

(11) Número de Publicação: **PT 1626720 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 31/451 (2007.10) **C07D 211/20** (2007.10)
C07D 407/12 (2007.10) **A61P 25/00** (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2004.04.02**

(30) Prioridade(s): **2003.04.04 DK 200300520**
2003.04.04 US 460528 P

(43) Data de publicação do pedido: **2006.02.22**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.09.03**
220/2008

(73) Titular(es):

H. LUNDBECK A/S
OTTILIAVEJ 9 2500 VALBY-COPENHAGEN DK

(72) Inventor(es):

THOMAS RUHLAND DK
ASK PÜSCHL DK
MORTEN JORGENSEN DK
STENS BOL TINE BRYAN DK
BENNY BANG-ANDERSEN DK

(74) Mandatário:

PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA
RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA PT

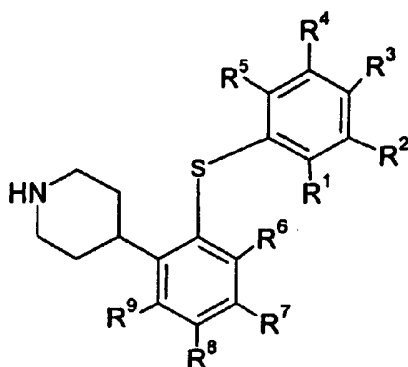
(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE 4-(2-FENILSULFANIL-FENIL)-PIPERIDINA COMO INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA**

(57) Resumo:

RESUMO

"DERIVADOS DE 4-(2-FENILSULFANIL-FENIL)-PIPERIDINA COMO INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA"

A invenção proporciona os compostos representados pela fórmula geral (I) em que os substituintes são definidos no pedido. Os compostos são úteis no tratamento de um distúrbio afectivo, incluindo depressão, distúrbios relacionadas com ansiedade, incluindo distúrbios gerais relacionados com ansiedade e distúrbios relacionados com pânico e distúrbios obsessivo-compulsivos.



(I)

DESCRIÇÃO

"DERIVADOS DE 4-(2-FENILSULFANIL-FENIL)-PIPERIDINA COMO INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA"

A presente invenção refere-se a novos compostos que são inibidores da recaptação da serotonina e, como tal, eficazes no tratamento de, por exemplo, depressão e ansiedade.

Antecedentes da invenção

Os inibidores selectivos da recaptação da serotonina (daqui em diante mencionados como SSRI) tornaram-se a terapêutica de primeira escolha no tratamento de depressão, certas formas de ansiedade e fobias sociais, pois são eficazes, bem tolerados e apresentam um perfil de segurança favorável, quando comparados com os antidepressivos tricíclicos clássicos.

No entanto, estudos clínicos sobre depressão indicam que a ausência de resposta aos SSRI é substancial, até 30%. Outro factor no tratamento com antidepressivos, frequentemente negligenciado, é a conformidade, que possui um efeito profundo na motivação do doente para continuar a farmacoterapia.

Em primeiro lugar, existe um atraso no efeito terapêutico dos SSRI. Por vezes, os sintomas agravam-se durante as primeiras semanas do tratamento. Em segundo lugar, a disfunção sexual é um efeito secundário comum em todos os SSRI. Sem a resolução destes problemas, não é provável que aconteça um verdadeiro progresso

na farmacoterapia da depressão e dos distúrbios associados à ansiedade.

De modo a ultrapassar a ausência de resposta, os psiquiatras, por vezes, utilizam estratégias de aumento. O aumento da terapia com antidepressivos pode ser conseguida através da co-administração de estabilizantes do humor, tais como carbonato de lítio ou triiodotironina ou pela utilização de electrochoques.

O efeito da administração combinada de um composto que inibe a reabsorção da serotonina e um antagonista dos receptores 5-HT_{1A} foi avaliado em diversos estudos (Innis *et al.* *Eur. J. Pharmacol.* **1987**, 143, 1095-204 e Gartside *Br. J. Pharmacol.* **1995**, 115, 1064-1070, Blier *et al.* *Trends in Pharmacol. Science* **1994**, 15, 220). Nestes estudos, verificou-se que os antagonistas dos receptores 5-HT_{1A} aboliam a quebra inicial na neurotransmissão 5-HT induzida pelos inibidores da recaptação da serotonina e, portanto, produzem um reforço imediato da transmissão 5-HT e um início rápido da acção terapêutica.

Foram apresentados vários pedidos de patente que cobrem a utilização de uma combinação de um antagonista 5-HT_{1A} e um inibidor da recaptação da serotonina para o tratamento de depressão (ver, e. g., documentos EP687472 A2 e EP714663 A2).

Outra abordagem para aumentar 5-HT terminal será através do bloqueio do autoreceptor 5-HT_{1B}. Experiências de microdiálise, em ratos, demonstraram realmente que o aumento de 5-HT do hipocampo, por citalopram, é potenciado por GMC 2-29, um antagonista do receptor 5-HT_{1B} experimental.

Também foram apresentados alguns pedidos de patente cobrindo a combinação de um SSRI e um antagonista 5-HT_{1B} ou um agonista parcial (documentos WO 97/28141, WO 96/03400, EP701819 A e WO 99/13877).

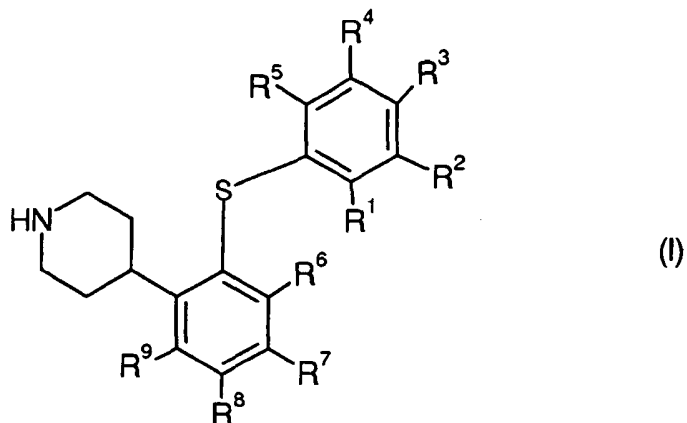
Foi verificado previamente que a combinação de um inibidor da recaptação da serotonina com um composto possuindo um efeito 5-HT_{2C} antagonista ou agonista inverso (compostos apresentando uma eficácia negativa no receptor 5-HT_{2C}) proporcionam um aumento considerável no nível de 5-HT nas áreas terminais, como medido em experiências de microdiálise (documento WO 01/41701). Tal implicaria um início mais curto no efeito antidepressivo na clínica e um aumento ou potenciação do efeito terapêutico do inibidor da recaptação da serotonina (SRI).

A presente invenção proporciona compostos que são inibidores da recaptação da serotonina para o tratamento de distúrbios afectivos, tais como depressão, distúrbios relacionados com a ansiedade, incluindo distúrbios gerais relacionados com ansiedade, distúrbios relacionados com ansiedade social, distúrbios relacionados com stress pós-traumático, distúrbios obsessivo-compulsivos, distúrbios relacionados com o pânico, ataques de pânico, fobias específicas, fobia social e agorafobia. Alguns dos compostos também apresentam um efeito combinado sobre a inibição da recaptação de serotonina e a modulação dos receptores 5-HT_{2C} que, de acordo com o documento WO 01/41701, implicará um início mais rápido da actividade antidepressiva.

Sumário da invenção

A presente invenção proporciona compostos da fórmula geral

I



em que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ e R⁹ são como abaixo definidos.

A invenção proporciona um composto de acordo com o acima para utilização como um medicamento.

A invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com o acima ou um seu sal de adição ácida farmacêuticamente aceitável e, pelo menos, um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável.

A invenção proporciona a utilização de um composto de acordo com o acima ou um seu sal de adição ácida farmacêuticamente aceitável para a preparação de um medicamento para o tratamento de distúrbios afetivos, tais como depressão, distúrbios relacionados com a ansiedade, incluindo distúrbios

gerais relacionados com ansiedade, distúrbios relacionados com ansiedade social, distúrbios relacionados com stress pós-traumático, distúrbios obsessivo-compulsivos, distúrbios relacionados com o pânico, ataques de pânico, fobias específicas, fobia social e agorafobia.

Definição dos substituintes

Halogéneo significa fluoro, cloro, bromo ou iodo.

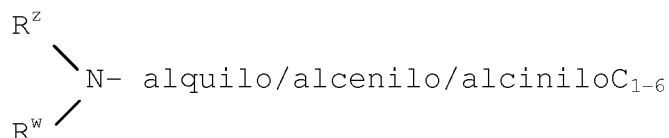
A expressão alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆ significa um grupo alquiloC₁₋₆, alceniloC₂₋₆ ou alciniloC₂₋₆.

O termo alquiloC₁₋₆ refere-se a um grupo alquilo, ramificado ou linear, possuindo de um a seis átomos de carbono, inclusive, incluindo mas não limitado a metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo e 2-metil-1-propilo.

De igual modo, alceniloC₂₋₆ e alciniloC₂₋₆ designam os grupos possuindo de dois a seis átomos de carbono incluindo uma dupla ligação e uma tripla ligação, respectivamente, incluindo mas não limitado a etenilo, propenilo, butenilo, etinilo, propinilo e butinilo.

Os termos alquil/alcenil/alciniloxiloC₁₋₆, alquil/alcenil/alcinilsulfaniloC₁₋₆, hidroxi-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, halo-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, ciano-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, NR^zR^w-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, alquil/alcenil/alcinilC₁₋₆-alquilo/alcenilo/-alciniloC₁₋₆ e halo-alquil/alcenil/alciniloxiloC₁₋₆, designam esses grupos em

que alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆" são como definidos acima. Halo significa halogéneo. NR^zR^w-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆ designa o grupo



O termo ciclo-alquiloC₃₋₈ designa um carbociclo monocíclico ou bicíclico possuindo três a oito átomos de carbono, incluindo mas não limitado a ciclopropilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, etc.

O termo ciclo-alceniloC₃₋₈ designa um carbociclo monocíclico ou bicíclico possuindo três a oito átomos de carbono e incluindo uma ligação dupla.

