizofrenia e de outros distúrbios do sistema nervoso central).

No entanto, não há qualquer indicação no documento WO2004/026864A1 de que os derivados de carbostirilo no documento possuam actividade agonista parcial do receptor D₂, actividade antagonista do receptor 5-HT_{2A}, actividade antagonista do receptor α1 e actividade inibidora da captação de serotonina, em conjunto, e que possuam um espectro lato de tratamento.

O documento WO 2005/019215 A1 divulga os compostos representados pela fórmula seguinte:



(em que A é $-(CH_2)_mCH_2-$, $-(CH_2)_mO-$ ou semelhantes; m é um número inteiro de 2 a 5; D é N, C ou semelhantes; Z e Q são independentemente N, C ou CH, desde que pelo menos um de Z e Q seja N; X e Y são independentemente C, N ou semelhantes, e a ligação entre X e Y é uma ligação simples ou dupla; R¹ é hidrogénio, grupo alquilo (C₁-C₃) ou semelhantes; R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ representam cada hidrogénio, grupo alquilo ou semelhantes; e G representa um grupo de um composto monocíclico ou bicíclico),

que se ligam aos receptores de dopamina D_2 . O documento WO 2005/019215 A1 ensina que alguns compostos ali divulgados têm uma actividade como agonistas parciais de receptores D_2 ou uma actividade como antagonistas dos receptores D_2 e podem ser eficazes para o tratamento de esquizofrenia e outras do sistema nervoso central.

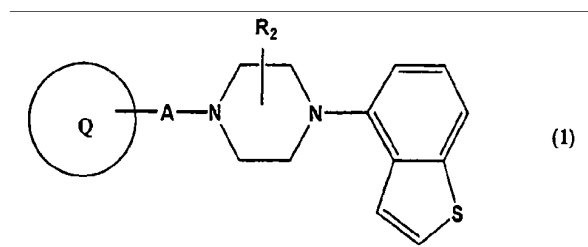
No entanto, o documento WO 2005/019215 A1 não divulga especificamente os compostos da presente invenção.

DIVULGAÇÃO DA INVENÇÃO

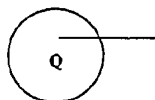
Um objectivo da presente invenção é proporcionar um fármaco antipsicótico que possui um espectro de tratamento mais lato, menos efeitos secundários, e tolerabilidade e segurança excelentes em comparação com fármacos antipsicóticos típicos e atípicos bem conhecidos.

A actual requerente realizou estudos intensivos sobre o problema acima descrito e, consequentemente, teve sucesso na síntese de um novo composto que tem actividade agonista parcial do receptor de dopamina D_2 (actividade agonista parcial do receptor D_2), actividade antagonista do receptor de serotonina $5-HT_{2A}$ (actividade antagonista do receptor $5-HT_{2A}$) e actividade antagonista do receptor de adrenalina α_1 (actividade antagonista do receptor α_1) e tem ainda um efeito inibidor da captação de serotonina (ou efeito inibidor da recaptação de serotonina), em conjunto, além destes efeitos. A presente invenção foi concluída com base nesta observação.

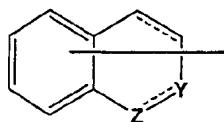
A presente invenção proporciona um composto heterocíclico representado pela fórmula geral (1):



[em que o anel Q representado por



representa



(em que



representa -NH-CH₂-, -N=CH-, -CH₂-NH- ou -CH=N-; e a ligação carbono-carbono



entre a posição 3 e a posição 4 do esqueleto heterocíclico contendo Z e Y representa uma ligação simples ou uma ligação dupla);

o anel Q pode ter pelo menos um substituinte seleccionado do grupo consistindo de um grupo alquilo C_{1-6} , um grupo alcenilo C_{2-6} , um grupo alcinilo C_{2-6} , um grupo hidroxilo, um grupo alcoxilo C_{1-6} , um grupo alquilo C_{1-6} halogenado, um grupo arilo, um grupo aril-alquilo C_{1-6} , um grupo aril-alcóxido C_{1-6} , um grupo arilcarbonilo, um grupo alcenilóxido C_{2-6} , um grupo alcanoólio, um grupo alcanoilóxido C_{1-6} , um grupo cicloalquilo, um grupo cicloalquil-alquilo C_{1-6} , um átomo de halogénio, um grupo carbamoólio, o qual pode ter um grupo alquilo C_{1-6} , um grupo carboxilo, um grupo alcoxido C_{1-6} -carbonilo, um grupo amino, o qual pode ter um grupo alcanoólio C_{1-6} , um grupo nitro, um grupo hidroxil-alquilo C_{1-6} , um grupo amino-alquilo C_{1-6} , o qual pode ter um grupo alquilo C_{1-6} , um grupo tienilo, um grupo alquilo C_{1-6} substituído com grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 8 membros contendo 1 a 2 átomos de azoto e um grupo oxo;

R_2 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-6} ; e

A representa $-O-A_1-$ (em que A_1 representa um grupo alquilenos o qual pode estar substituído com um grupo hidroxilo (em que o grupo alquilenos pode conter um átomo de oxigénio) ou um grupo alcenileno C_{2-6}) ou um grupo alquilenos C_{1-6} ;

com a condição de que quando A representa um grupo alquilenos C_{1-6} , o anel Q represente um grupo bicíclico seleccionado do grupo consistindo de:



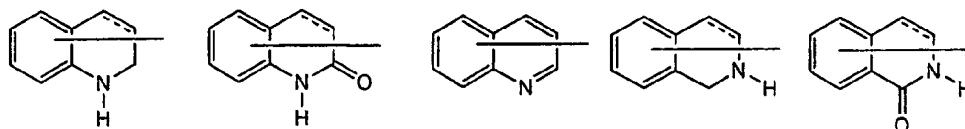
(em que a ligação carbono-carbono



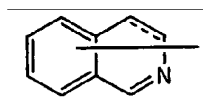
representa uma ligação simples ou uma ligação dupla)] ou um seu sal.

A presente invenção proporciona um composto heterocíclico representado pela fórmula geral (1),

em que o anel Q representa um grupo bicíclico seleccionado do grupo consistindo de:



e



(em que a ligação carbono-carbono

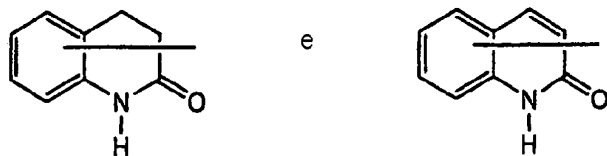


entre a posição 3 e a posição 4 do esqueleto heterocíclico bicíclico representa uma ligação simples ou uma ligação dupla); o anel Q pode ter 1 a 3 substituintes seleccionados do grupo consistindo de um grupo alquilo C₁₋₆, um grupo alcenilo C₂₋₆, um grupo alcinilo C₂₋₆, um grupo hidroxilo, um grupo alcoxilo C₁₋₆, um grupo alquilo C₁₋₆ halogenado, um grupo fenilo, um grupo fenil-alquilo C₁₋₆, um grupo naftil-alquilo C₁₋₆, um grupo fenil-alcoxilo C₁₋₆, um grupo naftil-alcoxilo C₁₋₆, um grupo benzoílo, um grupo alceniloxilo C₂₋₆, um grupo alcanoílo C₁₋₆, um grupo alcanoiloxilo C₁₋₆, um grupo cicloalquilo C₃₋₈, um grupo cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, um átomo de halogéneo, um grupo carbamoílo, o qual pode ter um grupo alquilo C₁₋₆, um grupo carboxilo, um grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, um grupo amino, o qual pode ter um grupo alcanoílo C₁₋₆, um grupo nitro, um grupo hidroxi-alquilo C₁₋₆, um grupo amino-alquilo C₁₋₆, o qual pode ter um grupo alquilo C₁₋₆, um grupo tienilo e um grupo alquilo C₁₋₆ substituído com um grupo heteromonocíclico saturado de 5 a 6 membros contendo 1 a 2 átomos de azoto; e

A representa -O-A₁- (em que A₁ representa um grupo alquileno C₁₋₆ o qual pode estar substituído com um grupo hidroxilo (em que o grupo alquileno pode conter um átomo de oxigénio)), ou um seu sal.

A presente invenção proporciona um composto heterocíclico representado pela fórmula geral (1),

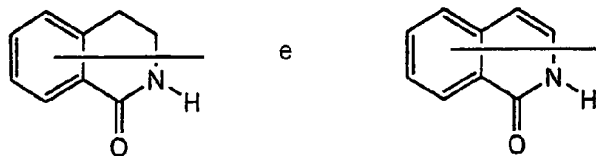
em que o anel Q representa um grupo bicíclico seleccionado do grupo consistindo de:



o anel Q pode ter 1 a 3 substituintes seleccionados do grupo consistindo de um grupo alquilo C_{1-6} , um grupo alcenilo C_{2-6} , um grupo alcinilo C_{2-6} , um grupo hidroxilo, um grupo alcoxilo C_{1-6} , um grupo alquilo C_{1-6} halogenado, um grupo fenilo, um grupo fenil-alquilo C_{1-6} , um grupo naftil-alquilo C_{1-6} , um grupo fenil-alcoxilo C_{1-6} , um grupo naftil-alcoxilo C_{1-6} , um grupo benzoílo, um grupo alceniloxilo C_{2-6} , um grupo alcanoílo C_{1-6} , um grupo alcanoiloxilo C_{1-6} , um grupo cicloalquilo C_3-C_8 , um grupo cicloalquil C_3-C_8 -alquilo C_{1-6} , um átomo de halogéneo, um grupo carbamoílo, o qual pode ter um grupo alquilo C_{1-6} , um grupo carboxilo, um grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo, um grupo amino, o qual pode ter um grupo alcanoílo C_{1-6} , um grupo nitro, um grupo hidroxi-alquilo C_{1-6} , um grupo amino-alquilo C_{1-6} , o qual, o qual pode ter um grupo alquilo C_{1-6} , um grupo fenilo, um grupo tienilo e um grupo pirrolidinil-alquilo C_{1-6} ; e

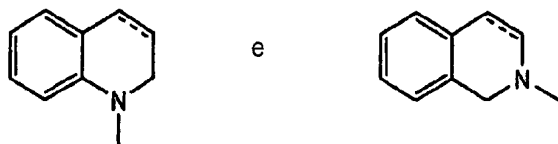
A representa $-O-A_1-$ (em que A_1 representa um grupo alquileno C_1-C_6 o qual pode estar substituído com um grupo hidroxilo (em que o grupo alquileno pode conter um átomo de oxigénio)), ou um seu sal.

A presente invenção proporciona um composto heterocíclico representado pela fórmula geral (1), em que o anel Q representa um grupo bicíclico seleccionados do grupo consistindo de:



(o anel Q pode ter 1 a 3 substituintes seleccionados do grupo consistindo de um grupo alquilo C_{1-6} , um grupo alcenilo C_{2-6} , um grupo alcinilo C_{2-6} , um grupo hidroxilo, um grupo alcoxilo C_{1-6} , um grupo alquilo C_{1-6} halogenado, um grupo fenilo, um grupo fenil-alquilo C_{1-6} , um grupo naftil-alquilo C_{1-6} , um grupo fenil-alcoxilo C_{1-6} , um grupo naftil-alcoxilo C_{1-6} , um grupo benzoílo, um grupo alceniloxilo C_{2-6} , um grupo alcanoílo C_{1-6} , um grupo alcanoiloxilo C_{1-6} , um grupo cicloalquilo C_3-C_8 , um grupo cicloalquil C_3-C_8 -alquilo C_{1-6} , um átomo de halogéneo, um grupo carbamoílo, o qual pode ter um grupo alquilo C_{1-6} , um grupo carboxilo, um grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo, um grupo amino, o qual pode ter um grupo alcanoílo C_{1-6} , um grupo nitro, um grupo hidroxi-alquilo C_{1-6} , um grupo amino-alquilo C_{1-6} , o qual pode ter um grupo alquilo C_{1-6} , um grupo tienilo e um grupo pirrolidinil-alquilo C_{1-6}) ou um seu sal.

A presente invenção proporciona um composto heterocíclico representado pela fórmula geral (1), em que o anel Q representa um grupo bicíclico seleccionado do grupo consistindo de:



(em que a ligação carbono-carbono

=====

entre a posição 3 e a posição 4 do esqueleto heterocíclico bicíclico supramencionado representa uma ligação simples ou uma ligação dupla);

o anel Q pode ter 1 a 3 substituintes no mesmo seleccionados do grupo consistindo de um grupo alquilo C_{1-6} , um grupo alcenilo C_{2-6} , um grupo alcinilo C_{2-6} , um grupo hidroxilo, um grupo alcóxilo C_{1-6} , um grupo alquilo C_{1-6} halogenado, um grupo fenilo, um grupo fenil-alquilo C_{1-6} , um grupo naftil-alquilo C_{1-6} , um grupo fenil-alcóxilo C_{1-6} , um grupo naftil-alcóxilo C_{1-6} , um grupo benzoílo, um grupo alcenilóxilo C_{2-6} , um grupo alcanoílo C_{1-6} , um grupo alcanoilóxilo C_{1-6} , um grupo cicloalquilo C_3-C_8 , um grupo cicloalquil C_3-C_8 -alquilo C_{1-6} , um átomo de halogéneo, um grupo carbamoílo, o qual pode ter um grupo alquilo C_{1-6} , um grupo carboxilo, um grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo, um grupo amino, o qual pode ter um grupo alcanoílo C_{1-6} , um grupo nitro, um grupo hidroxil-alquilo C_{1-6} , um grupo amino-alquilo C_{1-6} , o qual pode ter um grupo alquilo C_{1-6} , um grupo tienilo, um grupo pirrolidinil-alquilo C_{1-6} e um grupo oxo; e

A representa um grupo alquilenos C_{1-6} , ou um seu sal.

A presente invenção proporciona um composto heterocíclico representado pela fórmula geral (1), em que o anel Q representa um grupo bicíclico seleccionado do grupo consistindo de:



(em que a ligação carbono-carbono

=====

entre a posição 3 e posição 4 do esqueleto heterocíclico bicíclico supramencionado representa uma ligação simples ou uma ligação dupla);

o anel Q pode ter 1 a 3 substituintes seleccionados do grupo consistindo de um grupo alquilo C₁₋₆, um grupo alcenilo C₂₋₆, um grupo alcinilo C₂₋₆, um grupo hidroxilo, um grupo alcoxilo C₁₋₆, um grupo alquilo C₁₋₆ halogenado, um grupo fenilo, um grupo fenil-alquilo C₁₋₆, um grupo naftil-alquilo C₁₋₆, um grupo fenil-alcoxilo C₁₋₆, um grupo naftil-alcoxilo C₁₋₆, um grupo benzoílo, um grupo alceniloxilo C₂₋₆, um grupo alcanoílo C₁₋₆, um grupo alcanoiloxilo C₁₋₆, um grupo cicloalquilo C₃₋₈, um grupo cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, um átomo de halogéneo, um grupo carbamoílo, o qual pode ter um grupo alquilo C₁₋₆, um grupo carboxilo, um grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, um grupo amino, o qual pode ter um grupo alcanoílo C₁₋₆, um grupo nitro, um grupo hidroxi-alquilo C₁₋₆, um grupo amino-alquilo C₁₋₆, o qual pode ter um grupo alquilo C₁₋₆, um grupo tienilo e um grupo pirrolidinil-alquilo C₁₋₆, ou um seu sal.

Entre os compostos heterocíclicos ou os seus sais representados pela fórmula (1), os compostos preferidos incluem um composto ou um seu sal seleccionado de:

(1) 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona,

(2) 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-1H-quinolin-2-ona,

(3) 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona,

(4) 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona,

(5) 7-[(4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi)-1-metil-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona e

(6) 6-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona; ou um seu sal.

Além disso, entre os compostos heterocíclicos ou os seus sais representados pela fórmula (1), os compostos preferidos incluem um composto ou um seu sal seleccionado de:

(1) 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona

(2) 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona,

(3) 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-2-metil-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona,

(4) 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona,

(5) 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2H-isoquinolin-1-ona e

(6) 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-2H-isoquinolin-1-ona; ou um seu sal.

A presente invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um composto heterocíclico representado pela fórmula (1) ou um seu sal como um ingrediente activo misturado com um veículo farmacêuticamente aceitável. A composição farmacêutica de acordo com a presente invenção pode ser

utilizada eficazmente para o tratamento ou prevenção de distúrbios do sistema nervoso central.

A composição farmacêutica de acordo com a presente invenção pode ser utilizada como uma composição farmacêutica para tratar ou prevenir distúrbios do sistema nervoso central seleccionados do grupo consistindo de esquizofrenia; esquizofrenia refractária, intratável ou crónica; perturbações emocionais; distúrbio psicótico; distúrbio do humor; distúrbio tipo bipolar I; distúrbio tipo bipolar II; depressão; depressão endógena; depressão principal; melancolia e depressão refractária; distúrbio distímico; distúrbio ciclotímico; ataque de pânico; distúrbio de pânico; agorafobia; fobia social; distúrbio obsessivo-compulsivo; distúrbio pós-stress traumático; distúrbio da ansiedade generalizada; distúrbio de stress agudo; histeria; distúrbio de somatização; distúrbio de conversão; distúrbio de dor; hipocondria; distúrbio factício; distúrbio dissociativo; disfunção sexual; distúrbio do desejo sexual; distúrbio da excitação sexual; disfunção erétil; anorexia nervosa; bulimia nervosa; distúrbio do sono; distúrbio da adaptação; abuso de álcool; intoxicação por álcool; toxicodependência; intoxicação por estimulante; narcotismo; anedonia; anedonia iatrogénica; anedonia de uma causa psíquica ou mental; anedonia associada a depressão; anedonia associada a esquizofrenia; delírio; insuficiência cognitiva; insuficiência cognitiva associada a doença de Alzheimer, doença de Parkinson e outras doenças neurodegenerativas; insuficiência cognitiva provocada pela doença de Alzheimer, doença de Parkinson e doenças neurodegenerativas associadas; insuficiência cognitiva da esquizofrenia; insuficiência cognitiva provocada pela esquizofrenia refractária, intratável ou crónica; vomitação; cinetose; obesidade; enxaqueca; dor; atraso mental; distúrbio

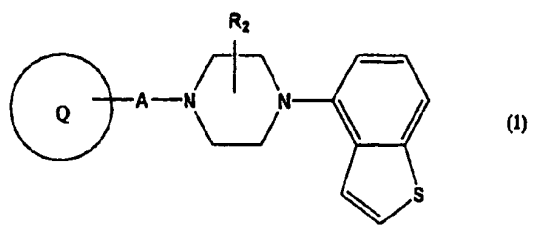
autístico (autismo); distúrbio de Tourette; distúrbio de tiques; distúrbio de hiperactividade/défice de atenção; distúrbio do comportamento; e síndrome de Down.

A presente invenção proporciona um processo para produção de uma composição farmacêutica compreendendo misturar um composto heterocíclico representado pela fórmula (1) descrita acima ou um seu sal com um veículo farmaceuticamente aceitável.

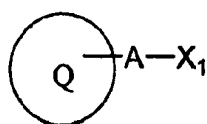
A presente invenção proporciona um composto heterocíclico representado pela fórmula (1) descrita acima ou um seu sal para ser utilizado como um fármaco. É especificamente proporcionado um composto heterocíclico representado pela fórmula (1) descrita acima ou um seu sal, como um agonista parcial do receptor de dopamina D_2 e/ou um antagonista do receptor de serotonina $5-HT_{2A}$ e/ou um antagonista do receptor de adrenalina α_1 e/ou um inibidor da captação de serotonina (ou um inibidor da recaptação de serotonina).

A presente invenção proporciona o composto de fórmula (1) para utilização num método para tratar ou prevenir um distúrbio do sistema nervoso central compreendendo a administração de um composto representado pela fórmula (1) descrita acima ou um seu sal a um humano ou animal.

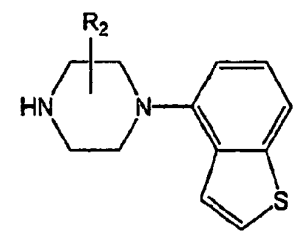
A presente invenção proporciona um processo para produção de um composto heterocíclico representado pela fórmula (1) descrita acima:



ou um seu sal, caracterizado por compreender uma reacção de um composto representado pela fórmula:



(em que o anel Q e A são os mesmos como definidos acima, e X₁ representa um átomo de halogéneo ou um grupo que provoca uma reacção de substituição igual à de um átomo de halogéneo) ou um seu sal com um composto representado pela fórmula:



(em que R₂ é o mesmo como definido acima) ou um seu sal.

Especificamente, os grupos respectivos mostrados na fórmula geral (1) acima são como se segue.

Como um grupo alquilo C₁₋₆ pode mencionar-se um grupo alquilo linear ou ramificado possuindo 1 a 6 átomos de carbono. Mais especificamente, incluiu-se os grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo,

sec-butilo, n-pentilo, 1-etilpropilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, iso-hexilo, 3-metilpentilo.

Como um grupo alcoxilo C_{1-6} pode mencionar-se um grupo alcoxilo linear ou ramificado possuindo 1 a 6 átomos de carbono. Mais especificamente, incluiu-se os grupos metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, isobutoxilo, terc-butoxilo, sec-butoxilo, n-pentiloxilo, isopentiloxilo, neopentiloxilo, n-hexiloxilo, iso-hexiloxilo, 3-metilpentiloxilo.

Como um grupo alcenilo C_{2-6} pode mencionar-se um grupo alcenilo linear ou ramificado possuindo 1 a 3 ligações duplas e 2 a 6 átomos de carbono incluindo as configurações trans e cis. Mais especificamente, incluiu-se os grupos vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 1-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 1-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1,3-butadienilo, 1,3-pentadienilo, 2-penten-4-ilo, 2-hexenilo, 1-hexenilo, 5-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 3,3-dimetil-1-propenilo, 2-etil-1-propenilo, 1,3,5-hexatrienilo, 1,3-hexadienilo, 1,4-hexadienilo.

Como um grupo alcinilo C_{2-6} pode mencionar-se um grupo alcinilo linear ou ramificado possuindo 2 a 6 átomos de carbono. Mais especificamente, incluiu-se os grupos etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 2-pentinilo, 2-hexinilo.

Como um átomo de halogéneo pode mencionar-se o átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo e átomo de iodo.

Como um grupo alquilo C_{1-6} halogenado pode mencionar-se um grupo alquilo C_{1-6} como ilustrado acima substituído com 1 a 7 átomos de halogéneo, de um modo preferido 1 a 3 átomos de halogéneo. Mais especificamente, incluiu-se fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, bromometilo, dibromometilo, diclorofluorometilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, heptafluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, heptafluoroisopropilo, 3-cloropropilo, 2-cloropropilo, 3-bromopropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, 4,4,4,3,3-pentafluorobutilo, 4-clorobutilo, 4-bromobutilo, 2-clorobutilo, 5,5,5-trifluoropentilo, 5-cloropentilo, 6,6,6-trifluoro-hexilo, 6-cloro-hexilo, perfluoro-hexilo.

Como um grupo arilo pode mencionar-se, por exemplo, os grupos fenilo, naftilo e como um substituinte no anel de fenilo ou anel de naftaleno são incluídos um grupo alquilo C_{1-6} como ilustrado acima, grupo alcoxilo C_{1-6} como ilustrado acima.

Como um grupo aril-alquilo C_{1-6} pode mencionar-se um grupo alquilo C_{1-6} (de um modo preferido, grupo alquilo linear ou ramificado possuindo 1 a 6 átomos de carbono) como ilustrado acima, o qual tem 1 a 3, de um modo preferido um grupo arilo como ilustrado acima.

Exemplos específicos de um grupo aril-alquilo C_{1-6} incluem os grupos benzilo, 2-(ou 3- ou 4-)metilbenzilo, 2-(ou 3- ou 4-)nitrobenzilo, 2-(ou 3- ou 4-) metoxibenzilo, 2-(ou 3- ou 4-)clorobenzilo, 1-(ou 2-)feniletilo, 1-metil-1-feniletilo,

1,1-dimetil-2-feniletilo, 1,1-dimetil-3-fenilpropilo,
 α -naftilmetilo, β -naftilmetilo.

Como um grupo aril-alcoxilo C_{1-6} pode mencionar-se um grupo alcoxilo C_{1-6} (de um modo preferido, grupo alcoxilo linear ou ramificado possuindo 1 a 6 átomos de carbono) como ilustrado acima, o qual tem 1 a 3, de um modo preferido um grupo arilo como ilustrado acima.

Como uma unidade arilo de um grupo arilcarbonilo, pode mencionar-se um grupo arilo como ilustrado acima. Exemplos específicos de um grupo arilcarbonilo incluem os grupos α -naftoílo, β -naftoílo.

Como um grupo alceniloxilo C_{2-6} pode mencionar-se um grupo alceniloxilo C_{2-6} possuindo um grupo alcenilo C_{2-6} (de um modo preferido um grupo alceniloxilo linear ou ramificado possuindo 1 a 3 ligações duplas e 2 a 6 átomos de carbono) como ilustrado acima. Mais especificamente, inclui-se os grupos viniloxilo, 1-propeniloxilo, 1-metil-1-propeniloxilo, 2-metil-1-propeniloxilo, 2-propeniloxilo, 2-buteniloxilo, 1-buteniloxilo, 3-buteniloxilo, 2-penteniloxilo, 1-penteniloxilo, 3-penteniloxilo, 4-penteniloxilo, 1,3-butadieniloxilo, 1,3-pentadieniloxilo, 2-penten-4-iloxilo, 2-hexeniloxilo, 1-hexeniloxilo, 5-hexeniloxilo, 3-hexeniloxilo, 4-hexeniloxilo, 3,3-dimetil-1-propeniloxilo, 2-etil-1-propeniloxilo, 1,3,5-hexatrieniloxilo, 1,3-hexadieniloxilo, 1,4-hexadieniloxilo.

Como um grupo alcanóílo C_{1-6} pode mencionar-se um grupo alcanóílo linear ou ramificado. Mais especificamente, incluiu-se

os grupos formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoílo, terc-butilcarbonilo, hexanoílo.

Como um grupo alcanoiloxilo C_{1-6} pode mencionar-se um grupo alcanoiloxilo linear ou ramificado. Mais especificamente, incluiu-se os grupos formiloxilo, acetiloxilo, propioniloxilo, butiriloxilo, isobutiriloxilo, pentanoiloxilo, terc-butilcarboniloxilo, hexanoiloxilo.

Como um grupo cicloalquilo pode mencionar-se um grupo cicloalquilo C_3-C_8 possuindo 3 a 8 átomos de carbono. Exemplos destes incluem os grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, ciclooctilo.

Como um grupo cicloalquil-alquilo C_{1-6} pode mencionar-se um grupo alquilo C_{1-6} como ilustrado acima, o qual tem 1 a 3, de um modo preferido um grupo cicloalquilo (de um modo preferido, grupo cicloalquilo C_3-C_8 possuindo 3 a 8 átomos de carbono) como ilustrado acima. Mais especificamente, inclui-se os grupos ciclopropilmetilo, ciclo-hexilmetilo, 2-ciclopropiletilo, 1-ciclobutiletilo, ciclopentilmetilo, 3-ciclopentilpropilo, 4-ciclo-hexilbutilo, 5-ciclo-heptilpentilo, 6-ciclooctil-hexilo, 1,1-dimetil-2-ciclo-hexiletilo, 2-metil-3-ciclopropilpropilo.

