

(11) Número de Publicação: **PT 1487802 E**

(51) Classificação Internacional:
C07D 231/04 (2009.01) **C07D 401/04** (2009.01)
A61P 25/00 (2009.01) **A61K 31/415** (2009.01)

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

(22) Data de pedido: 2003.03.17	(73) Titular(es): ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V. C.J. VAN HOUTENLAAN 36 1381 CP WEESP NL
(30) Prioridade(s): 2002.03.18 EP 02076482	
(43) Data de publicação do pedido: 2004.12.22	(72) Inventor(es):
(45) Data e BPI da concessão: 2010.12.29 049/2011	ROELOF W. FEENSTRA NL CORNELIS G. KRUSE NL JOSEPHUS H. M. LANGE NL HERMAN H. VAN STUIVENBERG NL MARIA L. PRAS-RAVES NL
	(74) Mandatário: MANUEL GOMES MONIZ PEREIRA RUA ARCO DA CONCEIÇÃO, N.º 3, 1º ANDAR 1100-028 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE 2,3-DIARIL-PIRAZOLIDINA COMO INIBIDORES SOBRE AS ENZIMAS QUE DEGRADAM A NEUROTENSINA NEUROPEPTÍDICA**

(57) Resumo:

A INVENÇÃO REFERE-SE A UM GRUPO DE NOVOS DERIVADOS DE 2,3 DIARIL-PIPERAZOLIDINA TENDO A FÓRMULA (1) OS SÍMBOLOS USADOS NA FÓRMULA (1) TÊM OS SIGNIFICADOS DADOS NA DESCRIÇÃO. OS COMPOSTOS TÊM ACTIVIDADE INIBIDORA SOBRE AS ENZIMAS QUE DEGRADAM A NEUROTENSINA NEUROPEPTÍDICA E PODEM SER USADOS PARA O TRATAMENTO DE AFECÇÕES E DOENÇAS CAUSADAS POR PERTURBAÇÕES DA TRANSMISSÃO MEDIADAS PELA NEUROTENSINA.

3C)

- S_2 é hidrogénio ou halogéneo
- S_3 é hidrogénio, halogéneo, hidroxil ou alcoxi (1-3C)
- S_4 é hidrogénio, halogéneo ou alquil (1-6C) opcionalmente substituído com hidroxil, alcoxi (1-3C), amino, mono ou dialquilamónio, tendo 1-3 átomos no(s) grupo(s) alquil, SH ou S-alquil (1-3C)
- X representa nitrogénio ou carbono
- Y representa nitrogénio ou oxigénio quando X for nitrogénio, ou Y é nitrogénio quando X for carbono
- R_3 e R_4 são independentemente um do outro hidrogénio ou alquil (1-3C)
- R_5 é hidrogénio ou alquil (1-6C) que pode ser substituída com halogéneo, CN, CF_3 , hidroxil, alcoxi (1-3C), sulfonilalquil (1-3C), amino, mono ou dialquilamina tendo 1-3 átomos de carbono no(s) grupo(s) alquil quando X for carbono ou nitrogénio, ou R_5 representa alcoxi (1-6C), SH ou S-alquil (1-3C) quando X for carbono
- R'_5 é hidrogénio ou alquil (1-3C)
- R_6 é hidrogénio ou alquil (1-3C)
- R_7 é hidrogénio ou alquil (1-3C)
- R_5 e R_6 juntos ou R'_5 e R_6 juntos podem formar um grupo cíclico de 3-7 membros, que pode ser substituído com alquil inferior, halogéneo, CN ou CF_3 e $R_5 + R'_5$ juntos podem formar um anel de 3-7 membros, e
- Z_1 , Z_2 e Z_3 representam carbono, ou Z_1 é nitrogénio e Z_2 e Z_3 são carbono, ou Z_1 e Z_3 são carbono e Z_2 é nitrogénio, ou Z_1 e Z_2 são carbono e Z_3 é nitrogénio,

- A é um sistema de (poli)cicloalquila consistindo de anéis de 4 - 10 membros que podem ser substituídos com halogéneo, CF_3 , alquil ou alcoxi (1-3C), CN, OH ou SH

e os seus sais têm actividade inibidora da enzima de degradação da neurotensina.

Mais particularmente, os compostos inibem as enzimas Thimet oligopeptidase EC 3.4.24.15 e Neurolisina EC 3.4.24.16, que decompõem a neurotensina neuropeptídica.

Devido à inibição da actividade de degradação da neurotensina destas enzimas, os níveis de neurotensina endógena aumentam, causando efeitos benéficos no tratamento de doenças em que os níveis de neurotensina estão perturbados.

Os compostos de acordo com a presente invenção são activos na inibição das enzimas supracitadas no intervalo de 5,0-8,0 (valores pIC_{50}), quando testados de acordo com os métodos descritos em Biochem. J. 280, 421-426 e Eur. J. Biochem. 202, 269-276.

Os compostos de acordo com a presente invenção podem ser usados para o tratamento de afecções e doenças causadas por perturbações da transmissão mediada pela neurotensina, tais como perturbações periféricas como regulação da pressão sanguínea e esvaziamento gástrico, perturbações neurológicas como doença de Parkinson e perturbações do sistema nervoso central (CNS), como ansiedade, depressão, psicose e outros distúrbios de psicose.

Os compostos tendo a fórmula (1) podem ser obtidos de acordo com pelo menos um dos seguintes quatro métodos A, B, C e D. Os compostos de partida para estes quatro métodos são 2,3-diaril-pirazolidinas substituídas, tendo uma das estruturas indicadas na Figura 1:

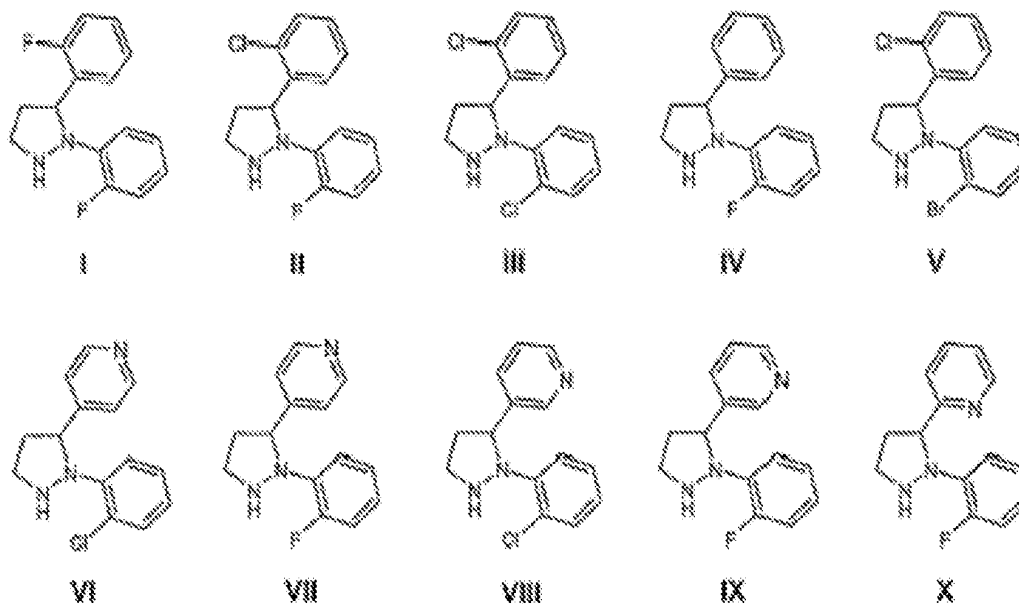


Figura 1

A parte R₇-Y-A dos compostos tendo a Fórmula (1) podem ter as estruturas dos grupos indicados na Figura 2:

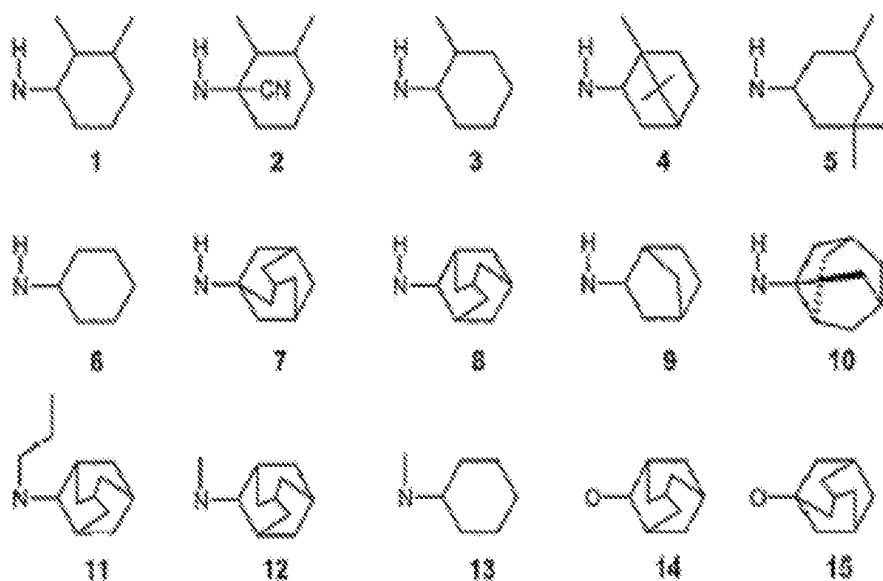
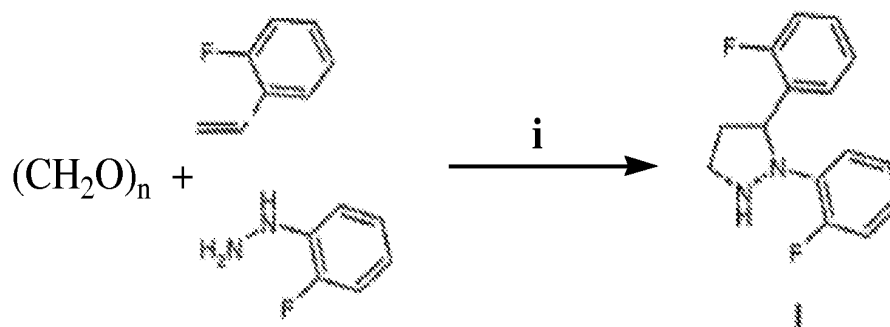


Figura 2

Os derivados de pirazolidina de partida da Figura 1 podem ser obtidos de acordo com o método do Esquema 1:

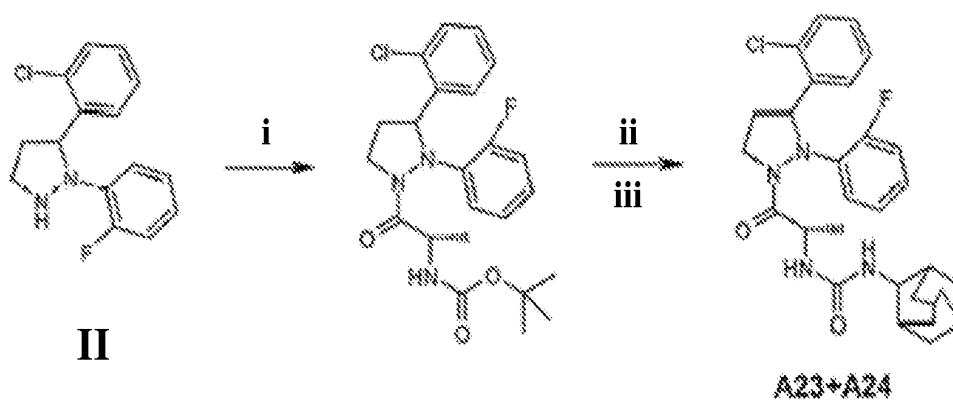


Esquema 1

como elucidado no Exemplo 5.

Método A:

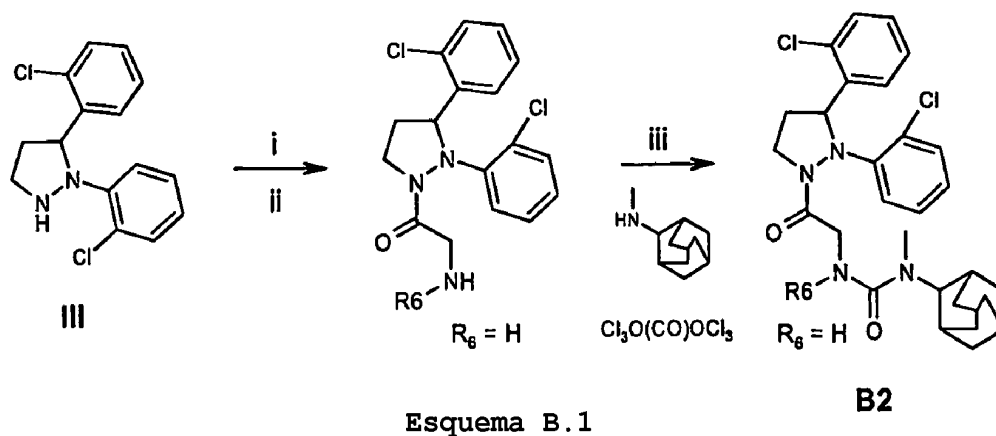
Os compostos mencionados na tabela A podem ser sintetizados de acordo com a síntese do composto **A23/A24**. Após a etapa i, dois diastereómeros desenvolvem-se de modo que, após a etapa iii ter sido realizada, podem ser separados por cromatografia de coluna em diastereómeros puros enantioméricos **A23** e **A24**. Vide esquema A.1.



Esquema A.1

Método B:

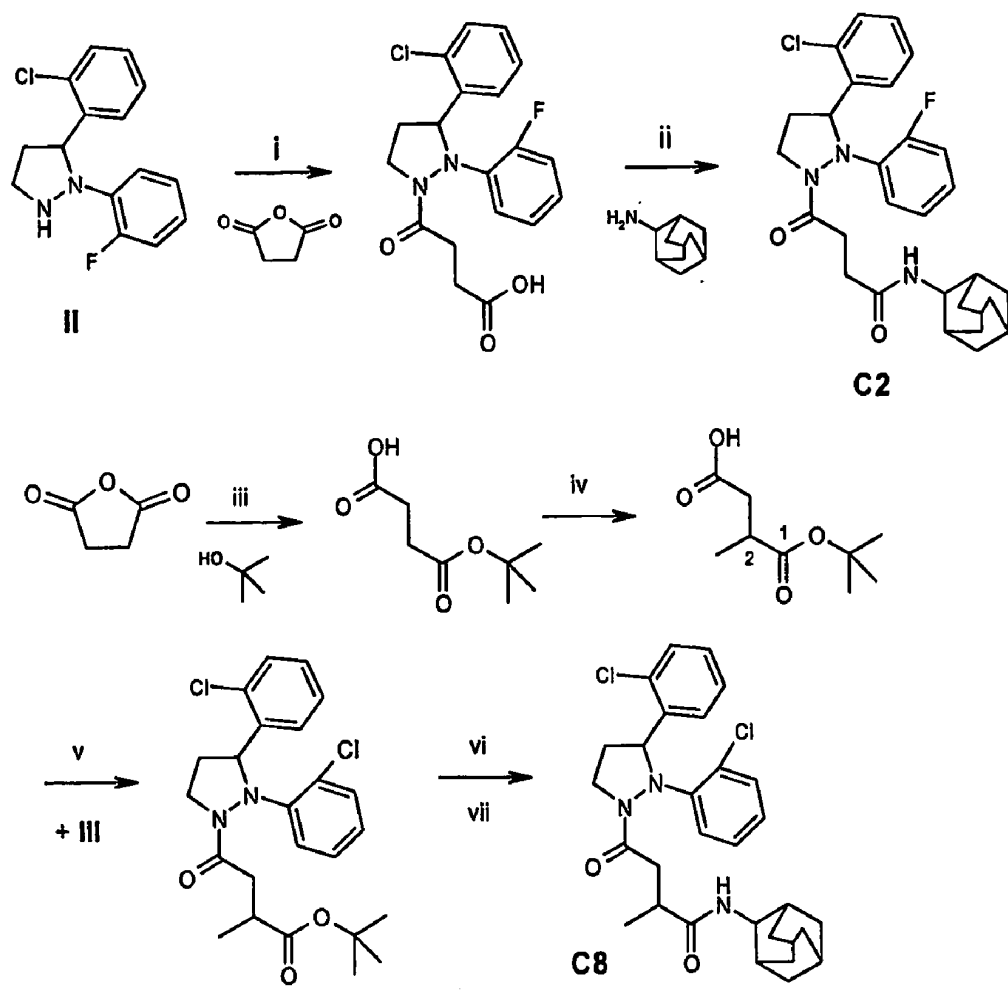
Os compostos mencionados na Tabela B podem ser obtidos de acordo com a síntese indicada no Esquema B.1.



