

(11) Número de Publicação: **PT 1537124 E**

(51) Classificação Internacional:

C07D 498/04 (2006.01) **A61K 31/424** (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01) **A61P 25/16** (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01) **C07D 311/00** (2006.01)

C07D 261/00 (2006.01)

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

(22) Data de pedido: **2003.08.12**

(30) Prioridade(s): **2002.08.12 EP 02078322**

(43) Data de publicação do pedido: **2005.06.08**

(45) Data e BPI da concessão: **2007.08.01**
101/2007

(73) Titular(es):

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

30, TURNHOUTSEWEG 2340 BEERSE BE

(72) Inventor(es):

ANTONIUS ADRIANUS HENDRIKUS PETRUS MEGENS BE

JOSÉ IGNACIO ANDRES-GIL ES

JOSÉ MANUEL BARTOLOME-NEBREDAS ES

ROSA MARIA ALVAREZ-ESCOBAR ES

MARGARETHA HENRICA MARIA BAKKER DE

(74) Mandatário:

MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA

RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE ISOXAZOLINA TRICÍCLICOS C-SUBSTITUÍDOS E SUA UTILIZAÇÃO COMO ANTIDEPRESSIVO**

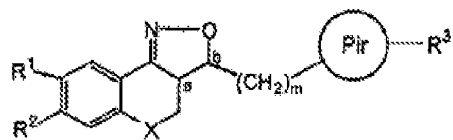
(57) Resumo:

RESUMO

"DERIVADOS DE ISOXAZOLINA TRICÍCLICOS C-SUBSTITUÍDOS E SUA UTILIZAÇÃO COMO ANTIDEPRESSIVOS"

A invenção diz respeito a derivados de isoxazolina tricíclicos substituídos de acordo com a Fórmula (I), respectivos sais de adição de ácido ou base farmacologicamente aceitáveis, respectivas formas estereoquimicamente isoméricas e respectiva forma de N-óxido, mais em particular derivados tricíclicos di-hidrobenzopiranoisoxazolina, di-hidroquinolinoisoxazolina, di-hidronaftalenoisoxazolina e di-hidrobenzotiopiranoisoxazolina substituídos, na parte fenilo da fracção tricíclica, com pelo menos um radical que está ligado ao radical fenilo por uma ligação carbono-carbono, bem como processos para a sua preparação, composições farmacêuticas que os compreendem e sua utilização como medicamento, em particular para o tratamento de depressão, ansiedade, perturbações do movimento, psicose, doença de Parkinson e perturbações associadas ao peso do corpo, incluindo anorexia nervosa e bulimia, em que todas as variáveis são definidas na Reivindicação 1. (I) Foi surpreendentemente descoberto que os compostos têm actividade selectiva inibidora da recaptação de serotonina (5-HT) em combinação com actividade adicional antagonista de α_2 -adrenoceptores e exibem uma forte actividade antidepressiva e/ou ansiolítica e/ou antipsicótica e/ou uma actividade de controlo do peso do corpo sem serem sedativos. Além disso, em vista da sua actividade selectiva inibidora da recaptação de serotonina (5-HT) bem como antagonista de α_2 -adrenoceptores, os compostos de acordo com a invenção também são adequados para o tratamento e/ou profilaxia em doenças em que uma das

actividades isoladamente ou a combinação dessas actividades pode ter aplicação terapêutica.



(1)

DESCRIÇÃO

"DERIVADOS DE ISOXAZOLINA TRICÍCLICOS C-SUBSTITUÍDOS E SUA UTILIZAÇÃO COMO ANTIDEPRESSIVOS"

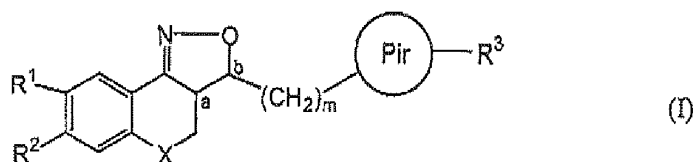
A invenção diz respeito a derivados de isoxazolina tricíclicos substituídos, mais em particular derivados tricíclicos di-hidrobenzopiranoisoxazolina, di-hidroquinolinoisoxazolina, di-hidronaftalenoisoxazolina e di-hidrobenzotiopiranoisoxazolina substituídos, na parte fenilo da fracção tricíclica, com pelo menos um radical que está ligado ao radical fenilo por uma ligação carbono-carbono, bem como processos para a sua preparação, composições farmacêuticas que os compreendem e sua utilização como medicamento, em particular para o tratamento de depressão, ansiedade, perturbações do movimento, psicose, doença de Parkinson e perturbações associadas ao peso do corpo, incluindo anorexia nervosa e bulimia.

A invenção também se refere a novas combinações desses derivados de isoxazolina tricíclicos C-substituídos com antidepressivos, ansiolíticos, antipsicóticos e fármacos anti-doença de Parkinson.

Derivados de tetra-hidronaftaleno e indano exibindo actividade antidepressiva são conhecidos da patente EP-361 577 B1. Estes compostos são bloqueadores típicos da recaptação de monoaminas com actividade adicional antagonista de α_2 -adrenoceptores e exibem actividade antidepressiva sem serem sedativos.

Os problemas associados aos compostos de acordo com a técnica corrente consistem nos compostos causarem efeitos secundários consideráveis, como náuseas, excitação, batimento cardíaco aumentado e função sexual reduzida.

Suplementarmente, é necessário um longo período de tempo, em particular 3 - 4 semanas, antes do início da resposta. A finalidade da presente invenção é proporcionar novos compostos para o tratamento de depressão, ansiedade, perturbações do movimento, psicose, esquizofrenia e perturbações associadas ao peso do corpo, em particular compostos que não exibam as desvantagens acima mencionadas. A presente invenção refere-se a novos derivados de isoxazolina substituídos de acordo com a Fórmula geral (I):



respectivos sais de adição de ácido ou base farmacologicamente aceitáveis, respectivas formas estereoquimicamente isoméricas e respectiva forma de N-óxido, em que:

X é CH₂, N-R⁷, S ou O;

R⁷ é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo, Ar, Ar-alquilo, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo e mono e di(alquilo)aminocarbonilo;

R¹ e R² são seleccionados, cada um, do grupo que consiste em hidrogénio, halo, hidroxilo, -OSO₂H, -OSO₂CH₃, alquiloxi, alquiloxi-alquiloxi, alquiloxi-alquiloxi-alquiloxi, tetra-hidrofuraniloxi, alquilcarboniloxi, alquiloxi-alquilcarboniloxi, piridinilcarboniloxi, alquilcarboniloxi-alquiloxi, alquiloxicarboniloxi, alceniloxi, alcenilcarboniloxi, mono ou di(alquilo) aminoalquiloxi, -N-R¹⁰R¹¹, alquiltio, Alk e Het,

com as condições de pelo menos um dos R¹ e R² ser seleccionado do grupo que consiste em Alk e Het, e do

radical Het estar ligado ao anel fenilo fundido por uma ligação C-C;

Alk é ciano, CN-OH, CN-oxialquilo, alquilo, alquiloalquilo, alquiloalquiloalquilo, alquiloalquiloalquiloalquilo, alquiloalquiloalquiloalquiloalquilo, alquiloalquiloalquiloalquiloalquilo, alquiloalquiloalquiloalquiloalquiloalquilo, alquiloalquiloalquiloalquiloalquiloalquiloalquilo, Ar-alquilo, Ar-carbonilalquilo, Ar-oxialquilo, mono ou di(alquilo)aminoalquilo, mono ou di(alquilo)aminocarbonilalquilo, Het-alquilo, formilo, alquiloalquilo, alquiloalquilo-carbonilo, alquiloalquiloalquiloalquiloalquilo, mono ou di(alquilo)aminocarbonilo, Ar-carbonilo e Ar-oxi-carbonilo;

Ar é fenilo ou naftilo, opcionalmente substituído com um ou mais radicais halo, ciano, oxo, hidroxilo, alquilo, formilo, alquiloalquilo ou amino;

Het é um radical heterocíclico seleccionado do grupo que consiste em Het¹, Het² e Het³;

Het¹ é um radical heterocíclico monocíclico alifático seleccionado do grupo que consiste em pirrolidinilo, dioxolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, dioxilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo e tetra-hidrofurilo;

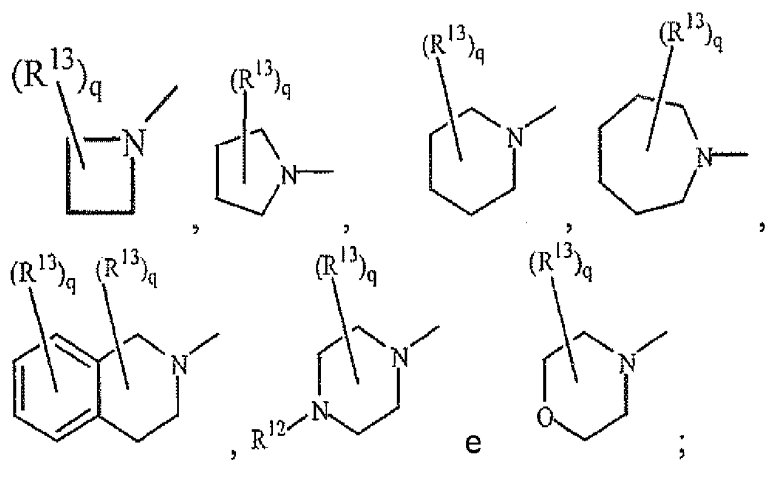
Het² é um radical heterocíclico monocíclico semi-aromático seleccionado do grupo que consiste em 2H-pirrolilo, pirrolinilo, imidazolinilo e pirazolinilo; tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo e triazinilo; ou um radical heterocíclico bicíclico aromático seleccionado do grupo que consiste em quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzofuranilo e benzotienilo;

em que cada radical Het¹, Het² e Het³ pode estar opcionalmente substituído, num átomo de carbono ou

heteroátomo, com halo, hidroxí, alquilo, Ar, Ar-alquilo, formilo, alquilcarbonilo ou piridinilo;

R^{10} e R^{11} são seleccionados, cada um independentemente do outro, do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo, Ar, Ar-alquilo, pirrolidinilalquilo, piperidinil-alquilo, homopiperidinilalquilo, piperazinilalquilo, morfolinilalquilo, mono ou di(alquil)aminoalquilo, alquilcarbonilo, alcenilcarbonilo, Ar-carbonilo, piridinilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, mono ou di(alquil)aminocarbonilo, mono ou di(Ar)aminocarbonilo, mono ou di(alquiloxicarbonilalquil)aminocarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, aminoiminometilo, alquilaminoiminometilo, *N*-benzilpiperaziniliminometilo, alquil-sulfonilo e Ar-sulfonilo, ou

R^{10} e R^{11} podem ser tomados em conjunto e, com o N, podem formar um radical monovalente seleccionado do grupo que consiste em:



em que:

R^{12} é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo, Ar, Ar-alquilo, Ar-alcenilo, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloalquilcarbonilo e mono ou di(alquil)aminocarbonilo;

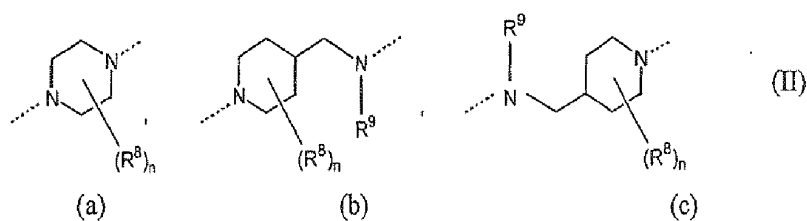
cada anel está opcionalmente substituído com q radicais R^{13} , cada radical seleccionado, independentemente entre si, do grupo que consiste em alquilo, oxo, Ar, Ar-alquilo, Ar-alcenilo e alquiloxicarbonilo e em que q é um inteiro que varia desde 0 até 6, ou

R^1 e R^2 podem ser tomados em conjunto para formarem um radical bivalente $-R^1-R^2-$ seleccionado do grupo que consiste em $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ e $-CH=CH-CH=CH-$;

a e b são centros assimétricos;

$(CH_2)_m$ é uma cadeia hidrocarbonada linear com m átomos de carbono, em que m é um inteiro que varia desde 1 até 4;

Pir é um radical de acordo com qualquer uma das Fórmulas (IIa), (IIb) ou (IIc):



opcionalmente substituído com n radicais R^8 , em que:

cada R^8 é seleccionado, independentemente uns dos outros, do grupo que consiste em hidroxil, amino, nitro, ciano, halo e alquilo;

n é um inteiro que varia desde 0 até 5;

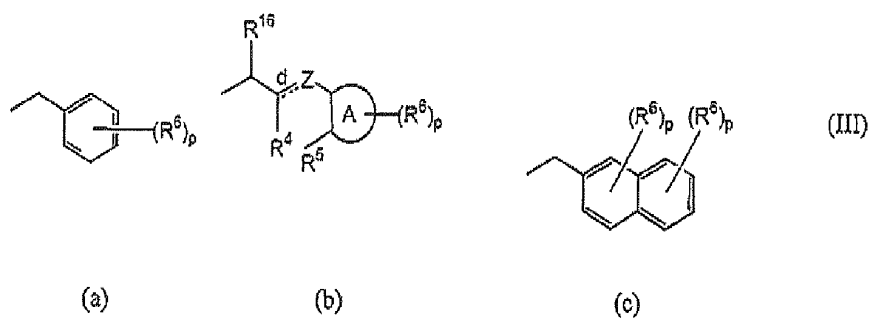
R^9 é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo e formilo;

R^3 representa um sistema em anel homocíclico ou heterocíclico aromático opcionalmente substituído juntamente com uma cadeia hidrocarbonada opcionalmente substituída e parcialmente ou completamente hidrogenada com 1 até 6 átomos de comprimento, pela qual o sistema em anel está ligado ao radical Pir e que pode conter um ou mais

heteroátomos seleccionados do grupo que consiste em O, N e S;

alquilo representa um radical hidrocarboneto saturado linear ou ramificado com 1 até 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto saturado cíclico com 3 até 6 átomos de carbono, opcionalmente substituído com um ou mais radicais halo, ciano, oxo, hidroxil, formil ou amino, e alcenilo representa um radical hidrocarboneto insaturado linear ou ramificado com uma ou mais ligações duplas, opcionalmente substituído com um ou mais radicais halo, ciano, oxo, hidroxil, formil ou amino.

Mais em particular, a invenção refere-se a compostos de acordo com a Fórmula (I), respectivos sais de adição de ácido ou base farmacologicamente aceitáveis, respectivas formas estereoquimicamente isoméricas e respectiva forma de *N*-óxido, em que R^3 é um radical de acordo com qualquer uma das Fórmulas (IIIa), (IIIb) ou (IIIc):



em que:

d é uma ligação simples e Z é um radical bivalente seleccionado do grupo que consiste em $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{alquil})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{NH}-$

e -SH-; ou d é uma ligação dupla e Z é um radical trivalente de fórmula =CH- ou =C(alquil)-;

A é um anel homocíclico ou heterocíclico aromático de 5 ou 6 membros seleccionado do grupo que consiste em fenilo, piranilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, isotiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furanilo, oxadiazolilo e isoxazolilo;

p é um inteiro que varia desde 0 até 6;

R⁴ é alquilo;

R⁵ é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo, Ar, bifenilo, halo e ciano, ou

R⁴ e R⁵ podem ser tomados em conjunto para formarem um radical bivalente -R⁴-R⁵- seleccionado do grupo que consiste em -CH₂-, =CH-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -O-, -NH-, =N-, -S-, CH₂N(alquil)-, -N(alquil)CH₂-, -CH₂NH-, -NHCH₂-, -CH=N-, -N=CH-, -CH₂O- e -OCH₂-;

cada R⁶ é seleccionado, independentemente entre si, do grupo que consiste em hidroxilo, amino, nitro, ciano, halo, carboxilo, alquilo, Ar, alquiloxi, Ar-oxi, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiltio, mono e di(alquil)amino, alquilcarbonilamino, mono e di(alquil)aminocarbonilo, mono e di(alquil)aminoalquiloxi, ou

dois radicais vizinhos R⁶ podem ser tomados em conjunto para formarem um radical bivalente -R⁶-R⁶- seleccionado do grupo que consiste em -CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-C(=O)-, -C(=O)-CH₂-O-, -O-CH₂-O-, -CH₂-O-CH₂-, -O-CH₂-CH₂-O-, -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-CH=N-, -CH=CH-N=CH-, -CH=N-CH=CH-, -N=CH-CH=CH-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-C(=O)-, -C(=O)-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(=O)-CH₂- e -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, e

R¹⁶ é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo, Ar e Ar-alquilo.