Como um grupo carbamoílo, o qual pode ter um grupo alquilo C_{1-6} pode mencionar-se um grupo carbamoílo, o qual pode ter 1 a 2 grupos alquilo C_{1-6} (de um modo preferido, grupo alquilo possuindo 1 a 6 átomos de carbono) como ilustrados acima. Mais especificamente, inclui-se os grupos carbamoílo, N-metilcarbamoílo, N,N-dimetilcarbamoílo, N-metil-N-etilcarbamoílo.

Como um grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo, pode mencionar-se aqueles possuindo uma unidade alcóxido C_{1-6} como ilustrado acima, de um modo preferido um grupo alcóxicarbonilo linear ou ramificado possuindo 1 a 6 átomos de carbono. Mais especificamente, inclui-se os grupos metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, n-propóxicarbonilo, isopropóxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, n-pentilóxicarbonilo, neopentilóxido, n-hexilóxido carbonilo, iso-hexilóxicarbonilo, 3-metilpentilóxicarbonilo.

Como um grupo amino, o qual pode ter um grupo alcanoólo C_{1-6} pode mencionar-se aqueles possuindo um grupo alcanoólo C_{1-6} como ilustrado acima (de um modo preferido um grupo alcanoólo linear ou ramificado possuindo 1 a 6 átomos de carbono). Mais especificamente, os exemplos incluem os grupos amino, N-formilamino, N-acetilamino.

Como um grupo hidróxi-alquilo C_{1-6} pode mencionar-se um grupo alquilo C_{1-6} (de um modo preferido, um grupo alquilo linear ou ramificado possuindo 1 a 6 átomos de carbono) como ilustrado acima, possuindo 1 a 5, de um modo preferido 1 a 3 grupos hidróxido. Mais especificamente, inclui-se os grupos hidróximetilo, 2-hidróxietilo, 1-hidróxietilo, 3-hidróxipropilo, 2,3-di-hidróxipropilo, 4-hidróxibutilo, 3,4-di-hidróxibutilo, 1,1-dimetil-2-hidróxietilo, 5-hidróxipentilo, 6-hidróxi-hexilo, 3,3-dimetil-3-hidróxipropilo, 2-metil-3-hidróxipropilo, 2,3,4-tri-hidróxibutilo, per-hidróxi-hexilo.

Como um grupo amino-alquilo C_{1-6} , o qual pode ter um grupo alquilo C_{1-6} pode mencionar-se um grupo alquilo C_{1-6} (de um modo preferido, um grupo alquilo linear ou ramificado possuindo 1 a

6 átomos de carbono) como ilustrado acima, possuindo 1 a 5, de um modo preferido um grupo amino, o qual pode ter 1 a 2 grupos alquilo C_{1-6} (de um modo preferido, um grupo alquilo linear ou ramificado possuindo 1 a 6 átomos de carbono) como ilustrado acima. Mais especificamente, os exemplos de um tal grupo amino-alquilo C_{1-6} , o qual pode ter um grupo alquilo C_{1-6} incluem os grupos aminometilo, 2-aminoetilo, 1-aminoetilo, 3-aminopropilo, 4-aminobutilo, 5-aminopentilo, 6-amino-hexilo, 1,1-dimetil-2-metil-3-aminopropilo, N,N-dimetilaminometilo, N-metil-N-etilaminometilo, N-metilaminometilo, 2-(N-metilamino)etilo, 1-metil-2-(N,N-dimetilamino)etilo, 2-(N,N-dimetilamino)etilo, 2-(N,N-diisopropilamino)etilo, 2-(N,N-dietilamino)etilo, 3-(N,N-dimetilamino)propilo, 3-(N,N-dietilamino)propilo.

Como um grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 8 membros contendo 1 a 2 átomos de azoto pode mencionar-se, por exemplo, os grupos azetidínio, pirrolidínio, imidazolidínio, pirazolidínio, piperidínio, piperazínio, morfolínio, tiomorfolínio (de um modo preferido um grupo heteromonocíclico saturado de 5 a 6 membros contendo 1 a 2 átomos de azoto tais como pirrolidínio, imidazolidínio, piperidínio, piperidino, pirazolidínio e piperazínio).

Como um grupo alquilo C_{1-6} substituído com grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 8 membros contendo 1 a 2 átomos de azoto pode mencionar-se um alquilo C_{1-6} como ilustrado acima, possuindo 1 a 2 (de um modo preferido um) grupos heteromonocíclicos saturados de 3 a 8 membros (de um modo preferido 5 a 6 membros) contendo 1 a 2 átomos de azoto como ilustrado acima. Mais especificamente, inclui-se [(1-, 2- ou 3-)azetidínio]metilo, [(1-, 2- ou 3-) pirrolidínio]metilo,

[(1-, 2- ou 4-)-imidazolidinil]metilo, [(1-, 3- ou 4-)-pirazolidinil]metilo, [(1-, 2-, 3- ou 4-)-piperidil]metilo, [(2-, 3- ou 4-)-morfolinil]metilo, 2-[(1-, 2- ou 3-)-pirrolidinil]etilo, 1-[(1-, 2- ou 3-)-pirrolidinil]etilo, 3-[(1-, 2- ou 3-)-piperidil]propilo, 4-[(1-, 2- ou 3-)-pirrolidinil]butilo, 5-[(1-, 2- ou 3-)-piperidil]pentilo.

Exemplos de um grupo alquileno, o qual pode estar substituído com um grupo hidroxilo (em que o grupo alquileno pode conter um átomo de oxigênio) incluem um grupo alquileno linear ou ramificado (em que o grupo alquileno pode conter um átomo de oxigênio) possuindo 1 a 12 (de um modo preferido 1 a 6) átomos de carbono tais como os grupos metileno, etileno, trimetileno, 2-metiltrimetileno, 2-hidroxitrimetileno, 3-hidroxitetrametileno, 3-metiltetrametileno, 2,2-dimetiltrimetileno, 1-metiltrimetileno, metilmetileno, etilmetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, 2-etoxietileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$), metoximetileno ($-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$), 1-etoxietileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)-$), 2-metoxietileno ($-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$), 2-propoxietileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$), 3-isopropoxitrimetileno ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$), 4-butoxitetrametileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 5-pentiloxipentametileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 6-hexiloxi-hexametileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,1-dimetil-2-metoxietileno ($-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$), 2-metil-3-etoxitrimetileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$), 3-metoxitrimetileno ($-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$).

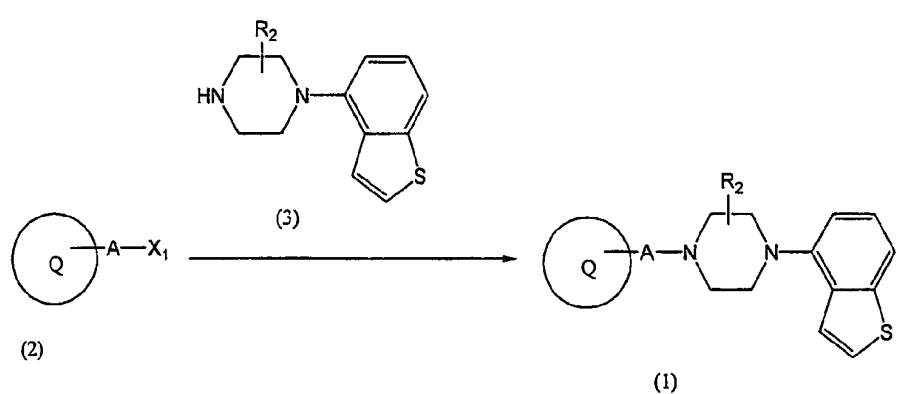
Exemplos de um grupo alcenileno C_{2-6} incluem um grupo alcenileno linear ou ramificado possuindo 1 a 3 ligações duplas e 2 a 6 átomos de carbono tais como os grupos vinileno, 1-propenileno, 1-metil-1-propenileno, 2-metil-1-propenileno, 2-propenileno, 2-butenileno, 1-butenileno, 3-butenileno, 2-pentenileno, 1-pentenileno, 3-pentenileno, 4-pentenileno,

1,3-butadienileno, 1,3-pentadienileno, 2-penten-4-ileno, 2-hexenileno, 1-hexenileno, 5-hexenileno, 3-hexenileno, 4-hexenileno, 3,3-dimetil-1-propenileno, 2-etil-1-propenileno, 1,3,5-hexatrienileno, 1,3-hexadienileno, 1,4-hexadienileno.

Exemplos de um grupo alquileno C_{1-6} incluem um grupo alcenileno linear ou ramificado possuindo 1 a 6 átomos de carbono tais como os grupos metileno, etileno, trimetileno, 2-metiltrimetileno, 3-metiltetrametileno, 2,2-dimetiltrimetileno, 1-metiltrimetileno, metilmetileno, etilmetileno, tetrametileno, pentametileno e hexametileno.

O composto heterocíclico representado pela fórmula geral (1) descrita acima pode ser produzido por vários tipos de métodos, mas, por exemplo, pode ser produzido por um método mostrado na seguinte fórmula reaccional.

[Fórmula Reaccional 1]



(em que o anel Q, A e R₂ são os mesmos como definidos acima, e X₁ representa um átomo de halogéneo ou um grupo que provoca uma reacção de substituição igual à de um átomo de halogéneo).

Aqui, exemplos de um grupo que provoca uma reacção de substituição igual à de um átomo de halogéneo incluem um grupo alcanossulfoniloxilo inferior, um grupo arilsulfoniloxilo e um grupo aralquilsulfoniloxilo.

Um átomo de halogéneo mostrado como X_1 na fórmula geral (2) é igual ao definido acima.

Como um grupo alcanossulfoniloxilo inferior mostrado como X_1 , os exemplos incluem um grupo alcanossulfoniloxilo linear ou ramificado possuindo 1 a 6 átomos de carbono tais como os grupos metanossulfoniloxilo, etanossulfoniloxilo, n-propanossulfoniloxilo, isopropanossulfoniloxilo, n-butanossulfoniloxilo, terc-butanossulfoniloxilo, n-pentanossulfoniloxilo e n-hexanossulfoniloxilo.

Como um grupo arilsulfoniloxilo mostrado como X_1 , os exemplos incluem os grupos fenilsulfoniloxilo e naftilsulfoniloxilo, os quais podem ter 1 a 3 substituintes seleccionados do grupo consistindo de, por exemplo, um grupo alquilo linear ou ramificado possuindo 1 a 6 átomos de carbono, um grupo alcóxido linear ou ramificado possuindo 1 a 6 átomos de carbono, um grupo nitro e um átomo de halogéneo no anel de fenilo. Exemplos específicos de um grupo fenilsulfoniloxilo, o qual pode ter um substituinte incluem os grupos fenilsulfoniloxilo, 4-metilfenilsulfoniloxilo, 2-metilfenilsulfoniloxilo, 4-nitrofenilsulfoniloxilo, 4-metoxifenilsulfoniloxilo, 2-nitrofenilsulfoniloxilo, 3-clorofenilsulfoniloxilo. Exemplos específicos de um grupo naftilsulfoniloxilo incluem os grupos α -naftilsulfoniloxilo, β -naftilsulfoniloxilo.

Como um grupo aralquilsulfoniloxilo mostrado como X_1 , os exemplos incluem um grupo alcanossulfoniloxilo linear ou ramificado possuindo 1 a 6 átomos de carbono e substituído com um grupo fenilo, um grupo alcanossulfoniloxilo linear ou ramificado possuindo 1 a 6 átomos de carbono e substituído com um grupo naftilo.

A reacção de um composto representado pela fórmula geral (2) e um composto representado pela fórmula geral (3) é realizada sem solvente ou num solvente inerte na ausência ou presença de um composto básico.

Exemplos de um solvente inerte incluem água; éteres tais como dioxano, tetra-hidrofurano, éter dietílico, éter dimetílico do dietilenoglicol, éter dimetílico do etilenoglicol; hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno, xileno; álcoois inferiores tais como metanol, etanol, isopropanol; cetonas tais como acetona, metiletilcetona; solventes polares tais como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), triamida hexametilfosfórica, acetonitrilo.

Como um composto básico, pode utilizar-se largamente compostos conhecidos e os exemplos incluem hidróxidos de metais alcalinos tais como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de cézio, hidróxido de lítio; carbonatos de metais alcalinos tais como carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cézio, carbonato de lítio; hidrogenocarbonatos de metais alcalinos tais como hidrogenocarbonato de lítio, hidrogenocarbonato de sódio, bicarbonato de potássio; metais alcalinos tais como sódio, potássio; bases inorgânicas tais como amida de sódio, hidreto de sódio, hidreto de potássio e alcoolatos de metais alcalinos tais como metóxido de sódio,

etóxido de sódio, metóxido de potássio, etóxido de potássio; bases orgânicas tais como trietilamina, tripropilamina, piridina, quinolina, piperidina, imidazole, N-etildiisopropilamina, dimetilaminopiridina, trimetilamina, dimetilanilina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]nonen-5 (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undecen-7 (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO).

No que se refere a estes compostos básicos, pode utilizar-se um tipo de composto sozinho ou dois ou mais em associação.

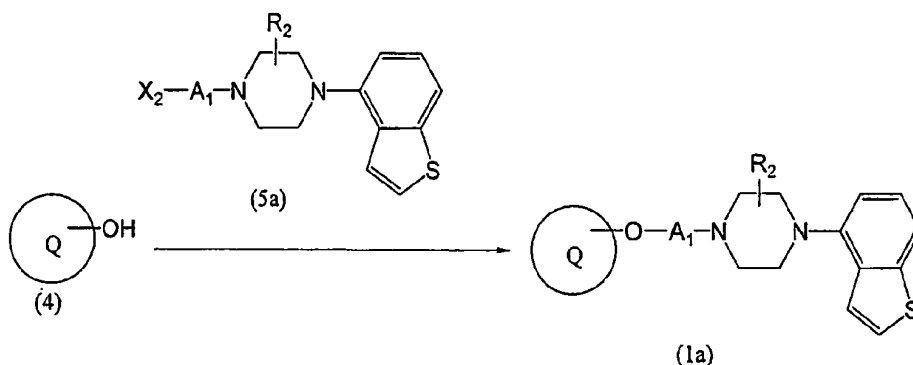
A quantidade a ser utilizada de um composto básico é geralmente de 0,5 a 10 vezes, de um modo preferido 0,5 a 6 vezes a quantidade molar de um composto da fórmula geral (2).

A reacção descrita acima pode ser realizada, se necessário, com adição de um iodeto de metal alcalino, tais como iodeto de potássio, iodeto de sódio como um acelerador de reacção.

Quanto à proporção a ser utilizada de um composto da fórmula geral (2) e de um composto da fórmula geral (3) na reacção de Fórmula 1 acima mencionada, o último pode ser geralmente pelo menos 0,5 vezes, de um modo preferido, 0,5 a 5 vezes a quantidade molar do primeiro.

A reacção descrita acima é geralmente realizada desde a temperatura ambiente até 200 °C, de um modo preferido desde a temperatura ambiente até 150 °C, e geralmente concluída em cerca de 1 a 30 horas.

[Fórmula Reaccional 2]



(em que o anel Q, R₂ e A₁ são os mesmos como definidos acima. X₂ representa um grupo hidroxilo, um átomo de halogéneo ou um grupo que origina uma reacção de substituição semelhante à de um átomo de halogéneo).

A reacção de um composto representado pela fórmula geral (4) e um composto representado pela fórmula geral (5a) é realizada em condições reacionais semelhantes às da reacção de um composto representado pela fórmula geral (2) e um composto representado pela fórmula geral (3) na Fórmula Reaccional 1 acima mencionada.

No caso de um composto (5a) no qual X₂ representa um grupo hidroxilo, a reacção de um composto (4) e um composto (5a) pode ser realizada num solvente apropriado na presença de um agente de condensação.

Quanto ao solvente aqui utilizado, os exemplos específicos incluem hidrocarbonetos halogenados tais como clorofórmio, diclorometano, dicloroetano, tetracloreto de carbono; hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno, xileno; éteres tais como éter dietílico, éter diisopropílico,

tetra-hidrofurano, dimetoxietano; ésteres tais como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo; solventes polares tais como acetonitrilo, piridina, acetona, DMF, DMSO, triamida hexametilfosfórica ou um seu solvente misto.

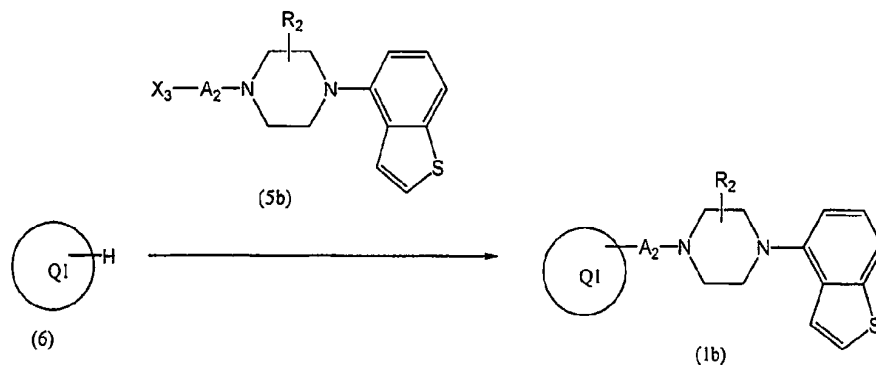
Como um agente de condensação pode mencionar-se azocarboxilatos tal como o azodicarboxilato de dietilo e uma mistura de compostos de fósforo tal como a trifenilfosfina.

A quantidade de um agente de condensação a ser utilizada é geralmente pelo menos equimolar, de um modo preferido equimolar até 2 vezes a quantidade de composto (4).

A quantidade de composto (5a) a ser utilizada é geralmente pelo menos equimolar, de um modo preferido equimolar até 2 vezes a quantidade de composto (4).

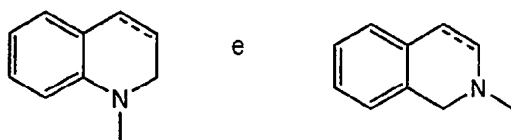
Esta reacção ocorre geralmente a 0 até 200 °C, de um modo preferido a 0 até 150 °C e está geralmente concluída em cerca de 1 a 10 horas.

[Fórmula Reaccional 3]



[em que R_2 é o mesmo como acima, X_3 representa um átomo de halogéneo ou um grupo que provoca uma reacção de substituição semelhante à de um átomo de halogéneo, A_2 representa um grupo alquilenos C_{1-6} , e

o anel Q1 representa um grupo bicíclico seleccionado do grupo consistindo de:



(em que a ligação carbono-carbono



representa uma ligação simples ou uma ligação dupla);

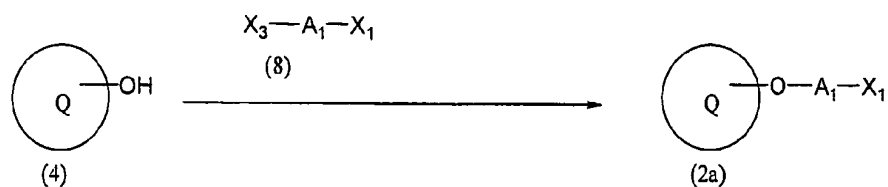
o anel Q1 pode ter pelo menos um substituinte seleccionado do grupo consistindo de um grupo alquilo inferior, um grupo alcenilo inferior, um grupo alcinilo inferior, um grupo

hidroxilo, um grupo alcoxilo inferior, um grupo arilo, um grupo aril-alquilo inferior, um grupo aril-alcoxilo inferior, um grupo alceniloxilo inferior, um grupo alcanóilo inferior, um grupo alcanoiloxilo inferior, um grupo cicloalquilo, um grupo cicloalquil-alquilo (inferior), um átomo de halogéneo, um grupo carbamoílo, o qual pode ter um grupo alquilo inferior, um grupo carboxilo, um grupo alcoxycarbonilo inferior, um grupo amino, o qual pode ter um grupo alcanóilo inferior, um grupo nitro, um grupo hidroxi-alquilo inferior, um grupo amino-alquilo inferior, o qual pode ter um grupo alquilo inferior, um grupo tienilo, um grupo alquilo inferior substituído com grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 8 membros contendo 1 a 2 átomos de azoto e um grupo oxo].

A reacção de um composto representado pela fórmula geral (6) e um composto representado pela fórmula geral (5b) é realizada em condições reaccionais semelhantes às da reacção de um composto representado pela fórmula geral (2) e um composto representado pela fórmula geral (3) na Fórmula Reaccional 1 acima mencionada.

O composto representado pela fórmula geral (2), o qual é utilizado como um material de partida, pode ser produzido, por exemplo, de acordo com a Fórmula Reaccional 4 seguinte e o composto representado pela fórmula geral (5) pode ser produzido, por exemplo, de acordo com a Fórmula Reaccional 5 abaixo, respectivamente.

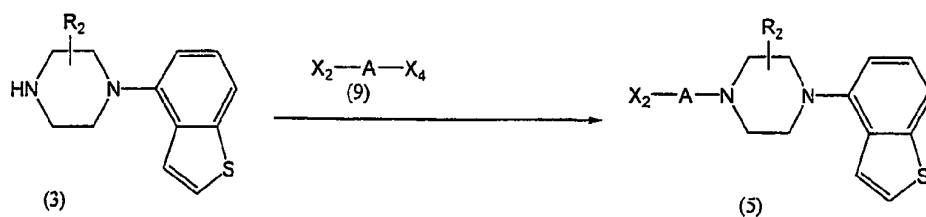
[Fórmula Reaccional 4]



(em que o anel Q, A₁, X₁ e X₃ são os mesmos como acima).

A reacção de um composto representado pela fórmula geral (4) e um composto representado pela fórmula geral (8) é realizada em condições reaccionais semelhantes às da reacção de um composto representado pela fórmula geral (4) e um composto representado pela fórmula geral (5a) na Fórmula Reaccional 2 acima mencionada.

[Fórmula Reaccional 5]



(em que R₂, A e X₂ são os mesmos como acima e X₄ representa um átomo de halogéneo ou um grupo que provoca uma reacção de substituição igual à de um átomo de halogéneo).

A reacção de um composto representado pela fórmula geral (3) e um composto representado pela fórmula geral (9) é realizada em condições reaccionais semelhantes às da reacção de

um composto representado pela fórmula geral (2) e um composto representado pela fórmula geral (3) na Fórmula Reaccional 1 acima mencionada. Tanto o composto da fórmula geral (3) como o composto da fórmula geral (9) são compostos bem conhecidos, facilmente disponíveis.

No composto (1), um composto possuindo um grupo hidroxilo no anel Q pode ser produzido tratando um composto possuindo um grupo metoxilo no anel Q do composto (1) na presença de um ácido num solvente apropriado ou sem solvente.

Quanto ao solvente inerte aqui utilizado, os exemplos incluem água; hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno, xileno; éteres tais como éter dietílico, tetra-hidrofurano, dioxano, monoglima, diglima; hidrocarbonetos halogenados tais como diclorometano, dicloroetano, clorofórmio, tetracloroeto de carbono; álcoois inferiores tais como metanol, etanol, isopropanol, butanol, terc-butanol, etilenoglicol; ácidos gordos tal como o ácido acético; ésteres tais como acetato de etilo, acetato de metilo; cetonas tais como acetona, metiletilcetona; acetonitrilo, piridina, DMF, DMSO, triamida hexametilfosfórica ou um seu solvente misto.

Quanto ao ácido, os exemplos incluem ácidos minerais tais como ácido bromídrico, ácido clorídrico, ácido sulfúrico concentrado; ácidos gordos tais como ácido fórmico, ácido acético, ácidos orgânicos tal como o ácido p-toluenossulfônico; ácidos de Lewis tais como cloreto de alumínio, cloreto de zinco, cloreto de ferro, cloreto de estanho, trifluoreto de boro, tribrometo de boro; iodetos tais como iodeto de sódio, iodeto de potássio; uma mistura de um ácido de Lewis e um iodeto como mencionados acima.

É adequado que um tal ácido seja geralmente utilizado em 0,1 a 15 vezes, de um modo preferido 0,5 a 10 vezes a quantidade molar do composto (1). Quando a reacção é efectuada sem solvente, o ácido é geralmente utilizado numa quantidade em grande excesso.

Esta reacção é geralmente realizada a 0 até 150 °C, de um modo preferido a cerca de 0 até 100 °C, e está geralmente concluída em cerca de 0,5 a 75 horas.

Os compostos de partida utilizados em cada das fórmulas reaccionais acima podem ser sais adequados, o composto objecto obtido por cada das reacções pode formar um sal adequado. Tais sais adequados incluem os sais preferidos do composto (1) exemplificado abaixo.

Os sais preferidos do composto (1) são sais farmacologicamente aceitáveis e os exemplos incluem sais de metais tais como os sais de metais alcalinos (por exemplo, sal de sódio, sal de potássio, etc.), sais de metais alcalino-terrosos (por exemplo, sal de cálcio, sal de magnésio, etc.), sais de bases inorgânicas tais como sal de amónio, carbonatos de metais alcalinos (por exemplo, carbonato de lítio, carbonato de potássio, carbonato de sódio, carbonato de cézio, etc.), hidrogenocarbonatos de metais alcalinos (por exemplo, hidrogenocarbonato de lítio, hidrogenocarbonato de sódio, bicarbonato de potássio, etc.), hidróxidos de metais alcalinos (por exemplo, hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de cézio, etc.); por exemplo, sais de bases orgânicas tais como trialkil(inferior)amina (por exemplo, trimetilamina, trietilamina, N-etildiiisopropilamina), piridina, quinolina, piperidina, imidazole, picolina,

dimetilaminopiridina, dimetilanilina, N-alquil(inferior)-
morfolina (por exemplo, N-metilmorfolina),
1,5-diazabicyclo[4.3.0]noneno-5 (DBN),
1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno-7 (DBU),
1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO); sais de ácidos
inorgânicos tais como cloridrato, bromidrato, iodidrato,
sulfato, nitrato, fosfato; sais de ácidos orgânicos tais como
formato, acetato, propionato, oxalato, malonato, succinato,
fumarato, maleato, lactato, malato, citrato, tartarato,
carbonato, picrato, metanossulfonato, etanossulfonato,
p-toluenossulfonato, glutamato.

Além disso, os compostos na forma em que um solvato (por exemplo, hidrato, etanolato, etc.) foi adicionado aos compostos de partida e composto objecto mostrados em cada das fórmulas de reacção estão incluídos em cada das fórmulas gerais. Como um solvato preferido pode mencionar-se o hidrato.

Cada um dos compostos objectos obtidos para cada das fórmulas gerais podem ser isolados e purificados da mistura reaccional, por exemplo, submetendo a mistura reaccional a uma operação de isolamento, tais como filtração, concentração e extracção depois de arrefecer para separar um produto reaccional bruto por uma operação de purificação convencional, tais como cromatografia em coluna ou recristalização.

O composto representado pela fórmula geral (1) da presente invenção abrange naturalmente os isómeros tais como isómeros geométricos, estereoisómeros e enantiómeros.

O composto da fórmula geral (1) e um seu sal podem ser utilizados numa forma comum de preparação farmacêutica. A

preparação farmacêutica é preparada utilizando diluentes ou excipientes habitualmente utilizados tais como enchimento, extensor, aglutinante, humectante, desintegrante, tensioactivo e lubrificante. No que se refere a esta preparação farmacêutica, podem ser seleccionadas várias formas dependendo da finalidade do tratamento, e os exemplos típicos incluem um comprimido, pílula, pó, solução, suspensão, emulsão, granulado, cápsula, supositório e injeção (solução, suspensão).