As etapas de reacção i e ii do Esquema B.1 são idênticas aos procedimentos descritos nas etapa i e etapa ii do Esquema A.1., respectivamente.

Método C:

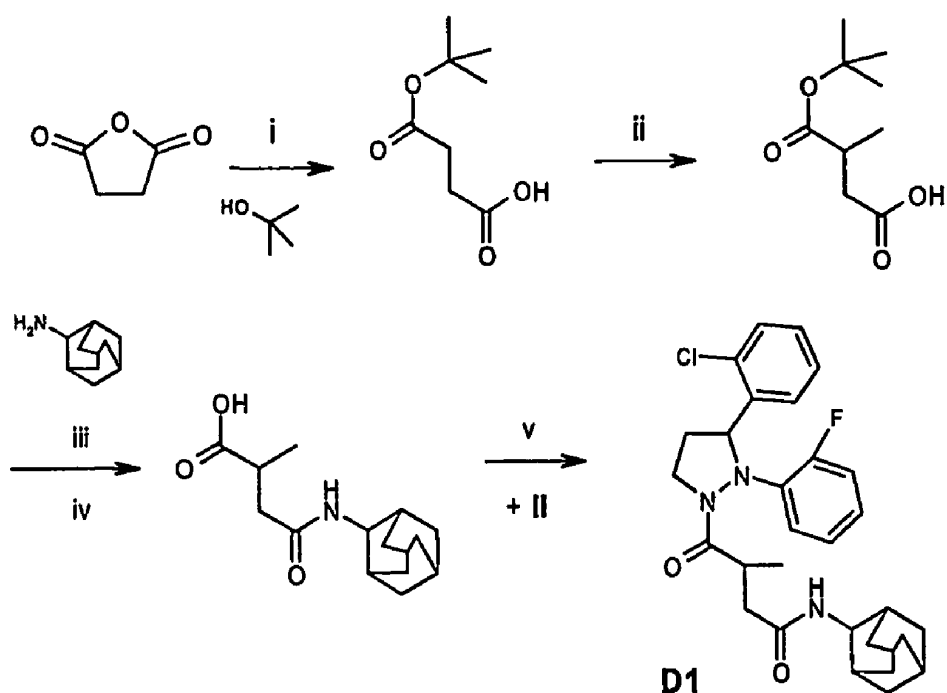
Os compostos mencionados na Tabela C podem ser preparados de acordo com a síntese dos compostos **C2** e **C8**, como representado no Esquema C.1:



Esquema C.1

Método D:

Os compostos mencionados na Tabela D podem ser obtidos de acordo com a síntese do composto D1, como indicado no Esquema D.1:



Esquema D.1

As etapas de reacção i e ii do Esquema D.1 são idênticas aos procedimentos descritos nas etapas de reacção iii e iv, respectivamente, do Esquema C.1.

A preparação dos compostos tendo a fórmula (1) e de numerosos intermediários de acordo com os métodos A-D será agora descrita em detalhes nos seguintes exemplos.

Exemplo 1

Etapa i (esquema A.1):

Em 50 ml agitados de acetonitrila seca, em temperatura ambiente e numa atmosfera de nitrogénio, foram adicionados: 4 g (14,5 mmol) de **II**, 2,7 g (14,3 mmol) de N-Boc-L-Alanina e

3,8 g (18,4 mmol) de DCC (diciclohexilcarbodiimida). Um precipitado formou-se directamente. Continua a ser agitado por uma noite. A cromatografia de camada fina da mistura de reacção exhibe um duplo ponto semelhante a 8, contendo os dois possíveis diastereómeros. O precipitado foi removido por filtração. Ao filtrado foram adicionados cerca de 20 g de sílica e concentrado *in vacuo*. O pó resultante foi colocado no topo de uma coluna seca (SiO_2), após o que foi realizada eluição (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98/2). A parte da coluna contendo os dois diastereómeros foi recolhida e colocada em MeOH. A última suspensão foi filtrada, o resíduo lavado uma vez mais com MeOH. As fracções combinadas MeOH foram concentradas *in vacuo* e o resíduo resultante colocado em CH_2Cl_2 , após o que foi secado em MgSO_4 . Com remoção do agente de secagem por filtração e do solvente por evaporação *in vacuo*, foram isolados cerca de 5 g (80%) do produto bruto.

Etapa ii (Esquema A.1):

Enquanto decorre o agitação, os 5 g (cerca de 10 mmol) resultantes da etapa i, foram dissolvidos em 100 ml de uma solução consistindo em ácido trifluoroacético/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ 70/25/5. O agitação continua durante 2 horas. Subsequentemente, a mistura de reacção foi concentrada *in vacuo*, o resíduo resultante foi colocado em CH_2Cl_2 . A última solução foi tratada com uma solução de $\text{K}_2\text{CO}_3(\text{aq})$ saturada, e lavada com água e salmoura e, eventualmente, seca em MgSO_4 .

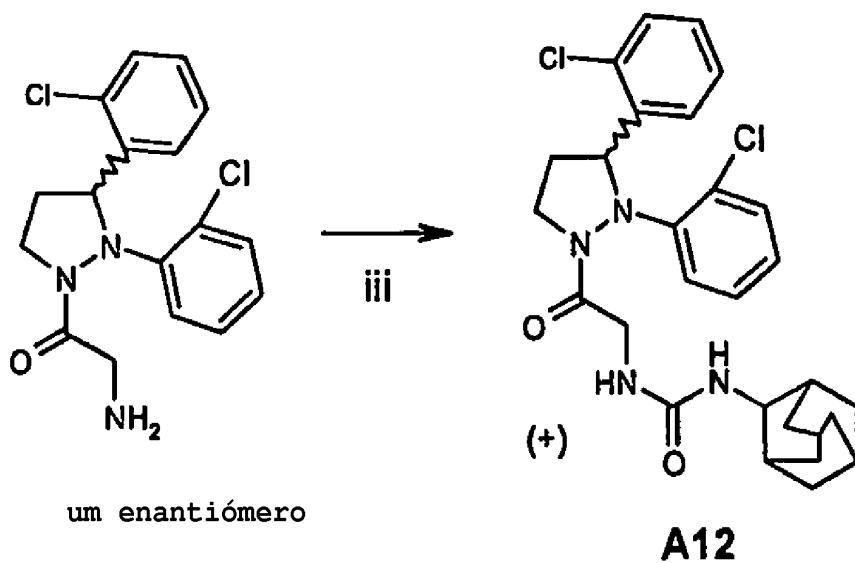
Após remoção do agente de secagem por filtração e do solvente por evaporação *in vacuo*, 4 g (cerca de 100%) da amina bruta foram isolados.

Etapa iii (Esquema A.1):

À temperatura ambiente, e numa atmosfera de nitrogénio, 0,50 g (1,44 mmol) da amina bruta da etapa ii foram suspensos em 10 ml de acetonitrila, enquanto se agita. Subsequentemente foram adicionados 0,26 g (1,44 mmol) de 2-adamantilisocianato. A reacção continuou por 2 horas. À mistura de reacção foram adicionados cerca de 2 g de sílica e concentrada *in vacuo*. O pó resultante foi colocado no topo de uma coluna seca (SiO₂), após o que a eluição foi realizada (eluente: EtOAc/éter de petróleo 1/1). As partes da coluna contendo os diastereómeros foram recolhidas separadamente, e colocadas em MeOH. As duas suspensões resultantes foram separadamente filtradas, cada um dos dois resíduos lavados uma vez com MeOH. Para cada diastereómero foram combinadas e concentradas *in vacuo* as correspondentes fracções MeOH, após o que cada resíduo foi colocado em CH₂Cl₂, após o que as duas soluções foram secas em MgSO₄. Após remoção do agente de secagem e do solvente *in vacuo*, dois sólidos, cada um contendo um diastereómero, foram obtidos: 0,16 g de **A23** (21%), ponto de fusão 140-3°C e 0,22 g de **A24** (29%) ponto de fusão 145-8°C.