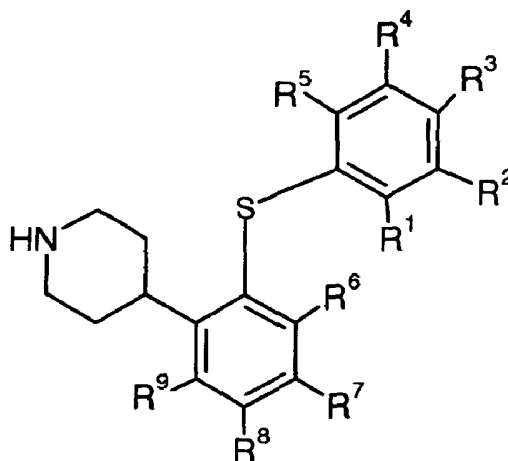
No termo ciclo-alquil/alcenilC₃₋₈-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, ciclo-alquilo/alceniloC₃₋₈ e alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆ são como definidos acima.

O termo anel de 3-7 membros contendo opcionalmente mais um heteroátomo, tal como N, O ou S, como aqui utilizado, refere-se a um sistema de anéis, tais como 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 1-piperazinilo, 1-homopiperazinilo, 1-imidazolilo, 1-pirrolidinilo, 1-azetidínilo, 1-pirrolilo ou pirazolilo, os quais ainda podem ser substituídos com um grupo seleccionado de alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, hidroxilo, hidroxí-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, alquiloxi/alceniloxi/alciniloxiC₁₋₆ alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆.

Descrição da invenção

A presente invenção refere-se a derivados de 4-(2-fenilsulfanil-fenil)-piperidina que são inibidores da recaptação de serotonina e, como tal, eficazes no tratamento de, por exemplo, depressão e ansiedade.

Deste modo, a presente invenção refere-se a um composto representado pela fórmula geral I



I

em que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 são, independentemente, seleccionados de hidrogénio, halogéneo, ciano, alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} , alquil/alcenil/alciniloxilo C_{1-6} , alquil/alcenil/alcinil C_{1-6} , hidroxilo, hidroxil-alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} , halo-alquil/alcenilo/alcinilo C_{1-6} , halo-alquil/alcenil/alciniloxilo C_{1-6} ou NR^xR^y em que R^x e R^y são, independentemente, seleccionados de hidrogénio, alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} , ciano-alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} , ciclo-alquilo/alcenilo C_{3-8} , ciclo-alquil/alce-

niloC₃₋₈-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆ ou NR^zR^w-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, em que R^z e R^w são, independentemente, seleccionados de hidrogénio, alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, ciclo-alquilo/alceniloC₃₋₈, ciclo-alquil/alcenilC₃₋₈-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, ou R^x e R^y, em conjunto com o azoto a que estão ligados, formam um anel de 3 a 7 membros que, opcionalmente contém mais um heteroátomo;

R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ são, independentemente, seleccionados de hidrogénio, halogéneo, alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, alquil/alcenil/alciniloxiloC₁₋₆, alquil/alcenil/alcinilsulfaniloC₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, halo-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, halo-alquil/alcenil/alciniloxiloC₁₋₆, ou NR^xR^y em que R^x e R^y são, independentemente, seleccionados de hidrogénio, alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, ciano-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, ciclo-alquilo/alceniloC₃₋₈, ciclo-alquil/alcenilC₃₋₈-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, ou NR^zR^w-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, em que R^z e R^w são, independentemente, seleccionados de hidrogénio, alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, ciclo-alquilo/alceniloC₃₋₈, ciclo-alquil/alcenilC₃₋₈-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, ou R^x e R^y, em conjunto com o azoto a que estão ligados, formam um anel de 3 a 7 membros que, opcionalmente, contém mais um heteroátomo;

desde que, pelo menos, um de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ e R⁹ seja diferente de hidrogénio; também desde que quando R³ é metilo, então, pelo menos, um de R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ e R⁹ é diferente de hidrogénio; ou um seu sal.

Numa forma de realização do composto de fórmula I, R¹ é seleccionado de hidrogénio, halogéneo, ciano, alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, alquil/alcenil/alciniloxiloC₁₋₆,

alquil/alcenil/alcinilsulfaniloC₁₋₆, halo-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆ ou NR^xR^y, em que R^x e R^y são, independentemente, seleccionados de hidrogénio, alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, ciano-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, ciclo-alquilo/alceniloC₃₋₈, ciclo-alquil/alcenilC₃₋₈-alquilo/alcenilo/alcinilo C₁₋₆ ou NR^zR^w-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, em que R^z e R^w são, independentemente, seleccionados de hidrogénio, alquilo/alcenilo/alcinilo C₁₋₆, ciclo-alquilo/alceniloC₃₋₈, ou ciclo-alquil/alcenilC₃₋₈-alquilo/alcenilo/alcinilo C₁₋₆, desde que se um de R^x e R^y é NR^zR^w-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆ então o outro é seleccionado de hidrogénio, alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, ciano-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, ciclo-alquilo/alceniloC₃₋₈, ou ciclo-alquil/alcenilC₃₋₈-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆; ou R^x e R^y, em conjunto com o azoto a que estão ligados, formam um anel de 3 a 7 membros que, opcionalmente contém mais um heteroátomo. Numa outra forma de realização do composto de fórmula I, R¹ é seleccionado de hidrogénio, halogéneo, ciano, alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, alquil/alcenil/alciniloxiloC₁₋₆, alquil/alcenil/alcinilsulfaniloC₁₋₆, halo-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆. Numa outra forma de realização, R¹ é NR^xR^y em que R^x e R^y são, independentemente, seleccionados de hidrogénio, alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, ciano-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, ciclo-alquilo/alceniloC₃₋₈, ciclo-alquil/alcenilC₃₋₈-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, tais como hidrogénio, cianometilo, alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆. Numa outra forma de realização, R¹ é NR^xR^y, em que R^x é NR^zR^w-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, em que R^z e R^w são, independentemente, seleccionados de hidrogénio, alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, ciclo-alquilo/alceniloC₃₋₈, ou ciclo-alquil/alcenilC₃₋₈-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, e R^y é seleccionado de hidrogénio, alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, ciano-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, ciclo-alquilo/alceniloC₃₋₈,

ou ciclo-alquil/alcenilC₃₋₈-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆. Numa outra forma de realização, R¹ é NR^xR^y, em que R^x e R^y, em conjunto com o azoto a que estão ligados, formam um anel de 3 a 7 membros que, opcionalmente, contém mais um heteroátomo, tais como 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 1-piperazinilo, 1-homopiperazinilo, 1-imidazolilo, 1-pirrolidinilo, 1-azetidínilo, 1-pirrolilo ou pirazolilo, opcionalmente substituídos com um ou mais seleccionados de alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, alquil/alcenil/alciniloxiC₁₋₆alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, e. g., um ou dois seleccionados de hidroxilo, hidroxialquiloC₁₋₆, alquiloxiC₁₋₆-alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆, em particular, um ou dois seleccionados de hidroxilo, metoximetilo, metilo. Tipicamente, R¹ é seleccionado de hidrogénio; halogéneo; ciano; alquiloC₁₋₆; alquiloxiloC₁₋₆; alquilsulfaniloC₁₋₆; halo-alquiloC₁₋₆; NR^xR^y, em que R^x e R^y são, independentemente, seleccionados de hidrogénio, alquiloC₁₋₆, cianometilo; NR^xR^y, em que R^y é seleccionado de hidrogénio ou alquiloC₁₋₆ e R^x é NR^zR^w-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, em que R^z e R^w são, independentemente, seleccionados de hidrogénio ou alquiloC₁₋₆; 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 1-piperazinilo, 1-homopiperazinilo, 1-imidazolilo, 1-pirrolidinilo, 1-azetidínilo, 1-pirrolilo ou pirazolilo, opcionalmente substituídos com um ou dois seleccionados de hidroxilo, hidroxialquiloC₁₋₆, alquiloxiloC₁₋₆-alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆, em particular, um ou dois seleccionados de hidroxilo, metoximetilo, metilo. Ainda para ilustrar, sem limitar a invenção, uma forma de realização de R¹ é hidrogénio; outra forma de realização de R¹ é alquiloC₁₋₆, tal como metilo; uma outra forma de realização de R¹ é halogéneo, tal como fluoro ou cloro.

Numa outra forma de realização do composto de fórmula I, R^2 é seleccionado de hidrogénio, halogéneo, ciano, alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} , alquil/alcenil/alciniloxilo C_{1-6} , alquil/alcenil/alcinilsulfanilo C_{1-6} , halo-alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} . Tipicamente, R^2 é seleccionado de hidrogénio, halogéneo, ciano, alquilo C_{1-6} , alquiloxilo C_{1-6} , alquilsulfanilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} . Ainda para ilustrar, sem limitar a invenção, uma forma de realização de R^2 é hidrogénio; outra forma de realização de R^2 é alquiloxilo C_{1-6} , tal como metoxilo; uma outra forma de realização de R^2 é halogéneo, tal como fluro ou cloro; uma outra forma de realização de R^2 é alquilo C_{1-6} , tal como metilo.

Numa outra forma de realização do composto de fórmula I, R^3 é seleccionado de hidrogénio, halogéneo, ciano, alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} , alquil/alcenil/alciniloxilo C_{1-6} , alquil/alcenil/alcinilsulfanilo C_{1-6} , halo-alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} . Tipicamente, R^3 é seleccionado de hidrogénio, halogéneo, ciano, alquilo C_{1-6} , alquiloxilo C_{1-6} , alquilsulfanilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} . Ainda para ilustrar sem limitar a invenção, uma forma de realização de R^3 é hidrogénio; outra forma de realização de R^3 é alquil C_{1-6} , tal como, metilo; uma outra forma de realização de R^3 é alquiloxilo C_{1-6} , tal como metoxilo; uma outra forma de realização de R^3 é halogéneo, tal como bromo, cloro ou fluoro; uma outra forma de realização de R^3 é halo-alquilo C_{1-6} , tal como CF_3 ; uma outra forma de realização de R^3 é hidroxí-alquilo C_{1-6} , tal como hidroxí-metilo; uma outra forma de realização de R^3 é NR^xR^y , em que R^x é hidrogénio e R^y é alquilo C_{1-6} , tal como metilamino; uma outra forma de realização de R^3 é alcenilo C_{2-6} , tal como etenilo.