Para transformar na forma de comprimido, podem ser amplamente utilizados vários materiais convencionalmente bem conhecidos na técnica como veículos. Como exemplos, podem ser utilizados, por exemplo, excipientes tais como lactose, sacarose, cloreto de sódio, glucose, ureia, amido, carbonato de cálcio, caulino, celulose cristalina, silicato; aglutinantes tais como água, etanol, propanol, melão, solução de glucose, amido líquido, solução de gelatina, carboximetilcelulose, goma-laca, metilcelulose, fosfato de potássio, polivinilpirrolidona; desintegrantes tais como amido seco, alginato de sódio, agar em pó, laminarina em pó, hidrogenocarbonato de sódio, carbonato de cálcio, éster de polioxietileno sorbitano de ácidos gordos, laurilsulfato de sódio, monoglicérido de ácido esteárico, amido, lactose; agente de prevenção da desintegração tal como sacarose, estearina, manteiga de cacau, óleo hidrogenado; promotores de absorção tal como base de amónio quaternário, laurilsulfato de sódio; humectante, tais como glicerina, amido; agente de absorção tal como amido, lactose, caulino, bentonite, sílica coloidal; lubrificante, tais como talco purificado, estearato, borato em pó, polietilenoglicol. Além do mais, o comprimido pode ser um comprimido proporcionado com um revestimento, consoante necessário, por exemplo, comprimido revestido com açúcar,

comprimido encapsulado em gelatina, comprimido com revestimento entérico, comprimido revestido com película ou comprimido duplo, comprimido multicamada.

Para transformar na forma de pílula, podem ser amplamente utilizados vários materiais convencionalmente bem conhecidos na técnica como veículos. Como exemplos, podem ser utilizados, por exemplo, excipientes tais como glucose, lactose, amido, manteiga de cacau, óleo vegetal hidrogenado, caulino, talco; aglutinantes tais como goma-arábica em pó, tragacanta em pó, gelatina, etanol; desintegrantes, tais como laminarina, agar.

Para transformar na forma de supositório, podem ser amplamente utilizados vários materiais convencionalmente bem conhecidos como veículos. Exemplos destes incluem, por exemplo, polietilenoglicol, manteiga de cacau, álcoois superiores, ésteres de álcoois superiores, gelatina, glicérido semi-sintético.

A cápsula é geralmente preparada de acordo com um método convencional misturando os compostos ingredientes activos com vários veículos exemplificados acima e enchendo-os numa cápsula de gelatina dura, uma cápsula mole ou semelhantes.

Quando preparada como injeção líquida, prefere-se que a solução, emulsão e suspensão sejam esterilizadas e isotónicas com o sangue e para a transformar nestes modos pode ser utilizado qualquer dos agentes utilizados na técnica como diluente e pode utilizar-se, por exemplo, água, álcool etílico, macrogol, propilenoglicol, álcool isostearílico etoxilado, álcool isostearílico polioxilado, éster de polioxietileno sorbitano de ácidos gordos, etc.

A preparação farmacêutica pode conter sal comum, glucose ou glicerina numa quantidade suficiente para preparar uma solução isotónica neste caso e, também pode ser adicionado um solubilizante, tampão, calmante convencional. Podem estar ainda contidos pigmentos, conservantes, aromatizantes, aromas, edulcorantes e outros fármacos, consoante necessário.

A quantidade de um composto da fórmula geral (1) ou de um seu sal contido na preparação farmacêutica da presente invenção não está particularmente limitada, mas em geral é adequado cerca de 1 a 70% em peso da composição da preparação e de um modo preferido, cerca de 1 a 30% em peso.

Não há qualquer restrição particular ao modo de administração da preparação farmacêutica da presente invenção e pode ser administrada por um método de acordo com a forma específica da preparação, idade, género e outros estados de um doente, gravidade da doença, etc. Por exemplo, no caso de um comprimido, pílula, solução, suspensão, emulsão, granulado e cápsula, este é administrado por via oral. No caso de injeção, é administrada por via intravenosa sozinha ou, se necessário, em mistura com um fluido de substituição convencional, tais como glucose e aminoácidos, e a preparação sozinha também pode ser administrada por via intramuscular, intracutânea, subcutânea ou interperitoneal. É administrada no recto no caso de supositórios.

A dose aplicada da preparação farmacêutica da presente invenção é apropriadamente seleccionada de acordo com o regime de dosagem, idade, género e outros estados de um doente, gravidade da doença, etc., mas é adequado que a quantidade do composto ingrediente activo seja, geralmente, cerca de 0,1 a

10 mg por 1 kg de peso corporal por dia. Além disso, é desejável que o composto ingrediente activo esteja contido na preparação de uma forma de dosagem unitária na gama de cerca de 1 a 200 mg.

O composto da presente invenção tem um efeito parcial agonista do receptor D_2 , efeito antagonista do receptor $5-HT_{2A}$ e efeito inibidor da captação de serotonina (ou efeito inibidor da captação de serotonina).

O efeito parcial agonista do receptor D_2 suprime a neurotransmissão dopaminérgica (DA) quando está aumentada, e acelera a neurotransmissão DA quando está diminuída e, desse modo, tem uma função de estabilização da neurotransmissão DA para um estado normal (estabilizante do sistema de dopamina). De acordo com esta função é desenvolvido um efeito de melhoramento clinicamente excelente em condições assentes na neurotransmissão DA anormal (aumento e diminuição), por exemplo, efeito de melhoramento em sintomas positivos e negativos, efeito de melhoramento da insuficiência cognitiva, efeito de melhoramento de sintomas depressivos, etc. sem desenvolver efeitos secundários (Ver Michio Toru: *Seishin-Igaku (Psychiatry)*, Vol. 46, p. 855-864 (2004), Tetsuro Kikuchi e Tsuyoshi Hirose: *Nou-no-Kagaku (Brain Science)*, Vol. 25, p. 579-583 (2003) e Harrison, T. S, e Perry, C. M.: *Drugs* 64: 1715-1736, 2004).

O efeito antagonista do receptor $5-HT_{2A}$ reduz os efeitos secundários extrapiramidais, desenvolve efeitos clínicos superiores e é eficaz no melhoramento de sintomas negativos, melhoramento de insuficiência cognitiva, melhoramento do estado de depressão, melhoramento de insónia, por exemplo (Ver Jun Ishigooka e Ken Inada: *Rinsho-Seishin-Yakuri (Japanese Journal of Clinical Psychopharmacology)*, Vol. 4, p. 1653-1664 (2001),

Mitsukuni Murasaki Rinsho-Seishin-Yakuri (Japanese Journal of Clinical Psychopharmacology), Vol. 1, p. 5-22 (1998), Puller, I. A. et al., Eur. J. Pharmacol., 407:39-46, 2000, e Meltzer, H. Y. et al, Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry 27: 1159-1172, 2003).

O efeito inibidor da captação de serotonina (ou efeito inibidor da recaptação de serotonina) é eficaz para melhorar sintomas depressivos, por exemplo (Ver Mitsukuni Murasaki: Rinsho-Seishin-Yakuri (Japanese Journal of Clinical Psychopharmacology), Vol. 1, p. 5-22 (1998)).

Os compostos da presente invenção são excelentes em todos estes três efeitos, ou notavelmente excelentes em um ou dois destes efeitos.

Além disso, alguns dos compostos da presente invenção têm efeito antagonista do receptor α_1 , além dos efeitos descritos acima. O efeito antagonista do receptor α_1 é eficaz para melhorar os sintomas positivos da esquizofrenia (Ver Svensson, T. H.: Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry 27: 1145-1158, 2003).

Portanto, os compostos da presente invenção têm um espectro lato de tratamento e um efeito clínico excelente na esquizofrenia e outros distúrbios do sistema nervoso central.

Por conseguinte, os compostos da presente invenção são extremamente eficazes para o tratamento ou prevenção de distúrbios do sistema nervoso central incluindo o grupo consistindo de esquizofrenia; esquizofrenia refractária, intratável ou crónica; perturbações emocionais; distúrbio

psicótico; distúrbio do humor; distúrbio bipolar (por exemplo, distúrbio tipo bipolar I e distúrbio tipo bipolar II); depressão; depressão endógena; depressão principal; melancolia e depressão refractária; distúrbio distímico; distúrbio ciclotímico; distúrbio de ansiedade (por exemplo, ataque de pânico, distúrbio de pânico, agorafobia, fobia social, distúrbio obsessivo-compulsivo, distúrbio pós-stress traumático, distúrbio da ansiedade generalizada, distúrbio de stress agudo, etc.); distúrbio somatoforme (por exemplo, histeria, distúrbio de somatização, distúrbio de conversão, distúrbio de dor, hipocondria, etc.); distúrbio factício; distúrbio dissociativo; distúrbio sexual (por exemplo, disfunção sexual, distúrbio do desejo sexual, distúrbio da excitação sexual, disfunção erétil, etc.); distúrbio do comportamento alimentar (por exemplo, anorexia nervosa, bulimia nervosa, etc.); distúrbio do sono; distúrbio da adaptação; distúrbio relacionado com substâncias (por exemplo, abuso de álcool, intoxicação pelo álcool, toxicodependência, intoxicação por estimulante, narcotismo, etc.); anedonia (por exemplo, anedonia iatrogénica, anedonia de uma causa psíquica ou mental, anedonia associada a depressão, anedonia associada a esquizofrenia, etc.); delírio; insuficiência cognitiva; insuficiência cognitiva associada a doença de Alzheimer, doença de Parkinson, e outras doenças neurodegenerativas; insuficiência cognitiva provocada por doença de Alzheimer, doença de Parkinson e doenças neurodegenerativas associadas; insuficiência cognitiva da esquizofrenia; insuficiência cognitiva provocada por esquizofrenia refractária, intratável ou crónica; vomição; cinetose; obesidade; enxaqueca; dor (sofrimento); atraso mental; distúrbio autístico (autismo); distúrbio de Tourette; distúrbio de tiques; distúrbio de hiperactividade/défice de atenção; distúrbio do comportamento; e síndrome de Down.

Além do mais, os compostos da presente invenção têm poucos ou nenhuns efeitos secundários e são excelentes em segurança e tolerabilidade.

EXEMPLOS

A seguir, a presente invenção será tornada ainda mais clara por referência aos Exemplos de Referência, Exemplos, Exemplos de Ensaios Farmacológicos e Exemplos de Preparação.

Exemplo de Referência 1

Preparação de 7-(4-clorobutoxi)-1H-quinolin-2-ona

Depois de ter sido adicionado 14,7 g de hidróxido de potássio a uma suspensão de 30 g de 7-hidroxi-1H-quinolin-2-ona em metanol (250 mL), o qual foi agitada a 50 °C para formar uma solução, foram ali adicionados 65 mL de 1-bromo-4-clorobutano e aquecidos a refluxo durante 8 horas. Depois de arrefecer até à temperatura ambiente, os cristais precipitados foram separados por filtração. Estes foram purificados por cromatografia em coluna sobre sílica gel (diclorometano:metanol=100:3) e foi obtido 29,6 g de 7-(4-clorobutoxi)-1H-quinolin-2-ona na forma de um pó branco.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm:

1,95-2,15 (4H, m), 3,60-3,70 (2H, m), 4,10 (2H, t, $J=5,6$ Hz), 6,56 (1H, dd, $J=9,0$ Hz, 3,8 Hz), 6,81 (1H, dd, $J=8,7$ Hz,

2,4 Hz), 6,85 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,45 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,75 (1H, d, J=9,4 Hz), 12,54 (1H, s l).

Exemplo de Referência 2

Preparação de 7-(4-clorobutoxi)-4-metil-1H-quinolin-2-ona

7-(4-clorobutoxi)-4-metil-1H-quinolin-2-ona foi preparada de 7-hidroxi-4-metil-1H-quinolin-2-ona por um método semelhante ao do Exemplo de Referência 1.

Pó branco

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm:

1,80-2,00 (4H, m), 2,37 (3H, s), 3,72 (2H, t, J=6,0 Hz), 4,05 (2H, t, J=6,0 Hz), 6,20 (1H, s), 6,75-6,90 (2H, m), 7,60 (1H, d, J=8,5 Hz), 11,42 (1H, s l).

Exemplo de Referência 3

Preparação de 7-metoxi-3-metil-1H-quinolin-2-ona

Foram adicionados 30,7 mL de trietilsilano a uma solução de 13 g de 7-metoxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carbaldeído em ácido trifluoroacético (300 mL), enquanto era agitada sob arrefecimento com gelo e agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A solução reaccional foi vertida para água gelada e extraída com diclorometano e, depois lavada com água, seca sobre sulfato de magnésio e o solvente foi evaporado sob

pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (diclorometano:metanol=30:1) e foi obtido 11,1 g de 7-metoxi-3-metil-1H-quinolin-2-ona na forma de um pó branco.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

2,02 (3H, s), 3,77 (3H, s), 6,70-6,80 (2H, m), 7,45 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,64 (1H, s), 11,56 (1H, s l).

Exemplo de Referência 4

Preparação de 7-hidroxi-3-metil-1H-quinolin-2-ona

Uma suspensão de 2,12 g de 7-metoxi-3-metil-1H-quinolin-2-ona em ácido bromídrico a 47% (60 mL) foi aquecida a refluxo durante seis horas. Depois de arrefecer, foi adicionada água à solução reaccional e os cristais precipitados foram separados por filtração. Os cristais foram dissolvidos num solvente misto de diclorometano e metanol e secos sobre sulfato de magnésio, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e foi obtido 1,7 g de 7-hidroxi-3-metil-1H-quinolin-2-ona na forma de um pó castanho.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

1,99 (3H, s), 6,57 (1H, dd, $J=8,5$ Hz, $2,5$ Hz), 6,65 (1H, d, $J=2,5$ Hz), 7,34 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,58 (1H, s), 9,90 (1H, s), 11,48 (1H, s l).

Exemplo de Referência 5

Preparação de 7-(3-cloropropoxi)-3-metil-1H-quinolin-2-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo de Referência 1, a 7-(3-cloropropoxi)-3-metil-1H-quinolin-2-ona, na forma de um pó branco, foi preparada de 7-hidroxi-3-metil-1H-quinolin-2-ona utilizando 1-bromo-3-cloropropano.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm:

2,05 (3H, s), 2,15-2,25 (2H, m), 3,81 (2H, t, $J=6,5$ Hz), 4,11 (2H, t, $J=6,0$ Hz), 6,75-6,85 (2H, m), 7,48 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,67 (1H, s), 11,59 (1H, s l).

Exemplo de Referência 6

Preparação de 7-(4-clorobutoxi)-3-metil-1H-quinolin-2-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo de Referência 1, a 7-(4-clorobutoxi)-3-metil-1H-quinolin-2-ona, na forma de um pó branco, foi preparada de 7-hidroxi-3-metil-1H-quinolin-2-ona utilizando 1-bromo-4-clorobutano.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm:

1,80-1,95 (4H, m), 2,04 (3H, s), 3,72 (2H, t, $J=6,0$ Hz), 4,03 (2H, t, $J=6,0$ Hz), 6,75-6,80 (2H, m), 7,47 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,66 (1H, s), 11,58 (1H, s l).

Exemplo de Referência 7

Preparação de 1-(4-clorobutil)-1H-quinolin-2-ona

Foi adicionado 0,30 g de hidreto de sódio (oleoso a 60%) a uma solução de 1,0 g de 1H-quinolin-2-ona em dimetilformamida (20 mL), enquanto era agitada sob arrefecimento com gelo e agitada à temperatura ambiente durante 0,5 horas e depois disso foram adicionados 1,6 mL de 1-bromo-4-clorobutano e agitados à temperatura ambiente durante 14 horas. Foi adicionada água à solução reaccional, o qual foi então extraída com acetato de etilo e, depois lavada com água, seca sobre sulfato de magnésio e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (n-hexano:acetato de etilo=3:1) e foi obtido 1,02 g de 1-(4-clorobutil)-1H-quinolin-2-ona na forma de óleo incolor.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm:

1,85-2,00 (4H, m), 3,60-3,65 (2H, m), 4,35 (2H, t, $J=7,0$ Hz), 6,70 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 7,23 (1H, dd, $J=8,6$ Hz, $7,5$ Hz), 7,38 (1H, d, $J=8,9$ Hz), 7,54-7,62 (2H, m), 7,68 (1H, d, $J=9,5$ Hz).

Exemplo de Referência 8

Preparação de 1-(5-cloropentil)-1H-quinolin-2-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo de Referência 7, a 1-(5-cloropentil)-1H-quinolin-2-ona, na forma de óleo incolor, foi preparada de 1H-quinolin-2-ona utilizando 1-bromo-5-cloropentano.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm:

1,55-1,70 (2H, m), 1,75-1,95 (4H, m), 3,56 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 4,31 (2H, t, $J=7,8$ Hz), 6,70 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 7,23 (1H, dd, $J=7,3$ Hz, 7,3 Hz), 7,35 (1H, d, $J=8,9$ Hz), 7,54-7,60 (2H, m), 7,67 (1H, d, $J=9,4$ Hz).

Exemplo de Referência 9

Preparação de 7-(4-cloro-(Z)-2-buteniloxi)-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona

Uma mistura de 1,0 g de 7-hidroxi-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona, 1,7 g de carbonato de potássio, 3,2 mL de cis-1,4-dicloro-2-butenos e 50 mL de dimetilformamida foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. Foi adicionada água à solução reaccional, o qual foi então extraída com acetato de etilo e, depois lavada com água, seca sobre sulfato de magnésio e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (n-hexano:acetato de etilo=3:1) e foi obtido 7-(4-cloro-(Z)-2-buteniloxi)-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona (1,3 g) na forma de um pó branco.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm:

2,62 (2H, t, $J=6,3$ Hz), 2,90 (2H, t, $J=6,3$ Hz), 4,16 (2H, d, $J=6,3$ Hz), 4,62 (2H, d, $J=4,6$ Hz), 5,86-5,90 (2H, m), 6,31 (1H, d, $J=2,5$ Hz), 6,54 (1H, dd, $J=8,3$ Hz, 2,5 Hz), 7,06 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 7,56 (1H, s 1).

Exemplo de Referência 10

Preparação de éster metílico do ácido 2-metil-4-(2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-7-iloxi)butírico

Foi adicionado 4,98 g de iodeto de sódio a uma solução de 5 g de éster metílico do ácido 4-cloro-2-metilbutírico em acetonitrilo (70 mL) e foi aquecida a refluxo durante 3 horas. Foi adicionada água à solução reaccional, o qual foi então extraída com diclorometano e, depois lavada com água, seca sobre sulfato de magnésio e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi adicionado a uma mistura de 4,33 g de 7-hidroxí-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona, 6,0 g de carbonato de potássio e dimetilformamida (90 mL) e agitada a 80 °C durante 6 horas. Foi adicionada água à solução reaccional, o qual foi então extraída com acetato de etilo e, depois lavada com água, seca sobre sulfato de magnésio e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (diclorometano:metanol=100:3) e foi obtido 6,0 g de éster metílico do ácido 2-metil-4-(2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-7-iloxi)butírico na forma de um óleo amarelo.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm:

1,23 (3H, d, $J=7,1$ Hz), 1,75-1,90 (1H, m), 2,10-2,25 (1H, m), 2,55-2,65 (2H, m), 2,72 (1H, q, $J=7,0$ Hz), 2,80-2,90 (2H, m), 3,68 (3H, s), 3,95 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 6,33 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 6,49 (1H, dd, $J=8,3$ Hz, 2,21 Hz), 7,02 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 8,41 (1H, s 1).

Exemplo de Referência 11

Preparação de 7-(4-hidroxi-3-metilbutoxi)-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona

Foi adicionado, gota a gota, 6 g de éster metílico do ácido 2-metil-4-(2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-7-iloxi)butírico a uma suspensão de 1,6 g de hidreto de alumínio e lítio em tetra-hidrofurano (200 mL) enquanto era agitada sob arrefecimento com gelo e agitada à mesma temperatura durante 2 horas. Enquanto era agitada sob arrefecimento com gelo, foi adicionada solução aquosa saturada com sal Rochelle, a qual foi extraída com éter dietílico e depois lavada com água, seca sobre sulfato de magnésio, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (diclorometano:metanol=40:1) e foi obtido 2,8 g de 7-(4-hidroxi-3-metilbutoxi)-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona na forma de um óleo amarelo.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm:

0,99 (3H, d, $J=6,5$ Hz), 1,60-2,05 (3H, m), 2,60-2,65 (2H, m), 2,85-2,95 (2H, m), 3,55 (2H, t, $J=5,3$ Hz), 3,95-4,10 (2H, m), 6,38 (1H, d, $J=2,5$ Hz), 6,53 (1H, dd, $J=8,3$ Hz, 2,4 Hz), 7,04 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 8,59 (1H, s 1).

Exemplo de Referência 12

Preparação de éster de 2-metil-4-(2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-7-iloxi)butilo do ácido metanossulfônico

Foi adicionado cloreto de metanossulfonilo (1,0 mL) a uma solução de 2,8 g de 7-(4-hidroxi-3-metilbutoxi)-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona e 2,4 mL de trietilamina em diclorometano (80 mL), enquanto era agitada sob arrefecimento com gelo e agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. Foi adicionada água à solução reaccional, o qual foi então extraída com diclorometano e depois lavada com água, seca sobre sulfato de magnésio e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (diclorometano:metanol=30:1) e foi obtido éster de 2-metil-4-(2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-7-iloxi)butilo do ácido metanossulfônico (2,8 g) na forma de um pó verde.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm:

1,07 (3H, d, $J=6,8$ Hz), 1,60-1,80 (1H, m), 1,90-2,00 (1H, m), 2,15-2,25 (1H, m), 2,50-2,65 (2H, m), 2,90 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 3,95-4,10 (2H, m), 4,10-4,20 (2H, m), 6,33 (1H, d, $J=2,5$ Hz), 6,51 (1H, dd, $J=8,3$ Hz, 2,5 Hz), 7,05 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 8,16 (1H, s 1).

Exemplo de Referência 13

Preparação de 7-(4-bromo-(E)-2-buteniloxi)-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo de Referência 9, a 7-(4-bromo-(E)-2-buteniloxi)-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona, na forma de um pó branco, foi preparada de 7-hidroxi-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona utilizando trans-1,4-dibromo-2-buteno.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm:

2,61 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,89 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 3,98 (2H, d, $J=7,0$ Hz), 4,51 (2H, d, $J=4,8$ Hz), 5,90-6,10 (2H, m), 6,43 (1H, d, $J=2,1$ Hz), 6,51 (1H, dd, $J=8,2$ Hz, 2,1 Hz), 7,03 (1H, d, $J=8,2$ Hz), 9,35 (1H, s 1).

Exemplo de Referência 14

Preparação de 7-(4-clorobutoxi)-4-metil-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona

Foi adicionado tribrometo de boro (solução em diclorometano a 1 M, 6,2 mL) a uma solução de 0,54 g de 7-metoxi-4-metil-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona em diclorometano (5 mL), enquanto era agitada sob arrefecimento com gelo e 0,23 g de cristais em bruto precipitados foram separados por filtração. Foram adicionados 0,2 g de carbonato de potássio e 0,45 mL de 1-bromo-4-clorobutano a uma solução dos cristais em bruto em acetonitrilo (2,5 mL)-água (2,5 mL) e aquecidos a refluxo durante 6 horas. Foi adicionada água à solução reaccional, o qual foi então

extraída com acetato de etilo e, depois lavada com água, seca sobre sulfato de magnésio e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (diclorometano:metanol=50:1) e foi obtido 7-(4-clorobutoxi)-4-metil-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona (0,29 g) na forma de um pó branco.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

1,28 (3H, d, $J=7,0$ Hz), 1,85-2,05 (4H, m), 2,35-2,45 (1H, m), 2,65-2,75 (1H, m), 3,00-3,15 (1H, m), 3,62 (2H, t, $J=6,0$ Hz), 3,97 (2H, t, $J=6,0$ Hz), 6,32 (1H, d, $J=2,5$ Hz), 6,55 (1H, dd, $J=8,5$ Hz, $2,5$ Hz), 7,08 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,96 (1H, s 1).

Exemplo de Referência 15

Preparação de 7-[2-(2-cloroetoxi)etoxi]-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona

Uma mistura de 7,0 g de 7-hidroxi-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona, 7,1 g de carbonato de potássio, 30 mL de éter bis-2-cloroetílico e 400 mL de acetonitrilo foi aquecida a refluxo durante 2 dias. Foi adicionada água à solução reaccional, o qual foi então extraída com diclorometano, e depois lavada com água, seca sobre sulfato de magnésio e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (diclorometano:metanol=40:1) e foi obtido 8,3 g de 7-[2-(2-cloroetoxi)etoxi]-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona na forma de um pó branco.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm:

2,61 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 2,90 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 3,66 (2H, t, $J=5,8$ Hz), 3,74-3,88 (4H, m), 4,11 (2H, t, $J=4,7$ Hz), 6,36 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 6,54 (1H, dd, $J=8,3$ Hz, $2,2$ Hz), 7,05 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 8,01 (1H, m).

Exemplo de Referência 16

Preparação de 6-(3-cloropropoxi)-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo de Referência 9, a 6-(3-cloropropoxi)-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona, na forma de um pó branco, foi preparada de 6-hidroxi-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona utilizando 1-bromo-3-cloropropano.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm:

2,15-2,35 (2H, m), 2,55-2,65 (2H, m), 2,90-3,00 (2H, m), 3,50-3,80 (2H, m), 4,00-4,10 (2H, m), 6,73 (3H, s l), 8,68 (1H, s l).

Exemplo de Referência 17

Preparação de 6-(4-bromobutoxi)-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo de Referência 9, a 6-(4-bromobutoxi)-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona, na forma de um

pó branco, foi preparada de 6-hidroxi-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona utilizando 1,4-dibromobutano.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

1,75-1,85 (2H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 2,30-2,45 (2H, m), 2,75-2,85 (2H, m), 3,58 (2H, t, $J=6,5$ Hz), 3,91 (2H, t, $J=6,5$ Hz), 6,70-6,80 (3H, m), 9,88 (1H, s 1).

Exemplo de Referência 18

Preparação de 1-(5-cloropentil)-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo de Referência 7, a 1-(5-cloropentil)-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona, na forma de óleo incolor, foi preparada de 3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona utilizando 1-bromo-5-cloropentano.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm:

1,45-1,60 (2H, m), 1,60-1,75 (2H, m), 1,75-1,90 (2H, m), 2,60-2,70 (2H, m), 2,85-2,95 (2H, m), 3,54 (2H, d, $J=6,6$ Hz), 3,59 (2H, d, $J=7,7$ Hz), 6,76-7,04 (2H, m), 7,15-7,29 (2H, m).

Exemplo de Referência 19

Preparação de 2-(5-cloropentil)-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo de Referência 7, a 2-(5-cloropentil)-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona, na forma de óleo castanho, foi preparada de 3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona utilizando 1-bromo-5-cloropentano.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm:

1,50-2,00 (6H, m), 2,99 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 3,52-3,60 (6H, m), 7,17 (1H, d, $J=7,3$ Hz), 7,31-7,44 (2H, m), 8,07 (1H, dd, $J=1,3$ Hz, 7,5 Hz).