Observação:

O composto **A12** foi preparado enantiomericamente puro. O intermediário após a etapa ii (esquema A.1) foi separado nos seus enantioméricos, após o que a etapa iii (esquema A.2) foi realizada. O enantiómero-(+) de **A12** era o eutómero.



Esquema A.2

A separação nos enantioméricos do intermediário após a etapa ii (Esquema A.1) foi realizada utilizando-se uma coluna CD Chiralcel (25 x 5 cm², 20 μ, eluente: hexano/etanol 4/1). Os compostos da Tabela A foram preparados da mesma maneira:

Tabela A						
R ₃ , R ₄ , R ₆ , R ₇ , S ₂ , S ₄ = H						
X, Y = N						
Composto	pirazolidina	R₅	R₅'	YR₇A	Observação	Ponto de fusão
A1	I	H	H	1		Ver anexo 1
A2	II	H	H	1		Ver anexo 2
A3	II	H	H	2		Ver anexo 3
A4	III	H	H	3		153-5
A5	III	H	H	4		>220
A6	II	H	H	5		185-8
A7	II	H	H	4		120-5
A8	II	H	H	6		130-3
A9	III	H	H	6		195-8
A10	IV	H	H	7		241-2
A11	III	H	H	7		>280
A12	III	H	H	8	[α] +94	164-5
A13	II	H	H	8		135-40
A14	II	H	H	9		105-10
A15	III	H	H	8		168-71
A16	I	H	H	7		208-210
A17	II	H	H	7		115-120
A18	V	H	H	7		Ver anexo 4
A19	I	H	H	8		140-5
A20	III	Me	H	8	Diastere- ômeros	125-145
A21	III	Me	H	8		132-150

(Continuação)

Tabela A						
R ₃ , R ₄ , R ₆ , R ₇ , S ₂ , S ₄ = H						
X, Y = N						
Composto	pirazolidina	R ₅	R ₅ '	YR ₇ A	Observação	Ponto de fusão
A22	I	H	H	10		Ver anexo 5
A23	II	Me	H	8	Diastere- ómeros	140-3
A24	II	Me	H	8		145-8
A25	II	Et	H	8	Diastere- ómeros	145-8
A26	II	Et	H	8		155-8
A27	II	nBu t	H	8		122-5
A28	II	NBu t	H	8		122-5
A29	II	H	H	10		Ver anexo 6
A30	VI	H	H	8		221-3
A31	X	H	H	8		208-210
A32	VIII	H	H	8		145-165
A33	II	nPr	H	8		110-130

Exemplo 2

Etapa iii (Esquema B.1):

É 0,20 g (0,67 mmol) de trifosgênio foram dissolvidos em 10 ml de diclorometano seco. À última mistura foi adicionada uma solução de 0,70 g (2,0 mmol) do derivado de pirazolidina e

0,42 ml (2,4 mmol) de diisopropiletilamina, num período de 45 minutos. A mistura de reacção foi agitada continuamente. Subsequentemente, foi adicionada à mistura de reacção, em 5 minutos, uma solução contendo 0,33 g (2,0 mmol) de metil-2-adamantil amina e 0,42 ml (2,4 mmol) de diisopropiletilamina em 5 ml de diclorometano. A mistura de reacção foi permitida reagir por uma noite, após o que o solvente foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi colocado em acetato de etila e a última solução tratada com NaHCO₃ 5% aquoso e salmoura, respectivamente. A camada orgânica foi separada e secada sobre MgSO₄. Filtragem do agente de secagem e remoção do solvente *in vacuo* produziram um óleo que foi submetido a cromatografia de coluna cintilante (SiO₂, eluente: CH₂Cl₂/MeOH 99/1). A colecta do produto contendo fracções e a subsequente remoção do eluente *in vacuo* forneceram um óleo que cristalizou-se sob agitação em diisopropiléter. Filtragem e secagem ao ar forneceram 0,69 g (64%) de sólido B2 (p.f.: 184-6°C).

Observação: A metil-2-adamantil amina aplicada pode facilmente ser preparada por procedimentos de aminação redutiva padrão, partindo de 2-adamantanona e cloridreto de metilamina, enquanto utilizando-se NaBH(OAc)₃ como o agente redutor.

Os compostos da Tabela B foram preparados da mesma maneira:

Tabela B							
R ₃ , R ₄ , R ₅ , R _{5'} , S ₂ , S ₄							
= H							
Composto	Pirazolidina	X	Y	R₆	R₇	YR₇A	Ponto de fusão
B1	III	N	N	H	NPr	11	132-4
B2	III	N	N	H	Me	12	184-6
B3	III	N	N	Me	H	4	222-4
B4	III	N	N	H	Me	13	140-2
B5	III	N	O	H		14	110-2
B6	II	N	O	H		15	142-4
B7	II	N	O	H		14	135-8
B8	I	N	O	H		14	141-3
B9	I	N	O	H		15	151-4

Observação: O intermediário necessário após a etapa ii (esquema B.1), no caso de B3 (R₆ = Me), pode ser preparado analogamente às etapas i e ii do Esquema A.1.

Exemplo 3

Etapa i (Esquema C.1):

16 g (160 mmol) de anidrido succínico foram dissolvidos em éter dietílico. Subsequentemente, 44 g (160 mmol) de II, dissolvidos em éter dietílico, foram adicionados em gotas à solução de anidrido succínico agitada. Após a adição estar completa, a mistura de reação foi trazida para a temperatura de refluxo, que foi continuada por uma noite. Formou-se um

precipitado que foi filtrado, o resíduo foi lavado duas vezes com éter dietílico. A secagem no ar propiciou 45,6 g (75%) do intermediário desejado.

Etapa ii (Esquema C.1):

Sob uma atmosfera de nitrogénio, 4,5 g (12 mmol) do intermediário da etapa i e 7,9 g (61 mmol, 5,1 eq.) de diisopropiletilamina foram dissolvidos em 50 ml de CH₂Cl₂ e a solução agitada resultante foi trazida para 4°C. Subsequentemente, 0,90 g (7,0 mmol) de 1-hidróxi-7-aza-benzotriazol e 4,20 g (15 mmol) de hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolínio foram adicionados à mistura de reacção, que foi permitida reagir por uma hora em temperatura ambiente.

À mistura de reacção foram adicionados 4 g de sílica e concentrada *in vacuo*. O pó resultante foi colocado no topo de uma coluna seca (SiO₂), após o que a eluição foi realizada (eluente: EtOAc/éter de petróleo 1/1). A parte da coluna contendo o produto foi colectada e colocada em MeOH. A suspensão resultante foi filtrada, o resíduo lavado com MeOH uma vez. As fracções de MeOH foram combinadas e concentradas *in vacuo*, após o que o resíduo foi colocado em CH₂Cl₂ e a solução resultante foi secada em MgSO₄. Após a remoção do agente de secagem e do solvente *in vacuo*, foi obtido um sólido: 2,0 g de C2 (32%), ponto de fusão 192-5°C.

Etapa iii (esquema C.1):

Enquanto agitando e sob uma atmosfera de nitrogénio, 6,0 g (60 mmol) de anidrido succínico foram suspensos em 35 ml de tolueno. Subsequentemente, 2,07 g (18 mmol) de N-hidróxi-

succinimida, 0,73 g (6 mmol) de 4-dimetilaminopiridina, 13,3 g (18 mmol) de terc-butanol seco e 1,82 g (18 mmol) de trietilamina foram adicionados. A mistura de reacção foi trazida para a temperatura de refluxo e permitida reagir por uma noite. A mistura de reacção foi esfriada, após o que EtOAc foi adicionado. A solução resultante foi tratada respectivamente com 10% de ácido cítrico (aq) e salmoura, após o que a fracção orgânica foi secada sobre MgSO₄. A remoção do agente de secagem e do solvente por evaporação *in vacuo* produziu um óleo castanho. Cristalização por dietiléter/hexano forneceu 4,4 g (42%) do desejado monoéster.