Numa outra forma de realização do composto de fórmula I, R^4 é seleccionado de hidrogénio, halogéneo, ciano, alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} , alquil/alcenil/alciniloxilo C_{1-6} , alquil/alcenil/alcinilsulfanilo C_{1-6} , halo-alquilo/alcenilo-alcinilo C_{1-6} . Tipicamente, R^4 é seleccionado de hidrogénio, halogéneo, ciano, alquilo C_{1-6} , alquiloxilo C_{1-6} , alquilsulfanilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} . Ainda para ilustrar sem limitar a invenção, uma forma de realização de R^4 é hidrogénio; outra forma de realização de R^4 é alquiloxilo C_{1-6} , tal como metoxilo; uma outra forma de realização de R^4 é halogéneo, tal como fluoro ou cloro; uma outra forma de realização de R^4 é alquilo C_{1-6} , tal como metilo.

Numa outra forma de realização do composto de fórmula I, R^5 é seleccionado de hidrogénio, halogéneo, ciano, alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} , alquil/alcenil/alciniloxilo C_{1-6} , alquil/alcenil/alcinilsulfanilo C_{1-6} , halo-alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} ou NR^xR^y , em que R^x e R^y são, independentemente, seleccionados de hidrogénio, alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} , ciano-alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} , ciclo-alquilo/alcenilo C_{3-8} , ciclo-alquil/alcenil C_{3-8} -alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} , ou NR^zR^w -alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} , em que R^z e R^w são, independentemente, seleccionados de hidrogénio, alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} , ciclo-alquilo/alcenilo C_{3-8} , ou ciclo-alquil/alcenil C_{3-8} -alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} , desde que se um de R^x e R^y é NR^zR^w -alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} então o outro é seleccionado de hidrogénio, alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} , ciano-alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} , ciclo-alquilo/-alcenilo C_{3-8} , ou ciclo-alquil/alcenil C_{3-8} -alquilo/alcenilo/-alcinilo C_{1-6} ; ou R^x e R^y , em conjunto com o azoto a que estão ligados, formam um anel de 3 a 7 membros que, opcionalmente contém mais um heteroátomo. Numa outra forma de

realização do composto de fórmula I, R^5 é seleccionado de hidrogénio, halogéneo, ciano, alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, alquil/alcenil/alciniloxiloC₁₋₆, alquil/alcenil/alcinil-sulfaniloC₁₋₆, halo-alquilo/alcenilo/-alciniloC₁₋₆. Numa outra forma de realização, R^5 é NR^xR^y em que R^x e R^y são, independentemente, seleccionados de hidrogénio, alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, ciano-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, ciclo-alquilo/alceniloC₃₋₈, ciclo-alquilo/alceniloC₃₋₈alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, tais como hidrogénio, cianometilo, alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆. Numa outra forma de realização, R^5 é NR^xR^y , em que R^x é NR^zR^w -alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, em que R^z e R^w são, independentemente, seleccionados de hidrogénio, alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, ciclo-alquilo/alceniloC₃₋₈, ou ciclo-alquil/alcenilC₃₋₈alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, e R^y é seleccionado de hidrogénio, alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, ciano-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, ciclo-alquilo/alceniloC₃₋₈, ou ciclo-alquil/alcenilC₃₋₈alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆. Numa outra forma de realização, R^5 é NR^xR^y , em que R^x e R^y , em conjunto com o azoto a que estão ligados formam um anel de 3 a 7 membros que, opcionalmente, contém mais um heteroátomo, tais como 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 1-piperazinilo, 1-homopiperazinilo, 1-imidazolilo, 1-pirrolidinilo, 1-azetidínio, 1-pirrolilo ou pirazolilo, opcionalmente substituídos com um ou grupos seleccionados de alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, hidroxilo, hidroxi-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, alquiloxilo/alceniloxilo/alciniloxiloC₁₋₆alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, e. g., um ou dois seleccionados de hidroxilo, hidroxi-alquiloC₁₋₆, alquiloxiloC₁₋₆alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆, em particular, um ou dois seleccionados de hidroxilo, metoxi-metilo, metilo. Tipicamente, R^5 é seleccionado de hidrogénio; halogéneo; ciano; alquiloC₁₋₆;

alquiloC₁₋₆; alquilsulfaniloC₁₋₆; halo-alquiloC₁₋₆; NR^xR^y em que R^x e R^y são, independentemente, seleccionados de hidrogénio, alquiloC₁₋₆, cianometilo; NR^xR^y, em que R^y é seleccionado de hidrogénio ou alquiloC₁₋₆, e R^x é NR^zR^w-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, em que R^z e R^w são, independentemente, seleccionados de hidrogénio ou alquiloC₁₋₆; 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 1-piperazinilo, 1-homopiperazinilo, 1-imidazolilo, 1-pirrolidinilo, 1-azetidínilo, 1-pirrolilo ou pirazolilo, opcionalmente substituídos com um ou dois seleccionados de hidroxilo, hidroxialquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆-alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆, em particular, um ou dois seleccionados de hidroxilo, metoximetilo, metilo. Ainda para ilustrar sem limitar a invenção, uma forma de realização de R⁵ é hidrogénio; outra forma de realização de R⁵ é alquiloC₁₋₆, tal como, metilo; uma outra forma de realização de R⁵ é halogéneo, tal como cloro ou fluoro.

Numa outra forma de realização do composto de fórmula I, R⁶ é seleccionado de hidrogénio, halogéneo, alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, halo-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆. Tipicamente, R⁶ é seleccionado de hidrogénio, halogéneo, alquiloC₁₋₆, halo-alquiloC₁₋₆. Ainda para ilustrar sem limitar a invenção, uma forma de realização de R⁶ é hidrogénio; uma outra forma de realização de R⁶ é halogéneo, tal como, flúor.

Numa outra forma de realização do composto de fórmula I, R⁷ é seleccionado de hidrogénio, halogéneo, alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, halo-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆. Tipicamente, R⁷ é seleccionado de hidrogénio, halogéneo, alquiloC₁₋₆, halo-alquiloC₁₋₆. Ainda para ilustrar sem limitar a invenção, uma forma de realização de R⁷ é hidrogénio; uma outra forma de realização de R⁷ é halogéneo, tal como, flúor.

Numa outra forma de realização do composto de fórmula I, R^8 é seleccionado de hidrogénio, halogéneo, alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} , halo-alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} , ou NR^xR^y em que R^x e R^y são, independentemente, seleccionados de hidrogénio, alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} , ciano-alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} , ciclo-alquilo/alcenilos C_{3-8} , ciclo-alquilo/alcenilos C_{3-8} -alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} ou NR^zR^w -alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} , em que R^z e R^w são, independentemente, seleccionados de hidrogénio, alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} , ciclo-alquilo/alcenilos C_{3-8} , ou ciclo-alquilo/alcenilos C_{3-8} -alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} , desde que um de R^x e R^y seja NR^zR^w -alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} então o outro é seleccionado de hidrogénio, alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} , ciano-alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} , ciclo-alquilo/alcenilos C_{3-8} , ou ciclo-alquilo/alcenilos C_{3-8} -alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} ; ou R^x e R^y em conjunto com o azoto a que estão ligados formam um anel de 3 a 7 membros que, opcionalmente, contém mais um heteroátomo. Numa outra forma de realização do composto de fórmula I, R^8 é seleccionado de hidrogénio, halogéneo, alquilo/alcenilo/-alcinilo C_{1-6} , halo-alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} . Numa outra forma de realização, R^8 é NR^xR^y em que R^x e R^y são, independentemente, seleccionados de hidrogénio, alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} , ciano-alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} , ciclo-alquilo/alcenilos C_{3-8} , ciclo-alquilo/alcenilos C_{3-8} -alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} , tais como hidrogénio, cianometilo, alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} . Numa outra forma de realização, R^8 é NR^xR^y , em que R^x é NR^zR^w -alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} , em que R^z e R^w são, independentemente, seleccionados de hidrogénio, alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} , ciclo-alquilo/alcenilos C_{3-8} , ou ciclo-alquilo/alcenilos C_{3-8} -alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} , e R^y é

seleccionado de hidrogénio, alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, ciano-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, ciclo-alquilo/alceniloC₃₋₈, ou ciclo-alquilo/alcenilosC₃₋₈-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆. Numa outra forma de realização, R⁸ é NR^xR^y em que R^x e R^y em conjunto com o azoto a que estão ligados formam um anel de 3 a 7 membros que, opcionalmente, contém mais um heteroátomo, tais como 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 1-piperazinilo, 1-homopiperazinilo, 1-imidazolilo, 1-pirrolidinilo, 1-azetidínilo, 1-pirrolilo ou pirazolilo, opcionalmente substituídos com um ou mais grupos seleccionados de alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, hidroxilo, hidroxi-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, alquiloxilo/-alceniloxilo/alciniloxilo₁₋₆alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, e. g., um ou dois seleccionados de hidroxilo, hidroxi-alquiloC₁₋₆, alquiloxiC₁₋₆alquilo₁₋₆, alquiloC₁₋₆, em particular, um ou dois seleccionados de hidroxilo, metoxi-metilo, metilo. Tipicamente, R⁸ é seleccionado de hidrogénio; halogéneo; ciano; alquiloC₁₋₆; alquiloxiloC₁₋₆; alquilsulfaniloC₁₋₆; halo-alquiloC₁₋₆; NR^xR^y em que R^x e R^y são, independentemente, seleccionados de hidrogénio, alquiloC₁₋₆, cianometilo; NR^xR^y, em que R^y é seleccionado de hidrogénio ou alquiloC₁₋₆, e R^x é NR^zR^w-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, em que R^z e R^w são, independentemente, seleccionados de hidrogénio ou alquiloC₁₋₆; 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 1-piperazinilo, 1-homopiperazinilo, 1-imidazolilo, 1-pirrolidinilo, 1-azetidínilo, 1-pirrolilo ou pirazolilo, opcionalmente substituídos com um ou dois seleccionados de hidroxilo, hidroxi-alquiloC₁₋₆, alquiloxiloC₁₋₆alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆, em particular, um ou dois seleccionados de hidroxilo, metoxi-metilo, metilo. Ainda para ilustrar sem limitar a invenção, uma forma de realização de R⁸ é hidrogénio; outra forma de realização de R⁸ é halogéneo, tal como fluro ou bromo; uma outra forma de realização de R⁸ é alquiloC₁₋₆,

tal como metilo; uma outra forma de realização de R^8 é alquiloaloxilo C_{1-6} , tal como metoxilo; uma outra forma de realização de R^8 é halo-alquilo C_{1-6} , tal como CF_3 .