Exemplo de Referência 20

Preparação de 7-(3-cloropropoxi)-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo de Referência 9, a 7-(3-cloropropoxi)-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona, na forma de óleo castanho, foi preparada de 7-hidroxi-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona utilizando 1-bromo-3-cloropropano.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm:

2,20-2,40 (2H, m), 2,90-3,00 (2H, m), 3,50-3,80 (4H, m), 4,15-4,20 (4H, m), 6,48 (1H, s 1), 7,01 (1H, dd, $J=4,0$ Hz, 1,5 Hz), 7,13 (1H, d, $J=4,0$ Hz), 7,59 (1H, d, $J=1,4$ Hz).

Exemplo de Referência 21

Preparação de 7-hidroxi-2-metil-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo de Referência 4, a 7-hidroxi-2-metil-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona, na forma de um pó castanho, foi preparada de 7-metoxi-2-metil-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

,84 (2H, t, $J=6,5$ Hz), 3,01 (3H, s), 3,47 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 6,85 (1H, dd, $J=8,1$ Hz, 2,5 Hz), 7,08 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,29 (1H, d, $J=2,5$ Hz), 9,49 (1H, s).

Exemplo de Referência 22

Preparação de 7-(4-clorobutoxi)-2-metil-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo de Referência 9, a 7-(4-clorobutoxi)-2-metil-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona, na forma de um óleo castanho, foi preparada de 7-hidroxi-2-metil-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona utilizando 1-bromo-4-clorobutano.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm:

1,90-2,00 (4H, m), 2,93 (2H, t, J=6,8 Hz), 3,15 (3H, s), 3,45-3,65 (4H, m), 4,04 (2H, t, J=5,8 Hz), 6,95 (1H, dd, J=8,3 Hz, 2,5 Hz), 7,07 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,59 (1H, d, J=2,5 Hz).

Exemplo de Referência 23

Preparação de 7-(4-clorobutoxi)-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo de Referência 9, a 7-(4-clorobutoxi)-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona, na forma de um pó branco, foi preparada de 7-hidroxi-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona utilizando 1-bromo-4-clorobutano.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm:

1,93-2,00 (4H, m), 2,88-2,96 (2H, m), 3,51-3,58 (2H, m), 3,62 (2H, t, J=6,2 Hz), 4,05 (2H, t, J=5,7 Hz), 6,25 (1H, s), 7,00 (1H, dd, J=8,3 Hz, 2,7 Hz), 7,13 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,57 (1H, d, J=2,7 Hz).

Exemplo de Referência 24

Preparação de 2-(4-clorobutil)-2H-isoquinolin-1-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo de Referência 7, a 2-(4-clorobutil)-2H-isoquinolin-1-ona, na forma de um óleo amarelo, foi preparada de 2H-isoquinolin-1-ona utilizando 1-bromo-4-clorobutano.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm:

1,80-2,00 (4H, m), 3,59 (2H, t, $J=6,3$ Hz), 4,05 (2H, t, $J=7,0$ Hz), 6,51 (1H, d, $J=7,4$ Hz), 7,05 (1H, d, $J=7,4$ Hz), 7,46-7,52 (2H, m), 7,63 (1H, m), 8,42 (1H, d, $J=8,1$ Hz).

Exemplo de Referência 25

Preparação de 7-(3-cloropropoxi)-2H-isoquinolin-1-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo de Referência 9, a 7-(3-cloropropoxi)-2H-isoquinolin-1-ona, na forma de um pó branco, foi preparada de 7-hidroxi-2H-isoquinolin-1-ona utilizando 1-bromo-3-cloropropano.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm:

2,30 (2H, quint, $J=6,1$ Hz), 3,78 (2H, t, $J=6,4$ Hz), 4,28 (2H, t, $J=5,9$ Hz), 6,54 (1H, d, $J=7,1$ Hz), 7,06 (1H, d, $J=6,6$ Hz), 7,29 (1H, dd, $J=8,7$ Hz, $2,7$ Hz), 7,51 (1H, d, $J=8,7$ Hz), 7,82 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 10,64 (1H, s).

Exemplo de Referência 26

Preparação de 7-(3-cloropropoxi)-2-etil-2H-isoquinolin-1-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo de Referência 7, a 7-(3-cloropropoxi)-2-etil-2H-isoquinolin-1-ona, na forma de um

óleo incolor, foi preparada de 7-(3-cloropropoxi)-2H-isoquinolin-1-ona utilizando iodeto de etilo.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm:

1,38 (3H, t, $J=7,2$ Hz), 2,29 (2H, quint, $J=6,1$ Hz), 3,76 (2H, t, $J=6,4$ Hz), 4,07 (2H, q, $J=7,2$ Hz), 4,25 (2H, d, $J=5,8$ Hz), 6,48 (1H, d, $J=7,3$ Hz), 6,98 (1H, d, $J=7,3$ Hz), 7,23 (1H, dd, $J=8,7$ Hz, $2,7$ Hz), 7,44 (1H, d, $J=8,7$ Hz), 7,85 (1H, d, $J=2,6$ Hz).

Exemplo de Referência 27

Preparação de 2-(4-clorobutil)-7-metoxi-2H-isoquinolin-1-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo de Referência 7, a 2-(4-clorobutil)-7-metoxi-2H-isoquinolin-1-ona, na forma de óleo incolor, foi preparada de 7-metoxi-2H-isoquinolin-1-ona utilizando 1-bromo-4-clorobutano.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm:

1,64-2,00 (4H, m), 3,59 (2H, t, $J=6,3$ Hz), 3,93 (3H, s), 4,06 (2H, t, $J=6,9$ Hz), 6,49 (1H, d, $J=7,3$ Hz), 6,96 (1H, d, $J=7,3$ Hz), 7,25 (1H, dd, $J=8,6$ Hz, $2,7$ Hz), 7,45 (1H, d, $J=8,7$ Hz), 7,83 (1H, d, $J=2,7$ Hz).

Exemplo de Referência 28

Preparação de 6-(3-cloropropoxi)-2H-isoquinolin-1-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo de Referência 9, a 6-(3-cloropropoxi)-2H-isoquinolin-1-ona, na forma de um pó amarelo pálido, foi preparada de 6-hidroxi-2H-isoquinolin-1-ona utilizando 1-bromo-3-cloropropano.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm:

2,30 (2H, quint, $J=6,0$ Hz), 3,78 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 4,24 (2H, t, $J=5,9$ Hz), 6,46 (1H, d, $J=7,2$ Hz), 6,93 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 7,05-7,12 (2H, m), 8,33 (1H, d, $J=8,9$ Hz), 10,33 (1H, s).

Exemplo de Referência 29

Preparação de 7-(3-cloropropoxi)-2-metil-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo de Referência 9, a 7-(3-cloropropoxi)-2-metil-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona, na forma de um pó castanho, foi preparada de 7-hidroxi-2-metil-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona utilizando 1-bromo-3-cloropropano.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm:

2,15-2,35 (2H, m), 2,85-3,00 (2H, m), 3,15 (3H, s), 3,50-3,80 (4H, m), 4,10-4,20 (2H, m), 6,96 (1H, dd, $J=8,3$ Hz, $2,7$ Hz), 7,08 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 7,62 (1H, d, $J=2,7$ Hz).

Exemplo de Referência 30

Preparação de cloridrato de 1-benzo[b]tiofen-4-il-piperazina

Uma mistura de 14,4 g de 4-bromobenzo[b]tiofeno, 29,8 g de anidrido de piperazina, 9,3 g de t-butóxido de sódio, 0,65 g de (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), 0,63 g de tris(dibenzilidenoacetona) de dipaládio e 250 mL de tolueno foi aquecida a refluxo durante 1 hora sob atmosfera de azoto. Foi vertida água para a solução reaccional, o qual foi então extraída com acetato de etilo e, depois lavada com água, seca sobre sulfato de magnésio e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (diclorometano:metanol:amónia aquosa a 25%=100:10:1) e foi obtido 9,5 g de 1-benzo[b]tiofen-4-il-piperazina na forma de óleo amarelo.

Foi adicionada 3,7 mL de ácido clorídrico concentrado a uma solução de metanol de 9,5 g de 1-benzo[b]tiofen-4-il-piperazina, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Foi adicionado acetato de etilo ao resíduo e os cristais precipitados foram filtrados e recristalizados de metanol e foi obtido cloridrato de 1-benzo[b]tiofen-4-il-piperazina como cristais incolores apiciformes.

Ponto de fusão 276-280 °C

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm:

3,25-3,35 (8H, m), 6,94 (1H, d, J=7,6 Hz), 7,30 (1H, dd, J=7,8 Hz, 7,8 Hz), 7,51 (1H, d, J=5,5 Hz), 7,68 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,73 (1H, d, J=5,5 Hz), 9,35 (2H, s 1).

Exemplo de Referência 31

Preparação de 4-benzo[b]tiofen-4-il-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Do mesmo modo que no Exemplo de Referência 30, o 4-benzo[b]tiofen-4-il-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo foi preparada de 3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo e 4-bromobenzo[b]tiofeno.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm:

1,85-1,95 (3H, m), 1,50 (9H, s), 2,8-2,9 (1H, m), 3,15-3,35 (2H, m), 3,4-3,5 (1H, m), 3,5-3,65 (1H, m), 3,65-3,7 (1H, m), 3,7-3,9 (1H, m), 6,98 (1H, d, J=7,5 Hz), 7,29 (1H, dd, J=8, 8 Hz), 7,38 (1H, d, J=5,5 Hz), 7,61 (1H, d, J=8 Hz).

Exemplo de Referência 32

Preparação de dicloridrato de 1-benzo[b]tiofen-4-il-2-metilpiperazina

Uma solução de 1,22 g (3,7 mmol) de 4-benzo[b]tiofen-4-il-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo em cloreto de metileno (12 mL) foi adicionada a ácido trifluoroacético (6 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A

mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida, em seguida foi adicionada uma solução aquosa de carbonato de potássio a 5% ao resíduo e a mistura resultante foi extraída com cloreto de metileno. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida. Foram adicionados ácido clorídrico concentrado (6 mL) e metanol (10 mL) ao resíduo e a mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado de acetonitrilo para se obter dicloridrato de 1-benzo[b]tiofen-4-il-2-metilpiperazina (0,98 g) como pó castanho claro.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0,92 (3H, d, $J=6,5$ Hz), 2,8-3,6 (6H, m), 3,6-4,0 (1H, m), 5,3-6,8 (1H, m), 7,20 (1H, l), 7,38 (1H, dd, $J=8, 8$ Hz), 7,5-8,0 (3H, m), 9,4-10,1 (2H, m).

Exemplo de Referência 33

Preparação de dicloridrato de 1-benzo[b]tiofen-4-il-3-metilpiperazina

Do mesmo modo que no Exemplo de Referência 30, o dicloridrato de 1-benzo[b]tiofen-4-il-3-metilpiperazina foi preparado de 2-metilpiperazina e 4-bromobenzo[b]tiofeno.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

1,34 (3H, d, $J=6,5$ Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,05-3,15 (1H, m), 3,2-3,6 (6H, m), 6,97 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 7,31 (1H, dd, $J=8, 8$ Hz), 7,54 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 7,69 (1H, d, $J=8$ Hz), 7,75 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 9,2-9,3 (1H, m), 9,64 (1H, br).

Exemplo de Referência 34

Preparação de 3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propionato de etilo

Foi adicionado 5,05 g (19,8 mmol) de cloridrato de 1-Benzo[b]tiofen-4-il-piperazina a uma solução aquosa de hidróxido de sódio, e a mistura foi extraída com cloreto de metileno. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 50 mL de etanol e foi ali adicionado acrilato de etilo (2,44 mL, 21,8 mmol), em seguida a mistura reaccional foi aquecida a refluxo durante 4 horas. A mistura reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. Foi adicionado éter isopropílico ao resíduo para filtrar os materiais insolúveis. Os materiais insolúveis foram lavados com éter isopropílico e secos para se obter 3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propionato de etilo (5,26 g) como pó branco.

Exemplo de Referência 35

Preparação de 3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazina-1-il)propan-1-ol

Foi adicionado hidreto de alumínio e lítio (1,18 g, 24,8 mmol) a uma solução de 5,26 g (16,5 mmol) de 3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propionato de etilo em tetra-hidrofurano (55 mL) com arrefecimento num banho de gelo, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 4 horas. Foram adicionados água (1,2 mL), solução aquosa de hidróxido de sódio a 15% (1,2 mL) e água (3,6 mL) à mistura reaccional, por

esta ordem sob agitação à temperatura ambiente. Os materiais insolúveis foram removidos por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (n-hexano:acetato de etilo=3:2->acetato de etilo), em seguida concentrado e seco sob pressão reduzida para se obter 3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propano-1-ol (0,23 g) como pó branco.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,75-1,85 (2H, m), 2,74 (2H, t, $J=5,8$ Hz), 2,75-2,85 (4H, m), 3,15-3,25 (4H, m), 3,85 (2H, t, $J=5,3$ Hz), 5,19 (1H, s l), 6,88 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 7,27 (1H, dd, $J=7,9, 7,8$ Hz), 7,39 (2H, s), 7,56 (1H, d, $J=8,0$ Hz).

Exemplo de Referência 36

Preparação de acetato de 4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butilo

Foi suspenso 1,0 g (3,9 mmol) de cloridrato de 1-Benzo[b]tiofen-4-il-piperazina em 20 mL de dimetilformamida (DMF), e foram ali adicionados carbonato de potássio (1,3 g, 9,4 mmol) e acetato de 4-bromobutilo (0,7 mL, 4,8 mmol) seguidos de agitação a 80 °C durante 6 horas. A mistura reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, em seguida foi ali adicionada água e a mistura resultante foi extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com água, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (cloreto de metileno:metanol=30:1), em seguida concentrado sob pressão reduzida para se obter acetato de

4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butilo (0,72 g) como óleo amarelo claro.

Exemplo de Referência 37

Preparação de 4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butan-1-ol

Foi adicionado carbonato de potássio (3,87 g, 28 mmol) a uma solução de 7,76 g (23,3 mmol) de 4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)acetato de butilo em metanol a 90% (150 mL) seguido de agitação à temperatura ambiente durante 2 horas. Foi ali adicionada água e a mistura reaccional foi extraída com cloreto de metileno. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (n-hexano:acetato de etilo=2:1->1:1), em seguida concentrada sob pressão reduzida para se obter 4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butan-1-ol (6,65 g) como óleo incolor.

Exemplo de Referência 38

Preparação de 1-benzo[b]tiofen-4-il-4-(3-cloropropil)piperazina

Foi suspenso 3,56 g (12,9 mmol) de 3-(4-Benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propan-1-ol em 30 mL de cloreto de metileno, e foram ali adicionados tetracloreto de carbono (30 mL) e trifenilfosfina (4,06 g, 15,5 mmol), seguidos de agitação sob refluxo durante 3 horas. A mistura reaccional foi arrefecida até

à temperatura ambiente, em seguida foram ali adicionados metanol e cloreto de metileno de modo a tornar a mistura uniforme. Foi adicionada sílica gel (30 g) à solução uniforme, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (sílica gel: 300 g, n-hexano:acetato de etilo=2:1), em seguida concentrada sob pressão reduzida para se obter 1-benzo[b]tiofen-4-il-4-(3-cloropropil)piperazina (2,36 g) como óleo incolor.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm:

1,95-2,10 (2H, m), 2,60 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 2,65-2,75 (4H, m), 3,15-3,25 (4H, m), 3,65 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 6,89 (1H, dd, $J=7,6$, 0,7 Hz), 7,27 (1H, dd, $J=7,9$, 7,8 Hz), 7,38 (1H, d, $J=5,6$ Hz), 7,41 (1H, d, $J=5,7$ Hz), 7,55 (1H, d, $J=8,0$ Hz)

Exemplo 1

Preparação de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona

Uma mistura de 9,0 g de 7-(4-clorobutoxi)-1H-quinolin-2-ona, 10 g de cloridrato de 1-benzo[b]tiofeno-4-il-piperazina, 14 g de carbonato de potássio, 6 g de iodeto de sódio e 90 mL de dimetilformamida foi agitada durante 2 horas a 80 °C. Foi adicionada água à solução reaccional e os cristais precipitados foram separados por filtração. Os cristais foram dissolvidos num solvente misto de diclorometano e metanol, secos sobre sulfato de magnésio e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (diclorometano:metanol=100:3). Recristalizado de etanol, foi

obtido 13,6 g de 7-[(4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona na forma de um pó branco.

Ponto de fusão 183,5-184,5 °C

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm:

1,6-1,75 (2H, m), 1,75-1,9 (2H, m), 2,44 (2H, t, $J=7$ Hz), 2,5-2,8 (4H, m), 2,9-3,2 (4H, m), 4,06 (2H, t, $J=6,5$ Hz), 6,30 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 6,75-6,85 (2H, m), 6,88 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 7,27 (1H, dd, $J=8$ Hz, 8 Hz), 7,40 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 7,55 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 7,61 (1H, d, $J=8$ Hz), 7,69 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 7,80 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 11,59 (1H, s 1).

Exemplo 2

Preparação de 3-[2-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)etoxi]-1H-quinolin-2-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo 1, a 3-[2-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)etoxi]-1H-quinolin-2-ona foi preparada de 3-(2-bromoetoxi)-1H-quinolin-2-ona.

Pó branco (clorofórmio)

Ponto de fusão 201,9-204,5 °C

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm:

2,90-2,95 (4H, m), 3,10 (2H, t, $J=5,9$ Hz), 3,23-3,27 (4H, m), 4,30 (2H, t, $J=5,9$ Hz), 6,90 (1H, d, $J=7,7$ Hz), 7,08 (1H, s),

7,15-7,32 (2H, m), 7,37-7,41 (4H, m), 7,47-7,49 (1H, m), 7,55 (1H, d, J=8,1 Hz), 11,33 (1H, l).

Exemplo 3

Preparação de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-4-metil-1H-quinolin-2-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo 1, a 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-4-metil-1H-quinolin-2-ona foi preparada de 7-(3-cloropropoxi)-4-metil-1H-quinolin-2-ona.

Pó ligeiramente castanho (acetato de etilo)

Ponto de fusão 202-208 °C

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm:

1,95-2,0 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,55 (2H, t, J=7 Hz), 2,6-2,7 (4H, m), 3,05-3,2 (4H, m), 4,09 (2H, t, J=6,5 Hz), 6,21 (1H, s l), 6,8-6,85 (2H, m), 6,90 (1H, d, J=7,5 Hz), 7,28 (1H, dd, J=8 Hz, 8 Hz), 7,41 (1H, d, J=5,5 Hz), 7,6-7,7 (2H, m), 7,69 (1H, d, J=5,5 Hz), 11,41 (1H, s l).

Exemplo 4

Preparação de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-4-metil-1H-quinolin-2-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo 1, a 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-4-metil-1H-quinolin-2-ona foi preparada de 7-(4-clorobutoxi)-4-metil-1H-quinolin-2-ona.

Pó branco (acetato de etilo)

Ponto de fusão 164-168 °C

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm:

1,6-1,7 (2H, m), 1,75-1,85 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,44 (2H, t, $J=7$ Hz), 2,55-2,7 (4H, m), 3,0-3,2 (4H, m), 4,0-4,15 (2H, m), 6,20 (1H, s l), 6,8-6,85 (2H, m), 6,88 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 7,27 (1H, dd, $J=8$ Hz, 8 Hz), 7,40 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 7,6-7,7 (2H, m), 7,69 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 11,42 (1H, s l).

Exemplo 5

Preparação de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-3-metil-1H-quinolin-2-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo 1, a 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-3-metil-1H-quinolin-2-ona foi preparada de 7-(3-cloropropoxi)-3-metil-1H-quinolin-2-ona.

Pó branco (acetato de etilo)

Ponto de fusão 185-187 °C

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm:

1,9-2,0 (2H, m), 2,04 (3H, s), 2,55 (2H, t, $J=7$ Hz), 2,6-2,75 (4H, m), 3,0-3,2 (4H, m), 4,07 (2H, t, $J=6,5$ Hz), 6,75-6,85 (2H, m), 6,90 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 7,28 (1H, dd, $J=8$ Hz, 8 Hz), 7,40 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 7,48 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,61 (1H, d, $J=8$ Hz), 7,65-7,7 (2H, m), 11,57 (1H, s l).

Exemplo 6

Preparação de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-3-metil-1H-quinolin-2-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo 1, a 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-3-metil-1H-quinolin-2-ona foi preparada de 7-(4-clorobutoxi)-3-metil-1H-quinolin-2-ona.

Pó branco (acetato de etilo)

Ponto de fusão 197-199 °C

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm:

1,6-1,7 (2H, m), 1,75-1,9 (2H, m), 2,04 (3H, s), 2,44 (2H, t, $J=7$ Hz), 2,55-2,7 (4H, m), 3,0-3,15 (4H, m), 4,04 (2H, t, $J=6,5$ Hz), 6,75-6,85 (2H, m), 6,88 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 7,27 (1H,

dd, J=8 Hz, 8 Hz), 7,40 (1H, d, J=5,5 Hz), 7,47 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,61 (1H, d, J=8 Hz), 7,65-7,75 (2H, m), 11,59 (1H, s l).

Exemplo 7

Preparação de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-1H-quinolin-2-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo 1, a 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-1H-quinolin-2-ona foi preparada de 7-(3-cloropropoxi)-1H-quinolin-2-ona.

Pó branco (acetato de etilo-éter dietílico)

Ponto de fusão 204-207 °C

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm:

1,97 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,50-2,60 (2H, m), 2,60-2,65 (4H, m), 3,05-3,10 (4H, m), 4,08 (2H, t, J=6,4 Hz), 6,29 (1H, d, J=9,5 Hz), 6,75-6,85 (2H, m), 6,90 (1H, d, J=7,7 Hz), 7,25-7,30 (1H, m), 7,40 (1H, d, J=5,6 Hz), 7,55 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,60-7,65 (1H, m), 7,69 (1H, d, J=5,5 Hz), 7,80 (1H, d, J=9,5 Hz), 11,57 (1H, s).

Exemplo 8

Preparação de cloridrato de 1-[(4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butil)-1H-quinolin-2-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo 1, a 1-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butil]-1H-quinolin-2-ona foi preparada de 1-(4-clorobutil)-1H-quinolin-2-ona, e depois de ter sido preparada numa solução etanólica, foi ali adicionado solução de ácido clorídrico 1 N em etanol, os cristais precipitados foram separados por filtração, e desse modo foi obtido o cloridrato de 1-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butil]-1H-quinolin-2-ona na forma de um pó branco.

Ponto de fusão 282,0 °C (decompôs-se)

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm:

1,60-2,00 (4H, m), 3,10-3,40 (6H, m), 3,50-3,60 (4H, m), 4,31 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 6,63 (1H, d, $J=9,4$ Hz), 6,96 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 7,24-7,35 (2H, m), 7,48 (1H, d, $J=5,4$ Hz), 7,59-7,78 (5H, m), 7,93 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 10,00-10,20 (1H, m).

Exemplo 9

Preparação de cloridrato de 1-[5-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)pentil]-1H-quinolin-2-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo 1, a 1-[5-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)pentil]-1H-quinolin-2-ona foi preparada de 1-(5-cloropentil)-1H-quinolin-2-ona, e

depois de ter sido preparada numa solução etanólica, foi ali adicionada solução de ácido clorídrico 1 N em etanol, os cristais precipitados foram separados por filtração, e desse modo foi obtido cloridrato de 1-[5-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)pentil]-1H-quinolin-2-ona na forma de um pó branco.

Ponto de fusão 225,0-227,0 °C

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm:

1,35-1,50 (2H, m), 1,60-1,80 (4H, m), 3,10-3,30 (6H, m), 3,50-3,60 (4H, m), 4,27 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 6,61 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 6,96 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 7,20-7,34 (2H, m), 7,47 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 7,61-7,77 (5H, m), 7,91 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 10,30-10,50 (1H, m).

Exemplo 10

Preparação de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo 1, a 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona foi preparada de 7-(3-cloropropoxi)-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona.

Pó branco (metanol)

Ponto de fusão 163-165 °C

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

1,8-2,0 (2H, m), 2,41 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,45-2,6 (2H, m), 2,6-2,7 (4H, m), 2,78 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,95-3,2 (4H, m), 3,97 (2H, t, $J=6,3$ Hz), 6,46 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 6,50 (1H, dd, $J=2,4$ Hz, 8,2 Hz), 6,90 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 7,04 (1H, d, $J=8,2$ Hz), 7,27 (1H, dd, $J=7,8$ Hz, 7,8 Hz), 7,40 (1H, d, $J=5,6$ Hz), 7,61 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,69 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 9,97 (1H, s l).

Exemplo 11

Preparação de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo 1, a 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona foi preparada de 7-(4-clorobutoxi)-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona.

Pó branco (metanol)

Ponto de fusão 147-148 °C

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

1,55-1,65 (2H, m), 1,65-1,8 (2H, m), 2,35-2,5 (4H, m), 2,55-2,7 (4H, m), 2,78 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 3,0-3,15 (4H, m), 3,93 (2H, t, $J=6,4$ Hz), 6,44 (1H, d, $J=2,5$ Hz), 6,49 (1H, dd, $J=2,5$ Hz, 8,3 Hz), 6,89 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 7,04 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 7,27 (1H, dd, $J=7,8$ Hz, 7,8 Hz), 7,35-7,45 (1H, m), 7,61 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,68 (1H, d, $J=5,6$ Hz), 9,97 (1H, s l).

Exemplo 12

Preparação de cloridrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona

Foi adicionada solução de ácido clorídrico 1 N em etanol a uma solução de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona preparada no Exemplo 11 em etanol, e os cristais precipitados foram filtrados e recristalizados de etanol aquoso a 90% e foi obtido cloridrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona como cristais apiciformes ligeiramente castanhos.

Ponto de fusão 237-239 °C

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm:

1,75-1,85 (2H, m), 1,85-2,0 (2H, m), 2,42 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,79 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 3,15-3,5 (6H, m), 3,5-3,7 (4H, m), 3,96 (2H, t, $J=6$ Hz), 6,46 (1H, d, $J=2,5$ Hz), 6,5-6,55 (1H, m), 6,97 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 7,07 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,32 (1H, dd, $J=8$ Hz, 8 Hz), 7,50 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 7,71 (1H, d, $J=8$ Hz), 7,77 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 10,03 (1H, s), 10,65 (1H, l).

Exemplo 13

Preparação de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-(Z)-2-buteniloxi]-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo 1, a 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-(Z)-2-buteniloxi]-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona foi preparada de 7-(4-cloro-(Z)-2-buteniloxi)-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona.

Pó branco (metanol)

Ponto de fusão 68-70 °C

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm:

2,42 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,64 (4H, l), 2,79 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,9-3,25 (6H, m), 4,61 (2H, d, $J=3$ Hz), 5,65-5,9 (2H, m), 6,48 (1H, d, $J=2,5$ Hz), 6,54 (1H, dd, $J=2,5, 8,5$ Hz), 6,89 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 7,06 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,27 (1H, dd, $J=8$ Hz, 8 Hz), 7,40 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 7,61 (1H, d, $J=8$ Hz), 7,69 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 10,01 (1H, s l).

Exemplo 14

Preparação de cloridrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-3-metilbutoxi]-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo 1, a 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-3-metilbutoxi]-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona foi preparada do éster 2-metil-4-(2-

oxo-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-7-iloxi)butilo do ácido metanossulfônico, e depois de ter sido preparado numa solução metanólica, foi ali adicionada uma solução de ácido clorídrico 0,5 N em metanol, os cristais precipitados foram separados por filtração, recristalizados de álcool isopropílico e desse modo foi obtido o cloridrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-3-metilbutoxi]-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona na forma de um pó ligeiramente amarelo.