Etapa iv (esquema C.1):

Esta reacção foi realizada de acordo com o procedimento descrito em *Synthesis* (2000) pág. 1369-71. O mono éster de terc-butila de ácido succínico foi metilado na posição-2 por reacção com amida de diisopropil lítio e metiliodeto em tetraidrofurano a -78°C. A produção isolada do mono éster terc-butílico do ácido 2-metil-succínico alcançou 60%.

Etapa v (esquema C.1):

Enquanto agitando, 1,8 g (9,8 mmol) de mono éster terc-butílico do ácido 2-metil-succínico (etapa iv) foram dissolvidos em 45 ml de CH₂Cl₂ seco, após o que a solução foi trazida para 4°C. À última solução, 0,9 g (6,4 mmol) de 1-hidróxi-7-aza-benzotriazol e 4,0 g (15 mmol) de hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolínio foram adicionados. Adição subsequente de **III** 4,1 g (14 mmol) não forneceu um aumento de temperatura e a reacção foi permitida

prosseguir por uma noite em temperatura ambiente. Cerca de 3 g de gel de sílica (SiO_2) foram adicionados à mistura de reacção, após o que ela foi concentrada *in vacuo*. O pó resultante foi colocado no topo de uma coluna seca (SiO_2) após o que foi realizada eluição (eluente: EtOAc/éter de petróleo 1/4). A parte da coluna contendo o produto foi coletada e colocada em MeOH. A última suspensão foi filtrada, o resíduo lavado uma vez mais com MeOH. As frações de MeOH combinadas foram concentradas *in vacuo* e o resíduo resultante colocado em CH_2Cl_2 , após o que foi secado em MgSO_4 . Por remoção do agente de secagem por filtração e do solvente por evaporação *in vacuo*, 3 g (66%) do intermediário desejado foram isolados.e

Etapa vi (esquema C.1):

Hidrólise do éster de terc-butila do intermediário da etapa v foi realizada como segue: 3 g (6,4 mmol) do éster de terc-butila foram dissolvidos em 30 ml de CH_2Cl_2 seco, após o que 10 ml de ácido trifluoroacético foram adicionados em gotas. Após duas horas da reacção estar completa, a mistura de reacção foi concentrada *in vacuo*, após o que o resíduo dissolvido num pouco de dietiléter foi colocado no topo de uma coluna curta (SiO_2 seco) e eluído com éter dietílico. O produto contendo eluído foi concentrado *in vacuo* e o resíduo foi agitado por uma noite em éter de petróleo. Os cristais foram colectados por filtração e após secagem no ar 2,1 g (80%) foram obtidos do desejado intermediário.

Etapa vii (esquema C.1):

Sob uma atmosfera de nitrogénio, 2,17 g (5,3 mmol) do

intermediário da etapa vi e 4,7 ml (27 mmol, 5,1 eq.) de diisopropiletilamina foram dissolvidos em 25 ml de CH₂Cl₂ seco e a solução agitada resultante foi trazida para 4°C. Subseqüentemente, 0,42 g (3,1 mmol) de 1-hidróxi-7-aza-benzotriazol e 1,85 g (6,6 mmol) de hexafluorofosfato de dimetilimidazolínio foram adicionados. Em seguida 1,0 g (6,6 mmol) de 2-amino-adamantano foi adicionado à mistura de reacção, que foi permitida reagir por uma hora em temperatura ambiente.

À mistura de reacção cerca de 4 g de sílica foram adicionados e concentrados *in vacuo*. O pó resultante foi colocado no topo de uma coluna seca (SiO₂), após o que foi realizada eluição (eluente: EtOAc/éter de petróleo ½). As partes da coluna contendo os racematos diastereoméricos foram colectadas separadamente e colocadas dentro de MeOH. As duas suspensões resultantes foram separadamente filtradas e cada um dos dois resíduos lavados com MeOH uma vez. Para cada racemato diastereomérico, as correspondentes fracções MeOH foram combinadas e concentradas *in vacuo*, após o que cada resíduo foi colocado em CH₂Cl₂, após o que as duas soluções foram secadas em MgSO₄. Após remoção do agente de secagem e do solvente *in vacuo*, dois sólidos, cada um contendo um dos racematos diastereoméricos possíveis, foram obtidos: 1,08 g de C8 (37%), o racemato activo, ponto de fusão 238-40°C, e 1,09 g (37%) do outro, racemato farmacologicamente activo (37%), ponto de fusão 125-30°C (não na tabela C).

Os compostos da Tabela C foram obtidos de uma maneira similar:

Tabela C					
R ₃ , R ₄ , R ₅ , R _{5'} , S ₂ , S ₄ = H					
X = C, Y = N					
Composto	Pirazolidina	R₆	R₇	YR₇A	Ponto de fusão
C1	III	H	H	8	210-2
C2	II	H	H	8	90-4
C3	II	H	H	7	230-2
C4	I	H	H	8	160-4
C5	I	H	H	7	198-202
C6	VII	H	H	7	208-210
C7	VII	H	H	8	215-7
C8	III	Me	H	8	238-240
C9	IX	H	H	8	147-150

Exemplo 4

Etapa iii (esquema D.1):

Sob uma atmosfera de nitrogénio, 0,92 g (4,9 mmol) do intermediário da etapa ii e 4,4 ml (25 mmol, 5,1 eq.) de diisopropiletilamina foram dissolvidos em 15 ml de CH₂Cl₂ seco e a solução agitada resultante foi trazida para 4°C. Subsequentemente, 0,45 g (3,3 mmol) de 1-hidróxi-7-azabenzotriazol e 2,1 g (7,5 mmol) de hexafluorofosfato 2-cloro-1,3-dimetilimidazolínio foram adicionados. Em seguida, 1,08 g (7,2 mmol) de 2-amino-adamantano foram adicionados à mistura de reacção, que foi permitida reagir por uma hora em temperatura ambiente. Esta mistura de reacção foi usada para a seguinte etapa iv.

Etapa iv (esquema D.1):

À mistura de reacção agitada da etapa iii foram adicionados 45 ml de CH₂Cl₂ seco e 11 ml (143 mmol) de ácido trifluoroacético também. A agitação foi continuada por 24 h. A mistura de reacção foi concentrada *in vacuo*, após o que o resíduo foi dissolvido num pouco de éter dietílico e colocado no topo de uma coluna curta (SiO₂ seco) e diluído com éter dietílico. O produto contendo eluído foi concentrado *in vacuo*, propiciando 0,87 g (67%, 2 etapas) do desejado intermediário ácido.

Etapa v (esquema D.1):

Enquanto agitando, 0,87 g (3,28 mmol) de mono amida do ácido metil-succínico (etapa iv) foram dissolvidos em 15 ml de CH₂Cl₂ seco, após o que a solução foi trazida para 4°C. À última solução, foram adicionados 0,3 g (2,2 mmol) de 1-hidróxi-7-aza-benzotriazol e 1,40 g (5,0 mmol) de hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolínio. Adição subsequente de II 1,33 g (4,80 mmol) não forneceu uma elevação de temperatura e a reacção foi permitida prosseguir por uma noite em temperatura ambiente. Cerca de 3 g de gel de sílica (SiO₂) foram adicionados à mistura de reacção, após o que ela foi concentrada *in vacuo*. O pó resultante foi colocado no topo de uma coluna seca (SiO₂), após o que a eluição foi realizada (eluente: EtOAc/éter de petróleo 1/1). As partes da coluna contendo os racematos diastereoméricos foram colectados separadamente e colocados em MeOH. As duas suspensões resultantes foram separadamente filtradas, cada um dos dois resíduos lavados com MeOH uma vez. Para cada

racemato diastereomérico as correspondentes fracções MeOH foram combinadas e concentradas *in vacuo*, após o que cada resíduo foi colocado em CH₂Cl₂, após o que as duas soluções foram secadas em MgSO₄. Após remoção do agente de secagem e do solvente *in vacuo*, dois sólidos, cada um contendo um dos possíveis racematos diastereoméricos, foram obtidos: 0,31 g (18%) do racemato inactivo (não na tabela D), comportamento de fusão: fundindo-se a 90-5°C, solidificando-se a 130°C, refundindo-se a 160-5°C, e 0,40 g (23%) do racemato activo D1, comportamento de fusão: fusão 80-2°C, solidificando-se a 100°C, refundindo-se a 125-8°C.