Numa outra forma de realização do composto de fórmula I, R^9 é seleccionado de hidrogénio, halogéneo, alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} , halo-alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} . Tipicamente, R^9 é seleccionado de hidrogénio, halogéneo, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} . Ainda para ilustrar sem limitar a invenção, uma forma de realização de R^9 é hidrogénio; uma outra forma de realização de R^9 é halogéneo, tal como fluoro.

Tipicamente, o composto de fórmula I possui, pelo menos, um substituinte no(s) anel(éis) fenilo, seleccionado de qualquer um de R^1-R^9 , que é diferente de hidrogénio, tal como 1, 2, 3 ou 4 substituintes no(s) anel(éis) fenilo, seleccionado de qualquer um de R^1-R^9 , que é/são diferente de hidrogénio e os restantes substituintes são hidrogénio. Portanto, numa outra forma de realização, 1 substituinte seleccionado de qualquer um de R^1-R^9 , que é diferente de hidrogénio, está presente em qualquer um dos dois anéis fenilo, tal como 1 substituinte seleccionado de R^1-R^5 ou o substituinte é seleccionado de R^6-R^9 . Numa outra forma de realização, 2 substituintes seleccionados de R^1-R^9 , que são diferentes de hidrogénio, estão presentes em qualquer um dos dois anéis fenilo, tal como 1 substituinte seleccionado de R^1-R^5 e o outro seleccionado de R^6-R^9 , ou ambos os substituintes são seleccionados de R^1-R^5 . Numa outra forma de realização, 3 substituintes seleccionados de R^1-R^9 , que são diferentes de hidrogénio, estão presentes em qualquer um dos dois anéis fenilo, tal como 2 substituintes seleccionados de R^1-R^5 e o último substituinte é seleccionado de R^6-R^9 . Em cada forma de realização, tal como mencionado, os restantes substituintes são

hidrogénio. De modo a ilustrar sem limitar a invenção, são apresentadas, em seguida, algumas formas de realização típicas.

Deste modo, numa outra forma de realização do composto de fórmula I está presente um substituinte que é R^2 como definido acima, excepto hidrogénio. Numa outra forma de realização do composto de fórmula I está presente um substituinte que é R^3 como definido acima, excepto hidrogénio. Numa outra forma de realização do composto de fórmula I estão presentes dois substituintes que são R^3 e R^8 , em que R^3 e R^8 são como definidos acima, excepto hidrogénio. Numa outra forma de realização do composto de fórmula I estão presentes dois substituintes que são R^3 e R^6 , em que R^3 e R^6 são como definidos acima, excepto hidrogénio. Numa outra forma de realização do composto de fórmula I estão presentes dois substituintes que são R^3 e R^7 , em que R^3 e R^7 são como definidos acima, excepto hidrogénio. Numa outra forma de realização do composto de fórmula I estão presentes dois substituintes que são R^1 e R^3 , em que R^1 e R^3 são como definidos acima, excepto hidrogénio. Numa outra forma de realização do composto de fórmula I estão presentes dois substituintes que são R^2 e R^3 , em que R^2 e R^3 são como definidos acima, excepto hidrogénio. Numa outra forma de realização do composto de fórmula I estão presentes três substituintes que são R^1 , R^3 e R^8 , em que R^1 , R^3 e R^8 são como definidos acima, excepto hidrogénio. Em cada forma de realização, como mencionado, os restantes substituintes são hidrogénio.

Numa outra forma de realização do composto de fórmula I, o referido composto é seleccionado de

4-[2-(4-Cloro-fenilsulfanil)-5-trifluorometil-fenil]-piperidina
 4-[2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-piperidina
 4-[2-(2,4-Dimetil-fenilsulfanil)-5-trifluorometil-fenil]-
 piperidina
 4-[2-(4-Cloro-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidina
 4-[2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidina
 4-[2-(4-Metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina
 4-[2-(2,4-Dimetil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina
 4-[2-(4-Fluoro-2-metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina
 4-[2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina
 4-[2-(4-Cloro-fenilsulfanil)-fenil]-piperidina
 4-[2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
 4-[2-(4-Cloro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável. Cada um destes compostos é considerado uma forma de realização específica e pode ser alvo de reivindicações individuais.

Como mencionado acima, os presentes compostos de fórmula I são inibidores da recaptação de serotonina. Alguns dos compostos testados também apresentaram uma boa afinidade para o receptor 5HT_{2C}, tipicamente $K_i < 75$ nM, como medido no teste descrito na secção dos exemplos e esses compostos são considerados como outros aspectos da invenção. Deste modo, um outro aspecto da presente invenção refere-se a um composto de fórmula I ou um seu sal, em que R³ é seleccionado de alquilo C₁₋₆ (tal como metoxilo), halogéneo (tal como Cl), ou halo-alquilo C₁₋₆ (tal como CF₃) e R¹, R² e R⁴-R⁹ são todos hidrogénio. Ainda noutro aspecto, a presente invenção refere-se a um composto de fórmula I ou um seu sal, em que R¹ é seleccionado de halogéneo (tais como Cl ou F) e R³ é seleccionado de halogéneo (tal como F) e R² e R⁴-R⁹ são todos hidrogénio. Ainda noutro aspecto, a presente

invenção refere-se a um composto de fórmula I ou um seu sal, em que R^1 é seleccionado de halogéneo (tal como F) e R^7 é seleccionado de halogéneo (tal como F) e R^2-R^6 e R^8-R^9 são todos hidrogénio. Ainda noutro aspecto, a presente invenção refere-se a um composto de fórmula I ou um seu sal, em que R^3 é seleccionado de halogéneo (tal como F) e R^7 é seleccionado de halogéneo (tal como F) e R^1-R^2 , R^4-R^6 e R^8-R^9 são todos hidrogénio. Ainda noutro aspecto, a presente invenção refere-se a um composto de fórmula I ou um seu sal, em que R^1 é seleccionado de halogéneos (tal como F), e R^9 é seleccionado de halogéneo (tal como F) e R^2-R^8 são todos hidrogénio. Ainda noutro aspecto, a presente invenção refere-se a um composto de fórmula I ou um seu sal, em que R^2 é seleccionado de halogéneo (tais como Cl ou F), e R^9 é seleccionado de halogéneo (tal como F) e R^1 e R^3-R^8 são todos hidrogénio. Ainda noutro aspecto, a presente invenção refere-se a um composto de fórmula I ou um seu sal, em que R^3 é seleccionado de alquilo C_{1-6} (tal como metilo), alquiloaloxilo C_{1-6} (tal como metoxilo) ou halogéneo (tais como Cl ou F) e R^9 é seleccionado de halogéneo (tal como F) e R^1 , R^2 e R^4-R^8 são todos hidrogénio. Ainda noutro aspecto, a presente invenção refere-se a um composto de fórmula I ou um seu sal, em que R^3 é seleccionado de alquiloaloxilo C_{1-6} (tal como metoxilo) e R^6 é seleccionado de halogéneo (tal como F) e R^1 , R^2 , R^4 , R^5 e R^7-R^9 são todos hidrogénio. Ainda noutro aspecto, a presente invenção refere-se a um composto de fórmula I ou um seu sal, em que R^3 é seleccionado de alquiloaloxilo C_{1-6} (tal como metoxilo) ou halogéneo (tal como Cl) e R^7 é seleccionado de halogéneo (tal como F) e R^1 , R^2 , R^4-R^6 e R^8-R^9 são todos hidrogénio. Ainda noutro aspecto, a presente invenção refere-se a um composto de fórmula I ou um seu sal, em que R^3 é seleccionado de alquilo C_{1-6} (tal como metilo), alquiloaloxilo C_{1-6} (tal como metoxilo) ou halogéneo (tais como Cl ou F), e R^8 é seleccionado de alquilo C_{1-6} (tal como metilo),

4-[2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Cloro-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Fluoro-2-metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Cloro-fenilsulfanil)-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

A presente invenção também compreende os sais dos presentes compostos, tipicamente, sais farmaceuticamente aceitáveis. Esses sais incluem sais de adição ácida farmaceuticamente aceitáveis, sais metálicos farmaceuticamente aceitáveis, sais de amónia e sais de amónia alquilados. Os sais de adição ácida incluem sais de ácidos inorgânicos assim como de ácidos orgânicos.

Exemplos representativos de ácidos inorgânicos adequados incluem os ácidos clorídrico, bromídrico, iodrídico, fosfórico, sulfúrico, sulfâmico, nítrico e semelhantes. Exemplos representativos de ácidos orgânicos adequados incluem os ácidos fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzóico, cinâmico, cítrico, fumárico, glicólico, itacónico, láctico, metanossulfónico, maleico, málico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metanossulfónico, etanossulfónico, tartárico, ascórbico, pamóico, bismetilenossalicílico, etanodissulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzóico, glutâmico, benzenossulfónico, p-toluenossulfónico, ácidos acéticos de teofilina, assim como 8-haloteofilinas, por exemplo, 8-bromoteofilina, e semelhantes.

Exemplos de sais metálicos incluem sais de lítio, sódio, potássio, magnésio e semelhantes.

Exemplos de sais de amónio e sais de amónio alquilados incluem sais de amónio, metil-, dimetil-, trimetil-, etil-, hidroxietil-, dietil-, *n*-butil-, *sec*-butil-, *tert*-butil-, tetrametilamónio e semelhantes.

Mais ainda, os compostos desta invenção podem existir nas formas não-solvatadas ou solvatadas com solventes farmacologicamente aceitáveis, tais como água, etanol e semelhantes. Em geral, as formas solvatadas são consideradas equivalentes às formas não-solvatadas, para os objectivos da presente invenção.

Os compostos da presente invenção podem possuir um ou mais centros assimétricos e pretende-se que qualquer isómero óptico (*i. e.* enantiómeros e diastereómeros), como isómeros ópticos separados, puros ou parcialmente purificados e quaisquer suas misturas, incluindo misturas racémicas, estejam incluídos dentro do âmbito da invenção.