Ponto de fusão 217-219 °C (decompôs-se)

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm:

1,12 (3H, d, $J=6,5$ Hz), 1,55-1,7 (1H, m), 1,9-2,05 (1H, m), 2,2-2,3 (1H, m), 2,41 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,79 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 3,05-3,15 (1H, m), 3,15-3,25 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,45-3,55 (2H, m), 3,55-3,7 (2H, m), 3,9-4,1 (2H, m), 6,49 (1H, d, $J=2,5$ Hz), 6,54 (1H, dd, $J=2,5$ Hz, 8,5 Hz), 6,97 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 7,06 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,33 (1H, dd, $J=8$ Hz, 8 Hz), 7,49 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 7,70 (1H, d, $J=8$ Hz), 7,77 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 10,03 (1H, s 1), 10,66 (1H, 1).

Exemplo 15

Preparação de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-(E)-2-buteniloxi]-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo 1, a 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-(E)-2-buteniloxi]-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona foi preparada de 7-(4-bromo-(E)-2-buteniloxi)-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona.

Pó branco (diclorometano-éter diisopropílico)

Ponto de fusão 147,8-149,7 °C

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm:

2,61 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,65-2,75 (4H, m), 2,90 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 3,1-3,2 (6H, m), 4,52 (2H, d, $J=4,3$ Hz), 5,9-6,0 (2H, m), 6,31 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 6,55 (1H, dd, $J=8,3$ Hz, 2,3 Hz), 6,90 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 7,05 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 7,27 (1H, m), 7,37-7,41 (2H, m), 7,53-7,60 (2H, m).

Exemplo 16

Preparação de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-4-metil-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo 1, a 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-4-metil-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona foi preparada de 7-(4-clorobutoxi)-4-metil-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona.

Pó branco (metanol)

Ponto de fusão 112-115 °C

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

1,14 (3H, d, $J=7$ Hz), 1,55-1,7 (2H, m), 1,7-1,8 (2H, m), 2,19 (1H, dd, $J=7, 16$ Hz), 2,43 (2H, t, $J=7$ Hz), 2,5-2,7 (5H, m), 2,9-3,0 (1H, m), 3,0-3,1 (4H, m), 3,94 (2H, t, $J=6,5$ Hz), 6,45

(1H, d, J=2,5 Hz), 6,53 (1H, dd, J=2,5, 8,5 Hz), 6,89 (1H, d, J=7,5 Hz), 7,07 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,27 (1H, dd, J=8 Hz, 8 Hz), 7,39 (1H, d, J=5,5 Hz), 7,61 (1H, d, J=8 Hz), 7,69 (1H, d, J=5,5 Hz), 9,98 (1H, s 1).

Exemplo 17

Preparação de dicloridrato de 7-{2-[2-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)etoxi]etoxi}-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo 1, a 7-{2-[2-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)etoxi]etoxi}-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona foi preparada de 7-[2-(2-cloroetoxi)etoxi]-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona, e depois de ter sido preparada numa solução etanólica, foi ali adicionada uma solução de ácido clorídrico 1 N em etanol, os cristais precipitados foram separados por filtração, recristalizados de álcool isopropílico-éter diisopropílico e desse modo foi obtido dicloridrato de 7-{2-[2-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)etoxi]etoxi}-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona na forma de um pó branco.

Ponto de fusão 172,3-177,2 °C

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm:

2,53 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,80 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,40 (2H, m), 3,54-3,59 (2H, m), 3,79-3,94 (6H, m), 4,16-4,30 (6H, m), 6,50-6,53 (2H, m), 7,01 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,36 (1H, dd, J=8 Hz, 8 Hz), 7,53-7,62 (2H, m), 7,82 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,91 (1H, m), 8,02 (1H, s 1), 13,31 (1H, s 1).

Exemplo 18

Preparação de cloridrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1-metil-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona

Foi adicionado 48 mg de hidreto de sódio (oleoso a 60%) a uma solução de 0,40 g de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona em dimetilformamida (5 mL) e tetra-hidrofurano (5 mL) enquanto era agitada sob arrefecimento com gelo e agitada à temperatura ambiente durante 1 hora, e depois disso foram adicionados 0,07 mL de iodeto de metilo e agitados à temperatura ambiente durante 1 hora. Foi adicionada água à solução reaccional, o qual foi então extraída com acetato de etilo, e depois lavada com água, seca sobre sulfato de magnésio e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (diclorometano:metanol=30:1). O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e foi ali adicionada uma solução de ácido clorídrico 0,5 N em etanol, os cristais precipitados foram separados por filtração, e desse modo foi obtido 0,15 g de cloridrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1-metil-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona na forma de um pó ligeiramente amarelo.

Ponto de fusão 275,6-277,6 °C

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm:

1,70-1,94 (4H, m), 2,48-2,52 (2H, m), 2,77 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 3,15-3,30 (9H, m), 3,52-3,63 (4H, m), 4,03 (2H, t, $J=6,0$ Hz), 6,58-6,63 (2H, m), 6,96 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 7,11 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,31 (1H, dd, $J=7,8$ Hz, 7,8 Hz), 7,48 (1H, d,

J=5,5 Hz), 7,69 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,75 (1H, d, J=5,5 Hz), 10,61 (1H, l).

Exemplo 19

Preparação de cloridrato de 6-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo 1, a 6-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona foi preparada de 6-(3-cloropropoxi)-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona, e depois de ter sido preparado numa solução metanólica, foi ali adicionada uma solução de ácido clorídrico 0,5 N em metanol, os cristais precipitados foram separados por filtração, recristalizados de um solvente misto de acetato de etilo-éter dietílico e desse modo foi obtido cloridrato de 6-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona na forma de um pó branco.

Ponto de fusão 231-234 °C

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm:

2,20-2,30 (2H, m), 2,35-2,45 (2H, m), 2,83 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,20-3,70 (10H, m), 4,02 (2H, t, J=5,9 Hz), 6,70-6,85 (3H, m), 6,96 (1H, d, J=7,6 Hz), 7,31 (1H, dd, J=7,9 Hz, 7,9 Hz), 7,48 (1H, d, J=5,6 Hz), 7,69 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,76 (1H, d, J=5,5 Hz), 9,93 (1H, s l), 10,90 (1H, s l).

Exemplo 20

Preparação de 6-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo 1, a 6-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona foi preparada de 6-(4-bromobutoxi)-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona.

Pó branco (acetato de etilo-éter dietílico)

Ponto de fusão 175-178 °C

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm:

1,65-1,90 (4H, m), 2,52 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 2,55-2,65 (2H, m), 2,65-2,75 (4H, m), 2,94 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 3,15-3,25 (4H, m), 3,90-4,00 (2H, m), 6,65-6,75 (3H, m), 6,89 (1H, dd, $J=0,7$ Hz, 7,6 Hz), 7,27 (1H, dd, $J=7,9$ Hz, 7,9 Hz), 7,35-7,45 (2H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 8,02 (1H, s 1).

Exemplo 21

Preparação de cloridrato de 1-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butil]-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo 1, a 1-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butil]-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona foi preparada de 1-(4-clorobutil)-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona, e depois de ter sido preparada numa

solução etanólica, foi ali adicionada uma solução de ácido clorídrico 1 N em etanol, os cristais precipitados foram separados por filtração e desse modo foi obtido o cloridrato de 1-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butil]-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona na forma de um pó branco.

Ponto de fusão 257,0-259,0 °C

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm:

1,60-1,80 (4H, m), 2,54 (2H, t, $J=8,3$ Hz), 2,87 (2H, t, $J=7,9$ Hz), 3,10-3,30 (6H, m), 3,50-3,60 (4H, m), 3,95 (2H, t, $J=7,0$ Hz), 6,94-7,04 (2H, m), 7,14-7,35 (4H, m), 7,48 (1H, d, $J=5,6$ Hz), 7,70 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,76 (1H, d, $J=5,6$ Hz), 10,00-10,20 (1H, m).

Exemplo 22

Preparação de cloridrato de 1-[5-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)pentil]-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo 1, a 1-[5-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)pentil]-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona foi preparada de 1-(5-cloropentil)-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona, e depois de ter sido preparada numa solução etanólica, foi ali adicionada uma solução de ácido clorídrico 1 N em etanol, os cristais precipitados foram separados por filtração e desse modo foi obtido o cloridrato de 1-[5-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)pentil]-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona.

Ponto de fusão 242,0-244,0 °C

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm:

1,30-1,45 (2H, m), 1,50-1,65 (2H, m), 1,70-1,85 (2H, m), 2,53 (2H, t, $J=8,2$ Hz), 2,85 (2H, t, $J=8,0$ Hz), 3,10-3,30 (6H, m), 3,50-3,60 (4H, m), 3,91 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 6,94-7,03 (2H, m), 7,13-7,34 (4H, m), 7,47 (1H, d, $J=5,6$ Hz), 7,69 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,76 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 10,30-10,50 (1H, m).

Exemplo 23

Preparação de cloridrato de 2-[(4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butil]-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo 1, a 2-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butil]-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona foi preparada de 2-(4-clorobutil)-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona, e depois de ter sido preparada numa solução etanólica, foi ali adicionada uma solução de ácido clorídrico 1 N em etanol, os cristais precipitados foram separados por filtração, recristalizados de um solvente misto de álcool isopropílico-etanol e desse modo foi obtido o cloridrato de 2-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butil]-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona.

Ponto de fusão 257,5-265,5 °C

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm:

1,6-1,9 (4H, m), 2,98-3,60 (16H, m), 6,98 (1H, d, J=7,7 Hz), 7,30-7,38 (3H, m), 7,46-7,51 (2H, m), 7,71 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,77 (1H, d, J=5,5 Hz), 7,89 (1H, d, J=7,7 Hz), 10,10 (1H, s l).

Exemplo 24

Preparação de 2-[5-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)pentil]-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo 1, a 2-[5-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)pentil]-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona foi preparada de 2-(5-cloropentil)-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona.

Pó branco (acetato de etilo-éter diisopropílico)

Ponto de fusão 91,8-93,3 °C

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm:

1,32-1,37 (2H, m), 1,56-1,64 (4H, m), 2,38 (2H, t, J=7,6 Hz), 2,62 (4H, m), 2,92 (2H, t, J=6,5 Hz), 3,09-3,11 (4H, m), 3,47-3,55 (4H, m), 6,81 (1H, d, J=7,5 Hz), 7,08-7,11 (2H, m), 7,17-7,35 (4H, m), 7,47 (1H, d, J=8,0 Hz), 8,01 (1H, dd, J=7,5 Hz, 1,4 Hz).

Exemplo 25

Preparação de 6-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo 1, a 6-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona foi preparada de 6-(3-cloropropoxi)-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona.

Pó branco (acetato de etilo-éter dietílico)

Ponto de fusão 203-205 °C

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm:

2,00-2,10 (2H, m), 2,60-2,70 (2H, m), 2,74 (4H, s 1), 2,96 (2H, t, $J=6,5$ Hz), 3,20 (4H, s 1), 3,50-3,60 (2H, m), 4,11 (2H, t, $J=6,3$ Hz), 6,09 (1H, s 1), 6,73 (1H, s), 6,85-6,95 (2H, m), 7,25-7,30 (1H, m), 7,35-7,45 (2H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 8,01 (1H, d, $J=8,6$ Hz).

Exemplo 26

Preparação de 6-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo 18, a 6-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona foi preparada de

6-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona utilizando iodeto de metilo.

Pó branco (acetato de etilo-éter dietílico)

Ponto de fusão 110-113 °C

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm:

2,05 (2H, t, $J=6,9$ Hz), 2,65 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 2,74 (4H, s l), 2,97 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 3,14 (3H, s), 3,21 (4H, s l), 3,54 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 4,11 (2H, t, $J=6,4$ Hz), 6,68 (1H, s), 6,86 (1H, dd, $J=2,3$ Hz, 8,6 Hz), 6,91 (1H, d, $J=7,7$ Hz), 7,25-7,30 (1H, m), 7,40 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 7,42 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 7,56 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 8,03 (1H, d, $J=8,6$ Hz).

Exemplo 27

Preparação de 6-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-etil-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo 18, a 6-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-etil-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona foi preparada de 6-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona utilizando iodeto de etilo.

Pó branco (acetato de etilo-éter dietílico)

Ponto de fusão 128-131 °C

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm:

1,21 (3H, t, $J=7,2$ Hz), 2,05 (2H, t, $J=6,9$ Hz), 2,65 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 2,74 (4H, s 1), 2,96 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 3,21 (4H, s 1), 3,54 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 3,62 (2H, q, $J=7,2$ Hz), 4,11 (2H, t, $J=6,3$ Hz), 6,68 (1H, d, $J=1,7$ Hz), 6,86 (1H, dd, $J=2,3$ Hz, 8,2 Hz), 6,91 (1H, d, $J=7,7$ Hz), 7,25-7,30 (1H, m), 7,40 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 7,42 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 7,56 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 8,03 (1H, d, $J=8,6$ Hz).

Exemplo 28

Preparação de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo 1, a 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona foi preparada de 7-(3-cloropropoxi)-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona.

Pó branco (acetato de etilo-éter dietílico)

Ponto de fusão 176-179 °C

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm:

2,00-2,10 (2H, m), 2,64 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 2,73 (4H, s 1), 2,94 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 3,20 (4H, s 1), 3,50-3,60 (2H, m), 4,12 (2H, t, $J=6,3$ Hz), 5,92 (1H, s 1), 6,90 (1H, d, $J=7,7$ Hz), 7,03 (1H, dd, $J=2,8$ Hz, 8,3 Hz), 7,13 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 7,25-7,30 (1H,

m), 7,39 (1H, d, J=5,5 Hz), 7,42 (1H, d, J=5,5 Hz), 7,55 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,62 (1H, d, J=2,7 Hz).

Exemplo 29

Preparação de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo 18, a 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona foi preparada de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona utilizando iodeto de metilo.

Pó branco (etanol)

Ponto de fusão 115-117 °C

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm:

1,95-2,10 (2H, m), 2,64 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,70-2,80 (4H, m), 2,94 (2H, t, J=6,7 Hz), 3,10-3,25 (4H, m), 3,16 (3H, s), 2,54 (2H, t, J=6,7 Hz), 4,11 (2H, t, J=6,5 Hz), 6,90 (1H, d, J=7,0 Hz), 6,98 (1H, dd, J=2,7 Hz, 8,3 Hz), 7,08 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,28 (1H, dd, J=7,9 Hz, 7,9 Hz), 7,35-7,45 (2H, m), 7,55 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,63 (1H, d, J=2,6 Hz).

Exemplo 30

Preparação de cloridrato de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona

Depois da 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona ter sido preparada numa solução em etanol, foi ali adicionada uma solução de ácido clorídrico 1 N em etanol, os cristais precipitados foram separados por filtração, recristalizados de etanol e desse modo foi obtido o cloridrato de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona na forma de um pó branco.

Ponto de fusão 229-233 °C

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm:

2,20-2,30 (2H, m), 2,89 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 3,01 (3H, s), 3,21 (2H, t, $J=6,9$ Hz), 3,30-3,60 (8H, m), 3,60-3,70 (2H, m), 4,11 (2H, t, $J=6,0$ Hz), 6,97 (1H, d, $J=7,7$ Hz), 7,06 (1H, dd, $J=2,8$ Hz, 8,3 Hz), 7,22 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 7,31 (1H, dd, $J=7,8$ Hz, 7,8 Hz), 7,41 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 7,49 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 7,69 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,76 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 10,70 (1H, s l).

Exemplo 31

Preparação de dicloridrato de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-etil-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo 18, a 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-etil-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona foi preparada de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona utilizando iodeto de etilo, e depois de ter sido preparado numa solução metanólica, foi ali adicionada uma solução de ácido clorídrico 0,5 N em metanol, os cristais precipitados foram separados por filtração, recristalizados de um solvente misto de metanol-acetato de etilo e desse modo foi obtido o dicloridrato de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-etil-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona na forma de um pó branco.

Ponto de fusão 210-213 °C

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm:

1,09 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 2,20-2,30 (2H, m), 2,87 (2H, t, $J=6,5$ Hz), 3,20-3,70 (14H, m), 4,11 (2H, t, $J=5,9$ Hz), 6,96 (1H, d, $J=7,7$ Hz), 7,00-7,10 (1H, m), 7,22 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 7,25-7,35 (1H, m), 7,41 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 7,48 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 7,69 (1H, d, $J=7,7$ Hz), 7,76 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 11,08 (1H, s 1).

Exemplo 32

Preparação de cloridrato de 7-[(4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-2-metil-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo 1, a 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-2-metil-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona foi preparada de 7-(4-clorobutoxi)-2-metil-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona, e depois de ter sido preparada numa solução metanólica, foi ali adicionada uma solução de ácido clorídrico 0,5 N em metanol, os cristais precipitados foram separados por filtração, recristalizados de um solvente misto de metanol-acetato de etilo e desse modo foi obtido o cloridrato de 7-[(4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-2-metil-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona na forma de um pó branco.

Ponto de fusão 213-218 °C

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm:

1,70-2,00 (4H, m), 2,88 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 3,01 (3H, s), 3,10-3,70 (12H, m), 4,03 (2H, t, $J=5,8$ Hz), 6,95 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 7,04 (1H, dd, $J=2,8$ Hz, 8,5 Hz), 7,20 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,31 (1H, dd, $J=7,8$ Hz, 7,8 Hz), 7,39 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 7,48 (1H, d, $J=5,7$ Hz), 7,69 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,75 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 10,71 (1H, s 1).

Exemplo 33

Preparação de cloridrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo 1, a 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona foi preparada de 7-(4-clorobutoxi)-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona, e depois de ter sido preparada numa solução em acetato de etilo, foi ali adicionada uma solução de ácido clorídrico 1 N em etanol, os cristais precipitados foram separados por filtração, recristalizados de acetato de etilo e desse modo foi obtido o cloridrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona na forma de um pó branco.

Ponto de fusão 223,8-226,8 °C

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm:

1,81-1,93 (4H, m), 2,83 (2H, t, $J=6,5$ Hz), 3,16-3,32 (8H, m), 3,43-3,64 (4H, m), 4,06 (2H, t, $J=5,9$ Hz), 6,97 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 7,07 (1H, dd, $J=8,3$ Hz, 2,7 Hz), 7,24 (1H, d, $J=7,7$ Hz), 7,32 (1H, dd, $J=7,9$ Hz, 7,9 Hz), 7,39 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 7,50 (1H, d, $J=5,6$ Hz), 7,71 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,77 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 7,95 (1H, s), 10,62 (1H, s).

Exemplo 34

Preparação de 2-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butil]-2H-isoquinolin-1-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo 1, a 2-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butil]-2H-isoquinolin-1-ona foi preparada de 2-(4-clorobutil)-2H-isoquinolin-1-ona.

Pó castanho pálido (acetato de etilo-éter diisopropílico)

Ponto de fusão 141,1-142,7 °C

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm:

1,62 (2H, m), 1,87 (2H, m), 2,50 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 2,66-2,71 (4H, m), 3,16-3,19 (4H, m), 4,06 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 6,50 (1H, d, $J=7,3$ Hz), 6,89 (1H, d, $J=7,7$ Hz), 7,08 (1H, d, $J=7,3$ Hz), 7,24-7,65 (7H, m), 8,44 (1H, d, $J=7,9$ Hz).

Exemplo 35

Preparação de 7-[(3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo 1, a 7-[(3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona foi preparada de 7-(3-cloropropoxi)-2H-isoquinolin-1-ona.

Pó branco (acetato de etilo)

Ponto de fusão 220,1-222,5 °C

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm:

1,99 (2H, quint, $J=6,6$ Hz), 2,57 (2H, t, $J=7,0$ Hz), 2,66 (4H, s l), 3,09 (4H, s l), 4,16 (2H, t, $J=6,3$ Hz), 6,52 (1H, d, $J=7,1$ Hz), 6,90 (1H, d, $J=7,4$ Hz), 7,04 (1H, dd, $J=6,9$ Hz, 6,9 Hz), 7,26 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 7,33 (1H, dd, $J=8,8$ Hz, 2,8 Hz), 7,41 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 7,59-7,63 (3H, m), 7,69 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 11,21 (1H, d, $J=4,9$ Hz).

Exemplo 36

Preparação de cloridrato de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-2H-isoquinolin-1-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo 18, a 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-2H-isoquinolin-1-ona foi preparada de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2H-isoquinolin-1-ona utilizando iodeto de metilo, e depois de ter sido preparada numa solução em acetato de etilo, foi ali adicionada uma solução de ácido clorídrico 1 N em etanol, os cristais precipitados foram separados por filtração, recristalizados de acetato de etilo e desse modo foi obtido o cloridrato de 7-[(3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi)-2-metil-2H-isoquinolin-1-ona na forma de um pó branco.

Ponto de fusão 227,6-230,2 °C

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

2,31 (2H, quint, $J=7,0$ Hz), 3,20-3,40 (6H, m), 3,52 (3H, s), 3,54-3,70 (4H, m), 4,23 (2H, t, $J=5,8$ Hz), 6,60 (1H, d, $J=7,3$ Hz), 6,99 (1H, d, $J=7,7$ Hz), 7,30-7,38 (3H, m), 7,51 (1H, d, $J=5,6$ Hz), 7,63-7,73 (3H, m), 7,78 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 10,88 (1H, s).

Exemplo 37

Preparação de cloridrato de 7-[(3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-etil-2H-isoquinolin-1-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo 1, a 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-etil-2H-isoquinolin-1-ona foi preparada de 7-(3-cloropropoxi)-2-etil-2H-isoquinolin-1-ona, e depois de ter sido preparada numa solução em acetato de etilo, foi ali adicionada uma solução de ácido clorídrico 1 N em etanol, os cristais precipitados foram separados por filtração, recristalizados de acetato de etilo e desse modo foi obtido o cloridrato de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-etil-2H-isoquinolin-1-ona na forma de um pó branco.

Ponto de fusão 229,9-231,2 °C

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

1,25 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 2,29 (2H, s), 3,14-3,49 (6H, m), 3,56-3,72 (4H, m), 4,00 (2H, q, $J=7,2$ Hz), 4,23 (2H, t, $J=5,9$ Hz), 6,62 (1H, d, $J=7,3$ Hz), 6,99 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 7,27-7,39 (3H,

m), 7,51 (1H, d, J=5,6 Hz), 7,62-7,73 (3H, m), 7,78 (1H, d, J=5,5 Hz), 10,38 (1H, s).

Exemplo 38

Preparação de cloridrato de 2-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butil]-7-metoxi-2H-isoquinolin-1-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo 1, a 2-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butil]-7-metoxi-2H-isoquinolin-1-ona foi preparada de 2-(4-clorobutil)-7-metoxi-2H-isoquinolin-1-ona, e depois de ter sido preparada numa solução em acetato de etilo, foi ali adicionada uma solução de ácido clorídrico 1 N em etanol, os cristais precipitados foram separados por filtração, recristalizados de acetato de etilo e desse modo foi obtido o cloridrato de 2-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butil]-7-metoxi-2H-isoquinolin-1-ona na forma de um pó branco.

Ponto de fusão 243,5-245,6 °C

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm:

1,78 (4H, s 1), 3,10-3,28 (6H, m), 3,56 (4H, t, J=9,6 Hz), 3,87 (3H, s), 4,04 (2H, t, J=5,3 Hz), 6,64 (1H, d, J=7,3 Hz), 6,96 (1H, d, J=7,6 Hz), 7,30 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,34 (1H, dd, J=8,6 Hz, 2,9 Hz), 7,41 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,49 (1H, d, J=5,6 Hz), 7,63 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,69 (1H, dd, J=8,0 Hz, 8,0 Hz), 7,77 (1H, d, J=5,5 Hz), 10,60 (1H, s).

Exemplo 39

Preparação de bromidrato de 2-[(4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butil]-7-hidroxi-2H-isoquinolin-1-ona

Foi adicionado tribrometo de boro (solução 2 M em diclorometano, 1,0 mL) a uma solução de 2-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butil]-7-metoxi-2H-isoquinolin-1-ona (0,16 g) em diclorometano (50 mL) enquanto era agitada sob arrefecimento com gelo e agitada à temperatura ambiente durante 3 dias. Foi adicionada água à solução reaccional, o qual foi então agitada à temperatura ambiente durante 0,5 horas. Os cristais precipitados foram separados por filtração, recristalizados de acetato de etilo e desse modo foi obtido o bromidrato de 2-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butil]-7-hidroxi-2H-isoquinolin-1-ona (0,13 g) na forma de um pó branco.

Ponto de fusão 273,6-275,7 °C

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm:

1,75 (4H, s 1), 3,08 (2H, t, $J=11,1$ Hz), 3,16-3,28 (4H, m), 3,59 (2H, t, $J=10,5$ Hz), 4,01 (2H, s 1), 6,58 (1H, d, $J=7,3$ Hz), 6,97 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 7,19 (1H, dd, $J=8,6$ Hz, 2,6 Hz), 7,29-7,36 (2H, m), 7,49-7,65 (3H, m), 7,71 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,78 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 9,50 (1H, s 1), 9,95 (1H, s).

Exemplo 40

Preparação de 6-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2H-isoquinolin-1-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo 1, a 6-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2H-isoquinolin-1-ona foi preparada de 6-cloropropoxi-2H-isoquinolin-1-ona.

Pó branco (acetato de etilo)

Ponto de fusão 228,8-230,7 °C

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm:

1,98 (2H, quint, $J=6,7$ Hz), 2,56 (2H, t, $J=7,0$ Hz), 2,65 (4H, s 1), 3,09 (4H, s 1), 4,17 (2H, t, $J=6,3$ Hz), 6,47 (1H, d, $J=7,1$ Hz), 6,90 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 7,05 (1H, dd, $J=8,8$ Hz, 2,4 Hz), 7,10-7,15 (2H, m), 7,28 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,41 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 7,62 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,70 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 8,07 (1H, d, $J=8,8$ Hz), 11,03 (1H, s).

Exemplo 41

Preparação de cloridrato de 6-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-2H-isoquinolin-1-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo 18, a 6-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-2H-isoquinolin-1-ona foi preparada de 6-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-

piperazin-1-il)propoxil]-2H-isoquinolin-1-ona utilizando iodeto de metilo, e depois de ter sido preparada numa solução em acetato de etilo, foi ali adicionada uma solução de ácido clorídrico 1 N em etanol, os cristais precipitados foram separados por filtração, recristalizados de acetato de etilo e desse modo foi obtido o cloridrato de 6-[(3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-2H-isoquinolin-1-ona na forma de um pó branco.

Ponto de fusão 241,4-244,8 °C

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm:

2,31 (2H, t, $J=7,6$ Hz), 3,46 (3H, s), 3,19-3,70 (10H, m), 4,24 (2H, t, $J=5,9$ Hz), 6,54 (1H, d, $J=7,4$ Hz), 6,99 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 7,10 (1H, dd, $J=8,8$ Hz, 2,4 Hz), 7,15 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 7,33 (1H, dd, $J=7,9$ Hz, 7,9 Hz), 7,45 (1H, d, $J=7,1$ Hz), 7,51 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 7,71 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,78 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 8,14 (1H, d, $J=8,8$ Hz), 10,86 (1H, s).

Exemplo 42

Preparação de cloridrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona

Foi adicionada uma solução aquosa de ácido clorídrico 1 N a uma solução de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona em metanol e diclorometano, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado de etanol a 70% e desse modo foi obtido o

cloridrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona na forma de um pó branco.