- {8-Metoxi-3-[4-(2-metil-3-fenilalil)-1-piperazinilmetil]-3a,4-di-hidro-3*H*-cromeno[4,3-c]isoxazolo-7-il} metanol;
- 7-Metoximetil-3-[4-(2-metil-3-fenilalil)-1-piperazinilmetil]-3a,4-di-hidro-3*H*-cromeno[4,3-c]isoxazolo;
- 8-Metoxi-7-(2-metoxietoximetil)-3-[4-(2-metil-3-fenilalil)-1-piperazinilmetil]-3a,4-di-hidro-3*H*-cromeno[4,3-c]isoxazolo;
- Éster de 8-metoxi-3-[4-(2-metil-3-fenilalil)-1-piperazinilmetil]-3a,4-di-hidro-3*H*-cromeno[4,3-c]isoxazolo-7-ilmetilo do ácido acético;
- 8-Metoxi-3-[4-(2-metil-3-fenilalil)-1-piperazinilmetil]-7-fenoximetil-3a,4-di-hidro-3*H*-cromeno[4,3-c]isoxazolo;
- 2-(Metil-{3-(4-(2-metil-3-fenilalil)-1-piperazinilmetil)-3a,4-di-hidro-3*H*-cromeno[4,3-c]isoxazolo-7-ilmetil}amino)etanol;
- 8-Metoxi-3-[4-(2-metil-3-fenilalil)-1-piperazinilmetil]-7-morfolino-4-ilmetil-3a,4-di-hidro-3*H*-cromeno [4,3-c]isoxazolo;
- Oxima de 3-[4-(2-metil-3-fenilalil)-1-piperazinilmetil]-3a,4-di-hidro-3*H*-cromeno[4,3-c]isoxazolo-7-carbaldeído;
- O-metiloxima de 3-[4-(2-metil-3-fenilalil)-1-piperazinilmetil]-3a,4-di-hidro-3*H*-cromeno[4,3-c]isoxazolo-7-carbaldeído;
- 3-[4-(2-Metil-3-fenilalil)-1-piperazinilmetil]-3a,4-di-hidro-3*H*-cromeno[4,3-c]isoxazolo-7-carbonitrilo;
- *N*-{3-[4-(2-metil-3-fenilalil)-1-piperazinilmetil]-3a,4-di-hidro-3*H*-cromeno[4,3-c]isoxazolo-7-ilmetil} acetamida;

- Etilamida do ácido 8-metoxi-3-[4-(2-metil-3-fenilalil)-1-piperazinilmetil]-3a,4-di-hidro-3*H*-cromeno[4,3-c]isoxazolo-7-carboxílico;
- 1-(5-{8-Metoxi-3-[4-(2-metil-3-fenilalil)-1-piperazinilmetil]-3a,4-di-hidro-3*H*-cromeno[4,3-c]isoxazolo-7-il}tiofeno-2-il)etanona.

No contexto desta candidatura, alquilo define radicais hidrocarboneto saturados lineares ou ramificados com 1 até 6 átomos de carbono, por exemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, hexilo; ou alquilo define radicais hidrocarboneto saturados cíclicos com 3 até 6 átomos de carbono, por exemplo, ciclopropilo, metilciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo e ciclo-hexilo. Radicais alquilo podem estar opcionalmente substituídos com um ou mais radicais halo, ciano, oxo, hidroxil, formilo ou amino, por exemplo, poli-haloalquilo, em particular difluorometilo e trifluorometilo.

No contexto desta candidatura, halo é uma designação genérica de fluoro, cloro, bromo e iodo.

No contexto desta candidatura, alcenilo representa um radical hidrocarboneto insaturado linear ou ramificado com uma ou mais ligações duplas, por exemplo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo e 1,3-butanodienilo. Radicais alcenilo podem estar opcionalmente substituídos com um ou mais radicais halo, ciano, oxo, hidroxil, formilo ou amino, por exemplo, hidroxietenilo.

Os sais farmacologicamente aceitáveis são definidos de modo a compreenderem as formas de sais de adição de ácido não tóxicos e terapêuticamente activos que os compostos de acordo com a Fórmula (I) são capazes de formar. Podem obter-se esses sais tratando a forma de base dos compostos de acordo com a Fórmula (I) com ácidos apropriados, por

exemplo, ácidos inorgânicos, por exemplo, ácidos halogenídricos, em particular ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico e ácido fosfórico; ácidos orgânicos, por exemplo, ácido acético, ácido hidroxiaacético, ácido propanóico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido metanossulfónico, ácido etanossulfónico, ácido benzenossulfónico, ácido p-toluenossulfónico, ácido ciclâmico, ácido salicílico, ácido p-aminossalicílico e ácido pamóico.

Os compostos de acordo com a Fórmula (I) que contêm protões acidícos também podem ser convertidos nas suas formas de sais de adição de metal ou amina não tóxicos e terapeuticamente activos por tratamento com bases orgânicas e inorgânicas apropriadas. Formas de sais de bases apropriadas compreendem, por exemplo, os sais de amónio, os sais de metais alcalinos e alcalino-terrosos, em particular os sais de lítio, sódio, potássio, magnésio e cálcio, sais com bases orgânicas, por exemplo, os sais de benzatina, N-metil-D-glucamina, hidrabamina, e sais com aminoácidos, por exemplo, arginina e lisina.

Inversamente, essas formas de sais podem ser convertidas nas formas livres por tratamento com uma base ou ácido apropriado.

O termo sal de adição, tal como utilizado no contexto desta candidatura, também compreende os solvatos que os compostos de acordo com a Fórmula (I), bem como os seus sais, são capazes de formar. Esses solvatos são, por exemplo, hidratos e alcoolatos.

Pretende-se que as formas de N-óxido dos compostos de acordo com a Fórmula (I) compreendam aqueles compostos de acordo com a Fórmula (I) em que um ou vários átomos de azoto estão oxidados no denominado N-óxido, particularmente

aqueles N-óxidos em que um ou mais azotos do radical piperazinilo estão N-oxidados.

O termo "formas estereoquimicamente isoméricas", tal como foi aqui utilizado antes, define todas as possíveis formas isoméricas que os compostos de acordo com a Fórmula (I) possam possuir. A menos que mencionado ou indicado em contrário, a designação química dos compostos designa a mistura de todas as possíveis formas estereoquimicamente isoméricas, em que essas misturas contêm todos os diastereómeros e enantiómeros da estrutura molecular básica. Mais em particular, centros estereogénicos podem ter a configuração R ou S; substituintes em radicais bivalentes cíclicos (parcialmente) saturados podem ter a configuração cis ou trans. Compostos com ligações duplas podem ter uma estereoquímica E ou Z nessa ligação dupla. Obviamente, pretende-se que formas estereoquimicamente isoméricas dos compostos de acordo com a Fórmula (I) estejam abrangidas no âmbito desta invenção.

Segundo as convenções da nomenclatura CAS, quando estiverem presentes numa molécula dois centros estereogénicos de configuração absoluta conhecida, é atribuído um descritor R ou S (com base na regra de sequências de Cahn-Ingold-Prelog) ao centro quiral com numeração mais baixa, o centro de referência. A configuração do segundo centro estereogénico é indicada utilizando descritores relativos $[R^*,R^*]$ ou $[R^*,S^*]$, em que R^* é sempre especificado como centro de referência e $[R^*,R^*]$ indica centros com a mesma quiralidade e $[R^*,S^*]$ indica centros de quiralidade diferente. Por exemplo, se o centro quiral presente na molécula com numeração mais baixa tiver uma configuração S e o segundo centro for R, o descritor estereogénico será especificado como $S[R^*,S^*]$. Se forem utilizados " α " e " β ": a posição do substituinte de

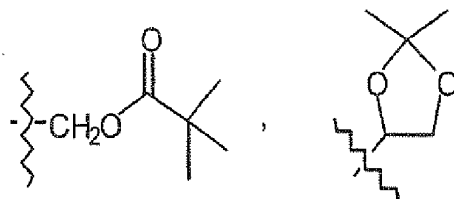
prioridade mais elevada no átomo de carbono assimétrico do sistema em anel com o número de anel mais baixo está arbitrariamente sempre na posição " α " do plano médio determinado pelo sistema em anel. A posição do substituinte com prioridade mais elevada no outro átomo de carbono assimétrico do sistema em anel (átomo de hidrogénio em compostos de acordo com a Fórmula (I)) relativamente à posição do substituinte com prioridade mais elevada no átomo de referência é denominada " α " se estiver do mesmo lado do plano médio determinado pelo sistema em anel, ou " β " se estiver do outro lado do plano médio determinado pelo sistema em anel.

Compostos de acordo com a Fórmula (I) e alguns dos compostos intermediários têm pelo menos dois centros estereogénicos na sua estrutura, respectivamente designados a e b na Fórmula (I). Devido à via de síntese seguida para sintetizar o sistema tricíclico, a configuração desses dois centros assimétricos a e b está predeterminada, de modo que a configuração relativa do centro a é S* e do centro b é R*.

A invenção também compreende compostos derivados (habitualmente denominados "pró-fármacos") dos compostos farmacologicamente activos de acordo com a invenção, que são degradados *in vivo* para dar origem aos compostos de acordo com a invenção. Os pró-fármacos têm habitualmente (mas nem sempre) potência inferior, no receptor-alvo, do que os compostos nos quais são degradados. Os pró-fármacos são particularmente úteis quando o composto desejado tiver propriedades químicas ou físicas que tornam a sua administração difícil ou ineficaz. Por exemplo, o composto desejado pode ser apenas fracamente solúvel, pode ser deficientemente transportado através do epitélio da mucosa

ou pode ter um tempo de semi-vida no plasma indesejavelmente curto. Discussão suplementar acerca de pró-fármacos pode ser encontrada em Stella, V. J., *et al.* "Prodrugs. Drug Delivery Systems", 1985, páginas 112-176, e *Drugs*, 1985, 29, páginas 455-473.

As formas de pró-fármacos dos compostos farmacologicamente activos de acordo com a invenção serão geralmente compostos de acordo com a Fórmula (I), respectivos sais de adição de ácido ou base farmacologicamente aceitáveis, respectivas formas estereoquimicamente isoméricas e respectiva forma de N-óxido com um grupo ácido que está esterificado ou amidado. Nesses grupos ácidos esterificados estão incluídos grupos de fórmula $-\text{COOR}^x$, em que R^x é um C_{1-6} alquilo, fenilo, benzilo ou um dos grupos seguintes:



Grupos amidados incluem grupos de fórmula $-\text{CONR}^y\text{R}^z$, em que R^y é H, C_{1-6} alquilo, fenilo ou benzilo e R^z é $-\text{OH}$, H, C_{1-6} alquilo, fenilo ou benzilo.

Compostos de acordo com a invenção com um grupo amino podem ser derivatizados com uma cetona ou um aldeído, como formaldeído, para formar uma base de Mannich. Esta base irá hidrolisar, com cinética de primeira ordem, em solução aquosa.

Os compostos de acordo com a Fórmula (I) preparados nos processos descritos abaixo podem ser sintetizados na forma de misturas racémicas de enantiómeros, que podem ser separados uns dos outros seguindo procedimentos de resolução conhecidos na área. Os compostos racémicos de acordo com a Fórmula (I) podem ser convertidos nas formas

de sais diastereoméricos correspondentes por reacção com um ácido quiral adequado. Essas formas de sais diastereoméricos são subsequentemente separadas, por exemplo, por cristalização selectiva ou fraccionada, e os enantiómeros são libertados por alcali. Um modo alternativo de separar as formas enantioméricas dos compostos de acordo com a Fórmula (I) envolve cromatografia líquida utilizando uma fase estacionária quiral. Essas formas estereoquimicamente isoméricas puras também podem ser derivadas das correspondentes formas estereoquimicamente isoméricas puras dos materiais de partida apropriados, desde que a reacção ocorra de forma estereoespecífica. Preferivelmente, se for desejado um estereoisómero específico, esse composto será sintetizado por métodos de preparação estereoespecíficos. Vantajosamente, estes métodos empregarão materiais de partida enantiomericamente puros.

Foi surpreendentemente mostrado que os compostos de acordo com a invenção, em particular compostos de acordo com a Fórmula (I), respectivos sais de adição de ácido ou base farmacologicamente aceitáveis, respectivas formas estereoquimicamente isoméricas e respectiva forma de N-óxido, têm actividade selectiva inibidora da recaptação de serotonina (5-HT) em combinação com actividade adicional antagonista de α_2 -adrenoceptores e exibem uma forte actividade antidepressiva e/ou ansiolítica e/ou uma actividade antipsicótica e/ou de controlo do peso do corpo sem serem sedativos. Além disso, em vista da sua actividade selectiva inibidora da recaptação de serotonina (5-HT) bem como antagonista de α_2 -adrenoceptores, os compostos de acordo com a invenção também são adequados para o tratamento e/ou profilaxia em doenças em que uma das actividades isoladamente ou a combinação dessas actividades

pode ter aplicação terapêutica. Em particular, os compostos de acordo com a invenção podem ser adequados para o tratamento e/ou profilaxia nas doenças seguintes.

- Perturbações do sistema nervoso central, que incluem as seguintes.

- Perturbações do humor, incluindo particularmente perturbação depressiva "major", depressão com ou sem características psicóticas, características catatónicas, características melancólicas, características atípicas do início do pós-parto e, no caso de episódios recorrentes, com ou sem padrão sazonal, perturbação distímica, perturbação bipolar I, perturbação bipolar II, perturbação ciclotímica, perturbação depressiva breve recorrente, perturbação afectiva misturada, perturbação bipolar sem mais especificações, perturbação do humor devido a um estado clínico geral, perturbação do humor induzida por substâncias, perturbação do humor sem mais especificações, perturbação afectiva sazonal e perturbações disfóricas pré-menstruais.

- Perturbações de ansiedade, incluindo ataque de pânico, agorafobia, perturbação de pânico sem agorafobia, agorafobia sem historial de perturbação de pânico, fobia específica, fobia social, perturbação obsessiva-compulsiva, perturbação de "stress" pós-traumático, perturbação de "stress" agudo, perturbação de ansiedade generalizada, perturbação de ansiedade devido a um estado clínico geral, perturbação de ansiedade induzida por substâncias e perturbação de ansiedade sem mais especificações.

- Perturbações relacionadas com "stress" associadas a depressão e/ou ansiedade, incluindo reacção aguda de

"stress", perturbações de ajustamento (reação depressiva breve, reação depressiva prolongada, reação de ansiedade e depressiva misturada, perturbação de ajustamento com distúrbio predominante de outras emoções, perturbação de ajustamento com distúrbio predominante da conduta, perturbação de ajustamento com distúrbio misturado de emoções e conduta, perturbações de ajustamento com outros sintomas predominantes especificados) e outras reações a "stress" grave.

- Demência, perturbações amnésicas e perturbações cognitivas sem mais especificações, especialmente demência causada por perturbações degenerativas, lesões, traumatismo, infecções, perturbações vasculares, toxinas, anoxia, deficiência de vitaminas ou perturbações endócrinas, ou perturbações amnésicas causadas por álcool ou outras causas de deficiência de tiamina, danos nos lobos temporais bilaterais devido a encefalite causada por Herpes simplex e outras encefalites límbicas, perda neuronal secundária a anoxia / hipoglicemia / convulsões graves e cirurgia, perturbações degenerativas, perturbações vasculares ou patologia em redor do ventrículo III.
- Perturbações cognitivas devido a enfraquecimento cognitivo resultante de outros estados clínicos.
- Perturbações da personalidade, incluindo perturbação da personalidade paranóide, perturbação da personalidade esquizóide, perturbação da personalidade esquizotípica, perturbação da personalidade anti-social, perturbação da personalidade limítrofe, perturbação da personalidade histriónica, perturbação da personalidade narcisista, perturbação da personalidade evitante, perturbação da personalidade dependente, perturbação da

personalidade obsessiva-compulsiva e perturbação da personalidade sem mais especificações.

- Perturbações esquizoafectivas com várias causas, incluindo perturbações esquizoafectivas do tipo maníaco, do tipo depressivo, do tipo misturado, esquizofrenia paranóide, desorganizada, catatónica, indiferenciada e residual, perturbação esquizofreniforme, perturbação esquizoafectiva, perturbação de alucinações, perturbação psicótica breve, perturbação psicótica partilhada, perturbação psicótica induzida por substâncias e perturbação psicótica sem mais especificações.

- Acinesia, síndromas rígidas acinéticas, discinesia e parkinsonismo induzido por medicação, síndrome de Gilles de la Tourette e seus sintomas, tremuras, coreia, mioclonia, tiques e distonia.

- Perturbação de deficiência de atenção / hiperactividade (ADHD).

- Doença de Parkinson, Parkinsonismo induzido por fármacos, Parkinsonismo pós-encefalítico, paralisia supranuclear progressiva, atrofia de múltiplos sistemas, degeneração corticobasal, complexo parkinsonismo-ALS-demência e calcificação de gânglios basais.

- Demência do tipo de Alzheimer, com aparecimento precoce ou tardio, com humor deprimido.

- Perturbações comportamentais e perturbações da conduta em demência e nos mentalmente atrasados, incluindo desassossego e agitação.

- Perturbações do movimento extrapiramidais.

- Síndrome de Down.

- Acatisia.

- Perturbações de Alimentação, incluindo anorexia nervosa, anorexia nervosa atípica, bulimia nervosa, bulimia

nervosa atípica, alimentação em excesso associada a outros distúrbios psicológicos, vômitos associados a outros distúrbios psicológicos e perturbações de alimentação não especificadas.

- Demência associada a SIDA.

- Estados de dor crónica, incluindo dor neuropática, dor inflamatória, dor devido a cancro e dor pós-operatória após cirurgia, incluindo cirurgia dentária. Estas indicações também poderão incluir dor aguda, dor no músculo-esquelético, dor na parte inferior das costas, dor nas extremidades superiores, fibromialgia e síndromas de dor miofascial, dor orofascial, dor abdominal, dor fantasma, tiques dolorosos e dor facial atípica, danos na raiz de nervos e aracnoidite, dor geriátrica, dor central e dor inflamatória.

- Doenças neurodegenerativas, incluindo doença de Alzheimer, coreia de Huntington, doença de Creutzfeld-Jacob, doença de Pick, perturbações desmielinizantes, como esclerose múltipla e ALS, outras neuropatias e neuralgia, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica, acidente vascular cerebral e traumatismo craniano.

- Perturbações de dependência, incluindo as seguintes.