As formas racémicas podem ser resolvidas nos antípodas ópticos por métodos conhecidos, por exemplo, por separação dos seus sais diastereoméricos com um ácido opticamente activo, e libertação do composto amina opticamente activo, por tratamento com uma base. Outro método para resolver racematos nos antípodas ópticos é baseado na cromatografia sobre uma matriz opticamente activa. Os compostos racémicos da presente invenção também podem ser resolvidos nos seus antípodas ópticos, *e. g.*, por cristalização fraccionada dos sais *d*- ou *l*- (tartaratos, mandelatos ou canforsulfonatos). Os compostos da presente

invenção também podem ser resolvidos através da formação de derivados diastereoméricos.

Podem ser utilizados métodos adicionais para a resolução de isómeros ópticos, conhecidos dos peritos no estado da técnica.

Esses métodos incluem os discutidos por Collet e Wilen no livro "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, Nova Iorque (1981).

Os compostos opticamente activos também podem ser preparados a partir de reagentes opticamente activos, ou por síntese estereosselectiva.

Mais ainda, quando, na molécula, está presente uma ligação dupla ou um sistema de anéis parcial ou completamente saturado, podem ser gerados isómeros geométricos. Pretende-se que quaisquer isómeros geométricos, como isómeros geométricos separados, puros ou parcialmente purificados ou suas misturas estejam incluídos dentro do âmbito da invenção. De um modo semelhante, as moléculas que possuem uma ligação com rotação restringida também podem formar isómeros geométricos. Também se pretende que estas sejam incluídas dentro do âmbito da presente invenção.

Mais ainda, alguns dos compostos da presente invenção podem existir em diferentes formas tautoméricas e pretende-se que quaisquer formas tautoméricas que os compostos consigam formar sejam incluídas dentro do âmbito da presente invenção.

Como mencionado acima, os compostos de fórmula I são inibidores da recaptação de serotonina e, deste modo, podem ser

aplicados para o tratamento, incluindo prevenção, de distúrbios afectivos, tais como, depressão, distúrbios relacionadas com ansiedade, incluindo distúrbios gerais relacionados com ansiedade e distúrbios relacionados com pânico e distúrbios obsessivo-compulsivos.

Deste modo, um outro aspecto da invenção refere-se a um composto de fórmula I para utilização como um medicamento.

A presente invenção também se refere a uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula I e um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável. A composição pode compreender qualquer uma das formas de realização da fórmula I acima descritas.

Numa forma de realização da composição farmacêutica, o composto de fórmula I está presente numa quantidade de cerca de 0,001 a cerca de 100 mg/Kg de peso corporal, por dia.

A presente invenção também se refere à utilização de um composto de fórmula I para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma doença ou distúrbio em que um inibidor da recaptação de serotonina é benéfico. O medicamento pode compreender qualquer uma das formas de realização da fórmula I descritas acima.

Em particular, a presente invenção também se refere à utilização de um composto de fórmula I para a preparação de um medicamento para o tratamento de distúrbios afectivos.

Numa outra forma de realização, a presente invenção também se refere à utilização de um composto de fórmula I para a preparação de um medicamento para o tratamento de depressão.

Numa outra forma de realização, a presente invenção também se refere à utilização de um composto de fórmula I para a preparação de um medicamento para o tratamento de distúrbios relacionados com ansiedade.

Numa outra forma de realização, a presente invenção também se refere à utilização de um composto de fórmula I para a preparação de um medicamento para o tratamento de distúrbios gerais relacionados com ansiedade.

Numa outra forma de realização, a presente invenção também se refere à utilização de um composto de fórmula I para a preparação de um medicamento para o tratamento de distúrbios relacionados com ansiedade social.

Numa outra forma de realização, a presente invenção também se refere à utilização de um composto de fórmula I para a preparação de um medicamento para o tratamento de distúrbios relacionados com stress pós-traumático.

Numa outra forma de realização, a presente invenção também se refere à utilização de um composto de fórmula I para a preparação de um medicamento para o tratamento de distúrbios obsessivo-compulsivos.

Numa outra forma de realização, a presente invenção também se refere à utilização de um composto de fórmula I para a

preparação de um medicamento para o tratamento de distúrbios relacionados com pânico.

Numa outra forma de realização, a presente invenção também se refere à utilização de um composto de fórmula I para a preparação de um medicamento para o tratamento de ataques de pânico.

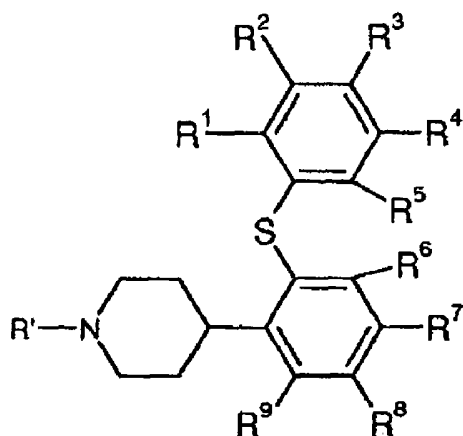
Numa outra forma de realização, a presente invenção também se refere à utilização de um composto de fórmula I para a preparação de um medicamento para o tratamento de fobias específicas.

Numa outra forma de realização, a presente invenção também se refere à utilização de um composto de fórmula I para a preparação de um medicamento para o tratamento de fobia social.

Numa outra forma de realização, a presente invenção também se refere à utilização de um composto de fórmula I para a preparação de um medicamento para o tratamento de agorafobia.

A presente invenção divulga um método para a preparação de um composto de fórmula I compreendendo

a) Desprotecção ou clivagem de um composto com fórmula II a partir de polímero de suporte

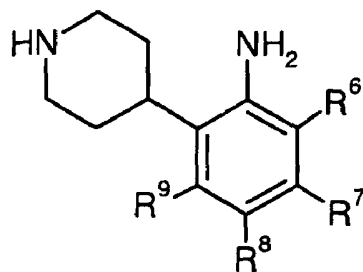


II

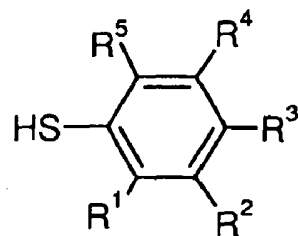
em que R^1 - R^9 são como anteriormente descrito e R' é um carbamato (tais como metil-, etil-, *terc*-butil-, alil- ou benzil-carbamato) ou um grupo protector derivado do benzilo, em que os grupos protectores podem estar ligados a um suporte sólido, por exemplo, um ligante carbamato ligado a uma resina Wang; ou

b) Transformação química de um composto com fórmula III no composto diazónio correspondente e reacção subsequente com um tiofenol de fórmula IV

\



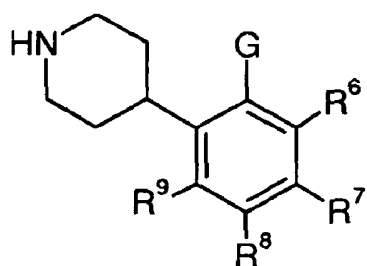
III



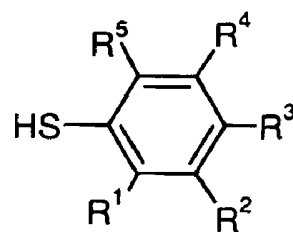
IV

em que R^1 - R^9 são como descrito anteriormente; ou

c) Fazendo reagir um composto com fórmula V com um tiofenol de fórmula IV na presença de um catalisador de paládio ou cobre



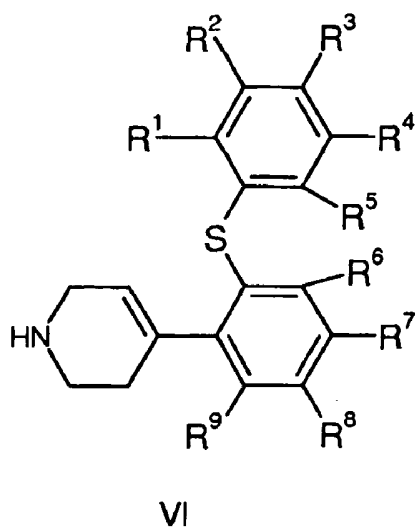
V



IV

em que R^1 - R^9 são como anteriormente descrito e G é um átomo de cloro, bromo ou iodo ou um éster de sulfonilo em que o éster de sulfonilo é derivado do fenol correspondente por reacção com cloreto de 4-metil-benzenossulfonilo, anidrido de ácido trifluorometanossulfónico, fluoreto de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluoro-butano-1-sulfonilo ou compostos relacionados; ou

d) Hidrogenando a ligação dupla num composto de fórmula VI



em que R^1 - R^9 são como descrito anteriormente.

Composições farmacêuticas

Os compostos da invenção podem ser administrados sozinhos ou em combinação com veículos ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis, em doses únicas ou múltiplas. As composições farmacêuticas, de acordo com a invenção, podem ser formuladas com veículos ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis assim como com quaisquer outros adjuvantes ou excipientes conhecidos, de acordo com técnicas convencionais, tais como as descritas em *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19 Edição, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

As composições farmacêuticas podem ser especificamente formuladas para administração por qualquer via adequada, tal como por via oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (incluindo bucal e sublingual), transdérmica, intracisternal, intraperitoneal, vaginal e parentérica (incluindo subcutânea,

intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica), de um modo preferido, por via oral. Deverá ser tido em conta que a via preferida dependerá do estado geral e idade do indivíduo a ser tratado, da natureza do estado a ser tratado e do ingrediente activo escolhido. As composições farmacêuticas para administração oral incluem formas de dosagem sólidas, tais como cápsulas, comprimidos, drageias, pílulas, rebuçados, pós e grânulos. Quando apropriado, podem ser preparadas com revestimentos, tais como revestimentos entéricos, ou podem ser formuladas de modo a proporcionar uma libertação controlada do ingrediente activo, tal como libertação constante ou prolongada, de acordo com os métodos bem conhecidos no estado da técnica.

As formas de dosagem líquidas para administração oral incluem soluções, emulsões, suspensões, xaropes e elixires.

As composições farmacêuticas para administração parentérica incluem soluções injectáveis aquosas e não-aquosas, dispersões, suspensões ou emulsões assim como pós estéreis para reconstituição em soluções ou dispersões injectáveis estéreis antes da utilização. Formulações injectáveis de depósito também são contempladas como estando incluídas no âmbito da presente invenção.