Os compostos indicados na Tabela D foram preparados de uma maneira similar:

Tabela D						
R ₃ , R ₄ , R ₅ , S ₂ , S ₄ = H						
X = C, Y = N						
Composto	Pirazo- lidina	R₅	R₆	YR₇A	Observação	Ponto de fusão
D1	II	Me	H	8		80-2/125-8
D2	II	nBut	H	8	Diastere- ómeros	80-1/150-5
D3	II	nBut	H	8		210-2
D4	II	iBut	H	8		155-8
D5	II	Et	H	8	Diastere- ómeros	90-2/125-8
D6	II	Et	H	8		90-2/155-7

Exemplo 5

As 2,3-diaril-pirazolidinas I a X, usadas como materiais de partida nos Exemplos acima 1 a 4, foram preparadas como segue:

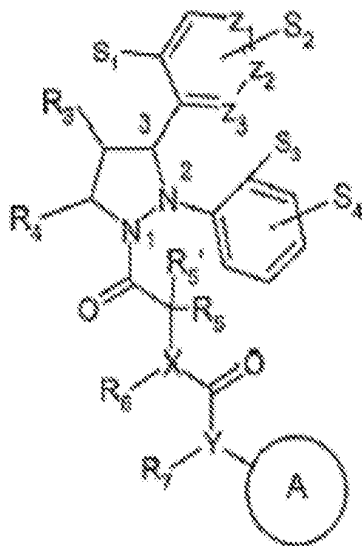
Etapa i (esquema 1):

Uma mistura de 16,9 ml de ácido acético e 2,3 ml de água foi esfriada (gelo/água), após o que 6,8 ml de ácido sulfúrico concentrado foram cuidadosamente adicionados. À solução esfriada, enquanto vigorosamente agitando-se e sob uma atmosfera de nitrogénio, foram adicionados em porções 13,3 g (81 mmol) de 2-fluorofenil hidrazina. À última solução foi adicionada em porções uma mistura consistindo de 10,0 g (82 mmol) de 2-fluoroestireno e 2,46 g (82 mmol) de paraformaldeído, enquanto mantendo-se a temperatura abaixo de 25°C. A reacção foi acumulada por algum tempo. Agitação vigorosa foi continuada por uma noite em temperatura ambiente. Enquanto esfriando, 50 ml de água foram adicionados, após o que ocorreu extracção com éter dietílico (2 x). A fracção aquosa remanescente foi tornada básica com 50% NaOH (aq) e subseqüentemente extraída com éter dietílico (2x). A última fracção etérea foi lavada com água (3x) e salmoura (1x) e eventualmente secada em MgSO₄. Filtragem do agente de secagem e remoção do solvente in vácuo produziram 16 g (75%) de um óleo xaroposo bruto. O óleo não foi purificado e deveria ser armazenado sob uma atmosfera de nitrogénio a -20°C, para evitar oxidação do núcleo de pirrolidina.

03-03-2011

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula (1)



em que,

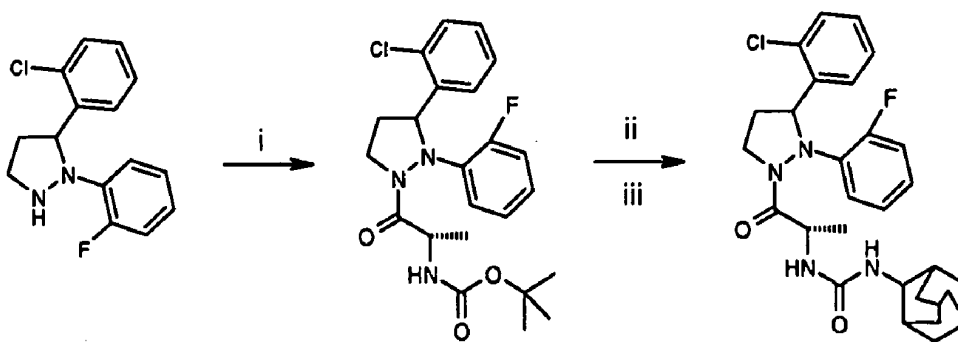
- S₁ é hidrogénio, halogéneo, hidróxi ou alcóxi (1-3C)
- S₂ é hidrogénio ou halogéneo
- S₃ é hidrogénio, halogéneo, hidróxi ou alcóxi (1-3C)
- S₄ é hidrogénio, halogéneo ou alquil (1-6C) opcionalmente substituída com hidróxi, alcóxi (1-3C), amino, mono- ou dialquilamónio, tendo 1-3 átomos de carbono no(s) grupo(s) alquil, SH ou S-alquila (1-3C)
- X representa nitrogénio ou carbono
- Y representa nitrogénio ou oxigénio quando X for nitrogénio, ou Y é nitrogénio quando X for carbono
- R₃ e R₄ são independentemente entre si hidrogénio ou alquil (1-3C)
- R₅ é hidrogénio ou alquil (1-6C) que pode ser

substituída com halogéneo, CN, CF₃, hidróxi, alcóxi (1-3C), sulfonylalkyl(1-3C), amino, mono ou dialquilamino tendo 1-3 átomos de carbono no(s) grupo(s) alkyl quando X for carbono ou nitrogénio, ou R₅ representa alcóxi (1-6C), SH ou S-alkyl (1-3C) quando X for carbono

- R'₅ é hidrogénio ou alkyl (1-3C)
- R₆ é hidrogénio ou alkyl (1-3C)
- R₇ é hidrogénio ou alkyl (1-3C)
- R₅ e R₆ juntos ou R'₅ e R₆ juntos podem formar um grupo cíclico de 3 - 7 membros, que pode ser substituído com alkyl inferior, halogéneo, CN ou CF₃, e R₅ + R'₅ juntos podem formar um anel de 3 - 7 membros, e
- Z₁, Z₂ e Z₃ representam carbono, ou Z₁ é nitrogénio, e Z₂ e Z₃ são carbono, ou Z₁ e Z₃ são carbono, e Z₂ é nitrogénio, ou Z₁ e Z₂ são carbono e Z₃ é nitrogénio,
- A é um sistema de (poli)cicloalkyl consistindo de anéis de 4 - 10 membros que podem ser substituídos com halogéneo, CF₃, alkyl ou alcóxi (1-3C), CN, OH ou SH

e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

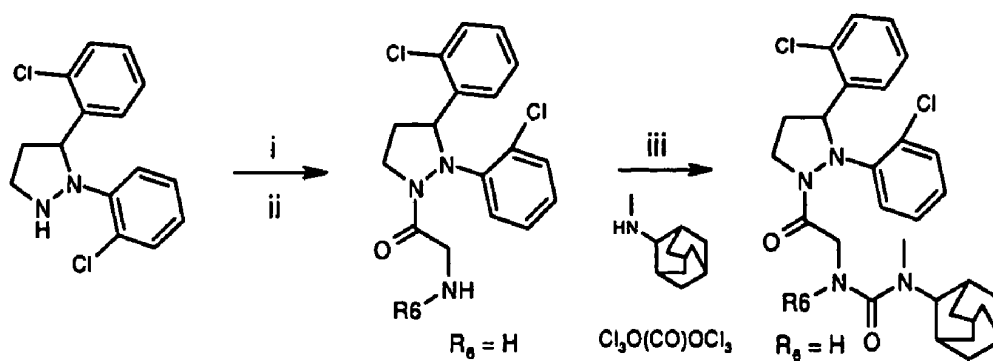
2. Processo para a preparação de um composto tal como reivindicado na reivindicação 1, **caracterizado pelo facto** do composto ser preparado de acordo com um dos métodos exemplificado nos seguintes esquemas:



Esquema A

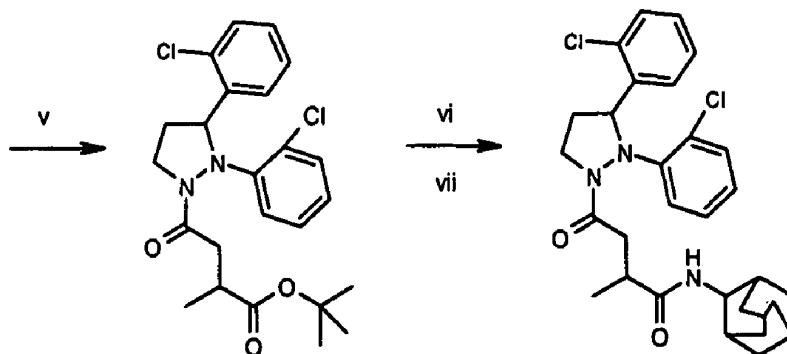
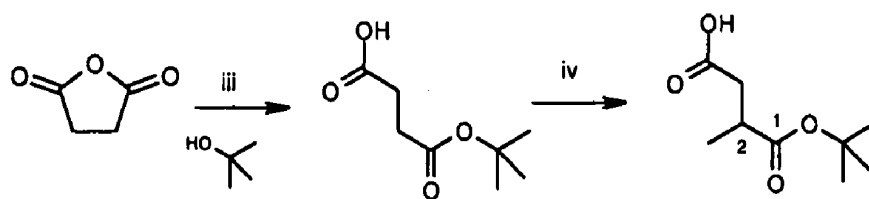
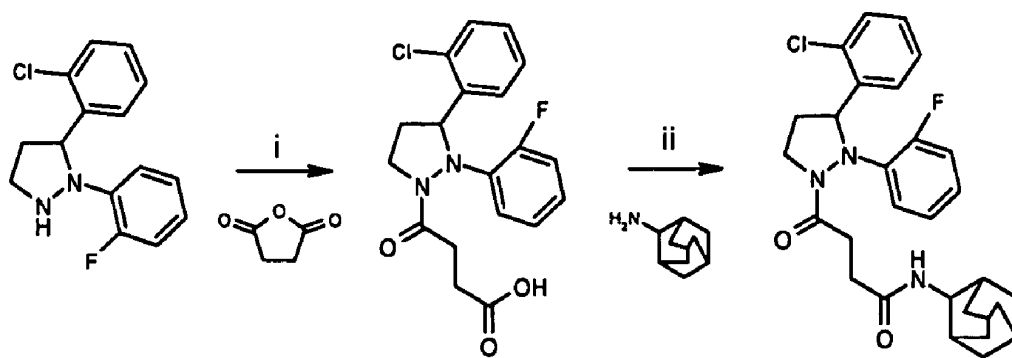
em síntese, após a etapa i dois diastereómeros evoluem o que, após a etapa iii foram levados a cabo, podem ser separados por coluna cromatográfica em enantioméricos puros diastereómeros utilizando-se uma coluna CD Chiralcel (25 x 5 cm², 20 μ, eluente: hexano/etanol 4/1) em enantioméricos puros diastereómeros;

b)

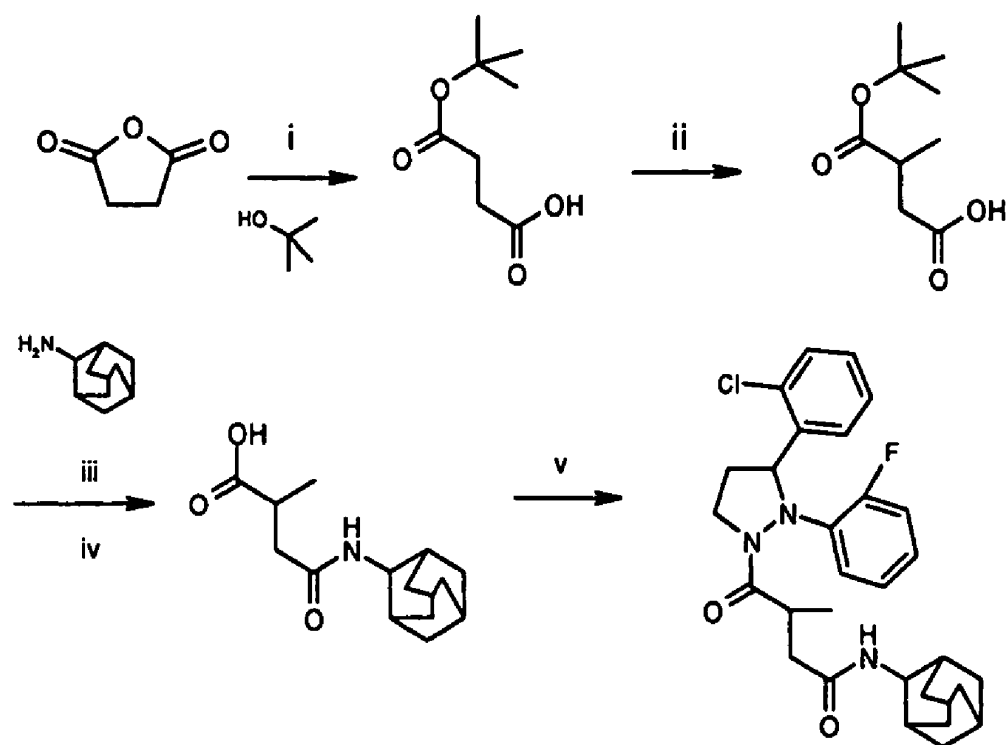


Esquema B

em síntese as etapas de reação i, e ii são idênticas com as do esquema A;



Esquema C



Esquema D

em síntese as etapas de reacção i, e ii são idênticas com as etapas iii e iv no esquema C, respectivamente.

3. Composição farmacêutica contendo pelo menos um composto de acordo com o reivindicado na reivindicação 1 como um ingrediente activo.

4. Uso de um composto tal como reivindicado na reivindicação 1, para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de afecções e doenças causadas por perturbações da transmissão mediada pela neurotensina.

5. Uso de um composto tal como reivindicado na reivindicação 1 para a preparação de uma composição

farmacêutica para o tratamento de psicose.

6. Uso de um composto tal como reivindicado na reivindicação 1 para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de doença de Parkinson.

7. Uso de um composto tal como reivindicado na reivindicação 1 para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de depressão.

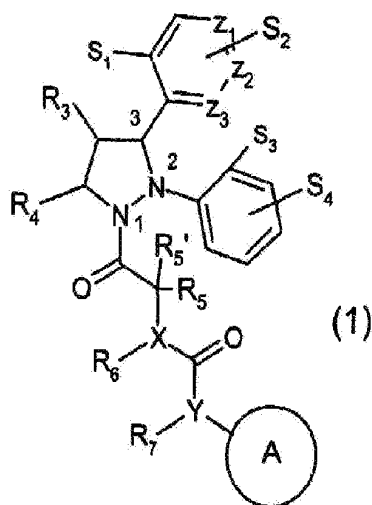
8. Uso de um composto tal como reivindicado na reivindicação 1 para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de distúrbios da ansiedade.