- Dependência ou abuso de substâncias com ou sem dependência fisiológica, particularmente quando a substância é álcool, anfetaminas, substâncias do tipo anfetaminas, cafeína, *cannabis*, cocaína, alucinogénios, inalantes, nicotina, opióides, fenciclidina, compostos do tipo fenciclidina, sedativos-hipnóticos, benzodiazepinas e/ou outras substâncias, particularmente úteis para o

tratamento de privação das substâncias acima e delírio devido a privação de álcool.

- Perturbações do humor induzidas particularmente por álcool, anfetaminas, cafeína, *cannabis*, cocaína, alucinogénios, inalantes, nicotina, opióides, fenciclidina, sedativos, hipnóticos, ansiolíticos e outras substâncias.

- Perturbações de ansiedade induzidas particularmente por álcool, anfetaminas, cafeína, *cannabis*, cocaína, alucinogénios, inalantes, nicotina, opióides, fenciclidina, sedativos, hipnóticos, ansiolíticos e outras substâncias e perturbações de ajustamento com ansiedade.

- Deixar de fumar.

- Controlo do peso do corpo, incluindo obesidade.

- Perturbações e distúrbios do sono, incluindo os seguintes.

- Dissónias e/ou parassónias como perturbações primárias do sono, perturbações do sono relacionadas com outra perturbação mental, perturbação do sono devido a um estado clínico geral e perturbação do sono induzida por substâncias.

- Perturbações dos ritmos circadianos.

- Melhoria da qualidade do sono.

- Disfunção sexual, incluindo perturbações de desejo sexual, perturbações do despertar sexual, perturbações orgásmicas, perturbações de dor sexual, disfunção sexual devido a um estado clínico geral, disfunção sexual induzida por substâncias e disfunção sexual sem mais especificações.

Em consequência, a presente invenção também se refere a compostos de acordo com a Fórmula (I), respectivos sais de adição de ácido ou base farmacologicamente aceitáveis, respectivas formas estereoquimicamente isoméricas, respectiva forma de N-óxido, bem como respectivos pró-fármacos, para utilização como medicamento, em particular para o tratamento e/ou profilaxia de depressão, ansiedade, perturbações do movimento, psicose, doença de Parkinson e perturbações associadas ao peso do corpo.

A presente invenção também se refere a um método para o tratamento e/ou profilaxia de doenças em que uma das actividades (actividade selectiva inibidora da recaptação de serotonina (5-HT) e antagonista de α_2 -adrenoceptores) isoladamente ou a combinação dessas actividades pode ter aplicação terapêutica, em particular para o tratamento e/ou profilaxia de depressão, ansiedade, perturbações do movimento, psicose, doença de Parkinson e perturbações associadas ao peso do corpo, que compreende administrar a um humano necessitado dessa administração uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a invenção, em particular de acordo com a Fórmula (I), respectivos sais de adição de ácido ou base farmacologicamente aceitáveis, respectivas formas estereoquimicamente isoméricas, respectiva forma de N-óxido, bem como respectivos pró-fármacos.

A invenção também se refere a uma composição farmacêutica que compreende um transportador farmacologicamente aceitável e, como ingrediente activo, uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de acordo com a invenção, em particular um composto de acordo com a Fórmula (I), respectivos sais de adição de ácido ou base farmacologicamente aceitáveis, respectivas formas

estereoquimicamente isoméricas e respectiva forma de *N*-óxido ou pró-fármaco como definido acima.

Os compostos de acordo com a invenção, em particular os compostos de acordo com a Fórmula (I), respectivos sais de adição de ácido ou base farmacêuticamente aceitáveis, respectivas formas estereoquimicamente isoméricas e respectiva forma de *N*-óxido e os pró-fármacos, ou qualquer subgrupo destes, podem ser formulados em várias formas farmacêuticas para fins de administração. Como composições apropriadas podem citar-se todas as composições habitualmente empregues para administrar fármacos sistemicamente. Para preparar as composições farmacêuticas desta invenção, uma quantidade eficaz do composto particular, na forma de sal de adição, como ingrediente activo, é combinada em mistura íntima com um transportador farmacêuticamente aceitável, cujo transportador pode tomar uma grande variedade de formas dependendo da forma da preparação desejada para administração. Estas composições farmacêuticas estão, desejavelmente, em forma galénica unitária adequada, em particular, para administração oral, rectal, percutânea, por injeção parentérica ou por inalação. Por exemplo, na preparação das composições em forma galénica oral pode empregar-se qualquer um dos meios farmacêuticos habituais, tais como, por exemplo, água, glicóis, óleos, álcoois e afins no caso de preparações líquidas orais como suspensões, xaropes, elixires, emulsões e soluções; ou transportadores sólidos, como amidos, açúcares, caulino, diluentes, lubrificantes, aglutinantes, agentes de desintegração e afins no caso de pós, comprimidos, cápsulas e pastilhas. Devido à sua facilidade de administração, pastilhas e cápsulas representam as formas unitárias de dosagem oral mais vantajosas, em cujo caso são obviamente empregues transportadores farmacêuticos

sólidos. Para composições parentéricas, o transportador compreenderá habitualmente água esterilizada, pelo menos em grande parte, apesar de se poderem incluir outros ingredientes, por exemplo, para auxiliar a solubilidade. Por exemplo, podem preparar-se soluções injectáveis nas quais o transportador compreende solução salina, solução de glucose ou uma mistura de solução salina e solução de glucose. Também podem preparar-se suspensões injectáveis, em cujo caso se podem empregar transportadores líquidos e agentes de suspensão apropriados e afins. Também estão incluídas preparações em forma sólida destinadas a serem convertidas, pouco tempo antes da utilização, em preparações em forma líquida. Nas composições adequadas para administração percutânea, o transportador compreende opcionalmente um agente intensificador da penetração e/ou um agente humedecedor adequado, opcionalmente combinado com aditivos adequados de qualquer natureza em proporções muito pequenas, cujos aditivos não causam um efeito prejudicial significativo na pele. Esses aditivos podem facilitar a administração na pele e/ou podem ajudar a preparar as composições desejadas. Estas composições podem ser administradas de vários modos, por exemplo, como um emplastro transdérmico, como uma aplicação local ("spot-on"), como um unguento.

É especialmente vantajoso formular as composições farmacêuticas acima mencionadas em formas galénicas unitárias, por facilidade de administração e uniformidade de dosagem. Forma galénica unitária, como utilizado aqui, refere-se a unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias, em que cada unidade contém uma quantidade predeterminada do ingrediente activo, calculada para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação com o necessário transportador farmacêutico. Exemplos

dessas formas galénicas unitárias são pastilhas (incluindo pastilhas com incisão ou revestidas), cápsulas, comprimidos, pacotes de pó, hóstias, supositórios, soluções ou suspensões injectáveis e afins, e respectivos múltiplos segregados.

Os compostos de acordo com a invenção também podem ser adequados como tratamento e/ou profilaxia adjuvante nas doenças acima listadas juntamente com qualquer combinação de compostos seleccionados do grupo que consiste em antidepressivos, ansiolíticos, antipsicóticos e/ou fármacos anti-doença de Parkinson, presentemente disponíveis ou em desenvolvimento ou que se tornarão disponíveis no futuro, para melhorar a eficácia e/ou início da acção. Isto é avaliado em modelos de roedores nos quais se verifica serem activos antidepressivos, ansiolíticos, antipsicóticos e/ou fármacos anti-doença de Parkinson. Por exemplo, os compostos são avaliados em combinação com antidepressivos, ansiolíticos, antipsicóticos e/ou fármacos anti-doença de Parkinson para atenuação de hipertermia induzida "stress". Em consequência, a invenção também se refere a uma composição farmacêutica que compreende os compostos de acordo com a invenção, em particular os compostos de acordo com a Fórmula (I), respectivos sais de adição de ácido ou base farmacêuticamente aceitáveis, respectivas formas estereoquimicamente isoméricas e respectiva forma de *N*-óxido, e os pró-fármacos, e um ou mais compostos diferentes seleccionados do grupo que consiste em antidepressivos, ansiolíticos, antipsicóticos e fármacos anti-doença de Parkinson.

A invenção também se refere à utilização de uma composição farmacêutica de acordo com a invenção para o fabrico de um medicamento destinado a melhorar a eficácia e/ou início da acção no tratamento e/ou profilaxia de depressão,

ansiedade, perturbações do movimento, psicose, doença de Parkinson e perturbações associadas ao peso do corpo.

Suplementarmente, a invenção refere-se à utilização de um composto de acordo com a invenção para o fabrico de um medicamento ao tratamento e/ou profilaxia de depressão, ansiedade, perturbações do movimento, psicose, doença de Parkinson e perturbações associadas ao peso do corpo, cujo tratamento compreende a administração simultânea ou sequencial de um composto de acordo com a invenção e um ou mais compostos diferentes seleccionados do grupo que consiste em antidepressivos, ansiolíticos, antipsicóticos e fármacos anti-Parkinson.

A invenção também se refere à utilização de um ou mais compostos seleccionados do grupo que consiste em antidepressivos, ansiolíticos e antipsicóticos para o fabrico de um medicamento destinado ao tratamento e/ou profilaxia de depressão, ansiedade e perturbações associadas ao peso do corpo, cujo tratamento compreende a administração simultânea ou sequencial de um ou mais compostos seleccionados do grupo que consiste em antidepressivos, ansiolíticos e antipsicóticos e fármacos anti-doença de Parkinson e um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 7.

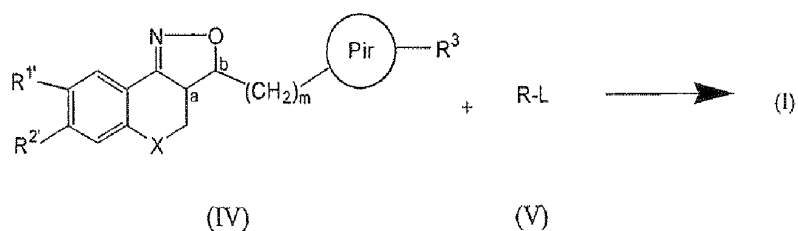
A invenção também se refere a um processo para preparar uma composição farmacêutica que compreende misturar um composto de acordo com a invenção, em particular os compostos de acordo com a Fórmula (I), respectivos sais de adição de ácido ou base farmacêuticamente aceitáveis, respectivas formas estereoquimicamente isoméricas e respectiva forma de N-óxido, e os pró-fármacos, ou qualquer subgrupo destes, e um composto seleccionado do grupo que consiste em antidepressivos, ansiolíticos, antipsicóticos e fármacos

anti-doença de Parkinson e um transportador farmacologicamente aceitável.

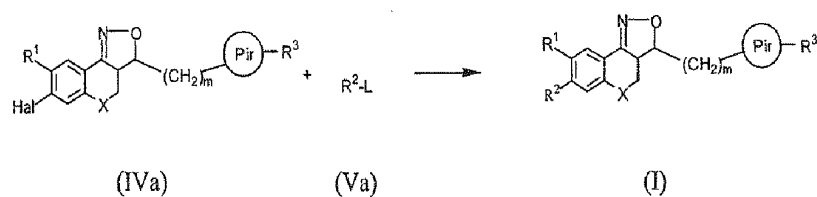
Podem utilizar-se estudos de ligação de receptores e transportadores de neurotransmissores e de transdução do sinal *in vitro* para avaliar a actividade de antagonismo de α_2 -adrenoceptores e actividade inibidora da recaptação de serotonina (5-HT) dos presentes compostos. Como índices de penetração central e potência para bloquear os α_2 -adrenoceptores e transportadores da serotonina, respectivamente, pode utilizar-se a ocupação de α_2 -adrenoceptores e transportadores da serotonina *ex vivo*. Como índices do antagonismo de α_2 -adrenoceptores *in vivo* pode utilizar-se a inversão da perda do reflexo de endireitamento, observada em ratos após injeção subcutânea ou dosagem oral do composto antes da administração intravenosa de medetomidina em ratos (teste de medetomidina). Como índices da actividade de inibição da recaptação de serotonina (5-HT) pode utilizar-se a inibição de contracções musculares da cabeça e excitação em ratos, observada após injeção subcutânea ou dosagem oral do composto antes da administração subcutânea de p-cloroanfetamina em ratos (teste de pCA).

Os compostos de acordo com a invenção podem ser geralmente preparados por uma sucessão de passos, cada um dos quais é conhecido do técnico experimentado.

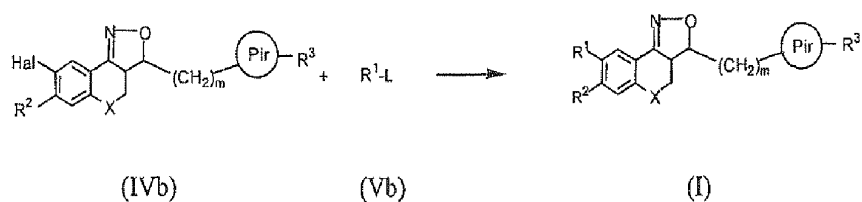
Em particular, os compostos de acordo com a Fórmula (I) podem ser preparados por uma reacção (genericamente denominada reacção de substituição aromática nucleofílica) com um composto intermediário de acordo com a Fórmula (V) num composto intermediário de acordo com a Fórmula (IV):



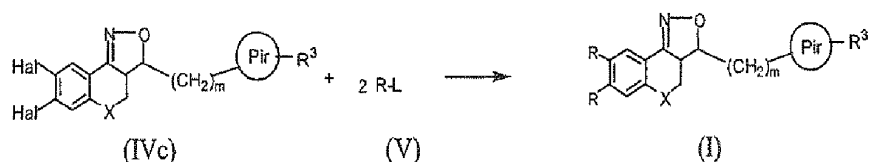
em que todas as variáveis têm o mesmo significado da Fórmula (I), R é R¹ ou R², L é um grupo abandonante adequado, R¹ e R² são, respectivamente, iguais a R¹ e R² com a condição de pelo menos um dos R¹ e R² ser um halogéneo. Essa reacção também pode ser formulada do modo seguinte:



ou como:



ou como:



em que R pode ser R¹ ou R² ou ambos, Hal é um átomo de halogéneo, como cloro, bromo ou iodo, e L representa qualquer grupo abandonante reactivo adequado, em particular

halo, como cloro, bromo ou iodo, amino ou um sulfoniloxi, como metilsulfoniloxi ou 4-metilbenzenossulfoniloxi.

As reacções acima são particularmente adequadas para introduzir um radical alquilo utilizando, por exemplo, um haleto de alquilo (Esquema 1, reacção (a)) ou introduzir um radical formilo utilizando N,N^1 -dimetilformamida (Esquema 1, reacção (b)). Essas reacções podem ser conduzidas na presença de um derivado alquil-lítio, como *n*-butil-lítio, numa atmosfera inerte e num solvente seco, como tetra-hidrofurano, a baixas temperaturas que variam entre -78°C e 0°C , dando origem ao composto final de acordo com a Fórmula (I).

Para introduzir um radical fenilo (Esquema 1, reacção (m)) pode utilizar-se uma reacção de acoplamento do tipo Suzuki por reacção de um ácido borónico num composto de acordo com a Fórmula (IVa) na presença de um catalisador de paládio, como $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ ou $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, uma base, por exemplo, K_2CO_3 , Na_2CO_3 , CsCO_3 ou *tert*-butóxido de potássio, uma fosfina, como PPh_3 ou PBu_3 , numa atmosfera inerte e num solvente de desoxigenação adequado, como tolueno, dioxano, água, um álcool, tetra-hidrofurano ou uma mistura destes, geralmente a temperaturas que variam entre 50 e 100°C .

Para introduzir um radical aminocarbonilo substituído (Esquema 1, reacção (l)) pode utilizar-se uma reacção de um isocianato num composto de acordo com a Fórmula (IVa) na presença de um derivado alquil-lítio, como *n*-butil-lítio, numa atmosfera inerte e num solvente seco, como tetra-hidrofurano, a baixas temperaturas que variam entre -78°C e 0°C .

Os substituintes R^1 e R^2 podem ser alterados ou reciprocamente convertidos entre si por métodos bem conhecidos na área, tais como, por exemplo, redução, substituição, acilação, uma reacção de Mitsunobu ou

aminação redutora. Como exemplo, apresentam-se no Esquema 1 abaixo algumas dessas reacções para um composto intermediário de acordo com a Fórmula (IVa). É óbvio que as reacções apresentadas também podem ser realizadas em compostos de acordo com a Fórmula (IVb) ou Fórmula (IVc). Por facilidade de leitura, apresenta-se no Esquema 1 apenas a parte fenilo do composto de acordo com a Fórmula (IVa). Por exemplo, pode efectuar-se uma redução de um composto aldeído (reacção (c)) na presença de um agente redutor adequado, por exemplo, boro-hidreto, num solvente adequado inerte para a reacção, como água, um álcool, tetra-hidrofurano ou uma mistura destes, geralmente à temperatura ambiente.

Pode preparar-se um composto éter (reacção (d)) por uma reacção de O-alquilação no composto álcool utilizando, por exemplo, um haleto de alquilo. A reacção pode ser conduzida num solvente inerte para a reacção, como tetra-hidrofurano, na presença de uma base adequada, como hidreto de sódio, opcionalmente na presença de iodeto de potássio. Temperaturas reaccionais convenientes variam entre 0°C e a temperatura ambiente. Alternativamente, em vez de haleto de alquilo, também pode utilizar-se haleto de alquiloalquilo ou haleto de alquiloalquiloalquilo para introduzir um radical alquiloalquilo ou um radical alquiloalquiloalquilo.

Alternativamente, um composto álcool pode reagir com um agente de acilação, como um anidrido de ácido ou um haleto de acilo (reacção (e)). Essa reacção pode ser conduzida num solvente inerte para a reacção, como diclorometano, clorofórmio ou tetra-hidrofurano, e na presença de uma base adequada, como piridina, trietilamina ou diisopropil-etilamina, ou mesmo sem um solvente, em vez deste

utilizando um excesso de base como solvente, a temperaturas que variam entre 0°C e a temperatura ambiente.