Outras formas de administração adequadas incluem supositórios, sprays, unguentos, cremes, géis, inaladores, pensos dérmicos, implantes, etc.

Uma dosagem oral típica está dentro do intervalo de cerca de 0,001 a cerca de 100 mg/Kg de peso corporal, por dia, de um modo preferido, entre cerca de 0,01 a cerca de 50 mg/Kg de peso corporal, por dia, e, de um modo mais preferido, entre cerca de

0,05 a cerca de 10 mg/Kg de peso corporal, por dia, administrada em uma ou mais doses, tais como 1 até 3 doses. A dosagem exacta dependerá da frequência e modo de administração, do sexo, idade, peso e condição geral do individuo a tratar, da natureza e severidade da condição a tratar e quaisquer outras doenças concomitantes a serem tratadas e outros factores evidentes para um especialista na técnica.

As formulações podem ser convenientemente apresentadas sob a forma de doses unitárias, por métodos conhecidos de um especialista na técnica. Uma forma de dosagem unitária típica, para administração oral, uma ou mais vezes por dia, tal como 1 a 3 vezes por dia, pode conter de 0,01 a cerca de 1000 mg, de um modo preferido, de cerca de 0,05 a cerca de 500 mg e, de um modo mais preferido, de cerca de 0,5 a cerca de 200 mg.

Para vias parentéricas, tais como administração intravenosa, intratecal, intramuscular e semelhantes, as doses são, tipicamente, cerca de metade da dose empregue para administração oral.

Os compostos desta invenção são, geralmente, utilizados como a substância livre ou como um seu sal, farmaceuticamente aceitável. Um exemplo é o sal de adição ácida de um composto possuindo a utilidade de uma base livre. Quando um composto de fórmula (I) contém uma base livre, esses sais são preparados de um modo convencional, através do tratamento da solução ou suspensão de uma base livre da fórmula (I) com um equivalente químico de um ácido, tal como um ácido farmaceuticamente aceitável. Exemplos representativos são mencionados acima.

Para administração parentérica, podem ser empregues soluções dos compostos da fórmula (I) em solução aquosa estéril, propilenoglicol aquoso, vitamina E aquosa ou óleo de sésamo ou amendoim. Essas soluções aquosas devem ser adequadamente tamponadas, se necessário e o diluente líquido deve, em primeiro lugar, ser tornado isotónico com sal ou glucose suficiente. As soluções aquosas são particularmente adequadas para administração intravenosa, intramuscular, subcutânea e intraperitoneal. Os meios aquosos estéreis empregues estão todos disponíveis por técnicas clássicas conhecidas dos peritos no estado da técnica.

Veículos farmacêuticos adequados incluem diluentes ou enchimentos sólidos inertes, soluções aquosas estéreis e diversos solventes orgânicos. Exemplos de veículos sólidos são lactose, terra alba, sacarose, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, acácia, estearato de magnésio, ácido esteárico e éteres alquílicos inferiores de celulose. Exemplos de veículos líquidos incluem xarope, óleo de amendoim, azeite, fosfolípidos, ácidos gordos, ácidos gordos aminados, polioxietileno e água. De um modo semelhante, o veículo ou diluente pode incluir qualquer material de libertação constante, conhecido no estado da técnica, tal como monoestearato de gliceril ou diestearato de gliceril, sozinhos ou misturados com uma cera. As composições farmacêuticas formadas pela combinação dos novos compostos de fórmula (I) e dos veículos farmacêuticamente aceitáveis são, então, facilmente administradas numa variedade de formas de dosagens adequadas para as vias de administração mencionadas. As formulações podem ser convenientemente apresentadas na forma de dosagem unitária por métodos conhecidos na técnica farmacêutica.

As formulações da presente invenção, adequadas para administração oral, podem ser apresentadas como unidades discretas, tais como cápsulas ou comprimidos, cada um contendo uma quantidade pré-determinada do ingrediente activo e que pode incluir um excipiente adequado. Mais ainda, as formulações orais disponíveis podem ser sob a forma de pó ou grânulos, uma solução ou suspensão num líquido aquoso ou não-aquoso, ou uma emulsão líquida óleo-em-água ou água-em-óleo.

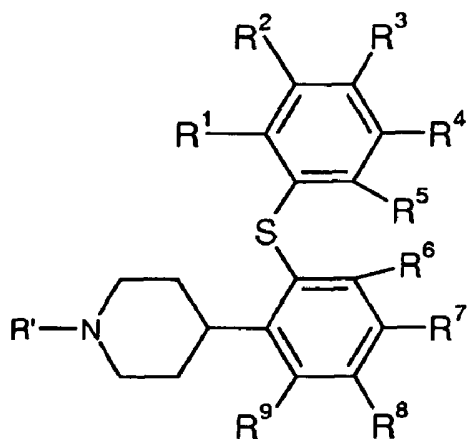
Se for utilizado um veículo sólido para administração oral, a preparação pode ser um comprimido colocado numa cápsula de gelatina dura em pó ou sob a forma de palhetas ou pode apresentar a forma de um trocisco ou rebuçado.

A quantidade de veículo sólido pode variar mas será, normalmente, entre cerca de 25 mg e cerca de 1 g.

Se for utilizado um veículo líquido, a preparação pode ser apresentada sob a forma de xarope, emulsão, cápsula de gelatina mole ou líquido injectável estéril, tal como uma suspensão ou solução líquida aquosa ou não-aquosa.

Os compostos da invenção são preparados pelos seguintes métodos gerais:

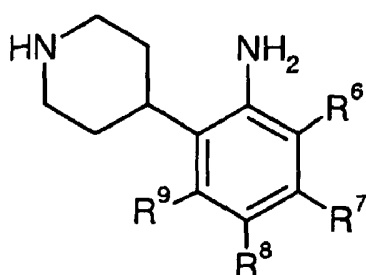
a) Desprotecção ou clivagem de um composto com fórmula II a partir de polímero de suporte



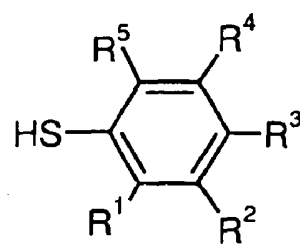
II

em que R¹-R⁹ são como anteriormente descrito e R' é um carbamato ou um grupo protector derivado do benzilo. Estes grupos protectores podem estar ligados a um suporte sólido, por exemplo, um ligante carbamato ligado a uma resina Wang.

b) Transformação química de um composto com fórmula III no composto diazónio correspondente e reacção subsequente com um tiofenol de fórmula IV



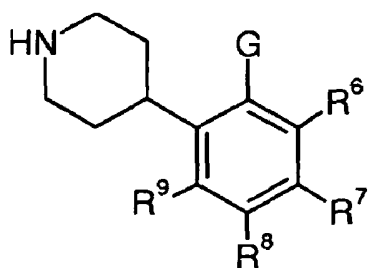
III



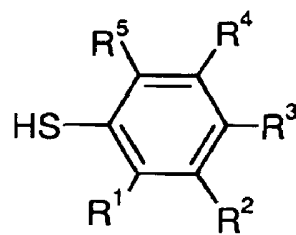
IV

em que R^1 - R^9 são como descrito anteriormente.

c) Fazendo reagir um composto com fórmula V com um tiofenol de fórmula IV na presença de um catalisador de paládio ou cobre



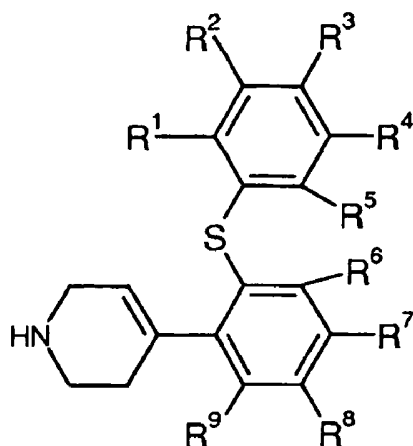
V



IV

em que R^1 - R^9 são como anteriormente descrito e G é um átomo de cloro, bromo ou iodo ou um éster de sulfonilo. O éster de sulfonilo é derivado do fenol correspondente por reacção com cloreto de 4-metil-benzenossulfonilo, anidrido de ácido trifluorometanossulfónico, fluoreto de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluor-butano-1-sulfonilo ou compostos relacionados; ou

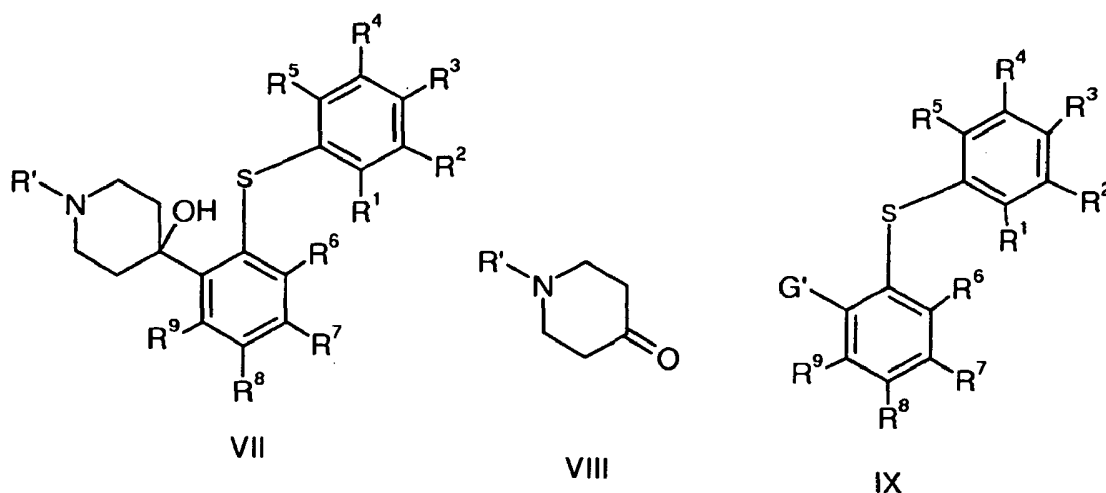
d) Hidrogenando a ligação dupla num composto de fórmula VI



VI

em que R¹-R⁹ são como descrito anteriormente.