03-03-2011

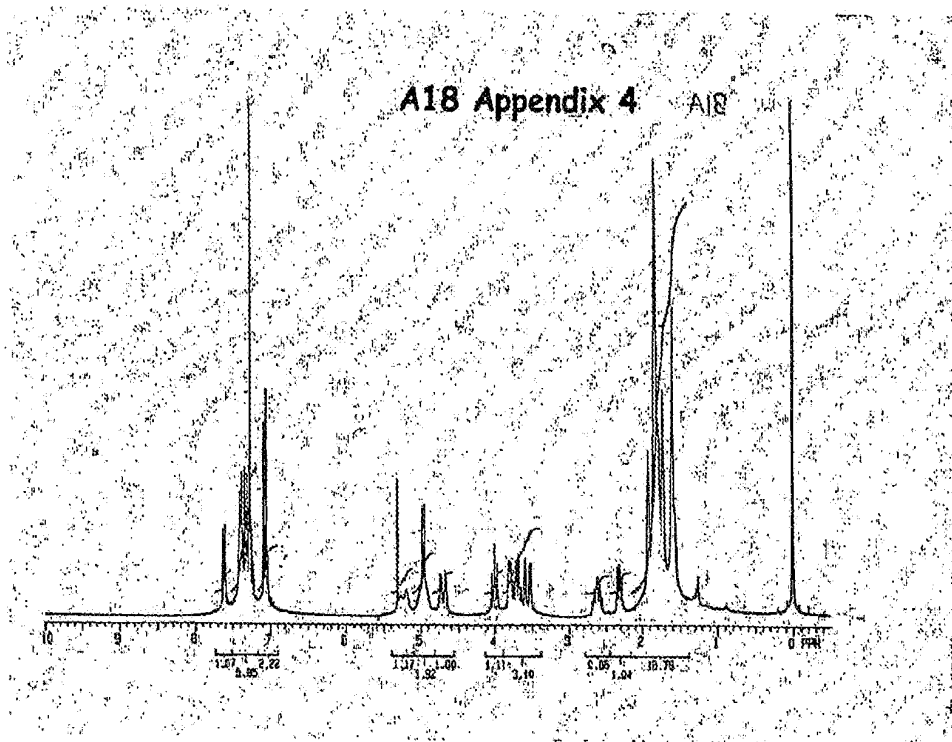
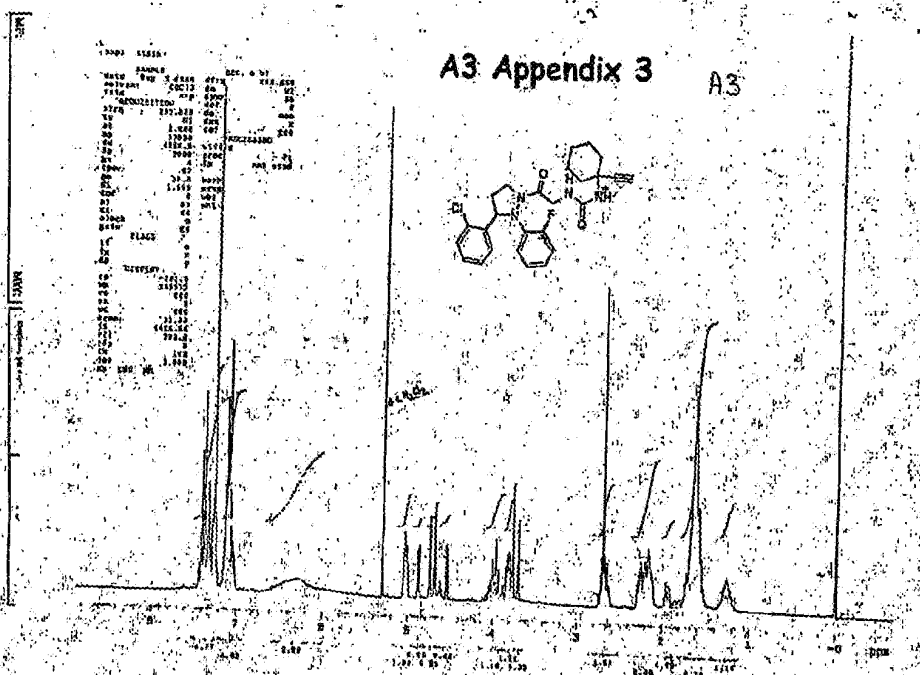
RESUMO

DERIVADOS DE 2,3-DIARIL-PIRAZOLIDINA COMO INIBIDORES SOBRE AS ENZIMAS QUE DEGRADAM A NEUROTENSINA NEUROPEPTÍDICA

A invenção refere-se a um grupo de novos derivados de 2,3-diaril-piperazolidina tendo a fórmula (1)



Os símbolos usados na fórmula (1) têm os significados dados na descrição. Os compostos têm actividade inibidora sobre as enzimas que degradam a neurotensina neuropeptídica e podem ser usados para o tratamento de afecções e doenças causadas por perturbações da transmissão mediadas pela neurotensina.



ANMERKUNG ZUR ENTSCHEIDUNG ÜBER DIE ERTEILUNG
EINES EUROPÄISCHEN PATENTS (EPA Form 2006)

1. **EPA Informationsbroschüre "Nationales Recht zum EPÜ"**
Diese Broschüre enthält nützliche Informationen zu den formalen Erfordernissen und den Handlungen, die vor den Patentbehörden der Vertragsstaaten vorzunehmen sind, um Rechte in diesen Staaten zu erlangen. Da diese Handlungen einem ständigen Wandel unterworfen sind, sollte immer nur die neueste Ausgabe der Broschüre benutzt werden. Nachträgliche Informationen werden im Amtsblatt veröffentlicht.
2. **Übersetzung der europäischen Patentschrift nach Artikel 65 (1) des Europäischen Patentübereinkommens**
Sie werden erneut darauf hingewiesen, dass bestimmte Vertragsstaaten nach Artikel 65 (1) EPÜ eine Übersetzung der europäischen Patentschrift verlangen; hierauf wird in der Mitteilung gemäß Regel 71 (5) EPÜ verwiesen. Die Nichteinreichung dieser Übersetzung kann zur Folge haben, dass das Patent in dem betreffenden Staat/in den betreffenden Staaten als von Anfang an nicht eingetreten gilt. Weitere Einzelheiten entnehmen Sie bitte der oben genannten Broschüre.
3. **Zahlung von Jahresgebühren für europäische Patente**
Nach Artikel 141 EPU können "nationale" Jahresgebühren für das europäische Patent für die Jahre erhoben werden, die an das Jahr anschließen, in dem der Hinweis auf die Erteilung des europäischen Patents im "Europäischen Patentblatt" bekanntgemacht wird. Weitere Einzelheiten entnehmen Sie bitte der oben genannten Broschüre.

NOTE RELATING TO THE DECISION TO GRANT A
EUROPEAN PATENT (EPO Form 2006)

1. **EPO Information Brochure "National law relating to the EPC"**
This brochure provides useful information regarding formal requirements and the steps to be taken before the patent authorities of the Contracting States in order to acquire rights in those states. Since the necessary steps are subject to change the latest edition of the brochure should always be used. Subsequent information is published in the Official Journal.
2. **Translation of the European patent application under Article 65(1) of the European Patent Convention**
Your attention is again drawn to the requirements regarding translation of the European patent specification laid down by a number of Contracting States under Article 65(1) EPC, to which reference is made in the communication under Rule 71(5) EPC. Failure to supply such translation(s) may result in the patent being deemed to be void "ab initio" in the State(s) in question. For further details you are recommended to consult the above-mentioned brochure.
3. **Payment of renewal fees for European patents**
Under Article 141 EPC "national" renewal fees in respect of a European patent may be imposed for the years which follow that in which the mention of the grant of the European patent is published in the "European Patent Bulletin". For further details you are recommended to consult the above-mentioned brochure.

REMARQUE RELATIVE A LA DECISION DE DELIVRANCE
D'UN BREVET EUROPEEN (OEB Form 2006)

1. **Brochure d'information de l'OEB "Droit national relatif à la CBE"**
Cette brochure fournit d'utiles renseignements sur les conditions de forme requises et sur les actes à accomplir auprès des offices de brevet des Etats contractants aux fins d'obtenir des droits dans les Etats contractants. Etant donné que les actes indispensables sont susceptibles de modifications, il serait bon de toujours consulter la dernière édition de la brochure. Toute information ultérieure est publiée au Journal Officiel.
2. **Traduction du fascicule du brevet européen en vertu de l'article 65(1) de la Convention sur le brevet européen**
Votre attention est de nouveau attirée sur l'obligation faite par certains Etats contractants, en vertu de l'article 65(1) CBE, de fournir une traduction du fascicule du brevet européen, à laquelle il est fait référence dans la notification établie conformément à la règle 71(5) CBE. Si la(les) traduction(s) n'est(ne sont) pas fournie(s), le brevet européen peut, dès l'origine, être réputé sans effet dans cet(ces) Etat(s). Pour plus de détails, nous vous renvoyons à la brochure susmentionnée.
3. **Paiement des taxes annuelles pour le brevet européen**
Conformément à l'article 141 CBE des taxes annuelles "nationales" dues au titre du brevet européen peuvent être perçues pour les années suivant celle au cours de laquelle la mention de la délivrance du brevet européen est publiée au "Bulletin européen des brevets". Pour plus de détails, nous vous renvoyons à la brochure susmentionnée.