Alternativamente, um composto álcool pode reagir com um álcool aromático ou heteroaromático (reação de Mitsunobu, reação (f)). Esta reação pode ser conduzida na presença de uma fosfina, como trifetilfosfina, e um derivado azodicarboxilato, como azodicarboxilato de dietilo ou azodicarboxilato de dimetilo, numa atmosfera inerte e num solvente inerte para a reação, como tetra-hidrofurano, a temperaturas que variam desde a temperatura ambiente até 80°C.

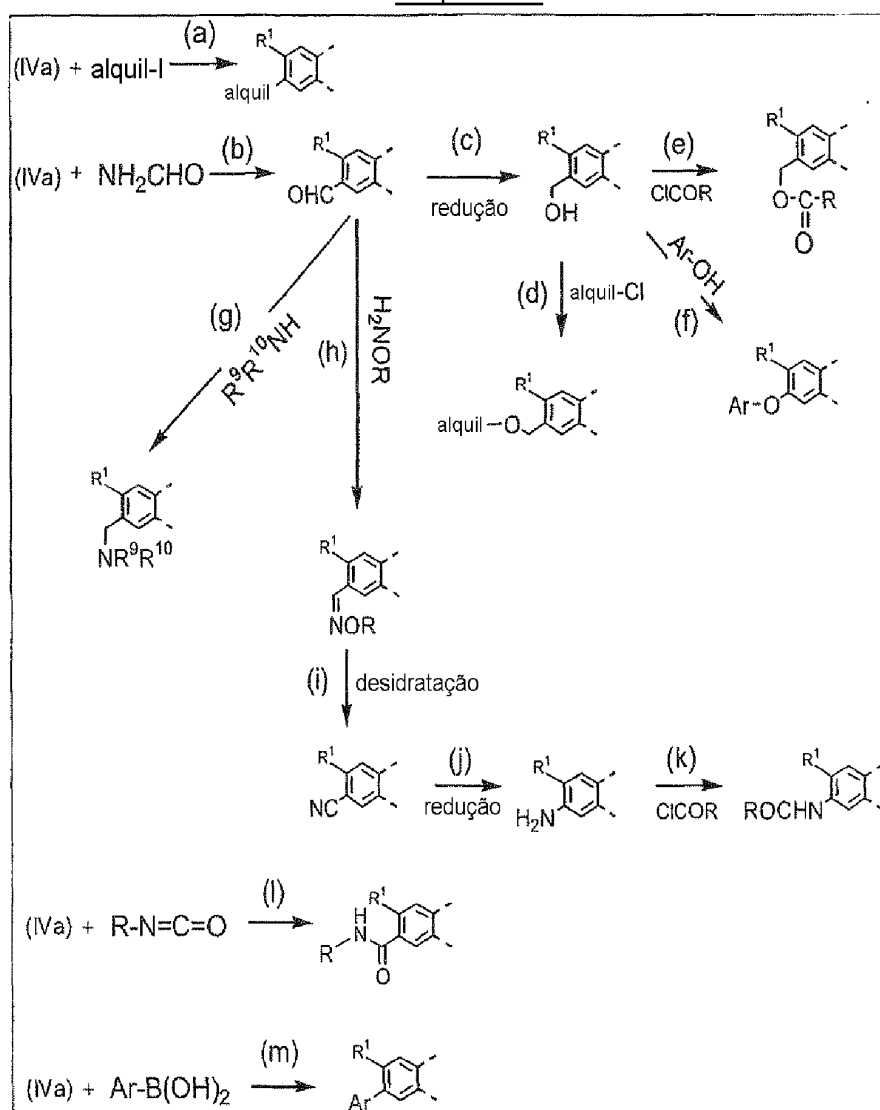
Um composto aldeído também pode reagir com uma amina secundária utilizando uma reação de aminação redutora (reação (g)) para chegar a um composto substituído com aminoalquilo secundário. Esta reação pode ser conduzida na presença de um agente redutor adequado, por exemplo, boro-hidreto de sódio, cianoboro-hidreto de sódio ou triacetoxi-boro-hidreto de sódio, opcionalmente na presença de um ácido inorgânico, como ácido acético, ou um ácido de Lewis, por exemplo, brometo de zinco ou cloreto de zinco, num solvente adequado, como diclorometano, 1,2-dicloroetano, água, um álcool, tetra-hidrofurano ou uma mistura destes, e geralmente à temperatura ambiente.

Um composto aldeído também pode ser convertido num composto oxima (reação (h)) utilizando técnicas conhecidas na área, tal como utilizando hidroxilaminas na presença de uma base, como trietilamina, NaHCO₃ ou piridina, num solvente inerte para a reação, por exemplo, etanol, ou mesmo sem um solvente, neste caso utilizando um excesso de base como solvente, a temperaturas que variam desde 0°C até à temperatura ambiente.

Um composto oxima pode ser suplementarmente convertido num nitrilo (reação (i)) na presença de um catalisador de

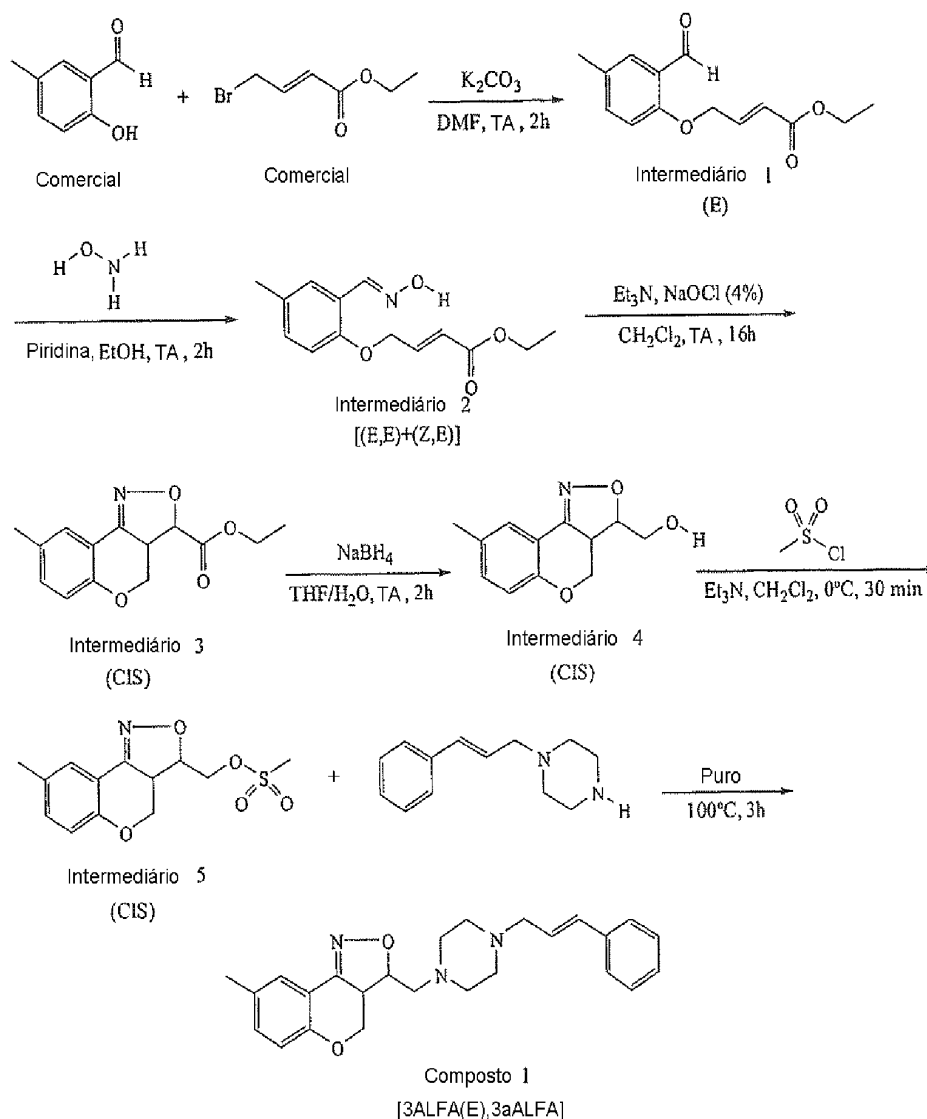
ruténio, como $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})]_2$, e um agente de desidratação, por exemplo, crivos moleculares de 4 Å, num solvente inerte, como acetonitrilo, a temperaturas que variam entre 50°C e 80°C. Podem preparar-se compostos substituídos com aminoalquilo utilizando procedimentos conhecidos na área, por exemplo, por redução de um composto nitrilo (reacção (j)) na presença de um agente redutor adequado, por exemplo, hidreto de lítio e alumínio ou hidreto de diisobutilalumínio, numa atmosfera inerte e num solvente seco, como tetra-hidrofurano, a temperaturas baixas que variam entre -78°C e 0°C. Suplementarmente, esses compostos substituídos com aminoalquilo podem reagir com um agente de acilação (reacção (k)), por exemplo, cloreto de acilo ou um anidrido de ácido, num solvente inerte para a reacção, como diclorometano, clorofórmio ou tetra-hidrofurano, na presença de uma base adequada, como piridina, trietilamina ou diisopropiletetilamina, ou mesmo sem um solvente, neste caso utilizando um excesso de base como solvente, a temperaturas que variam desde 0°C até à temperatura ambiente.

Esquema 1



Compostos com radicais alquilo ou átomos de hidrogénio nas posições R^1 e/ou R^2 também podem ser obtidos directamente com compostos intermediários que já contêm esses radicais alquilo ou átomos de hidrogénio. Como exemplo apresenta-se um esquema de síntese (Esquema 2) para um composto de acordo com a Fórmula (I) em que R^1 é um metilo e R^2 é um hidrogénio. É óbvio que se podem obter equivalentes químicos de acordo com uma via de síntese equivalente.

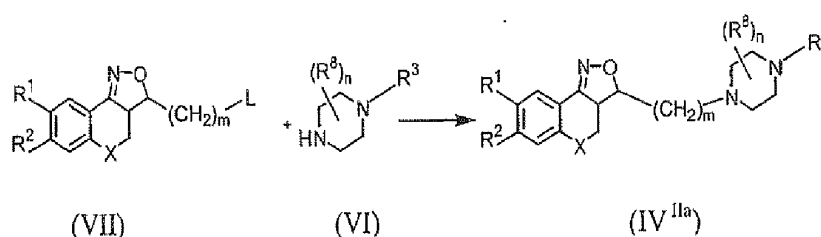
Esquema 2



Os materiais de partida e alguns dos compostos intermediários são compostos que estão comercialmente disponíveis ou que podem ser preparados de acordo com procedimentos reaccionais convencionais geralmente conhecidos na área.

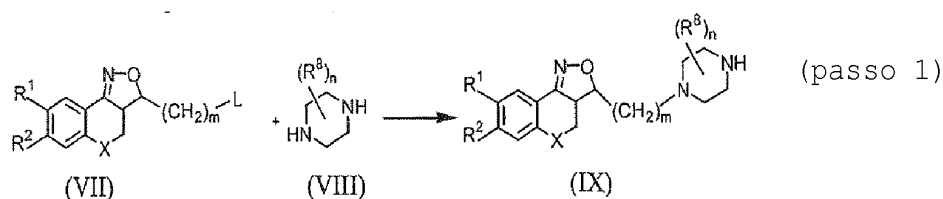
Os compostos intermediários, em particular os compostos intermediários de acordo com a Fórmula (IV), mais em particular de acordo com a Fórmula (IVa), (IVb) e (IVc), podem ser preparados de acordo com vários modos.

Em particular, os compostos intermediários de acordo com a Fórmula (IV^{IIa}), isto é, compostos intermediários de acordo com a Fórmula (IV) com um radical Pir de acordo com a Fórmula (IIa), podem ser preparados por uma reacção de substituição nucleofílica com uma piperazina substituída de acordo com a Fórmula (VI) num composto intermediário de acordo com a Fórmula (VII). Estas reacções podem ser conduzidas num solvente inerte para a reacção, como dioxano, metilisobutilcetona ou *N,N'*-dimetilformamida, na presença de uma base adequada, como carbonato de potássio, carbonato de sódio ou trietilamina, ou mesmo sem uma base, neste último caso utilizando um excesso de reagente de Fórmula (VI). Temperaturas reaccionais convenientes variam entre 100°C e 150°C.



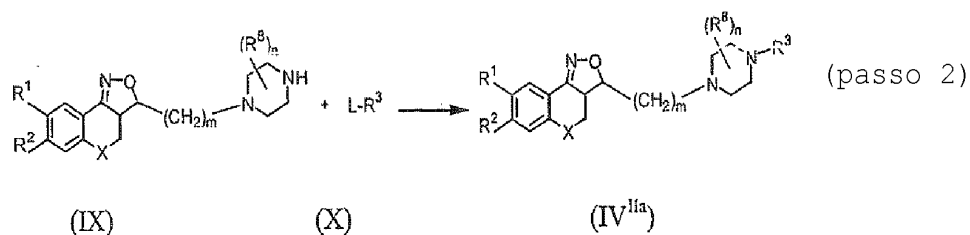
No composto intermediário de acordo com a Fórmula (VII) L representa qualquer grupo abandonante reactivo adequado, em particular halo, como cloro, bromo ou iodo, ou sulfoniloxi, como metilsulfoniloxi ou 4-metil-benzenossulfoniloxi.

Os compostos de acordo com a Fórmula (IV^{IIa}) também podem ser preparados por um procedimento reaccional em 2 passos no qual um composto intermediário de acordo com a Fórmula (VII) reage primeiramente (passo 1) com uma piperazina substituída de acordo com a Fórmula (VIII), após o que o radical R³ é introduzido no composto intermediário resultante de acordo com a Fórmula (IX) (passo 2). As condições reaccionais são semelhantes às descritas acima para compostos intermediários de acordo com a Fórmula (IV^{IIa}).



No composto intermediário de acordo com a Fórmula (VII) L representa qualquer grupo abandonante reactivo adequado, em particular halo, como cloro, bromo ou iodo, ou sulfoniloxi, como metilsulfoniloxi ou 4-metil-benzenossulfoniloxi.

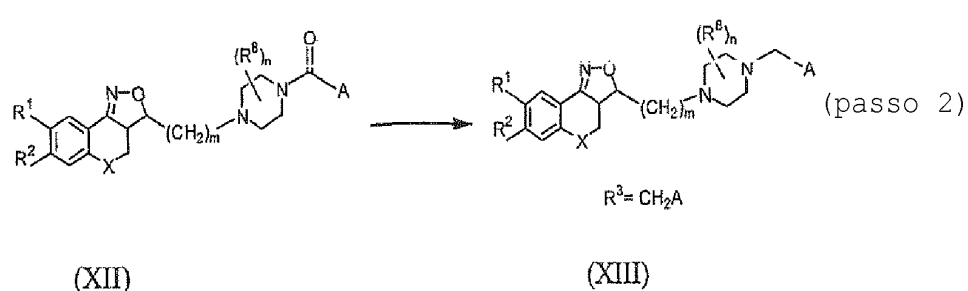
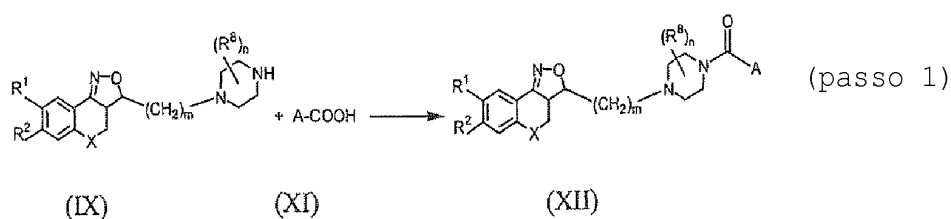
Uma das funções azoto da piperazina substituída de Fórmula (VIII) também pode ser protegida, por exemplo, por um grupo tert-butiloxicarbonilo.



No composto de acordo com a Fórmula (X) L representa qualquer grupo abandonante reactivo adequado, em particular halo, como cloro, bromo ou iodo, ou sulfoniloxi, como metilsulfoniloxi ou 4-metil-benzenossulfoniloxi. Também pode utilizar-se R³-CHO em vez de um composto de acordo com a Fórmula (X), em que R³ tem o mesmo significado da Fórmula (I).

Os compostos de acordo com a Fórmula (IV^{IIa}) também podem ser preparados por um procedimento reaccional em 2 passos, no qual um composto intermediário de acordo com a Fórmula (IX) reage com um ácido de acordo com a Fórmula (XI) (passo 1), seguido de uma redução subsequente da função carbonilo do composto intermediário de acordo com a Fórmula (XII) (passo 2). As reacções do passo 1 podem ser conduzidas num solvente inerte para a reacção, como clorofórmio,

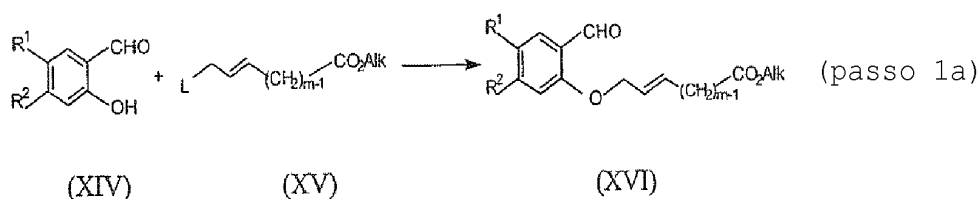
diclorometano, tetra-hidrofurano, dimetil-formamida ou uma mistura destes, utilizando quaisquer métodos conhecidos do experimentado na área empregando reagentes de condensação, como 1,1'-carbonildiimidazolo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, ou por transformação prévia do ácido carboxílico de Fórmula (XI) no seu cloreto de ácido correspondente. As reacções apresentadas no passo 2 podem ser realizadas utilizando um agente redutor adequado, como hidreto de lítio e alumínio ou hidreto de alumínio, num solvente adequado, por exemplo, tetra-hidrofurano. Em geral, estas reacções são conduzidas a uma temperatura que varia entre -20°C e a temperatura ambiente.