Ponto de fusão 238-241 °C

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm:

1,80-2,00 (4H, m), 3,20-3,45 (6H, m), 3,50-3,60 (4H, m), 4,06 (2H, t, $J=5,6$ Hz), 6,28 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 6,75-6,85 (2H, m), 6,95 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 7,30 (1H, dd, $J=7,8$ Hz, 7,8 Hz), 7,47 (1H, d, $J=5,7$ Hz), 7,56 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,68 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,70-7,85 (2H, m), 10,92 (1H, s 1), 11,61 (1H, s 1).

Exemplo 43

Preparação de sulfato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona

Foi adicionado ácido sulfúrico diluído a uma solução de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona em metanol e diclorometano, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado de etanol a 60% e desse modo foi obtido sulfato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona na forma de um pó branco.

Ponto de fusão 248-251 °C

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm:

1,80-1,95 (4H, m), 2,50-4,00 (10H, m), 4,00-4,10 (2H, m), 6,30 (1H, d, J=8,2 Hz), 6,75-6,85 (2H, m), 6,97 (1H, d, J=7,6 Hz), 7,31 (1H, dd, J=7,8 Hz, 7,8 Hz), 7,49 (1H, d, J=5,6 Hz), 7,55-7,60 (1H, m), 7,70 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,75-7,85 (2H, m), 9,25-9,75 (1H, l), 11,62 (1H, s l).

Exemplo 44

Preparação de maleato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona

Foi adicionada uma solução de ácido maleico em metanol a uma solução de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona em metanol e diclorometano, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado de etanol a 80% e desse modo foi obtido maleato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona na forma de um pó branco.

Ponto de fusão 181,6-182,8 °C

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm:

1,87 (2H, s l), 3,26-3,47 (10H, m), 4,10 (2H, s), 6,07 (2H, s), 6,33 (1H, d, J=9,5 Hz), 6,82-6,84 (2H, m), 6,99 (1H, d, J=7,6 Hz), 7,33 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,51 (1H, d, J=5,5 Hz), 7,59 (1H, d, J=9,3 Hz), 7,70-7,85 (3H, m), 11,65 (1H, s).

Exemplo 45

Preparação de fumarato de 7-[(4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona

Foi adicionado ácido fumárico a uma solução de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona em metanol e diclorometano e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado de etanol e desse modo foi obtido fumarato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona na forma de um pó branco.

Ponto de fusão 209-211 °C

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm:

1,60-1,90 (4H, m), 2,47-2,50 (2H, m), 2,60-2,75 (4H, m), 3,00-3,15 (4H, m), 4,05 (2H, t, $J=6,3$ Hz), 6,28 (1H, d, $J=9,4$ Hz), 6,60 (2H, s), 6,76-6,82 (2H, m), 6,88 (1H, d, $J=7,4$ Hz), 7,26 (1H, dd, $J=7,9$ Hz, $7,8$ Hz), 7,39 (1H, d, $J=5,9$ Hz), 7,54 (1H, d, $J=9,4$ Hz), 7,61 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,69 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 7,79 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 11,58 (1H, s l).

Exemplo 46

Preparação de citrato de 7-[(4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona

Foi adicionado ácido cítrico a uma solução de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-

2-ona em metanol e diclorometano e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado de etanol a 50% e desse modo foi obtido citrato de 7-[(4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona na forma de um pó branco.

Ponto de fusão 183-185 °C

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm:

1,50-2,00 (4H, m), 2,58 (2H, s), 2,62 (2H, s), 2,75-2,85 (2H, m), 2,95-3,05 (4H, m), 3,10-3,20 (4H, m), 4,05 (2H, t, $J=5,3$ Hz), 6,28 (1H, d, $J=9,4$ Hz), 6,75-6,85 (2H, m), 6,90 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 7,27 (1H, dd, $J=7,9$ Hz, $7,9$ Hz), 7,42 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 7,55 (1H, d, $J=9,3$ Hz), 7,64 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,71 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 7,79 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 11,59 (1H, s 1).

Exemplo 47

Preparação de p-toluenossulfonato de 7-[(4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona

Foi adicionado ácido p-toluenossulfônico mono-hidratado a uma solução de 7-[(4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona em metanol e diclorometano, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado de metanol e desse modo foi obtido p-toluenossulfonato de 7-[(4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona na forma de um pó branco.

Ponto de fusão 121,0-125,0 °C

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm:

1,73-2,00 (4H, m), 2,28 (3H, s), 3,07 (2H, J=11,0 Hz), 3,23-3,43 (4H, m), 3,62 (4H, t, J=15,0 Hz), 4,09 (2H, t, J=7,1 Hz), 6,31 (1H, dd, J=9,5 Hz, 2,3 Hz), 6,80 (1H, s), 6,84 (1H, d, J=2,3 Hz), 6,98 (1H, d, J=7,5 Hz), 7,11 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,33 (1H, dd, J=7,5 Hz, 7,5 Hz), 7,46-7,52 (3H, m), 7,58 (1H, d, J=9,5 Hz), 7,72 (1H, d, J=7,5 Hz), 7,78 (1H, d, J=11,3 Hz), 7,81 (1H, d, J=9,5 Hz), 9,31-9,49 (1H, m), 11,54-11,63 (1H, m).

Exemplo 48

Preparação de sulfato de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona

Foi adicionado ácido sulfúrico diluído a uma solução de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona em etanol e diclorometano, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado de etanol a 85% e desse modo foi obtido o sulfato de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona na forma de um pó branco.

Ponto de fusão 222-224 °C

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm:

2,10-2,30 (2H, m), 2,91 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,03 (3H, s), 3,05-4,00 (12H, m), 4,13 (2H, t, J=5,9 Hz), 6,99 (1H, d, J=7,5 Hz), 7,09 (1H, dd, J=2,7 Hz, 8,3 Hz), 7,24 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,33 (1H, dd, J=7,8 Hz, 7,8 Hz), 7,44 (1H, d, J=2,7 Hz), 7,51 (1H, d, J=5,5 Hz), 7,72 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,78 (1H, d, J=5,5 Hz), 9,00-10,05 (1H, l).

Exemplo 49

Preparação de fumarato de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona

Foi adicionado ácido fumárico a uma solução de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona em etanol e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado de etanol a 70% e desse modo foi obtido fumarato de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona na forma de um pó amarelo pálido.

Ponto de fusão 149-151 °C

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm:

1,85-2,00 (2H, m), 2,58 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,65-2,75 (4H, m), 2,88 (2H, t, J=6,7 Hz), 3,01 (3H, s), 3,05-3,15 (4H, m), 3,50 (2H, t, J=6,7 Hz), 4,05 (2H, t, J=6,3 Hz), 6,60 (2H, s), 6,89 (1H, d, J=7,6 Hz), 7,03 (1H, dd, J=8,3 Hz, 2,7 Hz), 7,19 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,27 (1H, dd, J=7,9 Hz, 7,8 Hz), 7,38 (1H, d,

J=3,0 Hz), 7,40 (1H, d, J=5,9 Hz), 7,61 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,69 (1H, d, J=5,5 Hz).

Exemplo 50

Preparação de difumarato de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona

Foi adicionado ácido fumárico a uma solução de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona em etanol e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado de etanol a 90% e desse modo foi obtido difumarato de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona na forma de um cristal prismático branco.

Ponto de fusão 188-189 °C

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm:

1,85-2,00 (2H, m), 2,60 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,65-2,75 (4H, m), 2,88 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,01 (3H, s), 3,00-3,10 (4H, m), 3,50 (2H, t, J=6,7 Hz), 4,05 (2H, t, J=6,4 Hz), 6,61 (4H, s), 6,90 (1H, d, J=7,5 Hz), 7,04 (1H, dd, J=8,2 Hz, 2,8 Hz), 7,19 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,27 (1H, dd, J=7,9 Hz, 7,8 Hz), 7,38 (1H, d, J=3,0 Hz), 7,40 (1H, d, J=6,2 Hz), 7,61 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,69 (1H, d, J=5,5 Hz).

Exemplo 51

Preparação de maleato de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona

Foi adicionada uma solução de ácido maleico em metanol a uma solução de 7-[(3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi)-2-metil-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona em metanol e diclorometano, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado de etanol e acetato de etilo e desse modo foi obtido maleato de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona na forma de um pó branco.

Ponto de fusão 134,6-135,5 °C

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm:

2,17 (2H, s 1), 2,91 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 3,03 (3H, s), 3,33 (10H, s 1), 3,52 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 4,12 (2H, t, $J=5,9$ Hz), 6,04 (2H, s), 6,99 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 7,07 (1H, dd, $J=8,3$ Hz, 2,6 Hz), 7,24 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,32 (1H, dd, $J=7,9$ Hz, 7,9 Hz), 7,43 (1H, d, $J=2,6$ Hz), 7,50 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 7,71 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 7,77 (1H, d, $J=5,5$ Hz).

Exemplo 52

Preparação de p-toluenossulfonato de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona

Foi adicionado ácido p-toluenossulfônico mono-hidratado a uma solução de 7-[(3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi)-2-metil-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona em metanol e diclorometano, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado de etanol e acetato de etilo e desse modo foi obtido p-toluenossulfonato de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona na forma de um pó branco.

Ponto de fusão 173,0-175,5 °C

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm:

2,00-2,33 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,91 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 3,02 (3H, s), 3,00-3,16 (2H, m), 3,29-3,80 (10H, m), 4,12 (2H, t, $J=5,5$ Hz), 6,99 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 7,06 (1H, d, $J=2,5$ Hz), 7,11 (2H, d, $J=7,9$ Hz), 7,24 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,33 (1H, dd, $J=8,0$ Hz, $8,0$ Hz), 7,44 (1H, d, $J=2,5$ Hz), 7,48 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 7,51 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 7,72 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,82 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 9,39-9,58 (1H, m)

Exemplo 53

Preparação de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona

Por um método semelhante ao do Exemplo 1, a 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona foi preparada de 7-(3-cloropropoxi)-2-metil-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona.

Pó branco (etanol)

Ponto de fusão 115-117 °C

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm:

1,95-2,10 (2H, m), 2,64 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 2,70-2,80 (4H, m), 2,94 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 3,10-3,25 (4H, m), 3,16 (3H, s), 2,54 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 4,11 (2H, t, $J=6,5$ Hz), 6,90 (1H, d, $J=7,0$ Hz), 6,98 (1H, dd, $J=2,7$ Hz, 8,3 Hz), 7,08 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 7,28 (1H, dd, $J=7,9$ Hz, 7,9 Hz), 7,35-7,45 (2H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,63 (1H, d, $J=2,6$ Hz).

Exemplo 54

Preparação de metanossulfonato de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona

Foi adicionado ácido metanossulfônico a uma solução de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-

di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona em etanol e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado de etanol a 80% e desse modo foi obtido metanossulfonato de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona na forma de um cristal prismático amarelo pálido.

Ponto de fusão 147-149 °C

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm:

2,10-2,25 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,90 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 3,02 (3H, s), 3,05-3,15 (2H, m), 3,40-3,50 (4H, m), 3,51 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 3,55-3,70 (4H, m), 4,12 (2H, t, $J=6,0$ Hz), 6,98 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 7,06 (1H, dd, $J=8,3$ Hz, 2,7 Hz), 7,23 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,32 (1H, dd, $J=7,9$ Hz, 7,8 Hz), 7,43 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 7,50 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 7,71 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,77 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 9,40-9,60 (1H, m).

Exemplo 55

Preparação de cloridrato de 4-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]quinolina

Foram adicionados 4-cloroquinolina (230 mg, 1,58 mmol), 3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propan-1-ol (310 mg, 1,05 mmol) e carbonato de potássio (220 mg, 1,6 mmol) a dimetilformamida (10 mL), seguido de agitação a 80 °C durante 5 horas. A mistura reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, em seguida foi ali adicionada água e a mistura reaccional foi extraída com acetato de etilo. A fase orgânica

foi lavada com água, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida após filtração. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel básica (n-hexano:acetato de etilo=4:1) e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi dissolvido em etanol (3 mL), e foi ali adicionada solução etanólica de HCl 1 N (1 mL). As matérias insolúveis foram filtradas e secas para se obter cloridrato de 4-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]quinolina (360 mg, rendimento: 78%) como um pó amarelo claro.

Ponto de fusão: 240-242 °C

Exemplo 56

Preparação de cloridrato de 3-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]isoquinolina

Foram adicionados 3-hidroxi-isoquinolina (170 mg, 1,17 mmol), 1-benzo[b]tiofen-4-il-4-(3-cloropropil)piperazina (290 mg, 1,0 mmol) e carbonato de potássio (200 mg, 1,45 mmol) a dimetilformamida (8 mL), seguido de agitação a 80 °C durante 7 horas. A mistura reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, em seguida foi ali adicionada água e a mistura reaccional foi extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com água, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida após filtração. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel básica (n-hexano:acetato de etilo=9:1) e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi dissolvido em etanol (2 mL) e foi ali adicionada solução etanólica de HCl 1 N (0,5 mL). As

matérias insolúveis produzidas foram filtradas e secas para se obter cloridrato de 3-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]isoquinolina (160 mg, rendimento: 37%) como pó branco.

Ponto de fusão: 227-229 °C

Exemplo 57

Preparação de dicloridrato de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-6-metoxi-3,4-di-hidroisoquinolina

Foram adicionados PS-trifenilfosfina (110 mg, 3 mmol/g) e azodicarboxilato de dibenzilo (70 mg, 0,3 mmol) a uma solução de 7-hidroxi-6-metoxi-3,4-di-hidroisoquinolina (80 mg, 0,45 mmol) e 3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propan-1-ol (83 mg, 0,3 mmol) em tetra-hidrofurano (1 mL), seguido de agitação a 50 °C durante 3 horas. A mistura reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente e as matérias insolúveis foram removidas por filtração. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel básica (n-hexano:acetato de etilo=1:1) e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi dissolvido em 2-propanol e foi ali adicionada solução etanólica de HCl 1 N. Foi ainda ali adicionado éter isopropílico, em seguida os cristais precipitados foram filtrados e secos para se obter dicloridrato de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-6-metoxi-3,4-di-hidroisoquinolina (26 mg, rendimento: 17%) como um pó amarelo claro.

Ponto de fusão: 211,0-213,0 °C

Exemplo 58

Preparação de cloridrato de 1-acetil-7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina

Foram adicionados anidrido acético (0,34 mL, 3,6 mmol) e piridina (0,34 mL, 4,3 mmol) a uma solução de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina (0,49 g, 1,2 mmol) em cloreto de metileno (10 mL) com arrefecimento num banho de gelo, seguido de agitação à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida, e foram adicionados água e acetato de etilo ao resíduo para separar a fase orgânica da fase aquosa. A fase orgânica foi lavada com água, solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e solução aquosa saturada de cloreto de sódio por esta ordem, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel básica (n-hexano:acetato de etilo=1:1), e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi dissolvido em acetato de etilo (10 mL) e foi ali adicionada solução etanólica de HCl 1 N. Em seguida, os cristais precipitados foram filtrados e secos para se obter cloridrato de 1-acetil-7-[(3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina (0,27 g, rendimento: 52%) como pó branco.

Ponto de fusão: 123,2-124,3 °C

Exemplo 59

Preparação de cloridrato de 6-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina

Foi adicionado hidreto de alumínio e lítio (160 mg, 4,2 mmol) a uma solução de 6-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona (1,6 g, 3,8 mmol) em tetra-hidrofurano (40 mL), seguido de agitação sob refluxo durante 1 hora. A mistura reaccional foi arrefecida num banho de gelo e foram ali adicionadas água (0,16 mL), solução aquosa de hidróxido de sódio a 15% (0,16 mL) e água (0,5 mL), por esta ordem. Depois de agitar a mistura, as matérias insolúveis foram removidas por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel básica (n-hexano:acetato de etilo=1:1) e concentrada sob pressão reduzida para se obter um sólido amorfo (1,4 g). O sólido amorfo obtido (0,6 g) foi dissolvido em acetato de etilo (15 mL). Foi ainda ali adicionada solução etanólica de HCl 1 N (1,45 mL), em seguida os cristais precipitados foram filtrados e secos para se obter cloridrato de 6-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina (0,55 g) como pó branco.

Ponto de fusão: 123,2-124,3 °C

Exemplo 60

Preparação de cloridrato de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina

Foram adicionados solução aquosa de formaldeído a 37% (0,15 mL, 1,8 mmol), MP-cianoboro-hidreto (2,41 mmol/g, 0,76 g, 1,8 mmol) e quantidade catalítica de ácido acético a uma solução de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina (0,25 g, 0,6 mmol) em metanol (20 mL), seguido de agitação à temperatura ambiente de um dia para o outro. A resina foi removida por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel básica (cloreto de metileno:metanol=20:1), e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo (175 mg) foi dissolvido em acetato de etilo (5 mL). Foi ainda ali adicionada solução etanólica de HCl 1 N (0,42 mL), em seguida os cristais precipitados foram filtrados e secos para se obter cloridrato de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina (103 mg, rendimento: 37%) como pó branco.

Ponto de fusão: 260,1-262,8 °C

Exemplo 61

Preparação de dicloridrato 4-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]quinolin-2-carboximetilamida

Foi adicionado 4-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-quinolin-2-carboxilato de etilo (0,28 g) a uma

solução metanólica de metilamina a 40% (10 mL), seguido de agitação à temperatura ambiente durante dois dias. A mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel básica (acetato de etilo:metanol=11:1) e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo (166 mg) foi dissolvido em acetato de etilo. Foi ainda ali adicionada solução etanólica de HCl 1 N (0,7 mL), em seguida os cristais precipitados foram filtrados e secos para se obter dicloridrato de 4-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]quinolin-2-carboximetilamida (0,17 g, rendimento: 54%) como pó branco.

Ponto de fusão: 224,0 °C (decompôs-se)

Exemplo 62

Preparação de cloridrato do ácido 4-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]quinolin-2-carboxílico

Uma solução aquosa de hidróxido de lítio 4 N (3 mL) foi adicionada a uma solução de 4-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-quinolin-2-carboxilato de etilo (1,5 g) em metanol (7 mL), seguido de agitação à temperatura ambiente de um dia para o outro. Em seguida foram ali adicionadas água (10 mL) e solução aquosa (3 mL) de hidróxido de lítio 4 N, seguidas de agitação a 50 °C durante 11 horas. A mistura reaccional foi arrefecida num banho de gelo e foi ali adicionada uma solução aquosa (4 mL) de HCl 6 N. Em seguida, os cristais precipitados foram filtrados, lavados com água e secos para se obter cloridrato do ácido 4-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-

1-il)propoxi]quinolin-2-carboxílico (1,43 g, rendimento: 98%) como pó branco.

Ponto de fusão: 235,0 °C

Exemplo 63

Preparação de 4-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]quinolin-2-carboxamida

Foram adicionados trietilamina (0,25 mL, 1,8 mmol) e cloroformato de isobutilo (0,19 mL, 1,4 mmol) a uma solução (10 mL) de ácido 4-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]quinolin-2-carboxílico (0,53 g, 1,2 mmol) em acetonitrilo com arrefecimento num banho de gelo, seguido de agitação a 0 °C durante 3 horas. Foi ali adicionado amônia aquosa a 28% (0,15 mL) e a mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 5 minutos. Foi ainda ali adicionado acetato de etilo, em seguida a mistura reaccional foi lavada com água e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel básica (n-hexano:acetato de etilo=3:1) e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo (0,2 g) foi dissolvido e recristalizado do solvente misto de acetato de etilo e éter isopropílico para se obter 4-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-quinolin-2-carboxamida (79 mg, rendimento: 16%) como pó branco.

Ponto de fusão: 153,0-154,5 °C

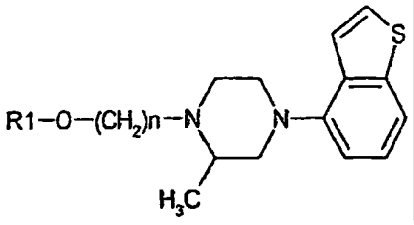
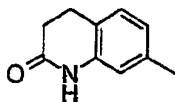
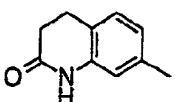
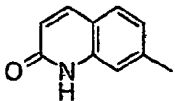
Exemplos 64 a 196

Os compostos dos Exemplos 64 a 196 mostrados nos Quadros 1 a 21 seguintes podem ser preparados do mesmo modo que no Exemplo 1, utilizando os materiais de partida correspondentes. Nos Quadros seguintes, os compostos com propriedades físicas, tais como forma cristalina, p.f. (ponto de fusão), sal, RMN de ^1H e MS (espectro de massa), foram efectivamente preparados.

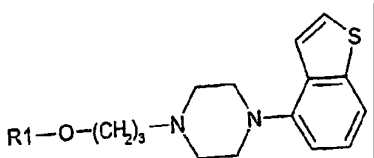
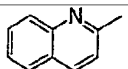
Quadro 1

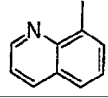
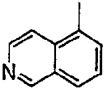
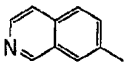
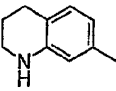
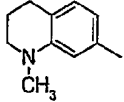
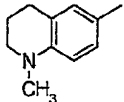
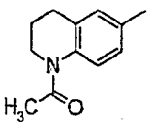
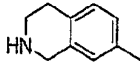
Exemplo N°	R1	n	forma cristalina (solvente de recristalização)	p.f. (°C)	sal
64		3	pó branco (metanol)	125-127	-
65		4	pó branco (etanol- acetato de etilo)	217-221	dicloridrato
66		4	pó branco (acetato de etilo)	123-130 (decompõe-se)	-

Quadro 2

					
Exemplo N°	R1	n	forma cristalina (solvente de recristalização)	p.f. (°C)	sal
67		3	pó branco (etanol)	253-255 (decompõe-se)	cloridrato
68		4	pó branco (etanol- acetato de etilo- acetonitrilo)	151-153	dicloridrato
69		4	pó branco (etanol)	156-159	cloridrato

Quadro 3

				
Exemplo N°	R1	forma cristalina (solvente de recristalização)	p.f.	sal
70		agulha incolor (etanol)	106,0-108,0	-
71		pó branco (etanol)	192,0-194,0	cloridrato
72		pó amarelo claro (etanol)	240-242	cloridrato

(continuação)				
Exemplo N°	R1	forma cristalina (solvente de recristalização)	p.f.	sal
73		pó amarelo claro (etanol)	199,0-201,0	cloridrato
74		pó branco (etanol)	233,0-235,0	cloridrato
75		pó amarelo	199,0-204,5	dicloridrato
76		sólido branco (acetato de etilo- hexano)	123,2-124,3	-
77		sólido branco (acetato de etilo)	231,3-232,9	cloridrato
78		sólido branco (acetato de etilo)	229,6-231,8	cloridrato
79		pó branco (acetato de etilo)	237,0-238,5	cloridrato
80		sólido branco (acetato de etilo)	214,5-216,8	cloridrato

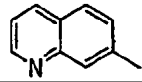
Quadro 4

Exemplo N°	R1	forma cristalina (solvente de recristalização)	p.f.	sal
81		Sólido branco (acetato de etilo)	207,9-208,7	cloridrato
82		pó amarelo claro (acetato de etilo- éter isopropílico)	106,0-113,0	-
83		pó branco (acetato de etilo-éter)	188-190	-

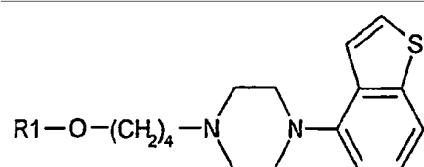
Quadro 5

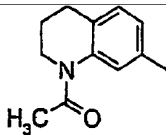
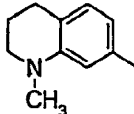
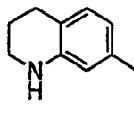
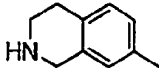
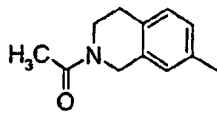
Exemplo N°	R1	n	RMN de ¹ H (solvente)	sal
84		3	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 2,05-2,20 (2H, m), 2,65-2,77 (6H, m), 3,15-3,25 (4H, m), 4,23 (2H, t, J = 6,3 Hz), 6,91 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,15-7,35 (3H, m), 7,35-7,45 (3H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,05-8,15 (1H, m), 8,83 (1H, dd, J = 1,7, 5,3 Hz).	-

(continuação)

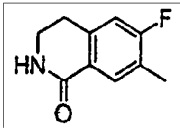
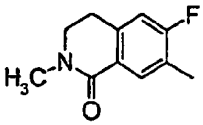
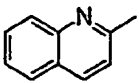
Exemplo N°	R1	n	RMN de ¹ H (solvente)	sal
85		4	RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) d: 1,90-2,00 (4H, m), 3,25-3,40 (6H, m), 3,50-3,65 (4H, m), 4,20-4,35 (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 7,9, 7,9 Hz), 7,48 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,65-7,80 (3H, m), 7,80-7,95 (2H, m), 8,32 (1H, d, J = 9,2 Hz), 9,05-9,20 (2H, m), 11,29 (1H, s 1).	dicloridrato

Quadro 6

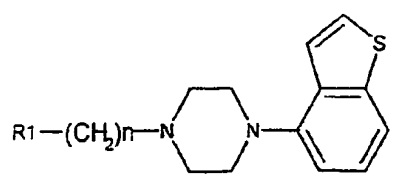


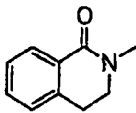
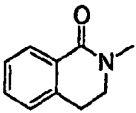
Exemplo N°	R1	forma cristalina (solvente de recristalização)	p.f.	sal
86		pó branco (acetato de etilo)	239,6-241,5	cloridrato
87		pó castanho claro (acetato de etilo)	228,3-229,5	cloridrato
88		pó branco (acetato de etilo)	212,3-214,4	cloridrato
89		pó branco (acetato de etilo)	232,9-235,1	cloridrato
90		pó branco (acetato de etilo)	165,8-167,9	cloridrato

(continuação)

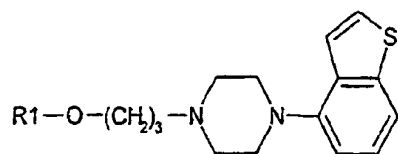
Exemplo N°	R1	forma cristalina (solvente de recristalização)	p.f.	sal
91		pó branco (etanol)	220-225	cloridrato
92		pó branco (etanol)	221-224	cloridrato
93		pó branco (etanol)	181-183	cloridrato

Quadro 7



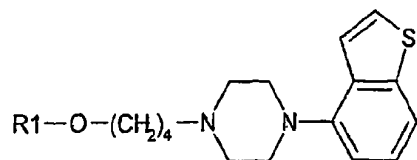
Exemplo N°	R1	n	RMN de ¹ H (solvente)	sal
94		3	RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) d: 2,01-212 (2H, m), 3,0-3,7 (16H, m), 6,98 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,29-7,39 (3H, m), 7,47-7,52 (2H, m), 7,70 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,77 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,89 (1H, d, J = 7,7 Hz), 9,85 (1H, s 1)	cloridrato
95		2	RMN de ¹ H (CDCl ₃) d: 3,0-4,1 (16H, m), 6,94 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,20-7,47 (6H, m), 7,64 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,04 (1H, d, J = 7,4 Hz)	oxalato

