

(11) Número de Publicação: **PT 1877367 E**

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

(51) Classificação Internacional:

C07C 271/24 (2007.10) **C07D 307/68** (2007.10)
C07D 307/85 (2007.10) **C07D 213/81** (2007.10)
C07D 213/82 (2007.10) **C07D 231/38** (2007.10)
C07D 307/32 (2007.10) **C07D 295/08** (2007.10)
C07D 211/58 (2007.10) **C07C 309/14** (2007.10)
C07D 233/54 (2007.10) **A61P 1/00** (2007.10)
A61P 13/00 (2007.10) **A61P 25/00** (2007.10)
A61K 31/325 (2007.10)

(22) Data de pedido: **2006.04.24**

(30) Prioridade(s): **2005.04.25 GB 0508314**

(43) Data de publicação do pedido: **2008.01.16**

(45) Data e BPI da concessão: **2009.10.14**
004/2010

(73) Titular(es):

NOVARTIS AG
CORPORATE INTELLECTUAL PROPERTY 35
LICHTSTRASSE BASEL 4056 US

(72) Inventor(es):

THOMAS J. TROXLER CH
RALF GLATTHAR DE

(74) Mandatário:

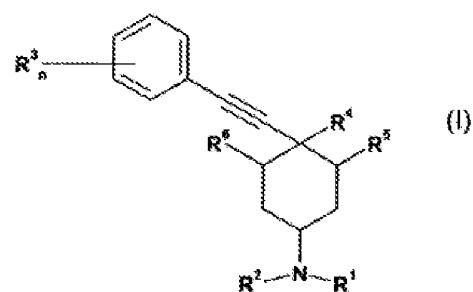
ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS
RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DO ACETILENO**

(57) Resumo:

RESUMO**"DERIVADOS DO ACETILENO"**

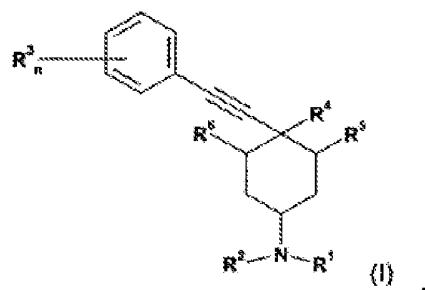
A presente invenção refere-se a compostos de fórmula (I), em que os substituintes são tal como definidos na memória descritiva, a processos para sua preparação e para o seu uso como produto farmacêuticos.



DESCRICAÇÃO**"DERIVADOS DO ACETILENO"**

A presente invenção refere-se a novos derivados de acetileno, à sua preparação, ao seu uso como produtos farmacêuticos e às composições farmacêuticas que os contêm.

Mais particularmente a presente invenção fornece um composto de fórmula (I)



em que

R¹ representa o hidrogénio e

R² preferivelmente é um heterociclo substituído ou não substituído possuindo de 3 a 11 átomos no anel e de 1 a 4 heteroátomos; sendo os heteroátomos seleccionados do grupo consistindo em N, O, S, os substituintes sendo seleccionados do grupo consistindo em oxo(=O), hidroxi, halogénio, amino, nitro, ciano, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)alquilo, alcoxi(C₁-C₄)carbonilo, alcoxi(C₁-C₄)carbonilalquilo, halo-alquilo(C₁-C₄), arilo(C₆-C₁₀), haloarilo(C₆-C₁₀), arilo(C₆-C₁₀)oxi, aril(C₆-C₁₀)-alquilo(C₁-C₄), ou

R¹ representa o hidrogénio e

R² representa fenilo ou fenilo substituído, sendo os substituintes seleccionados do grupo consistindo em hidroxi, amino, halogénio, nitro, ciano, alquilo(C₁-C₄), alcoxí(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)alquilo, alcoxi(C₁-C₄)carbonilo, alcoxi(C₁-C₄)carbonilalquilo, halo-alquilo(C₁-C₄), arilo(C₆-C₁₀), halo-arilo(C₆-C₁₀), arilo(C₆-C₁₀)oxi, aril(C₆-C₁₀)-alquilo(C₁-C₄); ou

R¹ representa o hidrogénio e

R² representa C(O)R²¹, em que

R²¹ representa alquilo(C₁-C₄) não substituído ou substituído, sendo os substituintes seleccionados do grupo consistindo em halogénio, nitro, amino, hidroxi, arilo(C₆-C₁₀), halo-arilo(C₆-C₁₀), alquil(C₁-C₄)-arilo(C₆-C₁₀), alcoxi(C₁-C₄)-arilo(C₆-C₁₀), halo-alquilo(C₁-C₄)-arilo(C₆-C₁₀); ou

R²¹ representa alcoxi(C₁-C₄) não substituído ou substituído, sendo os substituintes seleccionados do grupo consistindo em halogénio, nitro, amino, hidroxi, arilo(C₆-C₁₀), halogenoarilo(C₆-C₁₀), alquilo(C₁-C₄)-arilo(C₆-C₁₀), alcoxi(C₁-C₄)-arilo(C₆-C₁₀), halogenalquilo(C₁-C₄)-arilo(C₆-C₁₀); ou

R²¹ representa um heterociclo substituído ou não substituído possuindo de 3 a 11 átomos no anel e de 1 a 4 heteroátomos, sendo os heteroátomos seleccionados do grupo consistindo em N, O, S, os substituintes sendo seleccionados do grupo consistindo em oxo(=O), hidroxi, halogénio, amino, nitro, ciano, ciano, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)alquilo, alcoxi(C₁-C₄)carbonilo, alcoxi(C₁-C₄)-carbonilalquilo, halo-alquilo(C₁-C₄), arilo(C₆-C₁₀), halo-

arilo(C₆-C₁₀), arilo(C₆-C₁₀)oxi, aril(C₆-C₁₀)-alquilo(C₁-C₄); ou

R²¹ representa fenilo não substituído ou substituído, sendo os substituintes seleccionados do grupo consistindo em hidroxi, amino, halogénio, nitro, ciano, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)alquilo, alcoxi(C₁-C₄)carbonilo, alcoxi(C₁-C₄)carbonilalquilo, halogenalquilo(C₁-C₄), arilo(C₆-C₁₀), halogenoarilo(C₆-C₁₀), arilo(C₆-C₁₀)oxi, aril(C₆-C₁₀)-alquilo(C₁-C₄); ou

R¹ e R² em conjunto com o átomo de azoto formam um heterociclo substituído ou não substituído possuindo de 3 a 11 átomos no anel e de 0 a 3 heteroátomos adicionais; sendo os heteroátomos seleccionados do grupo consistindo em N, O, S; sendo os substituintes seleccionados do grupo consisindo em oxo(=O), hidroxi, halogénio, amino, nitro, ciano, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)alquilo, alcoxi(C₁-C₄)carbonilo, alcoxi(C₁-C₄)carbonilalquilo, halogenalquilo(C₁-C₄), arilo(C₆-C₁₀), halogenoarilo(C₆-C₁₀), arilo(C₆-C₁₀)oxi, aril(C₆-C₁₀)-alquilo(C₁-C₄);

R³ representa alquilo(C₁-C₄) ou halogénio;

n representa 1;

R⁴ representa OH e

R⁵ e R⁶ representam H

na forma de base livre ou de sal de adição de ácido.

WO 03/047581 descreve derivados de acetileno tendo actividade antagonista de mGluR5.

Na presente memória descritiva, deverão ser aplicadas as seguintes definições se nenhuma outra definição específica for fornecida:

"Alquilo" representa um grupo alquilo de cadeia linear ou de cadeia ramificada, por exemplo, metilo, etilo, n- ou iso-propilo, n-, iso-, sec- ou terc-butilo, com preferência particular dada a metilo, etilo, n-propilo e iso-propilo.