Nos compostos intermediários de acordo com as Fórmulas (XI), (XII) e (XIII), o grupo A representa um sistema em anel homocíclico ou heterocíclico aromático opcionalmente substituído que inclui uma cadeia hidrocarbonada parcialmente ou completamente hidrogenada no máximo com 5 átomos de comprimento, dos quais um ou mais átomos de carbono podem ser substituídos por um ou mais átomos

seleccionados do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre, pela qual o sistema em anel está ligado ao radical Pir que foi definido acima.

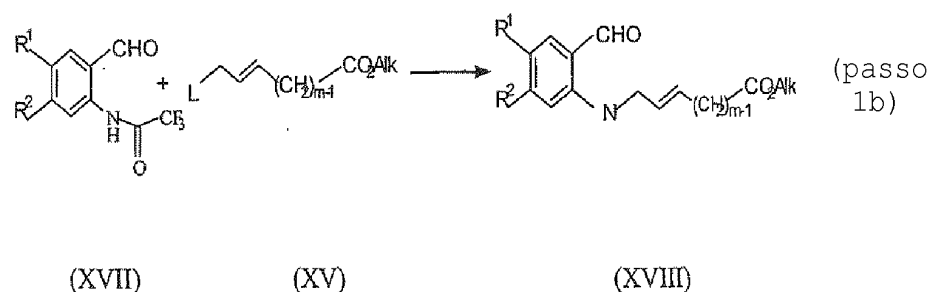
Compostos intermediários de acordo com a Fórmula (VII) nos quais $X = O$ podem ser preparados de acordo com a reacção seguinte:



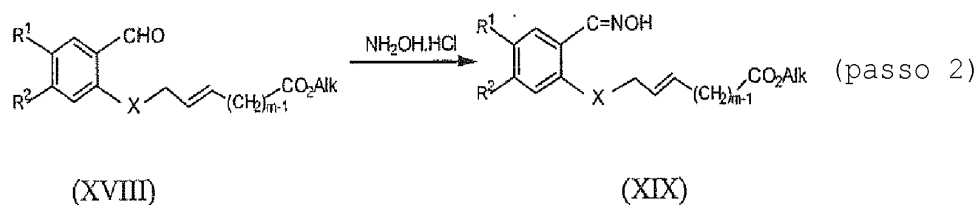
No composto intermediário de acordo com a Fórmula (XV) L representa qualquer grupo abandonante reactivo adequado, em particular halo, como cloro, bromo ou iodo, ou sulfoniloxi, como metilsulfoniloxi ou 4-metil-benzenossulfoniloxi. Além disso, Alk no composto intermediário de acordo com a Fórmula (XV) representa qualquer grupo C_{1-6} alquilo, em particular um grupo etilo, e m é definido tal como na Fórmula (I).

Compostos intermediários de acordo com a Fórmula (VII) em que $X = NH$ também podem ser preparados de um modo equivalente de acordo com o passo 1a acima, desde que o composto intermediário de acordo com a Fórmula (XIV) seja substituído pelo seu análogo amina de Fórmula (XVII), preferivelmente com o grupo amina protegido, por exemplo, com um grupo COCF_3 . O passo de alquilação pode ser conduzido num solvente inerte para a reacção, por exemplo, tetra-hidrofurano ou dimetilformamida, na presença de uma base forte, como hidreto de sódio ou potássio, e adição de um éter em coroa, como 18-coroa-6 ou 15-coroa-5.

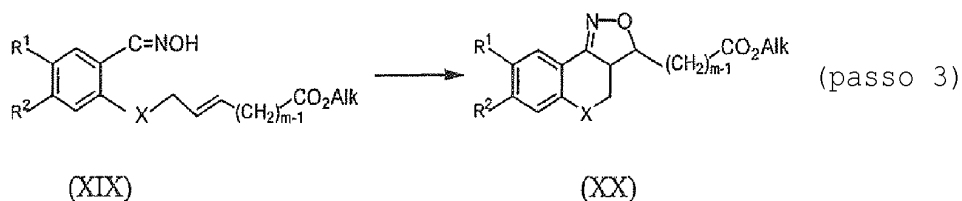
Temperaturas reaccionais convenientes variam entre a temperatura ambiente e 60°C.



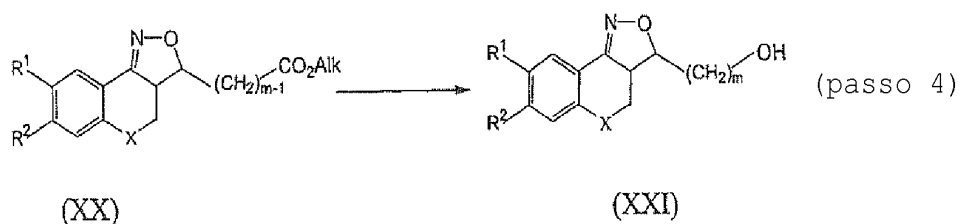
Compostos intermediários de acordo com a Fórmula (XVIII) são convertidos em oximas de Fórmula (XIX) utilizando técnicas conhecidas na área, tal como utilizando cloridrato de hidroxilamina na presença de NaHCO₃ ou piridina num solvente inerte para a reacção, por exemplo, etanol (passo 2).



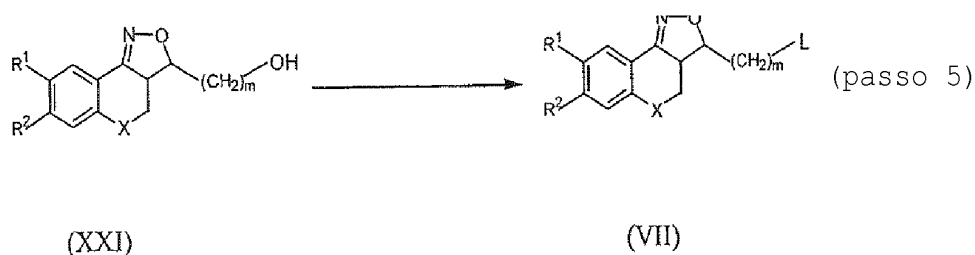
Compostos intermediários de acordo com a Fórmula (XIX) são oxidados nos seus óxidos de nitrilo e sofrem uma cicloadição intramolecular *in situ*, dando origem a compostos intermediários de acordo com a Fórmula (XX). Esta oxidação pode ser realizada utilizando uma solução de hipoclorito de sódio na presença de trietilamina num solvente inerte, como diclorometano, à temperatura ambiente. A oxidação também pode ser realizada utilizando Cloramina-T (sal de sódio de *N*-cloro-4-metil-benzenossulfonamida), agitação e aquecimento num solvente como etanol no refluxo. Nesta fase formam-se os dois centros estereogénicos a e b de Fórmula (IV).



Pode preparar-se um composto intermediário de acordo com a Fórmula (XXI) utilizando procedimentos conhecidos na área, por exemplo, por redução do composto carbonilo de acordo com a Fórmula (XX) na presença de um agente redutor adequado, por exemplo, boro-hidreto de sódio, num solvente adequado, como água, um álcool, tetra-hidrofurano ou uma mistura destes, geralmente à temperatura ambiente.



O composto intermediário de acordo com a Fórmula (VII) pode ser preparado a partir do composto intermediário de acordo com a Fórmula (XXI) utilizando técnicas comuns. Assim, a reacção com cloreto de metanossulfonilo ou cloreto de 4-metilbenzenossulfonilo na presença de uma base, como trietilamina, num solvente inerte para a reacção, por exemplo, diclorometano, a temperaturas reaccionais que variam entre 0°C e a temperatura ambiente, dá origem ao derivado sulfoniloxi correspondente composto intermediário de acordo com a Fórmula (VII). Também pode preparar-se o derivado halo correspondente, por exemplo, tratando o composto intermediário de acordo com a Fórmula (XXI) com trifenilfosfina na presença de tetraclorometano, num solvente inerte para a reacção, como tetra-hidrofurano, agitação e refluxo da mistura.

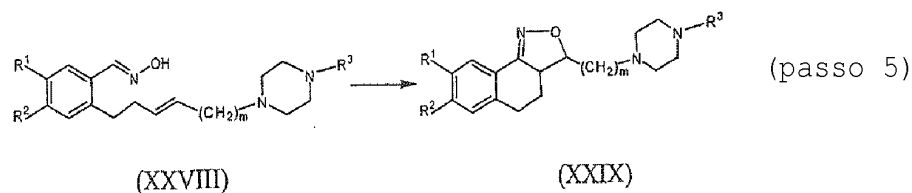
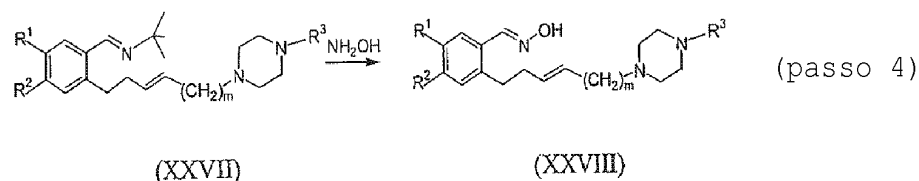
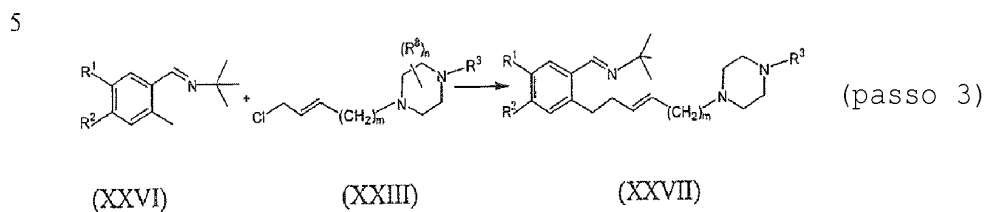
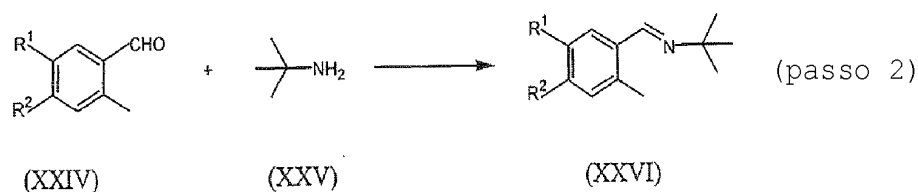
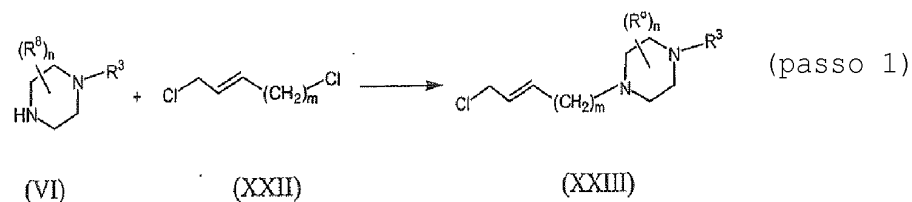


É evidente que, nas reacções anteriores e nas seguintes, os produtos reaccionais podem ser isolados do meio reaccional e, se necessário, podem ser suplementarmente purificados de acordo com metodologias geralmente conhecidas na área, como extracção, cristalização e cromatografia. Também é evidente que produtos reaccionais que existem em mais do que uma forma enantiomérica podem ser isolados da sua mistura por técnicas conhecidas, em particular cromatografia preparativa, como HPLC preparativa. Tipicamente, os compostos intermediários (VII) e (IV) e compostos finais de acordo com a Fórmula (I) podem ser separados nas suas formas enantioméricas.

Compostos de acordo com a invenção em que $X = CH_2$ podem ser preparados de acordo com o esquema reaccional seguinte (Esquema 3), no qual um composto intermediário de acordo com a Fórmula (VI) é primeiramente N-alquilado com um derivado di-halo de Fórmula (XXII) utilizando técnicas comuns, na presença ou ausência de uma base e num solvente inerte para a reacção, como clorofórmio, diclorometano ou 1,2-dicloroetano, e a temperaturas reaccionais que variam entre a temperatura ambiente e $80^\circ C$, dando origem a um composto intermediário de acordo com a Fórmula (XXIII). Um aldeído de Fórmula (XXIV) reage com tert-butilamina (XXV) num solvente aprótico, como tolueno, agitação e aquecimento à temperatura de refluxo com remoção de água utilizando um dispositivo comum, como um separador de água de Dean-Stark, dando origem a uma imina de Fórmula (XXVI). Pode proceder-

se à C-alquilação do composto intermediário de acordo com a Fórmula (XXVI) com um composto intermediário de acordo com a Fórmula (XXIII) na presença de um derivado alquil-lítio, como *n*-butil-lítio, numa atmosfera inerte e num solvente inerte e seco, como tetra-hidrofurano, a temperaturas baixas que variam entre -78°C e 0°C, dando origem a um composto intermediário de acordo com a Fórmula (XXVII). Pode preparar-se o composto intermediário de acordo com a Fórmula (XXVIII) por reacção do composto intermediário de acordo com a Fórmula (XXVII) com hidroxilamina, na presença de uma base, como bicarbonato de sódio, num solvente como um alquil-álcool de cadeia curta, como etanol, geralmente à temperatura ambiente. Por fim, pode proceder-se à oxidação do derivado oxima de Fórmula (XXVIII) no seu óxido de nitrilo e subsequente cicloadição *in situ* para dar origem a um composto intermediário de acordo com a Fórmula (XXIX) por técnicas comuns semelhantes, como as descritas acima para o composto intermediário de acordo com a Fórmula (XIX) para dar origem a compostos intermediários de acordo com a Fórmula (XX).

Esquema 3



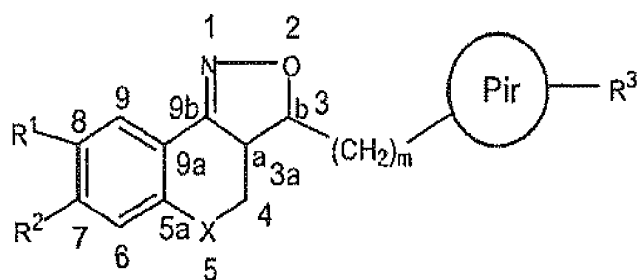
É evidente que os passos reaccionais revelados acima podem ser adaptados aos produtos reaccionais específicos. Os passos reaccionais revelados podem ser realizados de qualquer modo conhecido do técnico experimentado, incluindo reacções em solução ou em fase sólida, em que, durante as últimas, os produtos reaccionais estão ligados a um material de resina e - num passo de clivagem final - são libertados do material de resina. Exemplos dessas

especificações e adaptações foram suplementarmente revelados nos Exemplos desta candidatura.

Os exemplos seguintes ilustram a presente invenção sem que esta fique limitada àqueles.

Parte experimental

O sistema de numeração de anéis de carbono para os compostos de acordo com a Fórmula (I) utilizado nesta candidatura é o seguinte:



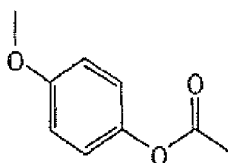
Para alguns compostos, a configuração estereoquímica absoluta do(s) átomo(s) de carbono estereogénico(s) aí presente(s) não foi experimentalmente determinada. Nesses casos, a forma estereoquimicamente isomérica que foi isolada em primeiro lugar é designada "A" e a segunda "B", sem mais referências à configuração estereoquímica real. No entanto, essas formas isoméricas "A" e "B" podem ser inequivocamente caracterizadas pelo experimentado na área utilizando métodos conhecidos na área, tais como, por exemplo, difracção de raios X. Os centros estereogénicos a e b dos compostos de acordo com a Fórmula (I) têm, respectivamente, os números de anel 3a e 3.

Daqui em diante, "DMF" é definido como *N,N*-dimetilformamida, "DIPE" é definido como éter diisopropílico e "THF" é definido como tetra-hidrofurano.

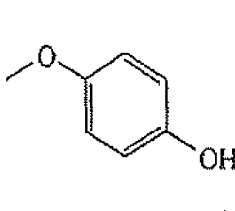
A. Preparação dos compostos intermediários

Exemplo A.1

Preparação do composto intermediário 1

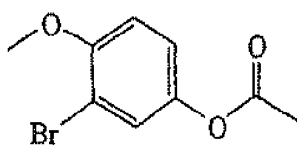


A uma solução de:



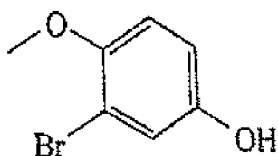
(0,24 mol) e Et₃N em CHCl₃ (1000 ml) adicionou-se gota-a-gota cloreto de acetilo (0,29 mol). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 24 horas e depois adicionou-se uma solução aquosa saturada de NaHCO₃. A camada orgânica foi separada, seca (Na₂SO₄) e filtrada e o solvente foi evaporado. Rendimento 49,6 g de composto intermediário 1, utilizado no passo seguinte sem purificação suplementar (quantitativo).