Quadro 8



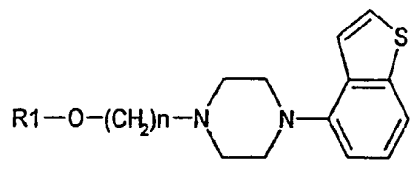
Exemplo N°	R1	forma cristalina (solvente de recristalização)	p.f.	sal
96		pó branco (acetato de etilo)	185,5-190,0	cloridrato
97		pó branco (acetato de etilo-éter)	134-136	-
98		pó branco (acetato de etilo-éter)	103-105	-
99		pó branco (acetato de etilo-éter)	126-128	-
100		pó branco (acetato de etilo-éter)	97-99	-
101		pó castanho (metanol)	240-242	cloridrato
102		pó branco (acetato de etilo-éter)	143-145	-
103		pó branco (acetato de etilo-éter)	161-163	-
104		pó branco (acetato de etilo-éter)	122-124	-

Quadro 9



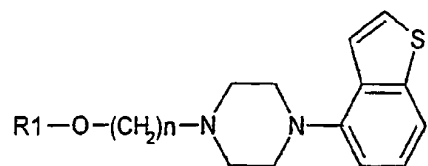
Exemplo N°	R1	forma cristalina (solvente de recristalização)	p.f.	sal
105		pó branco (acetato de etilo)	212,5-216,0	cloridrato
106		pó branco (acetato de etilo)	224,5-230,0	cloridrato
107		pó branco (acetato de etilo)	172,0-174,5	cloridrato
108		pó branco (acetato de etilo)	196,5-201,5	cloridrato
109		pó branco (acetato de etilo)	200,5-205,5	cloridrato
110		pó branco (acetato de etilo)	202,5-206,5	cloridrato
111		pó branco (acetato de etilo)	218,0-223,5	cloridrato
112		pó branco (acetato de etilo-éter isopropílico)	125,0-129,0	-

Quadro 10



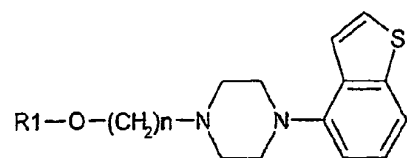
Exemplo N°	R1	n	MS (M+1)
113		3	454
114		3	501
115		3	448
116		3	440
117		3	434
118		3	438
119		3	502
120		3	457
121		3	420

Quadro 11



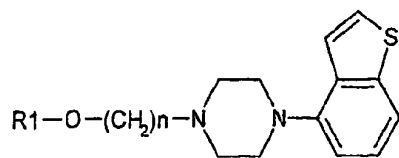
Exemplo N°	R1	n	MS (M+1)
122		3	422
123		3	422
124		3	499
125		3	535
126		3	457
127		3	478
128		3	480
129		3	

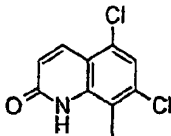
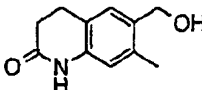
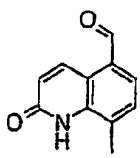
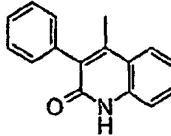
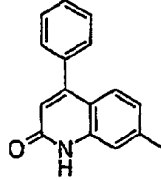
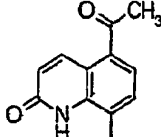
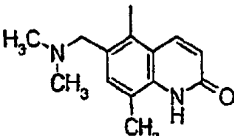
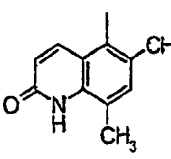
Quadro 12



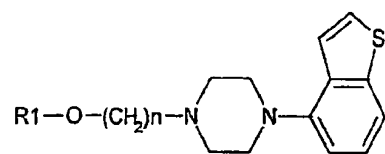
Exemplo N°	R1	n	MS (M+1)
130		3	499
131		3	434
132		3	
133		3	434
134		3	528
135		3	465
136		3	450
137		3	462

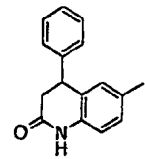
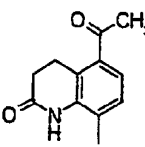
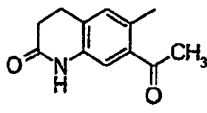
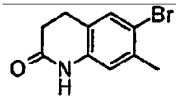
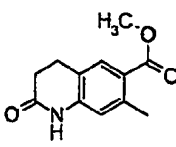
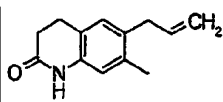
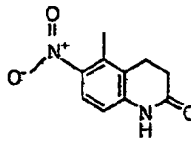
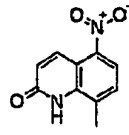
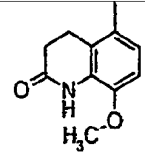
Quadro 13



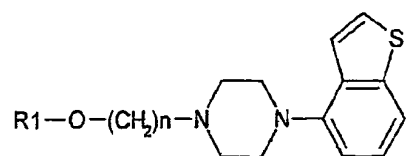
Exemplo N°	R1	n	MS (M+1)
138		3	
139		3	452
140		3	448
141		3	496
142		3	
143		3	462
144		3	491
145		3	

Quadro 14



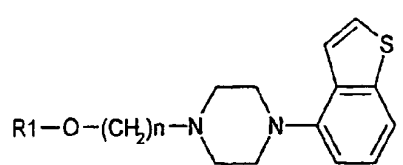
Exemplo N°	R1	n	MS (M+1)
146		3	498
147		3	
148		3	464
149		3	501
150		3	480
151		3	462
152		3	467
153		3	467
154		3	452

Quadro 15



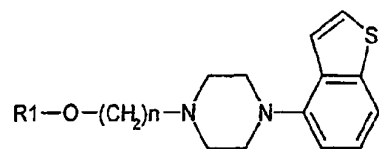
Exemplo N°	R1	n	MS (M+1)
155		3	479
156		3	
157		3	436
158		3	467
159		3	525
160		3	
161		3	
162		3	491

Quadro 16



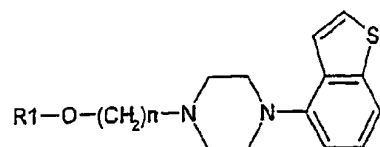
Exemplo N°	R1	n	MS (M+1)
163		3	491
164		3	494
165		3	
166		3	
167		3	
168		3	479
169		3	519
170		3	

Quadro 17



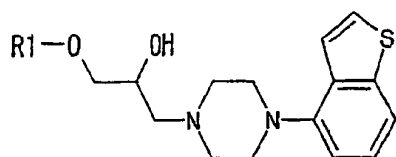
Exemplo N°	R1	n	MS (M+1)
171		3	479
172		3	448
173		2	408
174		2	
175		2	406
176		2	442
177		2	408
178		2	408
179		5	450
180		8	518

Quadro 18



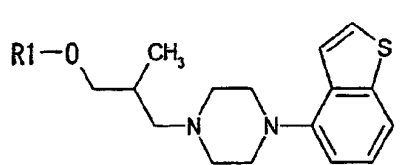
Exemplo N°	R1	n	MS (M+1)
181		4	471
182		4	
183		4	469
184		4	452
185		4	448
186		4	436
187		4	436
188		4	434
189		4	450
190		3	438

Quadro 19



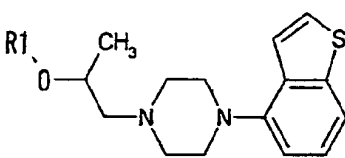
Exemplo N°	R1	MS (M+1)
191		438
192		438
193		436

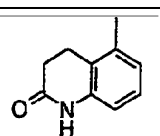
Quadro 20



Exemplo N°	R1	MS (M+1)
194		436
195		436
196		434

Quadro 21



Exemplo N°	R1	MS (M+1)
197		

Teste Farmacológico 1

1) Ensaio de ligação ao receptor de dopamina D₂

O ensaio foi realizado segundo o método de Kohler *et al.* (Kohler C, Hall H, Ogren S O e Gawell L, Specific in vitro e in vivo binding of 3H-raclopride. A potent substituted benzamida drug with high affinity for dopamina D-2 receptors in the rat brain. Biochem. Pharmacol., 1985; 34: 2251-2259).

Foram decapitados ratos Wistar machos, o cérebro foi imediatamente recuperado e retirado o corpo estriado. Este foi homogeneizado em tampão de tris(hidroximetil)aminometano (Tris)-ácido clorídrico 50 mM (pH 7,4) num volume 50 vezes o do peso do tecido utilizando um homogeneizador com uma lâmina de rotação de alta velocidade e centrifugado a 4 °C, 48000 × g durante 10 minutos. O precipitado obtido foi suspenso novamente no tampão descrito acima num volume 50 vezes o do peso do tecido e depois incubado a 37 °C durante 10 minutos, centrifugado na condição descrita acima. O precipitado obtido foi suspenso em

tampão de (Tris)-ácido clorídrico 50 mM (contendo NaCl 120 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 1 mM, pH 7,4) num volume 25 vezes o do peso do tecido e conservado por congelação a -85 °C até ter sido utilizado no ensaio de ligação como um espécime da membrana.

O ensaio de ligação foi realizado utilizando 40 µL do espécime da membrana, 20 µL de [³H]-racloprida (concentração final 1 a 2 nM), 20 µL de um fármaco de ensaio e tampão Tris-ácido clorídrico 50 mM (contendo NaCl 120 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 1 mM, pH 7,4) pelo que a quantidade total era de 200 µL (concentração final de dimetilsulfóxido 1%). A reacção foi realizada à temperatura ambiente durante 1 hora e terminada efectuando uma filtração por sucção com um colector de membrana numa placa de filtro de fibra de vidro. A placa de filtro feita de fibra de vidro foi lavada com tampão de Tris-ácido clorídrico 50 mM (pH 7,4) e depois seca, foi adicionado uma mistura de cintilação líquida para microplaca e a radioactividade foi medida com um contador de cintilação de microplaca. A radioactividade na presença de cloridrato de (+)-butaclamol 10 µM foi assumida como ligação não específica.

O valor de IC₅₀ foi calculado da reacção dependente da concentração utilizando um programa de análise não linear. O valor de K_i foi calculado a partir do valor de IC₅₀ utilizando a fórmula de Cheng-Prussoff. Os resultados são mostrados no Quadro 22 seguinte.

Quadro 22

Composto de Ensaio	Ki (nM)
Composto do Exemplo 1	0,2
Composto do Exemplo 3	0,5
Composto do Exemplo 4	0,5
Composto do Exemplo 5	0,6
Composto do Exemplo 6	0,8
Composto do Exemplo 7	0,5
Composto do Exemplo 10	0,4
Composto do Exemplo 11	0,1
Composto do Exemplo 12	0,1
Composto do Exemplo 13	2,4
Composto do Exemplo 14	3,2
Composto do Exemplo 15	0,2
Composto do Exemplo 16	0,7
Composto do Exemplo 17	2,2
Composto do Exemplo 18	2,6
Composto do Exemplo 19	1,2
Composto do Exemplo 20	1,5
Composto do Exemplo 22	4,0
Composto do Exemplo 23	0,7
Composto do Exemplo 24	5,0
Composto do Exemplo 26	3,5
Composto do Exemplo 27	4,9
Composto do Exemplo 28	1,2
Composto do Exemplo 30	0,7
Composto do Exemplo 31	1,4
Composto do Exemplo 32	1,5
Composto do Exemplo 33	1,1
Composto do Exemplo 34	1,2

(continuação)

Composto de Ensaio	Ki (nM)
Composto do Exemplo 35	1,6
Composto do Exemplo 36	1,0
Composto do Exemplo 37	1,9
Composto do Exemplo 38	1,2
Composto do Exemplo 39	1,2
Composto do Exemplo 40	4,8
Composto do Exemplo 41	1,9
Composto do Exemplo 64	3,2
Composto do Exemplo 68	1,0
Composto do Exemplo 69	0,8
Composto do Exemplo 73	4,0
Composto do Exemplo 79	4,7
Composto do Exemplo 80	1,5
Composto do Exemplo 81	0,8
Composto do Exemplo 84	2,4
Composto do Exemplo 85	2,0
Composto do Exemplo 90	0,4
Composto do Exemplo 91	1,4
Composto do Exemplo 92	1,7
Composto do Exemplo 116	4,5
Composto do Exemplo 117	4,7
Composto do Exemplo 118	3,5
Composto do Exemplo 122	3,3
Composto do Exemplo 128	1,3
Composto do Exemplo 139	0,2
Composto do Exemplo 155	2,3
Composto do Exemplo 163	2,8
Composto do Exemplo 184	2,6
Composto do Exemplo 185	2,7
Composto do Exemplo 186	2,3

(continuação)

Composto de Ensaio	Ki (nM)
Composto do Exemplo 188	1,6
Composto do Exemplo 190	0,8

2) Ensaio de ligação ao receptor de serotonina 5-HT_{2A}

O ensaio foi realizado de acordo com o método de Leysen J E et al. (Leysen J E, Niemegeers C J E, Van Nueten J M e Laduron P M. [3H] Ketanserin (R 41 468), a selective 3H-ligand for serotonin 2 receptor binding sites. Mol. Pharmacol., 1982, 21: 301-314).

Foram decapitados ratos Wistar machos, o cérebro foi imediatamente recuperado e retirado o córtex frontal. Este foi homogeneizado em sacarose 0,25 M num volume 10 vezes o do peso do tecido utilizando um homogeneizador de Teflon e vidro, e centrifugado a 4 °C, 1000 × g durante 10 minutos. O sobrenadante obtido foi transferido para outro tubo de centrífuga e suspenso em sacarose 0,25 M num volume 5 vezes o do peso do tecido e o precipitado foi centrifugado na condição descrita acima. O sobrenadante obtido foi combinado com o sobrenadante obtido acima e ajustado a um volume 40 vezes o do peso do tecido com tampão de Tris-ácido clorídrico 50 mM (pH 7,4) e centrifugado a 4 °C, 35000 × g durante 10 minutos. O precipitado obtido foi novamente suspenso no tampão descrito acima num volume 40 vezes o do peso do tecido e centrifugado na condição descrita acima. O precipitado obtido foi suspenso no tampão descrito acima num volume 20 vezes o do peso do tecido e conservado por congelação

a -85 °C até ter sido utilizado no ensaio de ligação como um espécime da membrana.

O ensaio de ligação foi realizado utilizando 40 µL do espécime da membrana, 20 µL de [³H]-Cetanserina (concentração final 1 a 3 nM), 20 µL de um fármaco de ensaio e tampão de Tris-ácido clorídrico 50 mM (pH 7,4) pelo que a quantidade total era de 200 µL (concentração final de dimetilsulfóxido 1%). A reacção foi realizada a 37 °C durante 20 minutos e terminada efectuando filtração por sucção com um colector de membrana numa placa de filtro de fibra de vidro.

A placa de filtro feita de fibra de vidro foi lavada com tampão de Tris-ácido clorídrico 50 mM (pH 7,4) e depois seca, foi adicionado uma mistura de cintilação líquida para microplaca e a radioactividade foi medida com um contador de cintilação de microplaca. A radioactividade na presença de espiperona 10 µM foi assumida como ligação não específica.

O valor de IC₅₀ foi calculado a partir da reacção dependente da concentração utilizando um programa de análise não linear. O valor de K_i foi calculado a partir do valor de IC₅₀ utilizando a fórmula de Cheng-Prussoff. Os resultados são mostrados no Quadro 23 seguinte.

Quadro 23

Composto de Ensaio	K _i (nM)
Composto do Exemplo 1	2,3
Composto do Exemplo 2	1,5
Composto do Exemplo 3	2,3

(continuação)

Composto de Ensaio	Ki (nM)
Composto do Exemplo 4	4,9
Composto do Exemplo 5	6,4
Composto do Exemplo 7	4,0
Composto do Exemplo 8	0,6
Composto do Exemplo 9	2,6
Composto do Exemplo 10	3,0
Composto do Exemplo 11	5,7
Composto do Exemplo 12	2,1
Composto do Exemplo 15	3,3
Composto do Exemplo 16	7,0
Composto do Exemplo 17	2,8
Composto do Exemplo 18	8,0
Composto do Exemplo 19	1,2
Composto do Exemplo 20	3,3
Composto do Exemplo 21	1,0
Composto do Exemplo 22	2,9
Composto do Exemplo 23	1,7
Composto do Exemplo 24	2,3
Composto do Exemplo 25	4,6
Composto do Exemplo 26	4,4
Composto do Exemplo 27	4,1
Composto do Exemplo 28	2,8
Composto do Exemplo 30	2,0
Composto do Exemplo 31	4,5
Composto do Exemplo 32	8,6
Composto do Exemplo 33	6,6
Composto do Exemplo 34	1,5
Composto do Exemplo 35	2,1
Composto do Exemplo 36	2,1
Composto do Exemplo 37	3,1

(continuação)

Composto de Ensaio	Ki (nM)
Composto do Exemplo 38	7,3
Composto do Exemplo 39	2,1
Composto do Exemplo 40	5,1
Composto do Exemplo 41	3,2
Composto do Exemplo 64	8,2
Composto do Exemplo 68	7,0
Composto do Exemplo 69	6,1
Composto do Exemplo 73	1,3
Composto do Exemplo 79	5,5
Composto do Exemplo 80	2,5
Composto do Exemplo 81	2,6
Composto do Exemplo 84	3,3
Composto do Exemplo 89	3,1
Composto do Exemplo 90	5,3
Composto do Exemplo 91	6,5
Composto do Exemplo 92	5,7
Composto do Exemplo 116	4,2
Composto do Exemplo 117	1,3
Composto do Exemplo 118	3,4
Composto do Exemplo 122	2,9
Composto do Exemplo 128	6,3
Composto do Exemplo 139	4,0
Composto do Exemplo 155	3,0
Composto do Exemplo 163	7,4
Composto do Exemplo 184	4,3
Composto do Exemplo 185	5,0
Composto do Exemplo 186	8,8
Composto do Exemplo 188	6,3
Composto do Exemplo 190	2,9

3) Ensaio de ligação ao receptor de adrenalina $\alpha 1$

O ensaio foi realizado segundo o método de Gro G *et al.* (Groß G, Hanft G e Kolassa N. Urapidil and some analogues with hypotensive properties show high affinities for 5-hydroxytryptamine (5-HT) binding sites of the 5-HT_{1A} subtype and for $\alpha 1$ -adrenoceptor binding sites. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.*, 1987, 336: 597-601).

Foram decapitados ratos Wistar machos, o cérebro foi imediatamente recuperado e retirado o córtex cerebral. Este foi homogeneizado em tampão de Tris-ácido clorídrico 50 mM (NaCl 100 mM, contendo 2 mM de di-hidrogenoetilenodiamina tetra-acetato dissódico, pH 7,4) num volume 20 vezes o do peso do tecido utilizando um homogeneizador com uma lâmina de alta rotação, e centrifugado a 4 °C, 80000 × g durante 20 minutos. O precipitado obtido foi suspenso no tampão descrito acima num volume 20 vezes o do peso do tecido e depois incubado a 37 °C durante 10 minutos, centrifugado na condição descrita acima. O precipitado obtido foi novamente suspenso no tampão descrito acima num volume 20 vezes o do peso do tecido e centrifugado na condição descrita acima. O precipitado obtido foi suspenso em tampão (Tris)-ácido clorídrico 50 mM (contendo 1 mM de di-hidrogenoetilenodiamina tetra-acetato dissódico, pH 7,4) num volume 20 vezes o do peso do tecido e conservado por congelação a -85 °C até ter sido utilizado no ensaio de ligação como espécime da membrana.

O ensaio de ligação foi realizado utilizando 40 μ L do espécime da membrana, 20 μ L de [³H]-prazosina (concentração final 0,2 a 0,5 nM), 20 μ L de um fármaco de ensaio e tampão de Tris-ácido clorídrico 50 mM (contendo EDTA 1 mM, pH 7,4) pelo

que a quantidade total era de 200 μ L (concentração final de dimetilsulfóxido 1%). A reacção foi realizada a 30 °C durante 45 minutos e terminada efectuando filtração por sucção com um colector de membrana numa placa de filtro de fibra de vidro.

A placa de filtro feita de fibra de vidro foi lavada com tampão de Tris-ácido clorídrico 50 mM (pH 7,4) e depois seca, foi adicionada uma mistura de cintilação líquida para microplaca e a radioactividade foi medida com um contador de cintilação de microplaca. A radioactividade na presença de cloridrato de fentolamina 10 μ M foi assumida como ligação não específica.

O valor de IC_{50} foi calculado a partir da reacção dependente da concentração utilizando um programa de análise não linear. O valor de K_i foi calculado a partir do valor de IC_{50} utilizando a fórmula de Cheng-Prusoff.

Teste Farmacológico 2

Actividade agonista parcial no receptor de dopamina D_2 utilizando células de expressão do receptor D_2

A actividade agonista parcial no receptor de dopamina D_2 foi avaliada determinando quantitativamente o efeito inibidor da produção de AMP cíclico de um composto de ensaio em células de expressão do receptor de dopamina D_2 nas quais a produção de 3',5'-monofosfato cíclico de adenosina (AMP cíclico) foi induzida por estimulação com forescolina.

Foram cultivadas células de ovário de hamster chinês/DHFR(-) que expressam o receptor de dopamina D_2

recombinante humano num meio de cultura (Meio de Dulbecco Modificado por Iscove (meio de cultura IMDM), 10% de soro fetal bovino, 50 U.I./mL de penicilina, 50 µg/mL de estreptomicina, 200 µg/mL de geneticina, hipoxantina de sódio 0,1 mM, 16 µM timidina) a 37 °C e condição de 5% de dióxido de carbono. As células foram aplicadas a 10⁴ células/poço numa placa microtítulo de 96 poços revestida com poli-L-lisina e cultivadas nas mesmas condições durante 2 dias. Cada poço foi lavado com 100 µL de um meio de cultura (meio de cultura IMDM, hipoxantina de sódio 0,1 mM, timidina 16 µM). O meio de cultura foi substituído por 50 µL de meio de cultura (meio de cultura IMDM, 0,1% de ascorbato de sódio, hipoxantina de sódio 0,1 mM, timidina 16 µM) possuindo ali dissolvidos 3 µM de um composto de ensaio. Depois de deixar incubar a 37 °C, condição de 5% de dióxido de carbono durante 20 minutos, o meio de cultura foi substituído por 100 µL de meio de cultura estimulante de foforescolina (meio de cultura IMDM, 0,1% de ascorbato de sódio, hipoxantina de sódio 0,1 mM, timidina 16 µM, foforescolina 10 µM, 3-isobutil-1-metilxantina 500 µM) possuindo 3 µM do composto de ensaio ali dissolvido e deixado incubar a 37 °C, condição de 5% de dióxido de carbono durante 10 minutos. Depois do meio de cultura ter sido removido, foram adicionados 200 µL de solução aquosa de Lise 1B (Amersham Bioscience, sistema de imunoensaio enzimático biotrack com reagente ligado a AMP cíclico) e agitados durante 10 minutos. A solução aquosa de cada poço foi utilizada como uma amostra para medição. As amostras para medição diluídas em quadruplicado foram submetidas a medição da quantidade de AMP cíclico utilizando o sistema de imunoensaio enzimático descrito acima. A taxa de inibição do respectivo composto de ensaio foi calculada assumindo que a quantidade de AMP cíclico do poço ao qual o composto de ensaio foi adicionado era de 100%. Neste sistema de ensaio empírico, a dopamina que foi utilizada como um fármaco de

controle suprimiu a quantidade de AMP cíclico até cerca de 10% como actividade máxima.

Foi confirmado que os compostos de ensaio tinham actividade agonista parcial para o receptor de dopamina D₂ no ensaio descrito acima.

Uma vez que os compostos de ensaio têm actividade agonista parcial para o receptor de dopamina D₂, estes podem estabilizar a neurotransmissão por dopamina num estado normal em doentes com esquizofrenia e em consequência, exibem, por exemplo, um efeito de melhoramento positivo e negativo do estado patológico, efeito de melhoramento da insuficiência cognitiva e efeitos de melhoramento de outros sintomas sem originar efeitos secundários.

Teste Farmacológico 3

Efeito inibidor no comportamento estereotipado induzido por apomorfina em ratos

Foram utilizados ratos Wistar (machos, seis-sete semanas de idade, Japan SLC, Inc.) como animais de ensaio. Um composto de ensaio foi suspenso em goma-arábica a 5%/(soro fisiológico ou água) utilizando um almofariz de ágata e foi diluído com o mesmo solvente, se necessário.

Os animais de ensaio foram mantidos em jejum de um dia para o outro desde o dia anterior. Foi administrada (1 mL/kg) subcutaneamente apomorfina (0,7 mg/kg) 1 hora depois de ter sido administrado por via oral cada composto de ensaio (5 mL/kg). O

comportamento estereotipado foi observado durante 1 minuto, respectivamente 20, 30 e 40 minutos após injeção de apomorfina.

O comportamento estereotipado de cada animal foi quantificado de acordo com as condições seguintes e as classificações feitas em três pontos adicionadas e o efeito anti-apomorfina avaliado. Foram utilizados seis animais de ensaio para cada grupo.

0: O aspecto dos animais é igual aos ratos tratados com soro fisiológico;

1: Acto de cheirar descontínua, actividade exploratória constante;

2: Acto de cheirar contínua, actividade exploratória intermitente;

3: Acto de cheirar contínua, mordidela, roedura ou lambedela descontínua. Períodos muito breves de actividade locomotora;

4: Mordidela, roedura ou lambedela contínua; sem actividade exploratória.

Foi utilizado o sistema de análise estatística não clínica para todo o processamento estatístico. Quando o valor da probabilidade de significância foi inferior a 0,05, foi considerado que existia uma diferença significativa. A diferença da classificação entre o grupo de administração de solvente e o grupo de administração de cada composto de ensaio foi analisada utilizando o teste de soma de classificação de Wilcoxon ou teste

de Steel. Além disso foi utilizada a análise de regressão linear para calcular a dose eficaz a 50% (intervalo de confiança de 95%).

Uma vez que os compostos de ensaio mostraram um efeito inibidor do comportamento estereotipado induzido por apomorfina, ficou confirmado que os compostos de ensaio têm um efeito antagonista do receptor D₂.

Teste Farmacológico 4

Efeito inibidor de espamos da cabeça induzidos por (±)D-2,5-dimetoxi-4-iodoanfetamina (DOI) em ratos

Foram utilizados ratos Wistar (machos, seis-sete semanas de idade, Japan SLC, Inc.) como animais de ensaio. Um composto de ensaio foi suspenso em goma-arábica a 5%/(soro fisiológico ou água) utilizando um almofariz de ágata e foi diluído com o mesmo solvente, se necessário.

Os animais de ensaio foram mantidos em jejum de um dia para o outro desde o dia anterior. A DOI (5,0 mg/kg) foi administrada por via subcutânea (1 mL/kg) 1 hora depois de ter sido administrado por via oral cada composto de ensaio (5 mL/kg). O número de espamos da cabeça foi contado durante 10 minutos imediatamente após a injeção de DOI. Foram utilizados seis animais de ensaio para cada grupo.

Foi utilizada análise estatística não clínica para todos os processamentos estatísticos. Quando o valor da probabilidade de significância foi inferior a 0,05, foi considerado que existia

uma diferença significativa. A diferença no número de espamos da cabeça entre o grupo de administração de solvente e o grupo de administração de cada composto de ensaio foi analisada utilizando o teste t ou o teste de Dunnett. Além disso, foi utilizada análise de regressão linear para calcular a dose 50% eficaz (intervalo de confiança de 95%).