"Alcanodiilo" representa um grupo alcanodiilo de cadeia linear ou de cadeia ramificada ligado por dois átomos de carbono diferentes à molécula, ele preferivelmente representa um alcanodiilo(C_1-C_6) de cadeia linear ou de cadeia ramificada; por exemplo, metanodiilo ($-CH_2-$), 1,2-etanodiilo ($-CH_2-CH_2-$), 1,1-etanodiilo ($((-CH(CH_3)-)$), 1,1-, 1,2- e 1,3-propanodiilo e 1,1-, 1,2-, 1,3-, 1,4-butanodiilo, com preferência particularmente dada a metanodiilo, 1,1-etanodiilo, 1,2-etanodiilo, 1,3-propanodiilo e 1,4-butanodiilo.

Cada parte alquilo dos "alcoxi", "alcoxialquilo", "alcoxicarbonila", "alcoxicarbonilalquilo" e "halogenalquilo" terá o mesmo significado que o descrito na supracitada definição de "alquilo".

"Alquenilo" representa um grupo alquenilo de cadeia linear ou de cadeia ramificada, preferivelmente uma alquenilo(C_2-C_6), por exemplo, vinilo, alilo, 1-propenilo,

isopropenilo, 2-butenilo, 2-pentenilo, 2-hexenilo, etc. e preferivelmente representa alquenilo(C_2-C_4).

"Alquenodiilo" representa um grupo alquenodiilo de cadeia linear ou de cadeia ramificada ligado por dois átomos de carbono diferentes à molécula, ele preferivelmente representa uma alquenodiilo(C_2-C_6) de cadeia linear ou de cadeia ramificada; por exemplo, $-CH=CH-$, $-CH=C(CH_3)-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-C(CH_3)=CH-CH_2-$, $-CH=C(CH_3)-CH_2-$, $-CH=CH-C(CH_3)H-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-C(CH_3)=CH-CH=CH-$, $-CH=C(CH_3)-CH=CH-$, com preferência particular dada a $-CH=CH-CH_2-$, $-CH=CH-CH=CH-$.

"Alquinilo" representa um grupo alquinilo de cadeia linear ou de cadeia ramificada, preferivelmente alquinilo(C_2-C_6), por exemplo, etinilo, propargilo, 1-propinilo, isopropenilo, 1-(2 ou 3)butinilo, 1-(2 ou 3)pentenilo, 1-(2 ou 3)hexenilo, etc, preferivelmente representa alquinilo(C_2-C_4) e particularmente preferivelmente representa etinilo.

"Arilo" representa um grupo de hidrocarboneto aromático, preferivelmente um grupo de hidrocarboneto aromático C_6-C_{10} , por exemplo, fenilo, naftilo, especialmente o fenilo.

"Aralquilo" significa um "arilo" ligado a um "alquilo" (ambos como definido acima) e representa, por exemplo, benzilo, α -metilbenzilo, 2-feniletilo, α,α -dimetilbenzilo, especialmente a benzilo.

"Heterociclo" representa um sistema de anel saturado, parcialmente saturado ou aromático que contém pelo menos um heteroátomo. Preferivelmente, os heterociclos compõem-se de um anel de 3 a 11 átomos dos quais de 1 a 3 átomos no anel são heteroátomos. Os heterociclos podem estar presentes como um sistema de um único anel ou como sistemas de anéis bicíclicos e tricíclicos; preferivelmente como um único anel ou como um sistema de anéis benzénicos. Os sistemas de anéis bicíclicos ou tricíclicos podem ser formados por anelação de dois ou mais anéis, por um átomo de em ponte, por exemplo, oxigénio, enxofre, azoto ou por um grupo em ponte, por exemplo, alcanodiilo ou alquenodiilo. Um heterociclo pode ser substituído por um ou mais substituintes seleccionados do grupo consistindo em oxo(=O), halogénio, nitro, ciano, alquilo, alcanodiilo, alquenodiilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxcarbonilo, alcoxcarbonilalquilo, halogenalquilo, arilo, ariloxi, arilalquila. Os exemplos de porções heterocíclicas são: pirrole, pirrolina, pirrolidina, pirazole, pirazolina, pirazolidina, imidazole, imidazolina, imidazolidina, triazole, triazolina, triazolidina, tetrazole, furano, dihidrofurano, tetra-hidrofurano, furazano (oxadiazole), dioxolano, tiofeno, di-hidrotiofeno, tetra-hidrotiofeno, oxazole, oxazolina, oxazolidina, isoxazole, isoxazolina, isoxazolidina, tiazole, tiazolina, tiazolidina, isotiazole, isotiazolina, isotiazolidina, tiadiazole, tiadiazolina, tiadiazolidina, piridina, piperidina, piridazina, pirazina, piperazina, triazina, pirano, tetra-hidropirano, tiopirano,

tetra-hidrotiopirano, oxazina, tiazina, dioxina, morfolina, purina, pterina, e os correspondentes heterociclos benzo-anelados, por exemplo, indole, isoindole, cumarina, cumaronacinolina, isoquinolina, cinolina e assim por diante.

"Heteroátomos" são átomos diferentes de carbono e hidrogénio, preferivelmente azoto (N), oxigénio (O) ou enxofre (S).

"Halogénio" representa o fluoro, cloro, bromo ou iodo, preferivelmente representa fluoro, cloro ou bromo e particularmente preferivelmente representa o cloro.

Os compostos de fórmula (I) existem na forma livre ou na forma de um sal de adição de ácido. De acordo com essa especificação, a menos que de outra maneira seja indicado, uma expressão como "os compostos de fórmula (I)" deve ser entendida como abarcando os compostos em qualquer forma, por exemplo, na forma de base livre ou de sal de adição de ácido. Os sais que são impróprios para uso em produtos farmacêuticos, mas que podem ser empregados, por exemplo, para o isolamento ou a purificação de compostos livres de fórmula (I), como picratos ou percloratos, também estão incluídos. Para o uso terapêutico, somente os sais farmaceuticamente aceitáveis ou os compostos livres são empregados (onde aplicável, na forma de preparações farmacêuticas), e por isso, são preferidos.

Por causa do(s) átomo(s) de carbono assimétrico-

co(s) que pode(m) estar presente(s) nos compostos de fórmula (I) e nos seus sais, os compostos podem existir na forma opticamente activa ou na forma de misturas de isómeros ópticos, por exemplo, na forma de misturas racémicas ou misturas diastereoisoméricas. Todos os isómeros ópticos e as suas misturas, incluindo as misturas racémicas, são considerados como fazendo parte da presente invenção. Os compostos preferidos de fórmula (I) têm a configuração trans com relação a R⁴ e a N.

Os substituintes preferidos, as gamas preferidas de valores numéricos ou as gamas preferidas dos radicais presentes na fórmula (I) e os compostos intermediários correspondentes são definidos abaixo.

R² particularmente preferivelmente representa um heterociclo não substituído, uma vez ou duas vezes substituído tendo de 5 a 9 átomos no anel e de 1 a 3 heteroátomos; os heteroátomos sendo seleccionados do grupo consistindo em N, O; os substituintes sendo seleccionados do grupo consistindo em halogénio, alquilo(C₁-C₄), alcoxí(C₁-C₄), arilo(C₆-C₁₀), halo-arilo(C₆-C₁₀), arilo(C₆-C₁₀)oxi, arilo(C₆-C₁₀)-alquilo(C₁-C₄).

R² particularmente preferivelmente representa um fenilo não substituído, uma vez ou duas vezes substituído, sendo os substituintes seleccionados do grupo consistindo em halogénio, ciano, alquilo(C₁-C₄), alcoxí(C₁-C₄), fenilo, halogenfenila, feniloxi, benzilo, feniletilo.

R^{21} particularmente preferivelmente representa alquilo(C_1-C_4) ou alquilo(C_1-C_4) substituído, sendo os substituintes seleccionados do grupo consistindo em halogénio, alquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4), arilo(C_6-C_{10}), haloarilo(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})oxi, aril(C_6-C_{10})-alquilo(C_1-C_4).