Preparação do composto intermediário 2



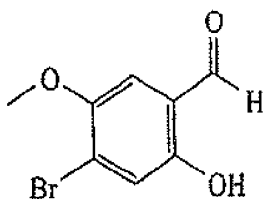
Adicionou-se N-bromossuccinimida (0,24 mol) a uma solução de composto intermediário 1 (0,24 mol) em CH₃CN (1000 ml). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 24 horas e depois adicionou-se mais N-bromossuccinimida (0,24 mol). Após 24 horas de agitação, o solvente foi evaporado e o resíduo foi submetido a partição entre H₂O e éter dietílico. A camada orgânica foi separada, seca (Na₂SO₄) e filtrada e o solvente foi evaporado. Rendimento 72 g de composto intermediário 2, utilizado no passo seguinte sem purificação suplementar (quantitativo).

Preparação do composto intermediário 3



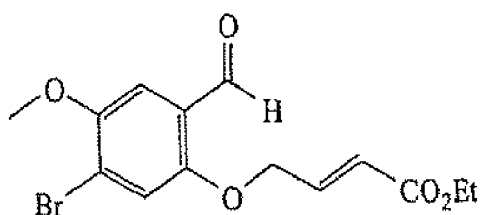
Adicionou-se uma solução de KOH (0,26 mol) em H₂O (130 ml) a uma solução de composto intermediário 2 (0,24 mol) em MeOH (920 ml). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 45 minutos e depois adicionou-se mais H₂O (250 ml). A mistura foi acidificada por adição de solução aquosa 2 M de HCl e foi extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi separada, seca (Na₂SO₄) e filtrada e o solvente foi evaporado. Rendimento 44 g de composto intermediário 3, utilizado no passo seguinte sem purificação suplementar (90%).

Preparação do composto intermediário 4



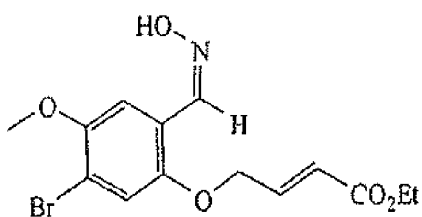
Uma mistura em MeOH (88 ml) de magnésio (0,13 mol) e solução a 8% de $Mg(OMe)_2$ em MeOH (2,64 ml) foi aquecida no refluxo até à dissolução completa do magnésio e cessação da evolução de hidrogénio. Em seguida adicionaram-se composto intermediário 3 (0,22 mol) e tolueno (400 ml) e evaporou-se a mistura azeotrópica de MeOH e tolueno, à pressão de 507 mbar, até a temperatura da mistura reaccional subir para 75°C. Nesta altura, adicionou-se à mistura paraformaldeído (0,65 mol), durante 1 hora a 75°C, com remoção concomitante de materiais voláteis por evaporação à pressão de 507 mbar, e adicionou-se mais tolueno (100 ml) para manter a fluidez da pasta resultante. Continuou-se a agitação a 75°C e pressão de 374 mbar durante 3 horas, após o que se adicionou à mistura ácido sulfúrico a 10%. A mistura foi agitada durante 30 minutos e depois a camada orgânica foi separada e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna curta aberta em sílica gel (eluente CH_2Cl_2). Rendimento 20,86 g (42%).

Preparação do composto intermediário 5



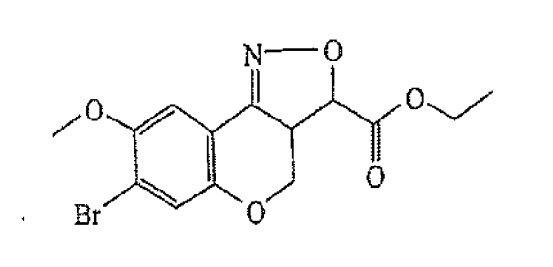
A uma solução de composto intermediário 4 (0,09 mol) em DMF (110 ml), a 0°C, adicionaram-se K₂CO₃ (0,18 mol) e 4-bromocrotonato de etilo (0,14 mol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas e depois foi submetida a partição entre H₂O e CH₂Cl₂. A camada orgânica foi separada, seca (Na₂SO₄) e filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna curta aberta em sílica gel (eluente heptano/AcOEt 80/20). Rendimento 9,30 g (30%).

Preparação do composto intermediário 6



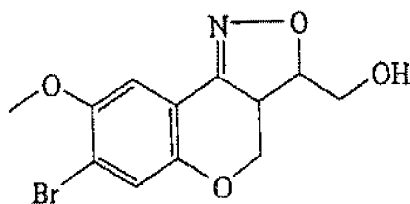
A uma mistura de composto intermediário 5 (0,032 mol) e AcONa (0,048 mol) em EtOH (100 ml), a 0°C, adicionou-se cloridrato de hidroxilamina (0,039 mol). A mistura foi agitada a 0°C durante 3 horas e depois foi submetida a partição entre H₂O e CH₂Cl₂. A camada orgânica foi separada, seca (Na₂SO₄) e filtrada e o solvente foi evaporado. Rendimento 11,3 g de composto intermediário 6, utilizado no passo seguinte sem purificação suplementar (98%).

Preparação do composto intermediário 7



Adicionou-se gota-a-gota, a 0°C, uma solução aquosa a 4% de NaClO (88 ml) a uma solução de composto intermediário 6 (0,026 mol) em CH₂Cl₂ (250 ml). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 2 horas e depois, após arrefecimento para 0°C, adicionou-se gota-a-gota Et₃N (0,039 mol). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas adicionais e depois a camada orgânica foi separada, seca (Na₂SO₄), filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna curta aberta em sílica gel (eluente heptano/AcOEt 80/20, 70/30 e 60/40). Rendimento 8,43 g (91%).

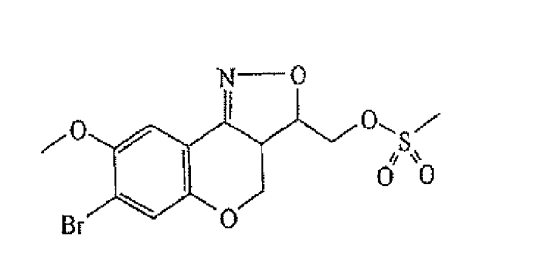
Preparação do composto intermediário 8



Adicionou-se em porções NaBH₄ (0,059 mol) a uma solução de composto intermediário 7 (0,024 mol) numa mistura de THF (180 ml) e H₂O (18 ml), previamente arrefecida a 0°C. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 24 horas e depois adicionou-se uma solução aquosa a 10% de NH₄Cl. A mistura resultante foi extraída com CH₂Cl₂ e a camada orgânica foi separada, seca (Na₂SO₄) e filtrada e o solvente foi evaporado. Rendimento 7,85 g de composto

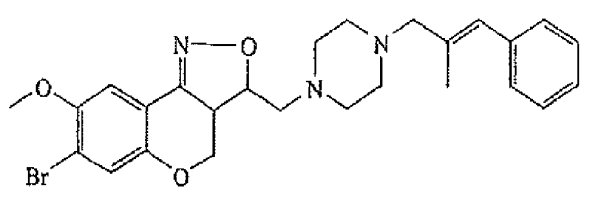
intermediário 8, utilizado no passo seguinte sem purificação suplementar (quantitativo).

Preparação do composto intermediário 9

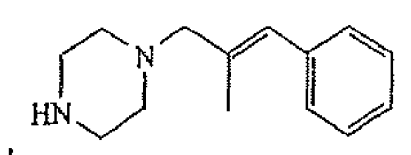


A uma solução de composto intermediário 8 (0,024 mol) e Et_3N (0,036 mol) em CH_2Cl_2 (105 ml), a 0°C , adicionou-se cloreto de mesilo (0,026 mol). Agitou-se a mistura a 0°C durante 2 horas e depois adicionou-se uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 . A camada orgânica foi separada, seca (Na_2SO_4) e filtrada e o solvente foi evaporado. Rendimento 9,6 g de composto intermediário 9, utilizado no passo seguinte sem purificação suplementar (quantitativo).

Preparação do composto intermediário 10



Uma mistura de composto intermediário 9 (0,0076 mol),

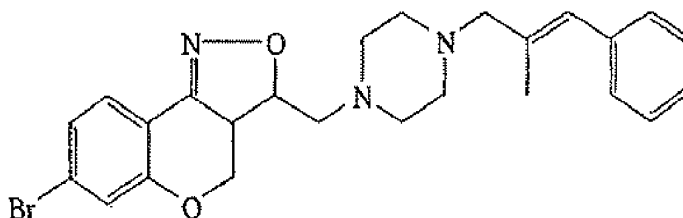


(0,012 mol), KI (0,0076 mol) e K_2CO_3 (0,0076 mol) em metilisobutilcetona (35 ml) foi agitada e refluxiu durante 24 horas. Em seguida, a mistura foi submetida a partição

entre H_2O e CH_2Cl_2 e a camada orgânica foi separada, seca (Na_2SO_4) e filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna curta aberta em sílica gel (eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 99/1). As fracções desejadas foram recolhidas e evaporadas e o resíduo foi precipitado a partir de DIPE. Rendimento 2,2 g (56%).

Exemplo A.2

Preparação do composto intermediário 11

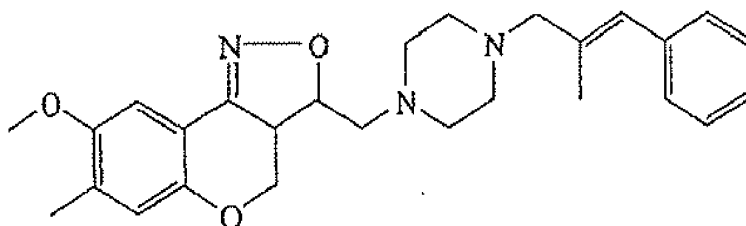


Preparou-se o composto intermediário 11 de um modo equivalente ao composto intermediário 10 (de acordo com A.1).

B. Preparação dos compostos finais

Exemplo B.1

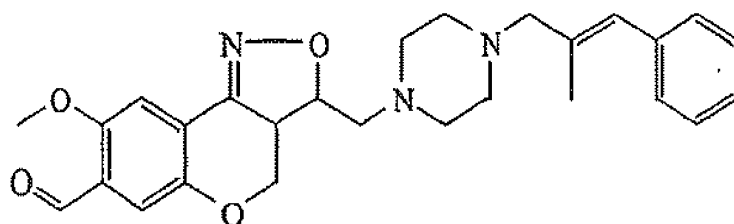
Preparação do composto final 2



A uma solução de composto intermediário 10 (0,00039 mol) em THF (5 ml), a -78°C sob N_2 , adicionou-se gota-a-gota uma solução 2,5 M de n-butil-lítio em hexanos (0,00043 mol). Agitou-se a mistura a -78°C durante 1 hora e depois adicionou-se iodeto de metilo (0,0019 mol). Agitou-se a mistura resultante a -78°C durante 1 hora adicional e depois adicionou-se uma solução aquosa a 5% de HCl. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 . Os extractos orgânicos combinados foram secos (Na_2SO_4) e filtrados e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por coluna curta aberta em sílica gel (eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98/2). As fracções que continham produto foram recolhidas e evaporadas e o resíduo foi novamente purificado por HPLC de fase reversa (eluente $\text{CH}_3\text{CN}/$ solução aquosa a 0,05% de AcONH_4 75/25). Recolheram-se as fracções desejadas, evaporou-se o CH_3CN e extraiu-se a suspensão aquosa resultante com AcOEt . A camada orgânica foi separada, seca (Na_2SO_4) e filtrada e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,047 g de composto 2 (27%).

Exemplo B.2

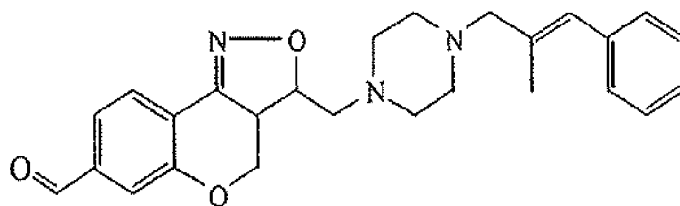
Preparação do composto final 3



A uma solução de composto intermediário 10 (0,00039 mol) em THF (5 ml), a -78°C sob N_2 , adicionou-se gota-a-gota uma

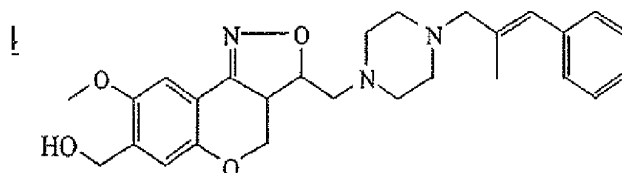
solução 2,5 M de *n*-butil-lítio em hexano (0,00043 mol). Agitou-se a mistura a -78°C durante 15 minutos e depois adicionou-se DMF anidro (0,0078 mol). Agitou-se a mistura resultante a -78°C durante 45 minutos adicionais e depois adicionou-se uma solução aquosa de HCl a 10%. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 . Os extractos orgânicos combinados foram secos (Na_2SO_4) e filtrados e o solvente foi evaporado. O resíduo foi utilizado no passo seguinte sem purificação suplementar. Rendimento: 0,0172 g de composto 3 (95%).

Preparação do composto final 19

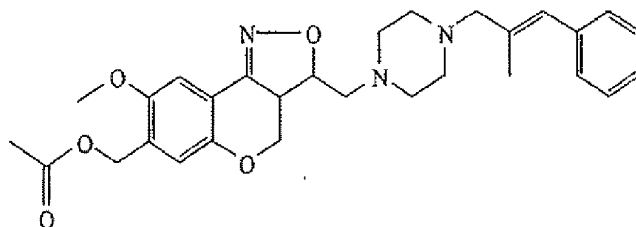


O composto 19 foi preparado do mesmo modo do composto 3 partindo do composto intermediário 11.

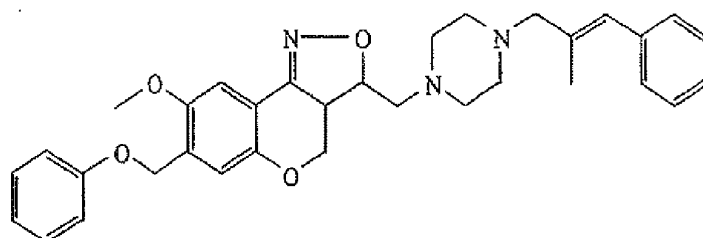
Preparação do composto final 4



Adicionou-se, em porções, NaBH_4 (0,00053 mol) a uma solução de composto final 3 (0,00021 mol) em THF (10 ml) e H_2O (1 ml) a 0°C . Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 1,5 horas e depois adicionou-se uma solução aquosa

Preparação do composto final 7

Uma mistura de composto final 4 (0,00025 mol), anidrido acético (7 ml) e piridina (5 ml) foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. Evaporaram-se os voláteis sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia Sep-Pak Silica Cartridge (eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 99/1). Recolheram-se fracções desejadas e evaporou-se o solvente. O resíduo foi convertido no seu sal do ácido etanodióico em EtOH. O sal foi filtrado, triturado a partir de DIPE e depois foi seco. Rendimento: 0,054 g (24%).

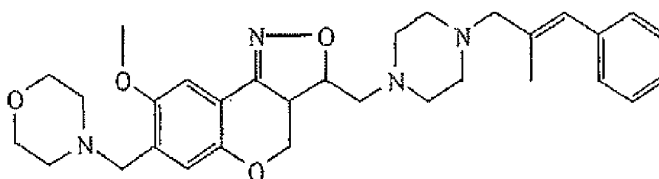
Exemplo B.4Preparação do composto final 8

A uma mistura de composto final 4 (0,00036 mol) e fenol (0,00040 mol) em THF (5 ml), num tubo selado à temperatura ambiente sob N_2 , adicionaram-se trifenilfosfina suportada

em polímero (0,00072 mol) e azodicarboxilato de dietilo (0,00045 mol). Agitou-se a mistura resultante a 50°C durante a noite e depois filtrou-se a mistura numa almofada de celite. O filtrado foi extraído com H₂O e a camada orgânica foi separada, seca (Na₂SO₄) e filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia Sep-Pak Silica Cartridge (eluente CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃) 99/1). Recolheram-se fracções desejadas e evaporou-se o solvente. Rendimento: 0,041 g (33%).

Exemplo B.5

Preparação do composto final 10

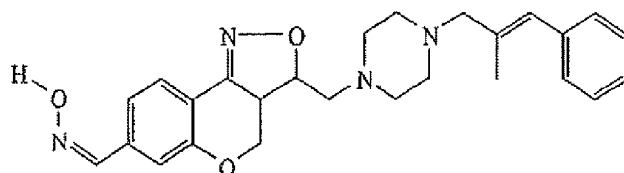


Adicionou-se em porções triacetoxiboro-hidreto de sódio (0,00058 mol) a uma mistura de composto final 3 (0,00039 mol) e morfolina (0,00043 mol) em 1,2-dicloroetano (5 ml) a -10°C. Deixou-se a mistura reaccional aquecer para a temperatura ambiente e depois foi agitada durante a noite. Em seguida adicionou-se uma solução aquosa de NH₄Cl a 10% e agitou-se a mistura durante 30 minutos. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂. Os extractos orgânicos combinados foram secos (Na₂SO₄), filtrados e evaporados. O resíduo foi purificado por cromatografia Sep-Pak Cartridge em sílica gel (eluente CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃) 98/2). Recolheram-se fracções contendo

produto e evaporou-se o solvente. Rendimento: 0,074 g (19%).