A desprotecção, de acordo com o método a), foi executada por técnicas normais, conhecidas dos peritos na técnica e descritas no livro *Protective Groups in Organic Synthesis* Greene e Wuts, Wiley Interscience, (1991) ISBN 0471623016. A clivagem a partir do polímero de suporte, tal como de um ligante carbamato ligado a uma resina Wang, de acordo com o método a) foi executada de acordo com os processos descritos na literatura (Zaragoza *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 8677-8678 e Conti et al. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 2915-2918).



Os compostos de fórmula II podem ser preparados por desidratação de um composto de fórmula VII sob condições que não conduzam à clivagem da ligação N-R' seguida de hidrogenação da ligação dupla. Alternativamente, os compostos de fórmula VII podem ser desidratados com clivagem subsequente ou concomitante da ligação N-R' para originar os compostos de fórmula VI; a protecção subsequente do grupo amina e a hidrogenação da ligação dupla origina, então, os compostos de fórmula II. A redução da ligação dupla pode ser executada utilizando processos de hidrogenação heterogénea clássicos ou utilizando métodos de hidrogenação homogénea, tais como e. g., catalisadores de Crabtree ou Wilkinson (ver e. g., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Paquette (Ed.), Wiley (1995), ISBN 0471936235, p. 1447 e p. 1253, respectivamente) ou vice-versa. A reacção de desidrogenação e desprotecção opcional de um composto de fórmula VII para originar os compostos II ou VI foi executada de um modo semelhante ao descrito em Palmer *et al.*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1982-1989.

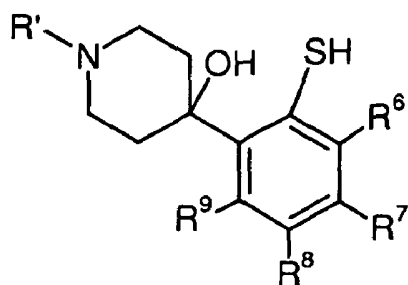
O reagente de fórmula VII, em que $R'=H$, foi preparado de um composto de fórmula VII em que R' é um carbamato ou um grupo protector derivado do benzilo por desprotecção sob condições padrão conhecidas dos peritos na técnica e descritas no livro *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene & Wuts, Wiley Interscience, (1991), ISBN 0471623016. Os compostos de fórmula VII, em que $R' = \text{terc-butil-oxo-carbonilo (BOC)}$, podem ser preparados como descrito em Palmer *et al.*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1982-1989. Os compostos VII foram preparados dos 1-bromo-fenilsulfanilbenzenos ou 1-iodo-fenilsulfanilbenzenos correspondentes de fórmula IX, devidamente substituídos, por permuta metal-halogéneo, seguida pela adição de um electrófilo apropriado de fórmula VIII, de um modo semelhante ao descrito em Palmer *et al.*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1982-1989 ou seguindo os processos de Kitagawa *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 2481-2483, ou de Boymond *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, 37, 1701-1703. Os compostos VII, VIII e IX possuem R^1-R^9 e R' como descrito anteriormente e G' é um átomo de bromo ou iodo. Os 1-bromo-fenilsulfanilbenzenos ou 1-iodo-fenilsulfanilbenzenos devidamente substituídos foram preparados dos tiofenóis IV e iodetos de arilo ou brometos de arilo, devidamente substituídos, de acordo com os processos gerais de Schopfer e Schlapbach *Tetrahedron* 2001, 57, 3069-3073; Bates *et al.*, *Org. Lett.* 2002, 4, 2803-2806 e Kwong *et al.*, *Org. Lett.* 2002, 4, 581-584.

Os reagentes de fórmula VII também podem ser preparados pela ligação, catalisada por paládio ou cobre, de um tiofenol de fórmula X a um composto de fórmula XI, de acordo com Schopfer e Schlapbach *Tetrahedron* 2001, 57, 3069-3073; Bates *et al.*, *Org. Lett.* 2002, 4, 2803-2806 ou Kwong *et al.*, *Org. Lett.* 2002, 4, 581-584. Os compostos X podem ser preparados por ortolitiação dos compostos IV, ou por permuta metal-halogéneo de derivados de

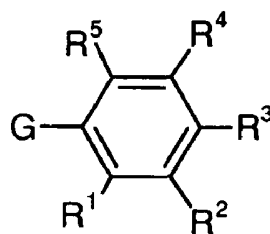
2-bromo-tiofenol ou 2-iodo-tiofenol devidamente substituídos, seguida por adição de electrófilos de fórmula VIII, como exemplificado na parte experimental. Os compostos de fórmula X e XI possuem R^1-R^9 , R' e G como descrito anteriormente. Os ésteres de sulfonilo podem ser derivados dos fenóis correspondentes por reacção com cloreto de 4-metil-benzenossulfonilo, anidrido de ácido trifluorometanossulfónico, fluoreto de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonaflurobutano-1-sulfonilo, ou compostos relacionados, como descrito por, e. g., Cho et al. *J. Org. Chem.*, 2003, 68, 3017-3025, Arnould et al. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 4523-4524 e Anderson et al. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 9563-9573. O fenol em termos pode ser preparado a partir do anisole análogo ou fenol devidamente protegido por técnicas clássicas, conhecidas dos peritos na técnica e descritas no livro *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene e Wuts, Wiley Interscience, (1991), ISBN 0471623016.

Os reagentes de fórmula V e XI podem ser preparados por diazotação de derivados de anilina devidamente substituídos, seguida da adição quer de brometo de cobre quer de iodeto de cobre, como descrito no livro *Advanced Organic Chemistry* March, John Wiley & Sons (1992), ISBN 0471601802, por diazotação do respectivo derivado de anilina, seguida da adição de iodeto de potássio, como descrito por Tunney e Stille *J. Org. Chem.* 1987, 52, 748-753, ou por diazotação nas condições referidas por Doyle et al., *J. Org. Chem.* 1977, 42, 2426-2431 e Doyle et al., *J. Org. Chem.* 1980, 45, 2570-2575. Alternativamente, o composto V em que G é um éster de sulfonilo pode ser derivado do fenol correspondente, como descrito acima para o composto XI. O fenol em termos pode ser preparado a partir do anisole análogo ou fenol devidamente protegido por técnicas clássicas, conhecidas dos peritos na técnica e descritas no livro *Protective Groups in*

Organic Synthesis, Greene e Wuts, Wiley Interscience, (1991), ISBN 0471623016.

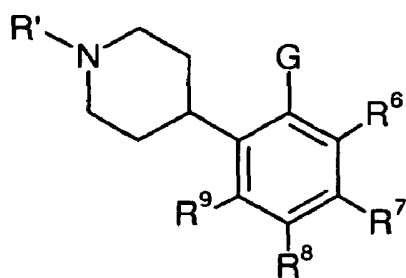


X

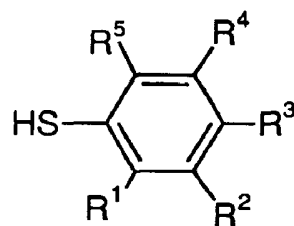


XI

Os compostos II também podem ser preparados por remoção do grupo hidroxilo dos compostos VII utilizando processos clássicos de desoxigenação (e. g., redução do tipo Barton). Um exemplo utiliza a activação com cloreto de metil oxalilo seguida da redução com hidreto de tri-*n*-butilo de estanho e 2-[(ciano-dimetil-metil)-azo]-2-metil-propionitrilo (AIBN), como descrito por Hansen *et al.*, *Synthesis* 1999, 1925-1930. Alternativamente, pode ser utilizado ácido trifluoroacético e trietil-silano ou boro-hidreto de sódio ou agentes redutores relacionados, como descrito no livro *Reductions in Organic Chemistry*, Hudlicky, ACS Monograph 188, The American Chemical Society (1996), ISBN 0841233446.

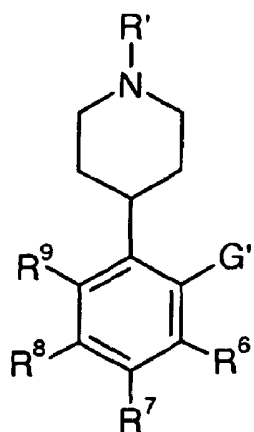


XII

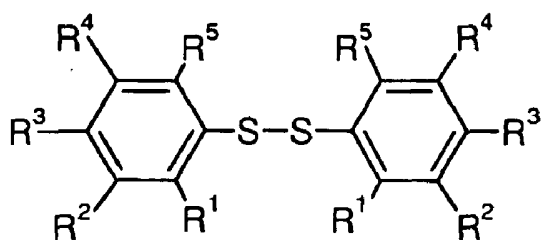


IV

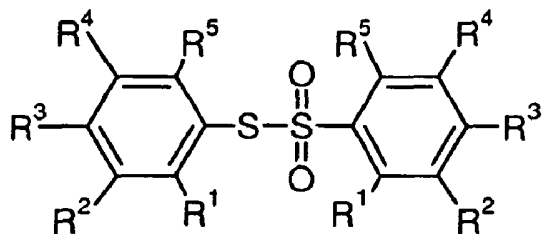
Os compostos II também podem ser preparados fazendo reagir um composto XII com um tiofenol IV, na presença de um catalisador de paládio ou cobre, utilizando os métodos descritos anteriormente para os compostos X e XI. O composto XII possui R^6 - R^9 , R' e G são como definido anteriormente. O composto XII pode ser preparado do composto III através dos métodos gerais de diazotação descritos para os compostos V e IX abaixo, ou do composto XX como discutido abaixo.



XIII



XIV



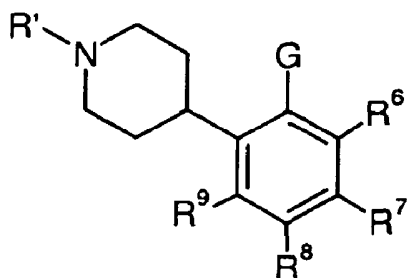
XV

Os compostos II também podem ser preparados fazendo reagir o composto XIII com uma espécie de alquilo metálico seguido pela reacção com o dissulfureto XIV, e. g., através do método reportado por Carreno *et al.*, *Tetrahedron*, 1991, 47, 605-614. Alternativamente, a espécie metálica derivada dos compostos XIII pode ser temperada com os compostos de fórmula XV, de acordo com o processo de Marchand *et al.* *Tetrahedron*, 2000, 56, 7331-7338. Os compostos XIV e XV estão disponíveis comercialmente ou podem ser preparados dos tiofenóis IV, e. g., através dos métodos descritos no livro *Advanced Organic Chemistry* March, John Wiley & Sons (1992), ISBN 0471601802, ou através dos processos descritos por Barnard *J. Org. Chem.* 1957, 4673-4675, Miller *J. Chem. Soc.* 1925, 224-233, ou Evans *et al.*, *J. Org. Chem.* 1990, 55, 2337-2344. Os compostos XIII podem ser preparados utilizando as mesmas técnicas como discutido para os compostos XII. Para os compostos XIII e XIV, R^1-R^3 , R' e G são como descritos anteriormente.