R^{21} particularmente preferivelmente representa alcoxi(C_1-C_4) ou alcoxi(C_1-C_4) substituído, os substituintes sendo seleccionados do grupo consistindo em halogénio, alquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4), arilo(C_6-C_{10}), halogeno-arilo(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})oxi, aril(C_6-C_{10})-alquilo(C_1-C_4).

R^{21} particularmente preferivelmente representa um heterociclo uma vez ou duas vezes substituído tendo de 5 a 9 átomos no anel e de 1 a 3 heteroátomos, os heteroátomos sendo seleccionados do grupo consistindo em N, O; os substituintes sendo seleccionados do grupo consistindo em halogénio, alquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4), arilo(C_6-C_{10}), halogeno-arilo(C_6-C_{10}) arilo(C_6-C_{10}), halogenoaril(C_6-C_{10})-aril(C_6-C_{10})oxi, aril(C_6-C_{10})-alquilo(C_1-C_4).

R^{21} particularmente preferivelmente representa uma fenilo não substituído, uma vez ou duas vezes substituído, sendo os substituintes seleccionados do grupo consistindo em halogénio, ciano, alquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4), fenilo, halogenofenilo, feniloxi, benzilo, feniletilo.

R^1 e R^2 em conjunto com o átomo de azoto, além

disso, particularmente preferivelmente formam um heterociclo uma vez ou duas vezes substituído tendo de 5 a 9 átomos no anel e de 0 a 2 heteroátomos adicionais; sendo os heteroátomos seleccionados do grupo consistindo em N, O; sendo os substituintes seleccionados do grupo consistindo em halogénio, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), arilo(C₆-C₁₀), halogeno-arilo(C₆-C₁₀), arilo(C₆-C₁₀)oxi, aril(C₆-C₁₀)-alquilo(C₁-C₄).

R² muito particularmente preferivelmente representa clorofenilo ou diclorofenilo.

R²¹ muito particularmente preferivelmente representa metoxi, terc-butiloxi.

R²¹ muito particularmente preferivelmente representa furilo, benzofuranilo, piridilo.

As definições gerais ou preferidas dos radicais supracitados se aplicam tanto aos produtos finais de fórmula (I) como também, analogamente, aos materiais de partida ou intermediários necessários em cada caso para a preparação. Essas definições de radicais podem ser combinadasumas com as outras à vontade, isto é, incluindo combinações entre as dadas faixas preferidas. Além disso, as definições individuais podem não se aplicar.

Uma preferência de acordo com a presente invenção é dada aos compostos de fórmula (I) contendo uma combinação das significações acima mencionadas como sendo preferidas.

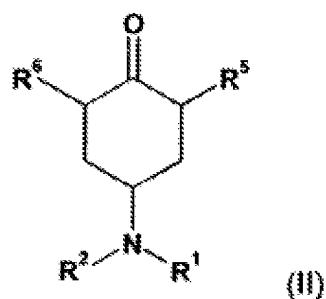
Uma preferência particular de acordo com a presente invenção é dada aos compostos de fórmula (I) contendo uma combinação das significações acima listadas como sendo as particularmente preferidas.

Uma preferência muito particular de acordo com a presente invenção é dada aos compostos de fórmula (I) contendo uma combinação das significações acima listadas como sendo as muito particularmente preferidas.

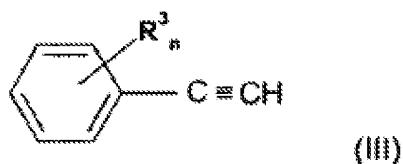
Um grupo preferido adicional de compostos de fórmula (I) são os compostos em que R³ está na posição *meta*.

Em um aspecto adicional, a presente invenção fornece um processo de produção dos compostos de fórmula I e dos seus sais, que compreende as etapas de:

a) para a produção de um composto de fórmula (I) em que R⁴ é hidroxi, R⁵ e R⁶ são hidrogénio, reacção de um composto de fórmula (II):

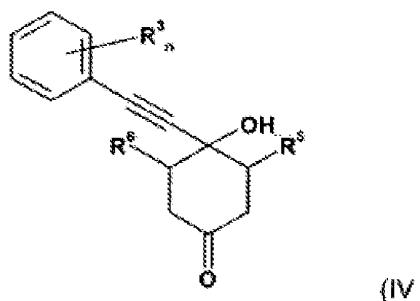


em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 são tal como definidos acima, com um composto de fórmula (III):

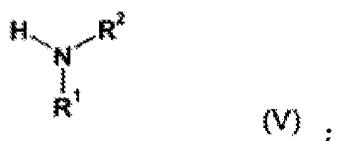


em que R^3 e n são tal como definidos acima, ou

b) para a produção de um composto de fórmula (I) em que: i) R^4 representa hidroxi, R^1 representa hidrogénio e R^2 representa um heterociclo substituído ou não substituído ou, ii) R^1 representa o hidrogénio e R^2 representa arilo ou arilo substituído, a aminação redutora de um composto de fórmula (IV):

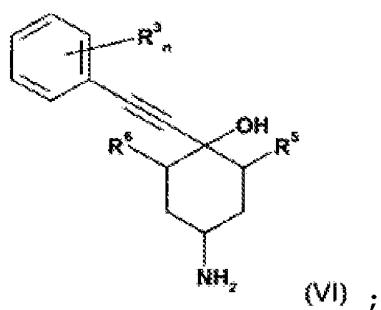


em que R^6 , R^5 , R^3 , e n , são tal como definidos acima, com um composto de fórmula (V):



em que R^1 e R^2 são tal como definidos acima, ou;

c) para a produção de um composto de fórmula (I) em que R⁴ representa hidroxi, R¹ e R² em conjunto com o átomo de azoto formam um heterociclo substituído ou não substituído, ciclocondensação de um composto de fórmula (VI) :



e recuperação do composto resultante de fórmula (I) na forma de base livre ou de sal de adição de ácido.

As reacções dos processos (a), (b) e (c) podem ser realizadas de acordo com os métodos convencionais, por exemplo, tal como descrito nos Exemplos.

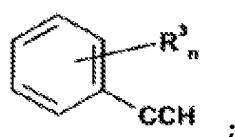
A reacção do processo (c) é realizada na presença de um agente de redução, como uma haleto de alquilo, um hidreto de metal ou um boro-hidreto, preferivelmente um boro-hidreto tal como o triacetoxiboro-hidreto de sódio.

Um composto assim obtido de fórmula (I) pode ser convertido em outro composto de fórmula (I) de acordo com os métodos convencionais.

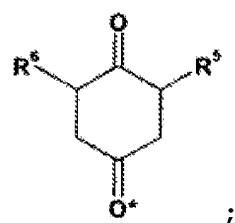
Geralmente, os materiais iniciais para produzir

os compostos de fórmula (I) são conhecidos ou obtidos de acordo com os processos conhecidos.

Os compostos de fórmula (IV) podem ser obtidos através da reacção de um composto de fórmula:



em que R^3 e n são tal como definidos acima, com um composto com uma fórmula:



em que R^6 , R^5 , são tal como definidos acima, e O^* representa o oxigénio de um grupo carbonila que está protegido, por exemplo, por uma formação acetal.