Exemplo B.6

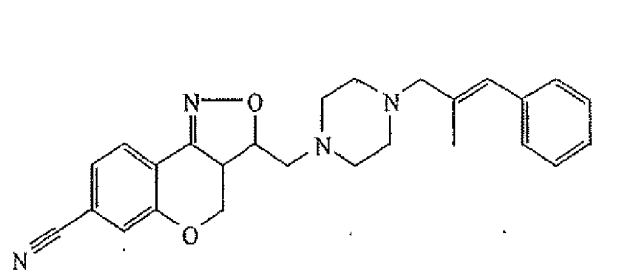
Preparação do composto final 11



Adicionou-se cloridrato de hidroxilamina a uma solução de composto final 19 (0,00042 mol) em piridina (5 ml) à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi agitada durante a noite e depois foi submetida a partição entre H₂O e CH₂Cl₂. A camada orgânica foi separada, extraída com solução salina, seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada até à secura. O resíduo foi cristalizado a partir de CH₃CN. Rendimento: 0,099 g (53%).

Exemplo B.7

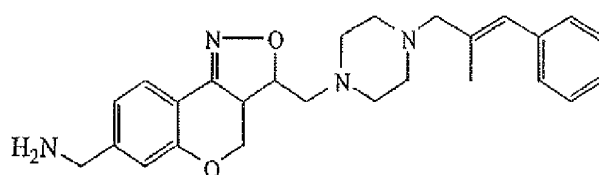
Preparação do composto final 13



A uma solução de composto final 11 (0,00061 mol) e [RuCl₂(*p*-cimeno)]₂ em CH₃CN (5 ml), à temperatura ambiente,

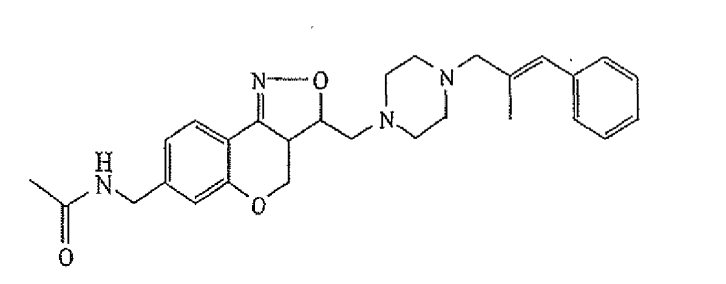
adicionaram-se crivos moleculares de 4 Å. A mistura foi agitada no refluxo durante 15 minutos e depois foi filtrada numa almofada de celite. O filtrado foi concentrado até à secura, o resíduo foi triturado a partir de CH₃CN e o sólido foi filtrado e seco. Rendimento: 0,259 g (99%).

Preparação do composto final 14



Uma solução 1 M de LiAlH₄ em THF (0,00043 mol) foi adicionada gota-a-gota a uma solução de composto final 13 (0,00029 mol) em THF anidro (5 ml) a -20°C sob N₂. Agitou-se a mistura a 0°C durante 2 horas, depois adicionou-se uma solução aquosa de NH₄Cl a 10% e extraiu-se a mistura resultante com CH₂Cl₂. A camada orgânica separada foi seca (Na₂SO₄), filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia Sep-Pak Silica Cartridge (eluente CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2 e 95/5). Recolheram-se as fracções de produto e evaporou-se o solvente. Rendimento: 0,025 g (20%).

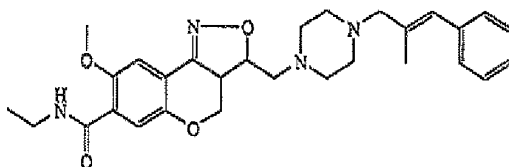
Preparação do composto final 15



Adicionou-se anidrido acético (2 ml) a uma solução de composto final 14 (0,00053 mol) em piridina (1 ml). Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 4 horas e depois evaporaram-se os voláteis até à secura. O produto em bruto foi purificado por cromatografia Sep-Pak Silica Cartridge (eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 99/1). Recolheram-se fracções desejadas e evaporou-se o solvente. O resíduo foi convertido no seu sal do ácido etanodióico em EtOH. O sal foi filtrado, triturado a partir de DIPE e depois foi seco. Rendimento: 0,014 g (48%).

Exemplo B.8

Preparação do composto final 16

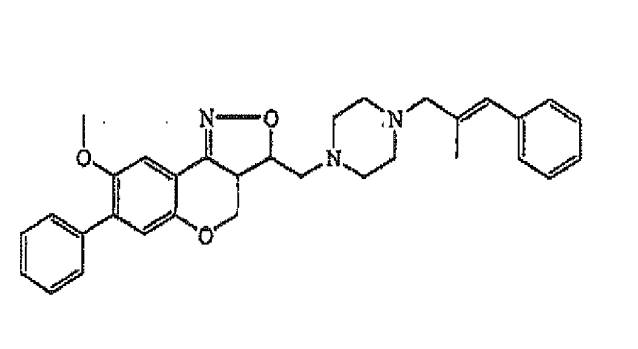


A uma solução de composto intermediário 10 (0,00029 mol) em 5 ml de THF, a -78°C sob N_2 , adicionou-se gota-a-gota uma solução 2,5 M de *n*-butil-lítio em hexanos (0,00032 mol). Agitou-se a mistura a -78°C durante 1 hora e depois adicionou-se isocianato de etilo (0,0012 mol). Deixou-se a mistura resultante aquecer para 0°C e seguidamente foi agitada durante 2 horas. Depois adicionou-se uma solução aquosa a 10% de HCl. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 . Os extractos orgânicos combinados foram secos (Na_2SO_4) e filtrados e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia Sep-Pak Silica Cartridge (eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{MeOH}/\text{NH}_3)$ 99/1, 98/2 e 97/3). As fracções desejadas foram

recolhidas e evaporadas. O resíduo foi precipitado a partir de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{DIPE}$ e depois foi filtrado e seco. Rendimento: 0,015 g (10%).


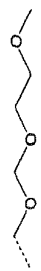
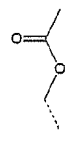
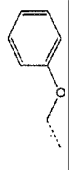
Exemplo B.9

Preparação do composto da técnica anterior 17


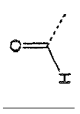
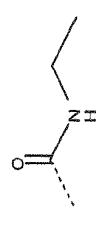
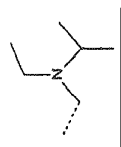
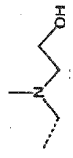
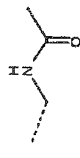
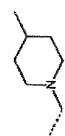


Uma mistura de composto intermediário 10 (0,00029 mol), ácido fenilborónico (0,00032 mol) e PPh_3 (catalisador) numa mistura de tolueno (5 ml), EtOH (1 ml) e solução aquosa 1 M de Na_2CO_3 (1 ml) foi agitada e refluxiu sob N_2 durante 16 horas. Em seguida, a camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com AcOEt. Os extractos orgânicos combinados foram secos (Na_2SO_4) e filtrados e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia Sep-Pak Silica Cartridge (eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99/1 e 98/2). As fracções desejadas foram recolhidas e evaporadas e o resíduo foi cristalizado a partir de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{DIPE}$, foi filtrado e seco. Rendimento: 0,048 g (32%).




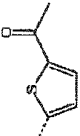

Tabela 1

Co. n°	Exp. n°	-R ¹	--R ²	--R ⁴	-R ⁶	Dados físicos
1	Esquema 1	-CH ₃	-H	-H	-H	(3α(E),3αα) p. f. 123,9
2	B1	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-H	[3α(E),3αα]
23	B5	-OCH ₃		-CH ₃	-F	[3α(E),3αα]
4	B2	-OCH ₃	-CH ₂ OH	-CH ₃	-H	[3α(E),3αα] HCl (1:2)
5	B2	-H	-CH ₂ OCH ₃	-CH ₃	-H	[3α(E),3αα] HCl (1:2)
6	B2	-OCH ₃		-CH ₃	-H	[3α(E),3αα] C ₂ H ₅ O ₄ (1:1)
7	B3	-OCH ₃		-CH ₃	-H	[3α(E),3αα]
8	B4	-OCH ₃		-CH ₃ -CH ₃	-H	[3α(E),3αα] C ₂ H ₅ O ₄ (1:1)
14	B7	-H	-CH ₂ -NH ₂	-CH ₃	-H	[3α(E),3αα]

(continuação)

Co. n°	Exp. n°	-R1	-R2	-R4	-R6	Dados físicos
19	B2	-H		-CH ₃	-H	[3α(E),3βα]
3	B2	-OCH ₃		-CH ₃	-H	[3α(E),3βα]
16	B6	-OCH ₃		-CH ₃	-H	[3α(E),3βα]
24	B5	-OCH ₃		-CH ₃	-F	[3α(E),3βα]
9	B5	-H		-CH ₃	-H	[3α(E),3βα] HCl (1:2)
15	B7	-H		-CH ₃	-H	[3α(E),3βα] C ₂ H ₂ O ₄ (1:1)
25	B5	-OCH ₃		-CH ₃	-F	[3α(E),3βα]

(continuação)

Co. n°	Exp. n°	-R1	--R2	--R4	-R6	Dados físicos
10	B5	-OCH ₃		-CH ₃	-H	[3α(E),3αα]
20	B5	-OCH ₃		-CH ₃	-H	A-[3α(E),3αα]
21	B5	-OCH ₃		-CH ₃	-H	B-[3α(E),3αα]
11	B6	-H	-CH-OH	-CH ₃	-H	[3α(E),3αα]
12	B6	-H	-CN-OCH ₃	-CH ₃	-H	[3α(E),3αα]
13	B7	-H	-CN	-CH ₃	-H	[3α(E),3αα]
18	B9	-OCH ₃		-CH ₃	-H	[3α(E),3αα]
Composto da técnica anterior						
17	B9	-OCH ₃		-CH ₃	-H	[3α(E),3αα]

Para alguns compostos, os pontos de fusão foram obtidos com um aparato de determinação de pontos de fusão de Büchi B-545. O meio de aquecimento é um bloco metálico. A fusão da amostra é observada visualmente com uma lente amplificadora e grande contraste de luz. Os pontos de fusão são medidos com um gradiente de temperatura de 3 ou 10 graus Celsius/minuto. Os resultados estão resumidos na Tabela 1b.

Tabela 1b: Pontos de fusão

Co. N°	Ponto de fusão (°C)	Observação visual
7	não pôde ser determinado	espuma
9	228,6-252,1	A 228,6°C contrai, a 239,1°C cristais pretos, a 252,1°C líquido preto
13	132,2-146,7	A 132,2°C contrai, a 146,7°C líquido viscoso castanho claro
18	150,1-171,8	A 150,1°C contrai, a 171,8°C líquido preto
20	66,5-89,8	A 66,5°C contrai, a 89,8°C líquido viscoso
21	56,1-66,0	A 56,1°C contrai, a 66,0°C líquido viscoso incolor
24	não pôde ser determinado	espuma
25	não pôde ser determinado	espuma

C. Exemplos farmacológicos

Exemplo CI: Experiência de ligação para subtipos de receptores α_2 -adrenérgicos e para transportador de 5-HT

Geral

Avaliou-se a interação dos compostos de acordo com a Fórmula (I) com receptores $h\alpha_2$ e transportadores de h5-HT em experiências de ligação de ligandos radioactivos *in vitro*. Em geral, uma concentração baixa de um ligando radioactivo com elevada afinidade de ligação para um receptor ou transportador particular é incubada com uma

amostra de uma preparação de tecido enriquecida num receptor ou transportador particular, ou com uma preparação de células que expressam receptores humanos clonados num meio tamponado. Durante a incubação, o ligando radioactivo liga-se ao receptor ou transportador. Quando se atinge o equilíbrio da ligação, separa-se a radioactividade ligada ao receptor da radioactividade não ligada e conta-se a actividade ligada ao receptor ou transportador. Avalia-se a interacção dos compostos de teste com o receptor em experiências de ligação com competição. Adicionam-se várias concentrações do composto de teste à mistura de incubação que contém a preparação do receptor ou transportador e o ligando radioactivo. O composto de teste, proporcionalmente à sua afinidade de ligação e à sua concentração, inibe a ligação do ligando radioactivo. O ligando radioactivo utilizado para a ligação dos receptores α_{2A} , α_{2B} e α_{2C} foi [^3H]-rauvolscina, e para o transportador de h5-HT foi [^3H]paroxetina.

Cultura de células e preparação membranar

Células CHO, transfectadas de forma estável com cDNA do receptor α_{2A} , α_{2B} ou α_{2C} adrenérgico humano, foram cultivadas em Meio de Eagle Modificado de Dulbecco (DMEM)/Mistura nutriente de Ham F12 (razão 1:1) (Gibco, Gent, Bélgica) suplementado com soro fetal de vitelo inactivado pelo calor 10% (Life Technologies, Merelbeke, Bélgica) e antibióticos (100 IU/ml de penicilina G, 100 $\mu\text{g/ml}$ de sulfato de estreptomicina, 110 $\mu\text{g/ml}$ de ácido pirúvico e 100 $\mu\text{g/ml}$ de L-glutamina). Um dia antes da recolha, as células foram induzidas com butirato de sódio 5 mM. Aos 80 - 90% de confluência, as células foram raspadas

em solução salina tamponada com fosfato sem Ca^{2+} nem Mg^{2+} e foram recolhidas por centrifugação a 1500 x g durante 10 minutos. As células foram homogeneizadas em Tris-HCl 50 mM, utilizando um homogeneizador Ultraturrax, e foram centrifugadas durante 10 minutos a 23 500 x g. O grânulo foi lavado uma vez por nova suspensão e nova homogeneização e o grânulo final foi novamente suspenso em Tris-HCl, foi dividido em alíquotas de 1 ml e armazenado a -70°C .

Experiência de ligação para subtipos de receptores α_2 -adrenérgicos

Descongelaram-se membranas, tendo sido novamente homogeneizadas em tampão de incubação (glicilglicina 25 mM, pH 8,0). Num volume total de 500 μl incubaram-se 2 - 10 μg de proteína com [^3H]rauivolscina (NET-722) (New England Nuclear, E.U.A.) (concentração final 1 nM) com ou sem competidor, durante 60 minutos a 25°C , seguida de filtração rápida em filtro GF/B utilizando um ceifador Filtermate 196 (Packard, Meriden, CT). Os filtros foram extensamente enxaguados com tampão de enxaguamento gelado (Tris-HCl 50 mM pH 7,4). Determinou-se a radioactividade ligada aos filtros por contagem de cintilações num Topcount (Packard, Meriden, CT), e os resultados foram expressos em contagens por minuto (cpm). Determinou-se a ligação inespecífica na presença de oximetazolina 1 μM para os receptores $\text{h}\alpha_{2A}$ e $\text{h}\alpha_{2B}$ e espiroxitrina 1 μM para receptores $\text{h}\alpha_{2C}$.

Experiência de ligação para transportador de 5-HT

Membranas de plaquetas humanas (Oceanix Biosciences Corporation, Hanover, MD, E.U.A.) foram descongeladas, diluídas em tampão (Tris-HCl 50 mM, NaCl 120 mM e KCl 5 mM) e rapidamente homogeneizadas (máximo 3 s) com um homogeneizador Ultraturax. Num volume total de 250 μ l incubaram-se 50 - 100 μ g de proteína com [3 H]paroxetina (NET-869) (New England Nuclear, E.U.A.) (concentração final 0,5 nM) com ou sem competidor, durante 60 minutos a 25°C. Terminou-se a incubação por filtração rápida da mistura de incubação em filtros GF/B, pré-humedecidos com polietilenoamina 0,1%, utilizando um ceifador Filtermate 196 (Packard, Meriden, CT). Os filtros foram extensamente enxaguados com tampão gelado e contou-se a radioactividade dos filtros num contador de cintilações líquidas Topcount (Packard, Meriden, CT). Os dados foram expressos em cpm. Utilizou-se imipramina (à concentração final de 1 μ M) para determinar a ligação inespecífica.

Análises de dados e resultados

Os dados dos ensaios na presença de composto foram calculados como percentagem da ligação total medida na ausência do composto de teste. Geraram-se automaticamente curvas de inibição, representando graficamente a percentagem da ligação total *versus* o valor logarítmico da concentração do composto de teste, e ajustaram-se curvas de inibição sigmoidais utilizando regressão não linear. Os valores pIC_{50} dos compostos de teste foram derivados de curvas individuais.