Uma vez que os compostos de ensaio mostraram um efeito inibidor dos espamos da cabeça induzidos por DOI, foi confirmado que os compostos de ensaio tinham um efeito antagonista do receptor de serotonina 5HT_{2A}.

Teste Farmacológico 5

Efeito de indução de catalepsia em ratos

Foram utilizados ratos Wistar (machos, seis-sete semanas de idade, Japan SLC, Inc.) como animais de ensaio. Um composto de ensaio foi suspenso em goma-arábica a 5%/(soro fisiológico ou água) utilizando um almofariz de ágata e foi diluído com o mesmo solvente, se necessário.

Os animais de ensaio foram mantidos em jejum de um dia para o outro desde o dia anterior à observação da catalepsia e foi efectuada ptose 1, 2, 4, 6 e 8 horas depois de cada composto de ensaio ter sido administrado por via oral (5 mL/kg). Foram utilizados seis animais de ensaio para cada grupo.

Uma pata anterior de um rato foi colocada na borda de uma caixa pequena em aço inoxidável (largura: 6,5 cm, profundidade: 4,0 cm, altura: 7,2 cm) (uma postura não natural) e quando o

rato mantinha a postura durante mais do que 30 segundos, era considerado que o caso era positivo em relação à catalepsia. Esta observação foi realizada três vezes em cada ponto e se existisse pelo menos um caso positivo, era considerado que tinha ocorrido catalepsia no indivíduo.

Como uma consequência, o efeito de indução de catalepsia de um composto de ensaio foi dissociado do efeito inibidor do comportamento estereotipado induzido por apomorfina, pelo que foi sugerido que a apetência para efeitos secundários extrapiramidais em clínica seria baixa.

Teste Farmacológico 6

Medição da actividade inibidora da captação de serotonina (5-HT) de um composto de ensaio pelos sinaptossomas de cérebro de rato

Foram decapitados ratos Wistar machos, o cérebro foi recuperado e o córtex frontal dissecado, e foi homogeneizado em solução de sacarose 0,32 M com um peso 20 vezes o peso do tecido utilizando um homogeneizador tipo Potter. O homogenato foi centrifugado a 4 °C, 1.000 × g durante 10 minutos, o sobrenadante obtido foi ainda centrifugado a 4 °C, 20 000 × g durante 20 minutos, e o sedimento foi suspenso num tampão de incubação (tampão Hepes 20 mM (pH 7,4) contendo glucose 10 mM, cloreto de sódio 145 mM, cloreto de potássio 4,5 mM, cloreto de magnésio 1,2 mM, cloreto de cálcio 1,5 mM) que foi utilizado como uma fracção de sinaptossoma em bruto.

A reacção de captação de 5-HT foi realizada num volume de 200 µL utilizando uma placa de 96 poços de fundo redondo e estavam contidos pargilina (concentração final de 10 µM) e ascorbato de sódio (concentração final de 0,2 mg/mL) no tampão de incubação após reacção e utilizados.

Foram adicionados tampão de incubação (contagem total), 5-HT não marcado (concentração final de 10 µM, contagem não específica) e o composto de ensaio diluído (concentração final de 300 nM) a cada poço. Uma quantidade de um décimo do volume final da fracção de sinaptossoma foi adicionada e depois de pré-incubado a 37 °C durante 10 minutos, foi adicionado solução de 5-HT marcado com trítio (concentração final de 8 nM) e a reacção de captação foi iniciada a 37 °C. O tempo de captação foi 10 minutos e a reacção foi terminada por filtração a vácuo através de uma placa de papel de filtro de fibra de vidro de 96 poços, e depois de o papel de filtro ter sido lavado com soro fisiológico normal frio, foi suficientemente seco e foi adicionado Microscint0 (Perkin-Elmer) ao filtro e medida a radioactividade remanescente no filtro.

A actividade inibidora da captação de serotonina (%) foi calculada a partir da radioactividade de contagem total como 100%, da contagem não específica como 0% e da contagem obtida com o composto de ensaio.

$$\% \text{ de inibição da 5-HT}(\%) = 100 - [(\text{Contagem obtida com o composto de ensaio} - \text{Contagem não específica} (0\% \text{ de Captação})) / (\text{Contagem total} (100\% \text{ de Captação}) - \text{Contagem não específica} (0\% \text{ de Captação}))] \times 100$$

Os resultados são mostrados no Quadro 24 que se segue.

Quadro 24

Composto de Ensaio	Taxa inibidora da captação de serotonina (%) (300 nM)
Composto do Exemplo 1	92,4
Composto do Exemplo 2	78,8
Composto do Exemplo 3	84,8
Composto do Exemplo 4	91,0
Composto do Exemplo 5	89,1
Composto do Exemplo 6	91,3
Composto do Exemplo 7	91,0
Composto do Exemplo 8	95,0
Composto do Exemplo 9	97,3
Composto do Exemplo 10	92,6
Composto do Exemplo 11	92,5
Composto do Exemplo 13	77,0
Composto do Exemplo 14	85,2
Composto do Exemplo 15	87,2
Composto do Exemplo 16	86,7
Composto do Exemplo 17	86,3
Composto do Exemplo 18	91,1
Composto do Exemplo 19	86,3
Composto do Exemplo 20	92,8
Composto do Exemplo 21	81,4
Composto do Exemplo 22	90,8
Composto do Exemplo 23	95,5
Composto do Exemplo 24	97,5
Composto do Exemplo 25	91,9
Composto do Exemplo 26	92,0
Composto do Exemplo 27	94,0
Composto do Exemplo 28	95,3
Composto do Exemplo 30	95,8

(continuação)

Composto de Ensaio	Taxa inibidora da captação de serotonina (%) (300 nM)
Composto do Exemplo 31	96,3
Composto do Exemplo 32	96,9
Composto do Exemplo 33	94,3
Composto do Exemplo 34	94,2
Composto do Exemplo 35	93,4
Composto do Exemplo 36	97,4
Composto do Exemplo 37	97,7
Composto do Exemplo 38	96,7
Composto do Exemplo 39	99,2
Composto do Exemplo 40	91,6
Composto do Exemplo 41	95,1
Composto do Exemplo 64	73,0
Composto do Exemplo 65	72,9
Composto do Exemplo 66	74,1
Composto do Exemplo 67	93,9
Composto do Exemplo 68	95,7
Composto do Exemplo 69	96,3

Exemplos de Preparação

100 g de um composto da presente invenção, 40 g de Avicel (nome comercial, produto da Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 30 g de amido de milho e 2 g de estearato de magnésio foram misturados e polidos, e transformados em comprimidos com um pilão para glycoalyx R10 mm.

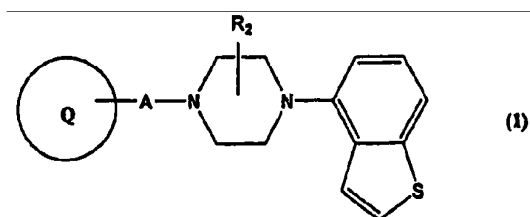
O comprimido obtido foi revestido com uma película utilizando um agente de revestimento em película feito de 10 g

de TC-5 (nome comercial, produto da Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., hidroxipropilmetilcelulose), 3 g de polietilenoglicol 6000, 40 g de óleo de rícino e uma quantidade apropriada de etanol para produzir um comprimido revestido com película da composição acima.

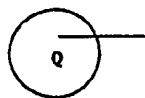
Lisboa, 28 de Janeiro de 2011

REIVINDICAÇÕES

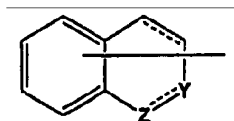
1. Composto heterocíclico representado pela fórmula (1):



[em que o anel Q representado por



representa



(em que



representa -NH-CH₂-, -N=CH-, -CH₂-NH- ou -CH=N-; e

a ligação carbono-carbono



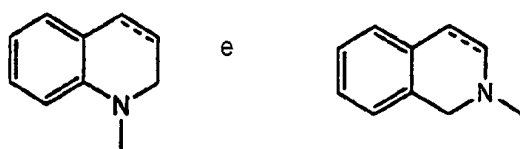
entre a posição 3 e posição 4 do esqueleto heterocíclico contendo Z e Y representa uma ligação simples ou uma ligação dupla);

o anel Q pode ter pelo menos um substituinte seleccionado do grupo consistindo de um grupo alquilo C_{1-6} , um grupo alcenilo C_{2-6} , um grupo alcinilo C_{2-6} , um grupo hidroxilo, um grupo alcoxilo C_{1-6} , um grupo alquilo C_{1-6} halogenado, um grupo arilo, um grupo aril-alquilo C_{1-6} , um grupo aril-alcoxilo C_{1-6} , um grupo arilcarbonilo, um grupo alceniloxilo C_{2-6} , um grupo alcanoóilo C_{1-6} , um grupo alcanoiloxilo C_{1-6} , um grupo cicloalquilo, um grupo cicloalquil-alquilo C_{1-6} , um átomo de halogéneo, um grupo carbamoóilo, o qual pode ter um grupo alquilo C_{1-6} , um grupo carboxilo, um grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo, um grupo amino, o qual pode ter um grupo alcanoóilo C_{1-6} , um grupo nitro, um grupo hidroxi-alquilo C_{1-6} , um grupo amino-alquilo C_{1-6} , o qual pode ter um grupo alquilo C_{1-6} , um grupo tienilo, um grupo alquilo C_{1-6} substituído com grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 8 membros contendo 1 a 2 átomos de azoto e um grupo oxo;

R_2 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-6} ; e

A representa $-O-A_1-$ (em que A_1 representa um grupo alquileno, o qual pode estar substituído com um grupo hidroxilo (em que o grupo alquileno pode conter um átomo de oxigénio) ou um grupo alcenileno C_{2-6}) ou um grupo alquileno C_{1-6} ;

na condição de que quando A representa um grupo alquilenos C_{1-6} , o anel Q represente um grupo bicíclico seleccionado do grupo consistindo de:

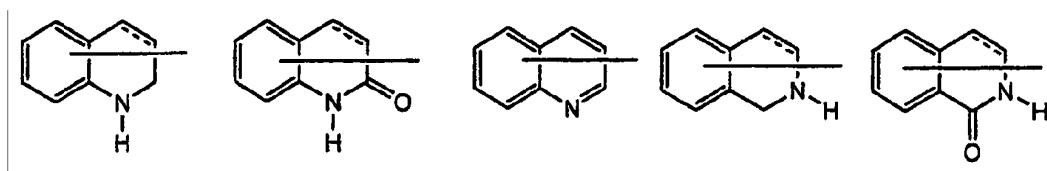


(em que a ligação carbono-carbono

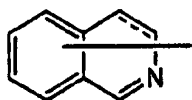


representa uma ligação simples ou uma ligação dupla)] ou um seu sal.

2. Composto heterocíclico da fórmula (1) de acordo com a reivindicação 1, em que o anel Q representa um grupo bicíclico seleccionado do grupo consistindo de:



e



(em que a ligação carbono-carbono



entre a posição 3 e a posição 4 do esqueleto heterocíclico bicíclico representa uma ligação simples ou uma ligação dupla);

o anel Q pode ter 1 a 3 substituintes seleccionados do grupo consistindo de um grupo alquilo C_{1-6} , um grupo alcenilo C_{2-6} , um grupo alcinilo C_{2-6} , um grupo hidroxilo, um grupo alcoxilo C_{1-6} , um grupo alquilo C_{1-6} halogenado, um grupo fenilo, um grupo fenil-alquilo C_{1-6} , um grupo naftil-alquilo C_{1-6} , um grupo fenil-alcoxilo C_{1-6} , um grupo naftil-alcoxilo C_{1-6} , um grupo benzoílo, um grupo alceniloxilo C_{2-6} , um grupo alcanoílo C_{1-6} , um grupo alcanoiloxilo C_{1-6} , um grupo cicloalquilo C3-C8, um grupo cicloalquil C3-C8-alquilo C_{1-6} , um átomo de halogéneo, um grupo carbamoílo, o qual pode ter um grupo alquilo C_{1-6} , um grupo carboxilo, um grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo, um grupo amino, o qual pode ter um grupo alcanoílo C_{1-6} , um grupo nitro, um grupo hidroxi-alquilo C_{1-6} , um grupo amino-alquilo C_{1-6} , o qual pode ter um grupo alquilo C_{1-6} , um grupo tienilo e um grupo alquilo C_{1-6} substituído com um grupo heteromonocíclico saturado de 5 a 6 membros contendo 1 a 2 átomos de azoto; e

A representa $-O-A_1-$ (em que A_1 representa um grupo alquileno C1-C6, o qual pode estar substituído com um grupo hidroxilo (em que o grupo alquileno pode conter um átomo de oxigénio)), ou um seu sal.

3. Composto heterocíclico da fórmula (1) de acordo com a reivindicação 2, em que o anel Q representa um grupo bicíclico seleccionado do grupo consistindo de:



o anel Q pode ter 1 a 3 substituintes seleccionados do grupo consistindo de um grupo alquilo C₁₋₆, um grupo alcenilo C₂₋₆, um grupo alcinilo C₂₋₆, um grupo hidroxilo, um grupo alcoxilo C₁₋₆, um grupo alquilo C₁₋₆ halogenado, um grupo fenilo, um grupo fenil-alquilo C₁₋₆, um grupo naftil-alquilo C₁₋₆, um grupo fenil-alcoxilo C₁₋₆, um grupo naftil-alcoxilo C₁₋₆, um grupo benzoílo, um grupo alceniloxilo C₂₋₆, um grupo alcanoílo C₁₋₆, um grupo alcanoiloxilo C₁₋₆, um grupo cicloalquilo C₃₋₈, um grupo cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, um átomo de halogéneo, um grupo carbamoílo, o qual pode ter um grupo alquilo C₁₋₆, um grupo carboxilo, um grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, um grupo amino, o qual pode ter um grupo alcanoílo C₁₋₆, um grupo nitro, um grupo hidroxil-alquilo C₁₋₆, um grupo amino-alquilo C₁₋₆, o qual pode ter um grupo alquilo C₁₋₆, um grupo fenilo, um grupo tienilo e um grupo pirrolidinil-alquilo C₁₋₆; e

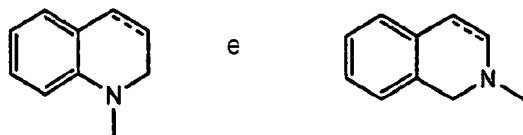
A representa -O-A₁- (em que A₁ representa um grupo alquileno C₁₋₆, o qual pode estar substituído com um grupo hidroxilo (em que o grupo alquileno pode conter um átomo de oxigénio)), ou um seu sal.

4. Composto heterocíclico da fórmula (1) de acordo com a reivindicação 2, em que o anel Q representa um grupo bicíclico seleccionado do grupo consistindo de:



(o anel Q pode ter 1 a 3 substituintes seleccionados do grupo consistindo de um grupo alquilo C_{1-6} , um grupo alcenilo C_{2-6} , um grupo alcinilo C_{2-6} , um grupo hidroxilo, um grupo alcoxilo C_{1-6} , um grupo alquilo C_{1-6} halogenado, um grupo fenilo, um grupo fenil-alquilo C_{1-6} , um grupo naftil-alquilo C_{1-6} , um grupo fenil-alcoxilo C_{1-6} , um grupo naftil-alcoxilo C_{1-6} , um grupo benzoílo, um grupo alceniloxilo C_{2-6} , um grupo alcanoílo C_{1-6} , um grupo alcanoiloxilo C_{1-6} , um grupo cicloalquilo C_3-C_8 , um grupo cicloalquil C_3-C_8 -alquilo C_{1-6} , um átomo de halogéneo, um grupo carbamoílo, o qual pode ter um grupo alquilo C_{1-6} , um grupo carboxilo, um grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo, um grupo amino, o qual pode ter um grupo alcanoílo C_{1-6} , um grupo nitro, um grupo hidroxi-alquilo C_{1-6} , um grupo amino-alquilo C_{1-6} , o qual pode ter um grupo alquilo C_{1-6} , um grupo tienilo e um grupo pirrolidinil-alquilo C_{1-6}) ou um seu sal.

5. Composto heterocíclico da fórmula (1) de acordo com a reivindicação 1, em que o anel Q representa um grupo bicíclico seleccionado do grupo consistindo de:



(em que a ligação carbono-carbono

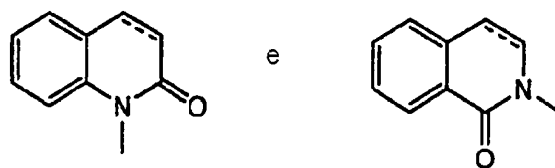
=====

entre a posição 3 e a posição 4 do esqueleto heterocíclico bicíclico representa uma ligação simples ou uma ligação dupla);

o anel Q pode ter 1 a 3 substituintes no mesmo seleccionados do grupo consistindo de um grupo alquilo C_{1-6} , um grupo alcenilo C_{2-6} , um grupo alcinilo C_{2-6} , um grupo hidroxilo, um grupo alcoxilo C_{1-6} , um grupo alquilo C_{1-6} halogenado, um grupo fenilo, um grupo fenil-alquilo C_{1-6} , um grupo naftil-alquilo C_{1-6} , um grupo fenil-alcoxilo C_{1-6} , um grupo naftil-alcoxilo C_{1-6} , um grupo benzoílo, um grupo alceniloxilo C_{2-6} , um grupo alcanóilo C_{1-6} , um grupo alcanoiloxilo C_{1-6} , um grupo cicloalquilo C3-C8, um grupo cicloalquil C3-C8-alquilo C_{1-6} , um átomo de halogéneo, um grupo carbamoílo, o qual pode ter um grupo alquilo C_{1-6} , um grupo carboxilo, um grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo, um grupo amino, o qual pode ter um grupo alcanóilo C_{1-6} , um grupo nitro, um grupo hidroxil-alquilo C_{1-6} , um grupo amino-alquilo C_{1-6} , o qual pode ter um grupo alquilo C_{1-6} , um grupo tienilo, um grupo pirrolidinil-alquilo C_{1-6} e um grupo oxo; e

A representa um grupo alquilenos C_{1-6} , ou um seu sal.

6. Composto heterocíclico de fórmula (1) de acordo com a reivindicação 5, em que o anel Q representa um grupo bicíclico seleccionado do grupo consistindo de:



(em que a ligação carbono-carbono



entre a posição 3 e a posição 4 do esqueleto heterocíclico bicíclico representa uma ligação simples ou uma ligação dupla);

o anel Q pode ter 1 a 3 substituintes seleccionados do grupo consistindo de um grupo alquilo C_{1-6} , um grupo alcenilo C_{2-6} , um grupo alcinilo C_{2-6} , um grupo hidroxilo, um grupo alcoxilo C_{1-6} , um grupo alquilo C_{1-6} halogenado, um grupo fenilo, um grupo fenil-alquilo C_{1-6} , um grupo naftil-alquilo C_{1-6} , um grupo fenil-alcoxilo C_{1-6} , um grupo naftil-alcoxilo C_{1-6} , um grupo benzoílo, um grupo alceniloxilo C_{2-6} , um grupo alcanoílo C_{1-6} , um grupo alcanoiloxilo C_{1-6} , um grupo cicloalquilo C_3-C_8 , um grupo cicloalquil C_3-C_8 -alquilo C_{1-6} , um átomo de halogéneo, um grupo carbamoílo, o qual pode ter um grupo alquilo C_{1-6} , um grupo carboxilo, um grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo, um grupo amino, o qual pode ter um grupo alcanoílo C_{1-6} , um grupo nitro, um grupo hidroxil-alquilo C_{1-6} , um grupo amino-alquilo C_{1-6} , o qual pode ter um grupo alquilo C_{1-6} , um grupo tienilo e um grupo pirrolidinil-alquilo C_{1-6} , ou um seu sal.

7. Composto heterocíclico da fórmula (1) de acordo com a reivindicação 3 seleccionado do grupo consistindo de:

(1) 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona,

(2) 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-1H-quinolin-2-ona,

(3) 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona,

(4) 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona,

(5) 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1-metil-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona e

(6) 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona;

ou um seu sal.

8. Composto heterocíclico da fórmula (1) de acordo com a reivindicação 4 seleccionado do grupo consistindo de:

(1) 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona

(2) 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona,

(3) 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-2-metil-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona,

(4) 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-3,4-di-hidro-2H-isoquinolina-1-ona,

(5) 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2H-isoquinolin-1-ona e

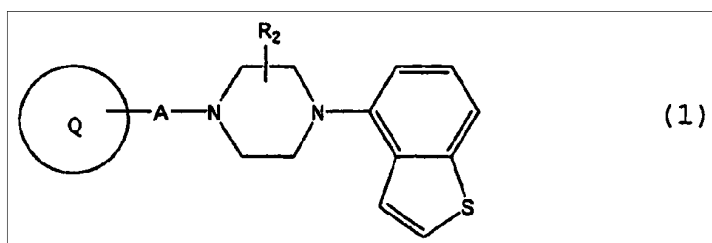
(6) 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-2H-isoquinolin-1-ona;
ou um seu sal.

9. Composição farmacêutica compreendendo um composto heterocíclico da fórmula (1) ou um seu sal de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, como um ingrediente activo e um veículo farmaceuticamente aceitável.
10. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 9 para tratar ou prevenir distúrbios do sistema nervoso central.
11. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 10 para tratar ou prevenir distúrbios do sistema nervoso central seleccionados do grupo consistindo de esquizofrenia; esquizofrenia refractária, intratável ou crónica; perturbações emocionais; distúrbio psicótico; distúrbio do humor; distúrbio tipo bipolar I; distúrbio tipo bipolar II; depressão; depressão endógena; depressão principal; melancolia e depressão refractária; distúrbio distímico; distúrbio ciclotímico; ataque de pânico; distúrbio de pânico; agorafobia; fobia social; distúrbio obsessivo-compulsivo; distúrbio pós-stress traumático; distúrbio da ansiedade generalizada; distúrbio de stress agudo; histeria; distúrbio de somatização; distúrbio de conversão; distúrbio de dor; hipocondria; distúrbio factício; distúrbio dissociativo; disfunção sexual; distúrbio do desejo sexual; distúrbio da excitação sexual; disfunção erétil; anorexia nervosa; bulimia nervosa; distúrbio do sono; distúrbio da adaptação; abuso de álcool; intoxicação por álcool; toxicod dependência; intoxicação por

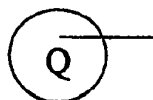
estimulante; narcotismo; anedonia; anedonia iatrogénica; anedonia de uma causa psíquica ou mental; anedonia associada a depressão; anedonia associada a esquizofrenia; delírio; insuficiência cognitiva; insuficiência cognitiva associada a doença de Alzheimer, doença de Parkinson e outras doenças neurodegenerativas; insuficiência cognitiva provocada pela doença de Alzheimer, doença de Parkinson e doenças neurodegenerativas associadas; insuficiência cognitiva da esquizofrenia; insuficiência cognitiva provocada pela esquizofrenia refractária, intratável ou crónica; vomitação; cinetose; obesidade; enxaqueca; dor; atraso mental; distúrbio autístico (autismo); distúrbio de Tourette; distúrbio de tiques; distúrbio de hiperactividade/défice de atenção; distúrbio do comportamento; e síndrome de Down.

12. Processo para produção de uma composição farmacêutica compreendendo misturar um composto heterocíclico da fórmula (1) ou um seu sal de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8 com um veículo farmaceuticamente aceitável.
13. Composto heterocíclico da fórmula (1) ou um seu sal de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8 para utilização como fármaco.
14. Composto heterocíclico da fórmula (1) ou um seu sal de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8 para utilização num método de tratamento ou prevenção de um distúrbio do sistema nervoso central.

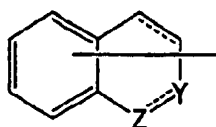
15. Processo de produção de um composto heterocíclico representado pela fórmula (1):



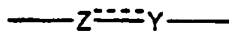
[em que o anel Q representado por



representa



(em que



representa -NH-CH₂-, -N=CH-, -CH₂-NH- ou -CH=N-; e

a ligação carbono-carbono



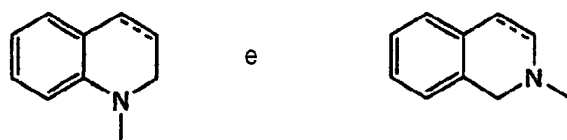
entre a posição 3 e a posição 4 do esqueleto heterocíclico contendo Z e Y representa uma ligação simples ou uma ligação dupla);

o anel Q pode ter pelo menos um substituinte seleccionado do grupo consistindo de um grupo alquilo C_{1-6} , um grupo alcenilo C_{2-6} , um grupo alcinilo C_{2-6} , um grupo hidroxilo, um grupo alcoxilo C_{1-6} , um grupo alquilo C_{1-6} halogenado, um grupo arilo, um grupo aril-alquilo C_{1-6} , um grupo aril-alcoxilo C_{1-6} , um grupo arilcarbonilo, um grupo alceniloxilo C_{2-6} , um grupo alcanoóilo C_{1-6} , um grupo alcanoiloxilo C_{1-6} , um grupo cicloalquilo, um grupo cicloalquil-alquilo C_{1-6} , um átomo de halogéneo, um grupo carbamoóilo, o qual pode ter um grupo alquilo C_{1-6} , um grupo carboxilo, um grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo, um grupo amino, o qual pode ter um grupo alcanoóilo C_{1-6} , um grupo nitro, um grupo hidroxi-alquilo C_{1-6} , um grupo amino-alquilo C_{1-6} , o qual pode ter um grupo alquilo C_{1-6} , um grupo tienilo, um grupo alquilo C_{1-6} substituído com grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 8 membros contendo 1 a 2 átomos de azoto e um grupo oxo;

R_2 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-6} ; e

A representa $-O-A_1-$ (em que A_1 representa um grupo alquileno, o qual pode estar substituído com um grupo hidroxilo (em que o grupo alquileno pode conter um átomo de oxigénio) ou um grupo alcenileno C_{2-6}) ou um grupo alquileno C_{1-6} ;

na condição de que quando A representa um grupo alquilenos C_{1-6} , o anel Q representa um grupo bicíclico seleccionado do grupo consistindo de:

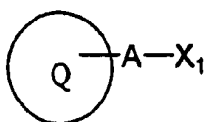


(em que a ligação carbono-carbono

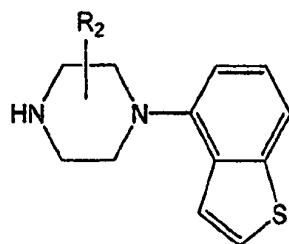


representa uma ligação simples ou uma ligação dupla)] ou um seu sal,

caracterizado por compreender uma reacção de um composto representado pela fórmula:



(em que o anel Q e A são os mesmos como definidos acima, e X_1 representa um átomo de halogéneo ou um grupo que provoca uma reacção de substituição igual à de um átomo de halogéneo) ou um seu sal com um composto representado pela fórmula:



(em que R_2 é igual ao definido acima) ou um seu sal.

Lisboa, 28 de Janeiro de 2011

RESUMO

"BENZOTIOFENOS SUBSTITUÍDOS COM PIPERAZINA PARA O TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS MENTAIS"

A presente invenção proporciona um composto heterocíclico representado pela fórmula geral (1): O composto da presente invenção tem um espectro lato de tratamento de distúrbios mentais incluindo distúrbios do sistema nervoso central, sem efeitos secundários e com segurança elevada.