As seguintes considerações aplicam-se às etapas de reacção individuais descritas acima:

- Um ou mais grupos funcionais, por exemplo, carboxi, hidroxi, amina ou mercapto, podem precisar ser protegidos nos materiais de partida por grupos de protecção. Os grupos de protecção empregados podem já estar presentes nos precursores e deverão proteger os grupos funcionais envolvidos contra reacções secundárias indesejáveis, tais

como acilação, eterificação, esterificação, oxidação, solvólise, e reacções similares. É uma característica dos grupos de protecção que eles se doem prontamente, isto é, sem qualquer reacção secundária indesejável, para remoção, tipicamente por solvólise, redução, fotólise ou também por atividade enzimática, por exemplo, sob condições análogas às condições fisiológicas, e que eles não estejam presentes nos produtos finais. O especialista conhece ou pode facilmente estabelecer, que grupos protetores são adequados para as reacções anteriormente e daqui por diante mencionadas. A protecção de tais grupos funcionais por tais grupos de protecção, os próprios grupos de protecção, e as suas reacções de remoção estão descritos, por exemplo, em trabalhos de referência padrão, tais como, J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres e Nova Iorque, 1973, em T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, Nova Iorque 1981, em "The Peptides"; Volume 3 (editores: E. Gross e J. Meienhofer), Academic Press, Londres e Nova Iorque, 1981, em "Methoden der organischen Chemie" (Métodos da Química Orgânica), Houben Weyl, 4^a edição, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974, em H.-D. Jakubke e H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (aminoácidos, peptídios, proteína), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach e Basiléia, 1982, e em Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Química de hidratos de carbono: monossacarídeos e derivados), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974.

b) Os sais de adição de ácido podem ser produzidos a partir das bases livres de maneira conhecida, e vice-versa. Os compostos de fórmula (I) na forma opticamente pura podem ser obtidos dos racematos correspondentes de acordo com procedimentos bem conhecidos, por exemplo, HPLC com matriz quiral. Alternativamente, podem ser usados os materiais de partida opticamente puros.

c) As misturas estereoisoméricas, por exemplo, as misturas de diastereoisómeros, podem ser separadas em seus isómeros correspondentes através de um processo já conhecido por meio de métodos de separação adequados. As misturas diastereoisoméricas, por exemplo, podem ser separadas nos seus diastereoisómeros individuais por meio de cristalização fracionada, cromatografia, distribuição de solvente, e procedimentos similares. Esta separação pode ser realizada ao nível dos compostos de partida ou no próprio composto de fórmula I. Os enantiómeros podem ser separados pela formação de sais diastereoisoméricos, por exemplo, pela formação de sal com um ácido quiral puro para um enantiómero ou por meio de cromatografia, por exemplo, por HPLC, usando substratos cromatográficos com ligantes quirais.

d) Os diluentes adequados para realizar a função acima mencionada são solventes orgânicos especialmente inertes. Que incluem, especialmente, hidrocarbonetos alifáticos, alicíclicos ou aromático, opcionalmente halogenados, como, por exemplo, benzina, benzeno, tolueno, xileno, cloro-

benzeno, diclorobenzeno, éter de petróleo, hexano, ciclohexano, diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono; éteres, tal como o éter dietílico, éter diisopropílico, dioxano, tetra-hidrofurano ou éter dimetílico de etilenoglicol; cetonas, como acetona, butanona ou metil-isobutil-cetona; nitrilos, como acetonitrilo, propionitrilo ou butironitrilo; amidas, como a N,N-dimetilformamida, a N,N-dimetilacetamida, N-metil-formanilida, N-metil-pirrolidona ou triamida hexametilfosfórica; ésteres, como acetato de etilo ou acetato de metilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido; álcoois, como metanol, etanol, n-propanol ou iso-propanol, éter monometílico de etilenoglicol, éter de monoetílico de etilenoglicol, éter monometílico de dietilenoglicol, éter de monoetílico de dietilenoglicol. Além disso, podem ser empregadas as misturas de diluentes. Dependendo dos materiais de partida, das condições de reacção e dos auxiliares, a água ou os diluentes contendo água podem ser adequados. É também possível usar um material inicial simultaneamente como diluente.

e) As temperaturas de reacção podem ser variadas dentro de uma gama relativamente ampla. Em geral, os processos são realizados em temperaturas entre 0°C e 150°C, preferivelmente entre 10°C e 120°C. As reacções de desprotonação podem ser variadas dentro de uma faixa relativamente ampla. Em geral, os processos são realizados em temperaturas entre -150°C e +50°C, preferivelmente entre -75°C e 0°C.

f) As reacções são geralmente realizadas sob pressão atmosférica. Contudo, é também possível realizar os processos de acordo com a presente invenção sob pressão elevada ou reduzida, em geral entre 0,1 bar e 10 bar.

g) Os materiais de partida são geralmente empregados aproximadamente em quantidades equimolares. Contudo, é também possível usar um excesso relativamente grande de um dos componentes. A reacção é geralmente realizada em um diluente conveniente na presença de uma reacção auxiliar, e a mistura de reacção é geralmente agitada à temperatura necessária durante um determinado número de horas.

h) O trabalho geral é realizado por métodos usuais (por exemplo, nos Exemplos de Preparação).

Os compostos de fórmula (I) e os seus sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, daqui por diante referidos como agentes da invenção, exibem propriedades farmacológicas valiosas e são, por isso, úteis como produtos farmacêuticos.

Especialmente, os agentes da invenção exibem uma ação de modulação marcada e selectiva, especialmente antagonista, aos receptores metabotrópicos humanos do glutamato (mGluRs). Isto pode ser determinado *in vitro*, por exemplo, em receptores metabotrópicos humanos do glutamato recombinantes, especialmente seus subtipos acoplados a PLC tal como mGluR5, usando procedimentos diferentes como, por

exemplo, a medição da inibição da elevação da concentração de Ca²⁺ intracelular induzida por agonista, de acordo com L. P. Daggett et al., *Neuropharm.* Volume 34, páginas 871-886 (1995), P. J. Flor et al., *J. Neurochem.* Volume 67, as páginas 58-63 (1996) ou pela determinação de até que ponto a elevação da renovação de fosfato de inositol induzida por agonista, tal como descrito por T. Knoepfel et al., *Eur. J. Pharmacol.*, Volume 288, páginas 389-392 (1994), L. P. Daggett et al., *Neuropharm.*, volume 67, pagina 58-63 (1996) e as referências citadas no mesmo. O isolamento e a expressão de subtipos humanos do mGluR são descritos na Patente U.S. Nº 5.521.297. Os agentes seleccionados da presente invenção mostram valores de IC₅₀ para a inibição da elevação da concentração de Ca²⁺ intracelular induzida por agonista (por exemplo, glutamato ou quisqualato) ou da renovação do fosfato de inositol, induzida por agonista (por exemplo, glutamato ou quisqualato), medida em células recombinantes que expressam a hmGluR5a, de aproximadamente 1 nM até aproximadamente 50 µM.

Os agentes da invenção são, por isso, úteis no tratamento de distúrbios associados com a irregularidade na transmissão do sinal glutamatérgico, do tracto gastro-intestinal e urinário e de distúrbios do sistema nervoso mediados completamente ou em parte pela mGluR5.

Os distúrbios associados com a irregularidade da transmissão de sinal glutamatérgico são, por exemplo, a epilepsia, as isquemias cerebrais, isquemias especialmente

agudas, as doenças isquêmicas do olho, espasmos de músculo como estado convulsivo local ou geral, distúrbios de pele, distúrbios de obesidade e, especialmente, convulsões ou dores.

Os distúrbios do tracto gastrointestinal incluem íleos pós-operatórios, distúrbios gastrintestinais funcionais (FGID) como, por exemplo, dispepsia funcional (FD), doença de refluxo gastroesofageana (GERD), síndrome de intestino irritável (IBS), inchaço funcional, diarreia funcional, obstipação crónica, perturbações funcionais do tracto biliar bem como outras condições de acordo com *Gut*, 1999; volume 45 Suplemento II.

Os distúrbios do tracto urinário compreendem as condições associadas com a dor e/ou o desconforto do tracto urinário e bexiga superativa (OAB).

As distúrbios do sistema nervoso mediados completamente ou em parte por mGluR5 são processos degenerativos, por exemplo, agudos, traumáticos e crônicos do sistema nervoso, como o mal de Parkinson, a demência senil, doença de Alzheimer, coreia de Huntington, a esclerose amiotrófica lateral, a esclerose múltipla e a síndrome do X frágil, doenças psiquiátricas tais como a esquizofrenia e a ansiedade, a depressão, dor, prurido e abuso de fármacos. Os distúrbios relacionados com a ansiedade incluem a síndrome de pânico, ansiedade social, distúrbios compulsivos obsessivos (OCD), distúrbios de stresse pós-

traumático (ATSD), os distúrbios generalizados de ansiedade (GAD), e as fobias.