Todos os compostos de acordo com a Fórmula (I) produziram uma inibição pelo menos no sítio $h\alpha_{2A}$ (mas frequentemente também nos sítios $h\alpha_{2B}$ e $h\alpha_{2C}$) e simultaneamente no sítio do transportador de 5-HT superior a 50% (pIC_{50}), a uma concentração de teste que variou entre 10^{-6} M e 10^{-9} M, de um modo dependente da concentração. Os resultados estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Valores pIC_{50} para os sítios de receptores $h\alpha_{2A}$, $h\alpha_{2B}$, $h\alpha_{2C}$ e de transportador de 5-HT

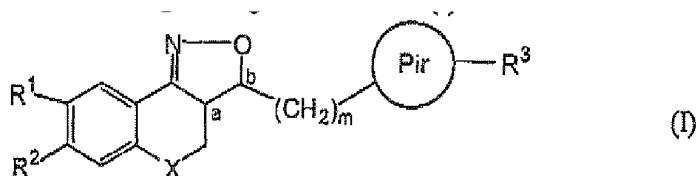
Comp. n°	pIC_{50}			
	$h\alpha_{2A}$	$h\alpha_{2B}$	$h\alpha_{2C}$	h5HTT
2	8.7	-	8.8	7.7
5	8.5	8.6	9.1	6.8
1	8.4	8.0	7.8	7.4
4	8.4	-	8.8	7.0
7	8.4	-	8.9	7.9
6	8.1	8.6	9.1	7.5
8	7.6	-	7.7	6.7
9	8.9	9.3	9.7	7.6
13	8.8	-	9.3	6.9
16	8.5	-	8.8	6.9
11	8.3	-	8.8	6.3
15	8.3	-	9.1	6.6
10	8.2	8.4	9.5	7.6
12	8.2	-	8.4	7.0
18	7.8	-	8.9	6.6
19	8.3	-	9.1	6.6
20	6.4	7.7	7.3	7.7
21	7.8	8.2	8.5	6.0
23	7.8	8.1	8.2	7.9

Comp. nr.	pIC ₅₀			
	h α _{2A}	h α _{2B}	h α _{2C}	h5HTT
24	7.4	7.9	8.3	8.4
25	8.2	8.6	9.1	7.5

Lisboa, 2 de Outubro de 2007

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de acordo com a Fórmula geral (I):



respectivos sais de adição de ácido ou base farmacologicamente aceitáveis, respectivas formas estereoquimicamente isoméricas e respectiva forma de N-óxido, em que:

X é CH₂, -R⁷, S ou O;

R⁷ é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo, Ar, Ar-alquilo, alquil-carbonilo, alquiloxycarbonilo e mono e di(alquilo) aminocarbonilo;

R¹ e R² são seleccionados, cada um, do grupo que consiste em hidrogénio, halo, hidroxilo, -OSO₂H, -OSO₂CH₃, alquiloxi, alquiloxialquiloxi, alquiloxi-alquiloxialquiloxi, tetra-hidrofuraniloxi, alquilcarboniloxi, alquiloxialquilo-carboniloxi, piridinilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquiloxi, alquiloxycarboniloxi, alceniloxi, alcenilcarbonil-oxi, mono ou di(alquilo)aminoalquiloxi, -N-R¹⁰R¹¹, alquiltio, Alk e Het, com as condições de pelo menos um dos R¹ e R² ser seleccionado do grupo que consiste em Alk e Het, **e do radical Het estar ligado ao anel fenilo fundido por uma ligação C-C;**

Alk é ciano, CN-OH, CN-oxialquilo, alquilo, alquiloxialquilo, alquiloxialquiloalquilo, alquiloxialquiloalquiloalquilo, alquil-carbonilalquilo, alquilcarboniloalquilo, alquil-oxycarbonilalquilo, Ar-alquilo, Ar-carbonil-alquilo, Ar-oxialquilo, mono ou

di (alquil) amino-alquilo, mono ou
 di (alquilcarbonil) aminoalquilo, mono ou
 di (alquil) aminocarbonilalquilo, Het-alquilo, formilo,
 alquilcarbonilo, alquiloxi-carbonilo,
 alquiloxi alquilcarbonilo, mono ou di
 (alquil) aminocarbonilo, Ar-carbonilo e Ar-oxi-carbonilo;

Ar é fenilo ou naftilo, opcionalmente substituído com um ou mais radicais halo, ciano, oxo, hidroxí, alquilo, formilo, alquiloxi ou amino;

Het é um radical heterocíclico seleccionado do grupo que consiste em Het¹, Het² e Het³;

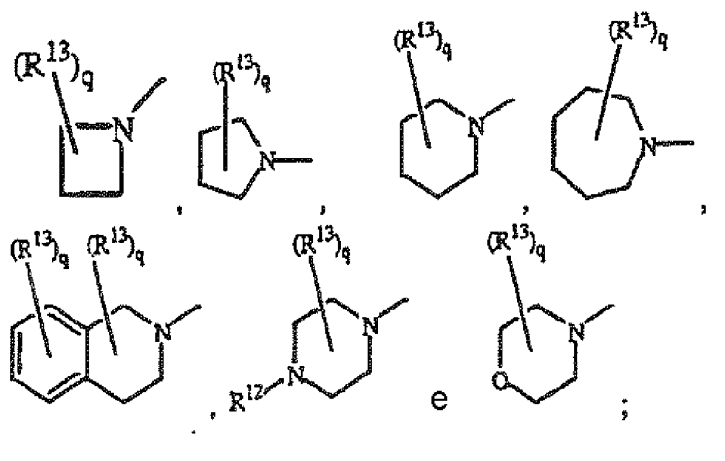
Het¹ é um radical heterocíclico monocíclico alifático seleccionado do grupo que consiste em pirrolidinilo, dioxolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo e tetra-hidrofurilo;

Het² é um radical heterocíclico monocíclico semi-aromático seleccionado do grupo que consiste em 2H-pirrolilo, pirrolinilo, imidazolinilo e pirazolinilo;

Het³ é um radical heterocíclico monocíclico aromático seleccionado do grupo que consiste em pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo e triazinilo; ou um radical heterocíclico bicíclico aromático seleccionado do grupo que consiste em quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzofuranilo e benzotienilo;

em que cada radical Het¹, Het² e Het³ pode estar opcionalmente substituído, num átomo de carbono ou heteroátomo, com halo, hidroxí, alquiloxi, alquilo, Ar, Ar-alquilo, formilo, alquilcarbonilo ou piridinilo;

R^{10} e R^{11} são seleccionados, cada um independentemente do outro, do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo, Ar, Ar-alquilo, pirrolidinilalquilo, piperidinilalquilo, homopiperidinilalquilo, piperazinilalquilo, morfolinilalquilo, mono ou di(alquil)aminoalquilo, alquilcarbonilo, alcenil-carbonilo, Ar-carbonilo, piridinilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, mono ou di(alquil)amino-carbonilo, mono ou di(Ar)aminocarbonilo, mono ou di(alquiloxicarbonilalquil)aminocarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, aminoiminometilo, alquil-aminoiminometilo, *N*-benzilpiperaziniliminometilo, alquilsulfonilo e Ar-sulfonilo, ou R^{10} e R^{11} podem ser tomados em conjunto e, com o N, podem formar um radical monovalente seleccionado do grupo que consiste em:



em que:

R^{12} é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo, Ar, Ar-alquilo, Ar-alcenilo, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloxi-alquilcarbonilo e mono ou di(alquil)amino-carbonilo;

em que cada anel está opcionalmente substituído com q radicais R^{13} , cada radical seleccionado,

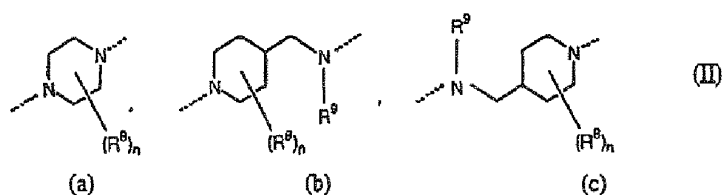
independentemente entre si, do grupo que consiste em alquilo, oxo, Ar, Ar-alquilo, Ar-alcenilo e alquiloxicarbonilo e em que q é um inteiro que varia desde 0 até 6, ou

R^1 e R^2 podem ser tomados em conjunto para formarem um radical bivalente $-R^1-R^2-$ seleccionado do grupo que consiste em $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ e $-CH=CH-CH=CH-$;

a e b são centros assimétricos;

$(CH_2)_m$ é uma cadeia hidrocarbonada linear com m átomos de carbono, em que m é um inteiro que varia desde 1 até 4;

Pir é um radical de acordo com qualquer uma das Fórmulas (IIa), (IIb) ou (IIc):



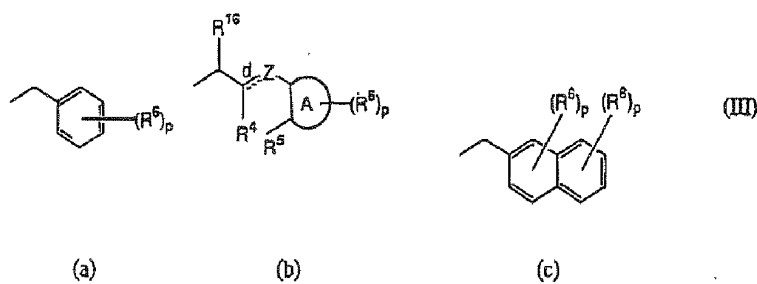
opcionalmente substituído com n radicais R^8 , em que:

cada R^8 é seleccionado, independentemente uns dos outros, do grupo que consiste em hidroxil, amino, nitro, ciano, halo e alquilo;

n é um inteiro que varia desde 0 até 5;

R^9 é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo e formilo;

R^3 é um radical de acordo com qualquer uma das Fórmulas (IIIa), (IIIb) ou (IIIc):



em que:

d é uma ligação simples e Z é um radical bivalente seleccionado do grupo que consiste em $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{alquil})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{NH}-$ e $-\text{SH}-$; ou d é uma ligação dupla e Z é um radical trivalente de fórmula $=\text{CH}-$ ou $=\text{C}(\text{alquil})-$;

A é um anel homocíclico ou heterocíclico aromático de 5 ou 6 membros seleccionado do grupo que consiste em fenilo, piranilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, isotiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furanilo, oxadiazolilo e isoxazolilo;

p é um inteiro que varia desde 0 até 6;

R^4 é alquilo;

R^5 é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo, Ar, bifenilo, halo e ciano, ou

R^4 e R^5 podem ser tomados em conjunto para formarem um radical bivalente $-\text{R}^4-\text{R}^5-$ seleccionado do grupo que consiste em $-\text{CH}_2-$, $=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $=\text{N}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{alquil})-$, $-\text{N}(\text{alquil})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{CH}=\text{N}-$, $-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$ e $-\text{OCH}_2-$;

cada R^6 é seleccionado, independentemente entre si, do grupo que consiste em hidroxilo, amino, nitro, ciano, halo, carboxilo, alquilo, Ar, alquiloxi, Ar-oxi, alquilcarboniloxi, alquiloxicarbonilo, alquiltio, mono e di(alquil)amino, alquilcarbonil-amino, mono e di(alquil)aminocarbonilo, mono e

di(alquil)aminocarboniloxi, mono e di(alquil) aminoalquiloxi, ou

dois radicais vizinhos R^6 podem ser tomados em conjunto para formarem um radical bivalente $-R^6-R^6-$ seleccionado do grupo que consiste em $-CH_2-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-C(=O)-$, $-C(=O)-CH_2-O-$, $-O-CH_2-O-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-O-CH_2-CH_2-O-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-CH=CH-CH=N-$, $-CH=CH-N=CH-$, $-CH=N-CH=CH-$, $-N=CH-CH=CH-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-C(=O)-$, $-C(=O)-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C(=O)-CH_2-$ e $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$;

R^{16} é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo, Ar e Ar-alquilo;

alquilo representa um radical hidrocarboneto saturado linear ou ramificado com 1 até 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto saturado cíclico com 3 até 6 átomos de carbono, opcionalmente substituído com um ou mais radicais halo, ciano, oxo, hidroxí, formilo ou amino;

alcenilo representa um radical hidrocarboneto insaturado linear ou ramificado com uma ou mais ligações duplas, opcionalmente substituído com um ou mais radicais halo, ciano, oxo, hidroxí, formilo ou amino, e halo é fluoro, cloro, bromo e iodo.

2. Composto de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizado por** $X = O$; $m = 1$; Pir é um radical de acordo com a Fórmula (IIa) em que $n = 0$; R^3 é um radical de acordo com a Fórmula (IIIb) em que d é uma ligação dupla e Z é um radical trivalente de fórmula $=CH-$; A é um anel fenilo; R^1 é alquilo; R^5 e R^{16} são, cada um, hidrogénio; R^6 é hidrogénio ou halo, e $p = 1$.

3. Composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 até 2, **caracterizado por** pelo menos um dos R^1 e R^2 ser seleccionado do grupo que consiste em ciano

opcionalmente substituído com hidróxi ou alquiloxi alquilo; hidroxialquilo; aminoalquilo; alquiloxi-alquilo; alquiloalquiloalquiloalquiloalquilo; alquil-carbonilalquilo; Ar-oxialquilo; mono ou di(alquil) aminoalquilo, em que os radicais alquilo estão opcionalmente substituídos com hidróxi; mono ou di(alquilcarbonil) aminoalquilo; mono ou di(alquil) amino-carbonilo; piperidinilalquilo; morfolinilalquilo, e tienilo opcionalmente substituído com alquilcarbonilo.

4. Composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 até 3 com o seguinte nome:

- 8-Metoxi-7-metil-3-[4-(2-metil-3-fenilalil)-1-piperazinilmetil]-3a,4-di-hidro-3*H*-cromeno[4,3-*c*] isoxazolo (composto 2);
- {8-Metoxi-3-[4-(2-metil-3-fenilalil)-1-piperazinilmetil]-3a,4-di-hidro-3*H*-cromeno[4,3-*c*]isoxazolo-7-il}metanol (composto 4);
- 7-Metoximetil-3-[4-(2-metil-3-fenilalil)-1-piperazinilmetil]-3a,4-di-hidro-3*H*-cromeno[4,3-*c*] isoxazolo (composto 5);
- 8-Metoxi-7-(2-metoxietoximetoximetil)-3-[4-(2-metil-3-fenilalil)-1-piperazinilmetil]-3a,4-di-hidro-3*H*-cromeno[4,3-*c*]isoxazolo (composto 6);
- Éster de 8-metoxi-3-[4-(2-metil-3-fenilalil)-1-piperazinilmetil]-3a,4-di-hidro-3*H*-cromeno[4,3-*c*] isoxazolo-7-ilmetilo do ácido acético (composto 7);
- 8-Metoxi-3-[4-(2-metil-3-fenilalil)-1-piperazinilmetil]-7-fenoximetil-3a,4-di-hidro-3*H*-cromeno[4,3-*c*]isoxazolo (composto 8);
- 2-(Metil-{3-(4-(2-metil-3-fenilalil)-1-piperazinilmetil)-3a,4-di-hidro-3*H*-cromeno[4,3-*c*]isoxazolo-7-ilmetil}amino)etanol (composto 9);

- 8-Metoxi-3-[4-(2-metil-3-fenilalil)-1-piperazinilmetil]-7-morfolino-4-ilmetil-3a,4-di-hidro-3H-cromeno[4,3-c]isoxazolo (composto 10);
- Oxima de 3-[4-(2-metil-3-fenilalil)-1-piperazinilmetil]-3a,4-di-hidro-3H-cromeno[4,3-c]isoxazolo-7-carbaldeído (composto 11);
- O-metiloxima de 3-[4-(2-metil-3-fenilalil)-1-piperazinilmetil]-3a,4-di-hidro-3H-cromeno[4,3-c]isoxazolo-7-carbaldeído (composto 12);
- 3-[4-(2-Metil-3-fenilalil)-1-piperazinilmetil]-3a,4-di-hidro-3H-cromeno[4,3-c]isoxazolo-7-carbo-nitrilo (composto 13);
- N-{3-[4-(2-metil-3-fenilalil)-1-piperazinilmetil]-3a,4-di-hidro-3H-cromeno[4,3-c]isoxazolo-7-ilmetil}acetamida (composto 15);
- Etilamida do ácido 8-metoxi-3-[4-(2-metil-3-fenilalil)-1-piperazinilmetil]-3a,4-di-hidro-3H-cromeno [4,3-c]isoxazolo-7-carboxílico (composto 16);
- 1-(5-{8-Metoxi-3-[4-(2-metil-3-fenilalil)-1-piperazinilmetil]-3a,4-di-hidro-3H-cromeno[4,3-c]isoxazolo-7-il}tiofeno-2-il)etanona (composto 18).

5. Composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 até 4 para utilização como medicamento.

6. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 até 5 para o fabrico de um medicamento destinado ao tratamento e/ou profilaxia de depressão, ansiedade, perturbações do movimento, psicose, doença de Parkinson e perturbações associadas ao peso do corpo.

7. Composição farmacêutica que compreende um transportador farmacêuticamente aceitável e, como ingrediente activo, uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 até 5.

8. Processo de preparação de uma composição farmacêutica de acordo com a Reivindicação 7, que compreende misturar um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 até 5 e um transportador farmacêuticamente aceitável.

9. Composição farmacêutica que compreende um transportador farmacêuticamente aceitável e, como ingrediente activo, uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 até 5 e um ou mais compostos diferentes seleccionados do grupo que consiste em antidepressivos, ansiolíticos e antipsicóticos e fármacos anti-doença de Parkinson.

10. Utilização de uma composição farmacêutica de acordo com a Reivindicação 9 para o fabrico de um medicamento destinado a melhorar a eficácia e/ou início da acção no tratamento e/ou profilaxia de depressão, ansiedade, perturbações do movimento, psicose, doença de Parkinson e perturbações associadas ao peso do corpo.

11. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 até 5 para o fabrico de um medicamento destinado ao tratamento e/ou profilaxia de depressão, ansiedade, perturbações do movimento, psicose, doença de Parkinson e perturbações associadas ao peso do corpo, cujo tratamento compreende a administração simultânea ou sequencial de um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 - 5 e um ou mais compostos diferentes

seleccionados do grupo que consiste em antidepressivos, ansiolíticos, antipsicóticos e fármacos anti-Parkinson.

12. Utilização de um ou mais compostos seleccionados do grupo que consiste em antidepressivos, ansiolíticos e antipsicóticos para o fabrico de um medicamento destinado ao tratamento e/ou profilaxia de depressão, ansiedade e perturbações associadas ao peso do corpo, cujo tratamento compreende a administração simultânea ou sequencial de um ou mais compostos seleccionados do grupo que consiste em antidepressivos, ansiolíticos e antipsicóticos e fármacos anti-doença de Parkinson e de um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 até 5.

13. Processo de preparação de uma composição farmacêutica de acordo com a Reivindicação 9, que compreende misturar um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 até 5 e um composto seleccionado do grupo que consiste em antidepressivos, ansiolíticos, antipsicóticos e fármacos anti-doença de Parkinson e um transportador farmacêuticamente aceitável.

Lisboa, 2 de Outubro de 2007