A utilidade dos agentes da invenção no tratamento dos distúrbios supracitados pode ser confirmada por uma diversidade de testes padrão inclusive os indicados abaixo:

a atividade dos agentes da invenção sobre a ansiedade pode ser demonstrada por modelos padrão tal como o stresse induzido por hipertermia em ratinhos [conforme A. Lecci et al., *Psychopharmacol.* 101, 255-261]. Em doses de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg, os agentes seleccionados da invenção revertem o stresse induzido por hipertermia.

Em doses de aproximadamente 4 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, os agentes seleccionados da invenção exibem reversão do adjuvante completo de Freund (FCA) induzida por hiperalgesia [conforme J. Donnerer et al., *Neuroscience* 49, 693-698 (1992) e C.J. Woolf, *Neuroscience* 62, 327-331 (1994)].

Para todas as indicações acima mencionadas, a dosagem adequada variará naturalmente dependendo, por exemplo, do composto empregado, do hospedeiro, do modo de administração, da natureza e da gravidade da condição que estiver sendo tratada. Contudo, em geral, os resultados satisfatórios em animais são indicados como sendo obtidos em uma dosagem diária de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal dos animais. Em

mamíferos maiores, por exemplo, em seres humanos, uma dosagem diária indicada está na faixa de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1500 mg, preferivelmente de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg do composto convenientemente administrado em doses divididas de até 4 vezes ao dia ou na forma de liberação retardada.

De acordo com os termos precedentes, a presente invenção também fornece um agente da invenção para uso como um produto farmacêutico, por exemplo, para o tratamento de distúrbios associados com as irregularidades de transmissão do sinal glutamatérgico, e de distúrbios do sistema nervoso mediados completamente ou em parte pela mGluR5.

A presente invenção também fornece o uso de um agente da invenção, no tratamento de distúrbios associadas com a irregularidade da transmissão de sinal glutamatérgico, e de distúrbios do sistema nervoso mediados completamente ou em parte por mGluR5.

Além disso, a presente invenção fornece o uso de um agente da invenção para a produção de uma composição farmacêutica projetada para o tratamento de distúrbios associados com as irregularidade de transmissão do sinal glutamatérgico, e distúrbios do sistema nervoso mediados completamente ou em parte pela mGluR5.

Em um aspecto adicional a presente invenção se relaciona a um método para tratar distúrbios mediados

completamente ou em parte pela mGluR5, cujo método compreende a administração a um organismo de sangue quente, que esteja necessitando de tal tratamento, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente da invenção.

Além disso, a presente invenção se relaciona a uma composição farmacêutica que compreende um agente da invenção em associação com um ou mais veículos farmacêuticos ou um ou mais diluentes farmaceuticamente aceitáveis.

As composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção são composições para administração entérica, tais como nasal, rectal, oral ou parentérica, intramuscular ou intravenosa a animais de sangue quente (seres humanos e animais) que compreendem uma dose eficaz do ingrediente activo farmacológico sozinho ou em conjunto com uma quantidade significativa de um veículo farmaceuticamente aceitável. A dose do ingrediente activo depende da espécie de animal de sangue quente, do peso corporal, da idade e das condições do indivíduo, dos dados farmacocinéticos do indivíduo, da doença a ser tratada e do modo da administração.

As composições farmacêuticas compreendem de aproximadamente 1% a aproximadamente 95%, preferivelmente de aproximadamente 20% a aproximadamente 90%, do ingrediente activo. As composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção podem estar, por exemplo, na forma de uma

dose unitária, tal como na forma de ampolas, frascos, supositórios, drageias, comprimidos ou cápsulas.

As composições farmacêuticas da presente invenção são preparadas por um modo já conhecido, por exemplo, por meio de dissolução convencional, liofilização, mistura, granulação ou processos de confeição.

Os agentes preferidos de acordo com a presente invenção incluem o 4-(3-cloro-fenilamino)-1-(3-cloro-o-feniletinil)-ciclo-hexanol na forma de base livre ou na forma de um sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável.

O 4-(3-cloro-fenilamino)-1-(3-cloro-o-feniletinil)-ciclo-hexanol inibe a renovação do fosfato de inositol induzida por quisqualato em células expressando a hmGluR5 com uma concentração IC₅₀ de 4000 nM.

Além disso, os agentes da invenção adequadamente marcados por isótopos exibem propriedades valiosas como agentes marcadores histopatológicos, agentes para formação de imagens e/ou biomarcadores, daqui por diante denominados "marcadores", para a marcação selectiva do subtípico 5 do receptor do glutamato metabotrópico (mGlu5 receptor). Mais particularmente os agentes da invenção são úteis como marcadores para marcar os receptores de mGlu5 centrais e periféricos *in vitro* ou *in vivo*. Em particular, os compostos da presente invenção que são adequadamente isotopicamente marcados são úteis como marcadores PET.

Tais marcadores PET são marcados com um ou mais átomos seleccionados do grupo consistindo em ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O e ^{18}F .

Os agentes da invenção são, desse modo, úteis, por exemplo, para determinar os níveis de ocupação de receptor de um fármaco que atua no receptor mGlu5, ou com objectivos de diagnóstico de doenças resultantes de um desequilíbrio ou de uma disfunção dos receptores mGlu5, e para controlar a eficácia da farmacoterapia de tais doenças.

De acordo com o acima mencionado, a presente invenção fornece um agente da invenção para uso como um marcador para neuroimagiologia.

Em um aspecto adicional, a presente invenção fornece uma composição para marcação cerebral e marcação de estruturas do sistema nervoso periférico que envolve receptores mGlu5 *in vivo* e *in vitro* compreendendo um agente da invenção.

Em ainda um aspecto adicional, a presente invenção fornece um método para marcação do cérebro e de estruturas periféricas do sistema nervoso envolvendo receptores do mGlu5 *in vitro* ou *in vivo*, que compreende o contacto do tecido cerebral com um agente da invenção.

O método de acordo com a presente invenção pode compreender uma etapa adicional direcionada para a determinação se o agente da invenção marcou a estrutura objectivada. A dita etapa adicional pode ser realizada pela observação da estrutura objectivada utilizando tomografia por emissão positrões (PET) ou tomografia computadorizada de emissão de fotão único (SPECT) ou qualquer dispositivo que permita a detecção de irradiações radioativas.

Os seguintes exemplos não restritivos ilustram a presente invenção. Uma lista de Abreviaturas utilizadas é fornecida abaixo.

| | |
|--------|--|
| BOC | - terc-butoxicarbonilo |
| n-BuLi | - n-butil-lítio |
| DCM | - diclorometano |
| DMF | - N,N'-dimetilformamida |
| EDC | - cloridrato de 1-etilo-3-[3-(dimetilamino)-propil]-carbodiimida |
| EtOAc | - acetato de etilo |
| h | - horas |
| HCl | - ácido clorídrico |
| HOBT | - hidroxibenzotriazole |
| HPLC | - cromatografia líquida de alta pressão |
| min | - minuto |
| Pf | - ponto de fusão |
| MS | - Espectroscopia de massa |
| MTBE | - éter metil-terc-butílico; |

- Rf – fator de retenção (Cromatografia de Camada Fina);
T_a – temperatura ambiente;
Rt – Tempo de retenção;
TFA – ácido trifluoroacético;
THF – tetra-hidrofurano.

Exemplo 1: Éster metílico do ácido *trans*-[4-(3-cloro-feniletinil)-4-hidroxi-ciclo-hexil]-carbâmico e éster metílico do ácido *cis*-[4-(3-cloro-feniletinil)-4-hidroxi-ciclo-hexil]-carbâmico

A uma solução de n-butil-lítio (5,5 ml da solução de 1,6 M em hexano, 8,76 mmol, 1,0 eq) em THF (10 ml) a-70°C sob argon, é adicionada uma solução de 1-cloro-3-etinil-benzeno (1,22 g, 8,76 mmol, 1,0 eq) em THF (7 ml). Depois da agitação da mistura de reacção durante 30 minutos a-70°C é acrescentada uma solução do éster metílico do ácido (4-oxo-ciclo-hexil)-carbâmico (1,50 g, 8,76 mmol, 1 eq) em THF (7 ml) e a mistura é agitada por outros 30 minutos. A solução é diluída com a solução aquosa de cloreto de amónio a 10% (3 ml) e EtOAc (5 ml). A camada orgânica é lavada com uma solução HCl aquosa 1N (3 x 5 ml) e seca sobre sulfato de sódio e o solvente é evaporado. A mistura obtida de isómeros *cis/trans* pode ser separada sobre sílica (Flashmaster, EtOAc/hexano) para produzir isómeros individuais numa proporção de 1:1 (0,45 g, 17%).

ISÓMERO *trans*:

MS (LC/MS): 330 [M+H];

TLC Rf: 0,42 (EtOAc/hexano = 1/1)

ISÓMERO *cis*:

MS (LC/MS): 330 [M+Na]

TLC Rf: 0,45 (EtOAc/hexano = 1/1).

Seguindo o mesmo procedimento, são obtidos os compostos seguintes:

Exemplo 1.1: Éster metílico do ácido *trans*-[4-(4-cloro-feniletinil)-4-hidroxi-ciclo-hexil]-carbâmico e éster metílico do ácido *cis*-[4-(4-cloro-feniletinil)-4-hidroxi-ciclo-hexil]-carbâmico

ISÓMERO *trans*:

MS (LC/MS): 330 [M+Na]

TLC Rf: 0,37 (EtOAc/hexano = 1/1)

ISÓMERO *cis*:

MS (LC/MS): 330 [M+Na];

TLC Rf: 0,43 (EtOAc/hexano = 1/1).

Exemplo 1.2: Éster terc-butílico do ácido *cis*-[4-(3-cloro-feniletinil)-4-hidroxi-ciclo-hexil]-carbâmico e éster terc-butílico do ácido *trans*-[4-(3-cloro-feniletinil)-4-hidroxi-ciclo-hexil]-carbâmico

A uma solução de *n*-butil-lítio (3,7 ml de solução 1,6 M em hexano, 5,90 mmol, 1,01 eq) em THF (60 ml) a -70°C sob argon é adicionada uma solução de 1-cloro-3-etinil-benzeno (0,83 g, 6,05 mmol, 1,04 eq) em THF (20 ml). Depois da agitação da mistura de reacção durante 30 minutos a -70°C uma solução do éster terc-butílico do ácido (4-oxo-ciclo-hexil)-carbâmico (1,24 g, 5,81 mmol, 1 eq) em THF (20 ml) é acrescentada e a mistura é agitada por outras 10 h. A solução é diluída com uma solução de cloreto de amónio aquosa a 10% (50 ml) e EtOAc (100 ml). A camada orgânica é lavada com uma solução HCl aquosa 1N (3 x 20 ml) e seca sobre sulfato de sódio e o solvente é evaporado. A mistura obtida de isómeros *cis/trans* pode ser separada em sílica (Flashmaster, EtOAc/hexano) para produzir isómeros individuais numa proporção de 10:1 *cis/trans* (1,12 g, 55%).

ISÓMERO *cis*:

MS (LC/MS): 372 [M+Na]

TLC Rf: 0,60 (EtOAc/hexano = 1/1)

ISÓMERO *trans*:

MS (LC/MS): 372 [M+Na]

TLC Rf: 0,23 (EtOAc/hexano = 1/2)

Exemplo 1.3: [4-(3-Cloro-feniletinil)-4-hidroxi-ciclohexil]-amida do ácido *cis*-furano-3-carboxílico

A uma solução do éster terc-butílico do ácido *cis*-[4-(3-cloro-feniletinil)-4-hidroxi-ciclo-hexil]-carbâmico (92 mg, 0,26 mmol) em DCM (2 ml) a 0°C é adicionada uma solução 4N de HCl em dioxano (0,5 ml). Depois da agitação de reacção por 1 h à T_a, o solvente é evaporado para formar a amina bruta na forma de seu sal cloridrato. Este material foi dissolvido em DCM (3 ml) e foi acrescentado o ácido 3-furano carboxílico (35,0 mg, 0,31 mmol, 1,2 eq), seguido por EDC (61 mg, 0,31 mmol, 1,2 eq), HOBr (43 mg, 0,31 mmol, 1,2 eq) e trietilamina (0,11 ml, 1,30 mmol, 5 eq). Depois de agitação à T_a por 23 h, é acrescentado HCl aquoso 1N (2 ml) e a solução é extraída com EtOAc (3 x 7 ml). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com solução aquosa de bicarbonato a 10% (3 ml) e secas sobre sulfato de sódio e o solvente é evaporado. O produto bruto resultante é purificado sobre sílica (Flashmaster, EtOAc/hexano) para produzir a amida pura (23 mg, 25%).

MS (LC/MS): 366 [M+Na]

TLC Rf: 0,40 (EtOAc/hexano = 1/1)

Seguindo o procedimento 1.3 são obtidos os seguintes compostos:

Exemplo 1.4: [4-(3-Cloro-feniletinil)-4-hidroxi-ciclohexil]-amida do ácido *trans*-furano-3-carboxílico

MS (LC/MS): 344 [M+H]

TLC Rf: 0,19 (EtOAc/hexano = 1/1)

Exemplo 1.5: [4-(3-Cloro-feniletinil)-4-hidroxi-ciclohexil]-amida do ácido *cis*-benzofurano-2-carboxílico

MS (LC/MS): 416 [M+Na];

TLC Rf: 0,55 (EtOAc/hexano = 1/1)

Exemplo 1.6: [4-(3-Cloro-feniletinil)-4-hidroxi-ciclohexil]-amida do ácido de *cis*-furano-2-carboxílico

MS (LC/MS): 366 [M+Na]

TLC Rf: 0,33 (EtOAc/hexano = 1/1)

Exemplo 1.7: [4-(3-Cloro-feniletinil)-4-hidroxi-ciclohexil]-amida do ácido *cis*-piridino-2-carboxílico.

MS (LC/MS): 377 [M+Na]

TLC Rf: 0,32 (EtOAc/hexano = 1/1)

Exemplo 1.8: *cis*-N-[4-(3-Cloro-feniletinil)-4-hidroxi-ciclohexil]-nicotinamida.

MS (LC/MS): 355 [M+H]

TLC Rf: 0,06 (EtOAc/hexano = 1/1)

Exemplo 1.9: *cis*-N-[4-(3-Cloro-feniletinil)-4-hidroxi-ciclo-hexil]-isonicotinamida

MS (LC/MS): 355 [M+H]

TLC Rf: 0,75 (EtOAc/hexano = 1/1)

Exemplo 2.0: 1-(3-Cloro-feniletinil)-4-(5-metil-1H-pirazolil-3-amino)-ciclo-hexanol

Uma solução de 4-(3-cloro-feniletinil)-4-hidroxi-ciclo-hexanona (70 mg, 0,281 mmol), 3-amino-5-metilpirazole (27,3 mg, 0,281 mmol) e ácido acético (0,016 ml, 0,281 mmol) em 1,2-dicloroetano (15 ml) é tratada com triacetoxiboro-hidreto de sódio (83,5 mg, 0,394 mmol) e agitada por 21 h à temperatura ambiente. A mistura é diluída com EtOAc, lavada com bicarbonato de sódio e salmoura, seca (Na_2SO_4) e o solvente é evaporado. A purificação por cromatografia em sílica-gel produziu uma mistura *cis/trans* 1:1 do composto do título como um pó amorfó (26,2 mg, 28%).

MS (LC/MS): 330 [M+H]

TLC Rf: 0,08/0,16 (MeOH/DCM/ Et_3N = 94/5/1)

O material de partida foi preparado como descrito abaixo:

i) 8-(3-cloro-feniletinil)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol

O 1-cloro-3-etinil-benzeno (2,7 ml, 19,2 mmol) foi dissolvido em THF (250 ml) e arrefecido a-70°C. Uma solução de n-BuLi em hexanos (11,6 ml, 1,6 M, 19,0 mmol) foi acrescentada dentro de 0,5 h e a solução agitada durante uma hora adicional a essa temperatura. Uma solução de 1,4 -dioxa-espiro[4.5]decan-8-ona (2,5 g, 18,3 mmol) em THF (30 ml) foi acrescentada gota a gota dentro de 30 minutos e a mistura de reacção foi agitada para outras 5 h. Depois de aquecer até à T_a, foi acrescentado EtOAc e a mistura foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso e salmoura, seca e evaporou-se para produzir um óleo laranja (8,43 g). A cromatografia sobre sílica-gel produziu o composto do título como um óleo amarelo (4,63 g, 86%).

ii) 4-(3-cloro-feniletinil)-4-hidroxi-ciclo-hexanona

Uma solução de 8-(3-cloro-feniletinil)-1,4-dioxa-espira[4.5]decan-8-ol (4,6 g, 15,7 mmol) e p-TsOH (598 mg) em acetona (50 ml) foi agitada a 45°C por 24 h. A diluição com EtOAc, lavagem com bicarbonato de sódio aquoso e salmoura, secagem e evaporação dos solventes produziu o produto bruto que foi purificado em sílica-gel produzindo o composto do título puro (1,18 g, 30%).

Seguindo o mesmo procedimento, podem ser os seguintes compostos obtidos:

Exemplo 2.1: 3-[4-(3-Cloro-feniletinil)-4-hidroxi-ciclohexilamina]-di-hidrofuran-2-ona

MS (LC/MS): 356 [M+Na]

TLC Rf: 0,45/0,55 (MeOH/DCM = 95/5)

Exemplo 2.2: 4-(3-Cloro-fenilamino)-1-(3-cloro-o-feniletinil)-ciclo-hexanol

MS (ESI-MS): 360 [M]

TLC Rf: 0,58 (EtOAc/hexano = 1/1)

Exemplo 2.3: 1-(3-Cloro-feniletinil)-4-(3-metoxi-fenilamino)-ciclo-hexanol

MS (LC/MS): 356 [M+H]

TLC Rf: 0,36/0,48 (EtOAc/hexanos = 1/1)

Exemplo 2.4: 1-(3-Cloro-feniletinil)-4-(1H-pirazolil-3-amino)-ciclo-hexanol

MS (LC/MS): 316 [M+H]

TLC Rf: 0,67/0,75 (MeOH/DCM = 5/1)

Exemplo 2.5: 4-(4-Cloro-fenilamino)-1-(3-cloro-o-feniletinil)-ciclo-hexanol

MS (LC/MS): 360 [M]

TLC Rf: 0,53 (EtOAc/hexano = 1/1)

Exemplo 2.6: 4-(3,5-dicloro-fenilamino)-1-(3-cloro-o-feniletinil)-ciclo-hexanol

MS (LC/MS): 394 [M+H]

Pf: 145 a 149°C

Exemplo 2.7: 1-(3-cloro-feniletinil)-4-morfolinil-4-ciclohexanol

MS (LC/MS): 320 [M+H]

TLC Rf: 0,08/0,08 (MeOH/DCM = 95/5)

Exemplo 2.8: 1-(3-Cloro-feniletinil)-4-(1-metil-piperidinil-4-amina)-ciclo-hexanol

MS (LC/MS): 347 [M+H]

TLC Rf: 0,06/0,14 (MeOH/DCM/Et₃N = 94/5/1)

Exemplo 2.9: 4-(1-Azo-biciclo[2.2.2]octil-3-amina)-1-(3-cloro-feniletinil)-ciclo-hexanol

MS (LC/MS): 359 [M+H]

TLC Rf: 0,07/0,14 (MeOH/DCM/Et₃N = 94/5/1)

Exemplo 2.10: 1-(3-Cloro-feniletinil)-4-(tetra-hidropiranil-4-amino)-ciclo-hexanol

MS (LC/MS): 334 [M+H]

TLC Rf: 0,50/0,50 (MeOH/DCM/Et₃N = 94/5/1)

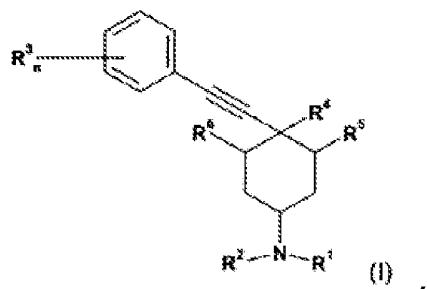
Exemplo 2.11: *trans*-1-(3-Cloro-feniletinil)-4-imidazolil-1-ciclo-hexanol

Uma solução de *trans*-4-amino-1-(3-cloro-feniletinil)-ciclo-hexanol (75 mg, 0,3 mmol) em água (1,4 ml) foi acidificada com o ácido fosfórico a pH = 2,0. Os compostos dioxano (0,6 ml), paraformaldeído (27 mg, 0,3 mmol) e glioxal (40% solução aq., 0,034 ml, 0,3 mmol) foram acrescentados e a mistura aquecida a 80°C. O cloreto de amónio (19 mg, 0,3 mmol) foi acrescentado e o aquecimento continuado por 9 h. Foram adicionados mais paraformaldeído (27 mg, 0,3 mmol), glioxal (0,034 ml, 0,3 mmol) e cloreto de amónio (19 mg, 0,3 mmol) e aquecimento foi mantido contínuo por 2 h. A mistura foi esfriada à temperatura ambiente e alcalinizada com NaOH a 30%. A extração com EtOAc, a secagem dos extractos orgânicos com Na₂SO₄ e a evaporação dos solventes produziram 75 mg de um produto bruto, que foi purificado por TLC preparativa utilizando EtOAc/EtOH/NH₄OH 9:1:0,1 como fase móvel para produzir o *trans*-1-(3-cloro-feniletinil)-4-imidazolil-1-ciclo-hexanol (15 mg, 17%), puro.

MS (LC/MS): 301 [MH]⁺, TLC R_f: 0,42 (EtOAc/EtOH/NH₄OH 9:1:0,1).

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I)



em que

R¹ representa o hidrogénio e

R² preferivelmente um heterociclo substituído ou não substituído possuindo de 3 a 11 átomos no anel e de 1 a 4 heteroátomos; sendo os heteroátomos seleccionados do grupo consistindo em N, O, S, os substituintes sendo seleccionados do grupo consistindo em oxo(=O), hidroxi, halogénio, amino, nitro, ciano, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)alquilo, alcoxi(C₁-C₄)carbonilo, alcoxi(C₁-C₄)carbonilalquilo, halo-alquilo(C₁-C₄), arilo(C₆-C₁₀), halo-arilo(C₆-C₁₀), arilo(C₆-C₁₀)oxi, aril(C₆-C₁₀)-alquilo(C₁-C₄), ou

R¹ representa o hidrogénio e

R² representa fenilo ou fenilo substituído, sendo os substituintes seleccionados do grupo consistindo em hidroxi, amino, halogénio, nitro, ciano, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)alquilo, alcoxi(C₁-C₄)carbonilo, alcoxi(C₁-C₄)carbonilalquilo, halo-alquilo(C₁-C₄), arilo(C₆-C₁₀), halo-arilo(C₆-C₁₀), arilo(C₆-C₁₀)oxi, aril(C₆-C₁₀)-alquilo(C₁-C₄); ou

R¹ representa o hidrogénio e

R² representa C(O)R²¹, em que

R²¹ representa alquilo(C₁-C₄) não substituído ou substituído, sendo os substituintes seleccionados do grupo consistindo em halogénio, nitro, amino, hidroxi, arilo(C₆-C₁₀), halo-arilo(C₆-C₁₀), alquil(C₁-C₄)-arilo(C₆-C₁₀), alcoxi-(C₁-C₄)-arilo(C₆-C₁₀), halo-alquilo(C₁-C₄)-arilo(C₆-C₁₀); ou

R²¹ representa alcoxi(C₁-C₄) não substituído ou substituído, sendo os substituintes seleccionados do grupo consistindo em halogénio, nitro, amino, hidroxi, arilo(C₆-C₁₀), halogenoarilo(C₆-C₁₀), alquilo(C₁-C₄)-arilo(C₆-C₁₀), alcoxi(C₁-C₄)-arilo(C₆-C₁₀), halogenalquilo(C₁-C₄)-arilo(C₆-C₁₀); ou

R²¹ representa um heterociclo substituído ou não substituído possuindo de 3 a 11 átomos no anel e de 1 a 4 heteroátomos, sendo os heteroátomos seleccionados do grupo consistindo em N, O, S, os substituintes sendo seleccionados do grupo consistindo em oxo(=O), hidroxi, halogénio, amino, nitro, ciano, ciano, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)alquilo, alcoxi(C₁-C₄)carbonilo, alcoxi(C₁-C₄)-carbonilalquilo, halo-alquilo(C₁-C₄), arilo(C₆-C₁₀), halo-arilo(C₆-C₁₀), arilo(C₆-C₁₀)oxi, aril(C₆-C₁₀)-alquilo(C₁-C₄); ou

R²¹ representa fenilo não substituído ou substituído, sendo os substituintes seleccionados do grupo consistindo em hidroxi, amino, halogénio, nitro, ciano, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)alquilo, alcoxi(C₁-C₄)carbonilo, alcoxi(C₁-C₄)carbonilalquilo, halogenalquilo(C₁-C₄), arilo-(C₆-C₁₀), halogenoarilo(C₆-C₁₀), arilo(C₆-C₁₀)oxi, aril(C₆-C₁₀)-alquilo(C₁-C₄); ou

R¹ e R² em conjunto com o átomo de azoto formam um heterociclo substituído ou não substituído possuindo de 3 a 11 átomos no anel e de 0 a 3 heteroátomos adicionais; sendo os heteroátomos seleccionados do grupo consistindo em N, O, S; sendo os substituintes seleccionados do grupo consistindo em oxo(=O), hidroxi, halogénio, amino, nitro, ciano, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)alquilo, alcoxi(C₁-C₄)carbonilo, alcoxi(C₁-C₄)carbonilalquilo, halogenalquilo(C₁-C₄), arilo(C₆-C₁₀), halogenoarilo(C₆-C₁₀), arilo(C₆-C₁₀)oxi, aril(C₆-C₁₀)-alquilo(C₁-C₄);

R³ representa alquilo(C₁-C₄) ou halogénio;

n representa 1;

R⁴ representa OH e

R⁵ e R⁶ representam H

na forma de base livre ou de sal de adição de ácido.

na forma de base livre ou de sal de adição de ácido.

2. Composto de fórmula (I), em que o composto é seleccionado a partir do grupo constituído por
Éster metílico do ácido *trans*-[4-(3-cloro-feniletinil)-4-hidroxi-ciclo-hexil]-carbâmico;
Éster metílico do ácido *cis*-[4-(3-cloro-feniletinil)-4-hidroxi-ciclo-hexil]-carbâmico;
Éster metílico do ácido *trans*-[4-(4-cloro-feniletinil)-4-hidroxi-ciclo-hexil]-carbâmico;
Éster metílico do ácido *cis*-[4-(4-cloro-feniletinil)-4-hidroxi-ciclo-hexil]-carbâmico;
[4-(3-Cloro-feniletinil)-4-hidroxi-ciclo-hexil]-amida do ácido *cis*-furano-3-carboxílico;

[4-(3-Cloro-feniletinil)-4-hidroxi-ciclo-hexil]-amida do
ácido *trans*-furano-3-carboxílico;

[4-(3-Cloro-feniletinil)-4-hidroxi-ciclo-hexil]-amida do
ácido *cis*-benzofurano-2-carboxílico;

[4-(3-Cloro-feniletinil)-4-hidroxi-ciclo-hexil]-amida do
ácido de *cis*-furano-2-carboxílico;

[4-(3-Cloro-feniletinil)-4-hidroxi-ciclo-hexil]-amida do
ácido *cis*-piridino-2-carboxílico;

cis-N-[4-(3-Cloro-feniletinil)-4-hidroxi-ciclo-hexil]-
nicotinamida;

cis-N-[4-(3-Cloro-feniletinil)-4-hidroxi-ciclo-hexil]-
isonicotinamida;

1-(3-Cloro-feniletinil)-4-(5-metil-1H-pirazolil-3-amino)-
ciclo-hexanol;

3-[4-(3-Cloro-feniletinil)-4-hidroxi-ciclo-hexilamina]-di-
hidrofuran-2-oná;

4-(3-Cloro-fenilamino)-1-(3-cloro-o-feniletinil)-ciclo-
hexanol;

1-(3-Cloro-feniletinil)-4-(3-metoxi-fenilamino)-ciclo-
hexanol;

1-(3-Cloro-feniletinil)-4-(1H-pirazolil-3-amino)-ciclo-
hexanol;

4-(4-Cloro-fenilamino)-1-(3-cloro-o-feniletinil)-ciclo-
hexanol;

4-(3,5-Dicloro-fenilamino)-1-(3-cloro-o-feniletinil)-ciclo-
hexanol;

1-(3-Cloro-feniletinil)-4-morfolinil-4-ciclo-hexanol;

1-(3-Cloro-feniletinil)-4-(1-metil-piperidinil-4-amina)-
ciclo-hexanol;

4-(1-Azo-biciclo[2.2.2]octil-3-amina)-1-(3-cloro-feniletinil)-ciclo-hexanol;
1-(3-Cloro-feniletinil)-4-(tetra-hidropiranil-4-amino)-ciclo-hexanol; e
trans-1-(3-cloro-feniletinil)-4-imidazolil-1-ciclo-hexanol.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, na forma de base livre ou de sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, para uso como um produto farmacêutico.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, na forma de base livre ou de sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, para o uso na prevenção, tratamento ou retardamento na progressão de distúrbios associados com a irregularidade de transmissão do sinal glutamatérgico, e de distúrbios do sistema nervoso mediados completamente ou em parte pelo mGluR5.

6. Composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com a reivindicação 1, na forma de base livre ou de sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, em associação com um veículo ou um diluente farmacêutico.

7. Uso de um composto como definido na reivindicação 1, na forma de base livre ou de sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, na prevenção, tratamento ou retardamento da progressão de distúrbios associados com

irregularidades da transmissão do sinal glutamatérgico, do tracto gastrointestinal e urinário e de distúrbios do sistema nervoso mediados completamente ou em parte pelo mGluR5.

Lisboa, 30 de Dezembro de 2009

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- * WO 03047581 A
- * US 5521397 A

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- * J. F. W. McOmie. Protective Groups in Organic Chemistry. Plenum Press, 1973
- * T. W. Greene. Protective Groups in Organic Synthesis. Wiley, 1981
- * The Peptides. Academic Press, 1981, vol. 3
- * Houben Weyl. Methoden der organischen Chemie. Georg Thieme Verlag, 1974, vol. 15II
- * H.-D. Jakubke ; H. Jeschkeit. AminosAuren, Peptide, Proteine. Verlag Chemie, 1982
- * Jochen Lehmann. Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate. Georg Thieme Verlag, 1974
- * L. P. Daggett et al. Neuropharm., 1995, vol. 34, 671-686
- * P. J. Flor et al. J. Neurochem., 1996, vol. 67, 58-63
- * T. Knoepfel et al. Eur. J. Pharmacol., 1994, vol. 288, 369-382
- * L. P. Daggett et al. Neuropharm., 1996, vol. 37, 58-63
- * Gut, 1999, vol. 45 (II)
- * A. Lecci et al. Psychopharmacol., vol. 101, 255-261
- * J. Bonnerer et al. Neuroscience, 1992, vol. 49, 693-696
- * C.J. Woolf. Neuroscience, 1994, vol. 62, 327-331