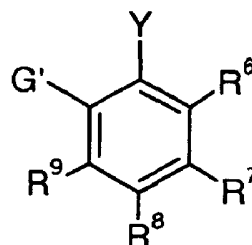
A diazotação do composto III seguida pela reacção com o tiofenol IV para originar o composto I pode ser executada através da adição de um sal de diazónio da anilina correspondente a uma solução do sal de sódio de um tiofenol, numa suspensão aquosa de cobre, sob condições semelhantes às descritas para o reagente XI, abaixo. O reagente de fórmula III está disponível comercialmente ou pode ser preparado por métodos semelhantes aos descritos na literatura (e. g., Berridge, M. S. *et al.*, *J. Med. Chem.* 1993, 36, 1284-1290). Os tiofenóis IV estão disponíveis comercialmente ou podem ser preparados de acordo com os métodos descritos em trabalhos clássicos, tais como Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie* (Methods of Organic Chemistry), Georg-Thieme-Verlag, Estugarda; *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc. Nova Iorque, ou a partir dos

compostos XI utilizando os métodos de Arnould *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 4523-4524 e Rane *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 3225-3226, seguidos pela desprotecção sob condições padrão conhecidas dos peritos na técnica e detalhadas no livro *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene e Wuts, Wiley Interscience, (1991), ISBN 0471623016.

A ligação de um composto de fórmula V com um tiofenol de fórmula IV, de acordo com o método c), foi executada na presença de um catalisador de paládio ou cobre, *e. g.*, utilizando os métodos descritos por Schopfer e Schlapbach *Tetrahedron* 2001, 57, 3069-3073; Bates *et al.*, *Org. Lett.* 2002, 4, 2803-2806 ou Kwong *et al.*, *Org. Lett.* 2002, 4, 581-584.



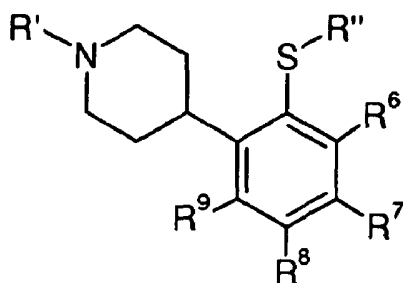
XVII



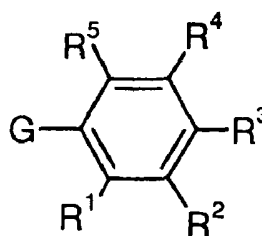
XVI

Os compostos V podem ser preparados dos compostos XII por N-desprotecção utilizando técnicas clássicas, conhecidas dos peritos na técnica e detalhadas no livro *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene e Wuts, Wiley Interscience, (1991), ISBN 0471623016. Os compostos XVII podem ser derivados dos compostos XVI através de uma reacção com éster *tert*-butílico do ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-di-hidro-2*H*-piridino-1-carboxílico (ou derivados do ácido borónico

relacionados), catalisada por paládio, utilizando o método de Eastwood *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 3705-3708 ou utilizando as condições para a ligação de Suzuki descrita por Zhuravel e Nguyen *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 7925-7928, como exemplificado na parte experimental, seguida pela redução da ligação dupla como descrito anteriormente. Os compostos de fórmula XVI possuem R^6 - R^9 e G' como descrito acima, enquanto Y é um átomo de cloro, bromo ou iodo ou um grupo hidroxilo, ou um grupo metoxilo ou,



XVII

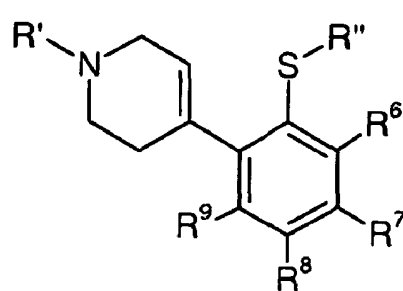


XI

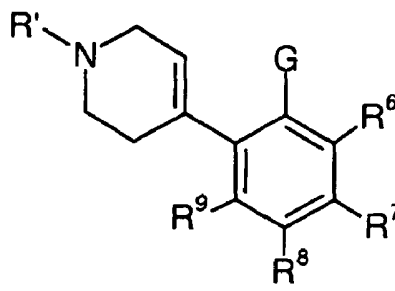
alternativamente, um grupo hidroxilo protegido que pode ser desprotegido sob condições conhecidas dos peritos na técnica e detalhadas no livro *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene e Wuts, Wiley Interscience, (1991), ISBN 0471623016, ou um éster de sulfonilo, como descrito para os compostos de fórmula XI.

Os compostos de fórmula II também podem ser preparados pela ligação de compostos de estrutura XVII, quando R'' é um hidrogénio e um composto XI, na presença de um catalisador adequado de paládio ou cobre, como descrito por Schopfer e Schlapbach *Tetrahedron* 2001, 57, 3069-3073; Bates et al., *Org. Lett.* 2002, 4, 2803-2806 ou Kwong et al., *Org. Lett.* 2002, 4, 581-584. O composto XVII possui R^6 - R^9 e R' como descrito

anteriormente e R'' é hidrogénio ou um grupo protector trialquilo, dialquilarilo, alquildiaril-sililo. Os compostos de fórmula XVII em que R'' é um grupo sililo podem ser preparados dos compostos de fórmula XII, sob as condições reportadas por Arnould *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 4523-4524 e Rane *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 3225-3226. O acoplamento dos campos XVII e XI, quando R'' é um grupo sililo, pode ser realizado pela utilização de catalizador de cobre ou paládio na presença de uma quantidade estequiométrica de iões de fluoro, e. g., na forma de fluorato de tetra-*n*-butilamónia (TBAF) sob condições próximas dos reportados por Arnould *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 45-23-4524 e Rane *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 3225-3226 como detalhado nas experiências.



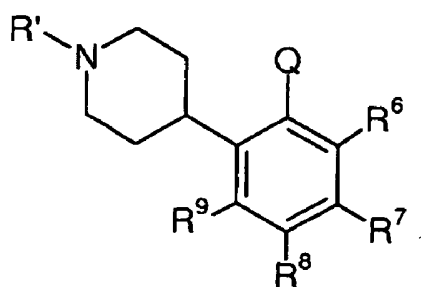
XVIII



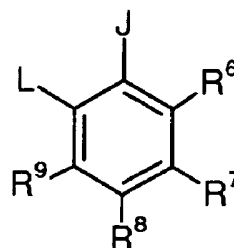
XX

Os compostos de fórmula II podem ser preparados através da ligação dos compostos XVIII e XI, na presença de um catalisador adequado de cobre ou paládio, como detalhado anteriormente para a ligação análoga dos compostos XVII e XI, seguida pela redução da ligação dupla, sob as condições descritas anteriormente para o composto VI. Os compostos de fórmula XVIII possuem R⁶-R⁹, R' e R'' como descritos anteriormente. Os compostos de fórmula XVIII

em que R'' é um grupo sililo podem ser preparados dos compostos de fórmula XX, em que R⁶-R⁹, R' e G são como descritos acima, sob as condições reportadas por Arnould *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 4523-4524 e Rane *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 3225-3226. O composto XX pode ser derivado do composto XVI através de uma reacção com éster *tert*-butílico do ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxoborolan-2-il)-3,6-di-hidro-2H-piridino-1-carboxílico (ou derivados do ácido borónico relacionados), catalisada por paládio, como descrito por Eastwood *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 3705-3708 ou utilizando as condições para a ligação de Suzuki descrita por Zhuravel e Nguyen *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 7925-7928, como exemplificado na parte experimental. Alternativamente, o composto XX pode ser derivado do composto XXI por orto-litiação dirigida (L = hidrogénio) ou permuta haleto-lítio (L = iodo ou bromo), prendendo com o electrófilo VIII, como descrito abaixo para o composto XXII, seguido por uma sequência de eliminação-protecção, como descrito anteriormente para os compostos VII. Para os compostos XXI



XXII



XXI

R⁶-R⁹ são como descrito acima, enquanto J é um grupo metoxilo ou um derivado hidroxilo direccional similar e L é um átomo de hidrogénio, bromo ou iodo.

O composto X pode ser preparado dos compostos XXI através de orto-litiação dirigida ou permuta haleto-metal, de acordo com os métodos reportados por Palmer *et al.*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1982-1989, Kitagawa *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 2481-2483, ou Boymond *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, 37, 1701-1703, ou de acordo com os processos reportados no livro *Organometallics in Synthesis. A Manual*, Schlosser (Ed), John Wiley & Sons, Ltd (2002), ISBN 0471984167 seguida de arrefecimento com electrófilos da fórmula VIII. Após desoxigenação ou eliminação-redução, como descrito acima para o composto VII, os compostos XXI podem ser transformados nos compostos XXII, para os quais R⁶-R⁹ são como definido acima e Q é um éster de sulfonilo, como descrito para os compostos XI. Assim, os compostos XXII podem ser transformados nos compostos XVII sob as condições descritas para os compostos XVII. O produto da reacção do composto XXI litiado e o electrófilo VIII podem ser activados como éster de sulfonilo após a transformação de J num grupo hidroxilo, por métodos conhecidos dos peritos na técnica e detalhados no livro *Protective Groups in Organic Synthesis* Greene e Wuts, Wiley Interscience, (1991) ISBN 0471623016. Os ésteres de sulfonilo resultantes podem ser transformados nos compostos X sob as condições discutidas para os compostos XVII, seguido de clivagem do grupo sililo protector por métodos conhecidos dos peritos na técnica e detalhados no livro *Protective Groups in Organic Synthesis* Greene e Wuts, Wiley Interscience, (1991) ISBN 0471623016.

A redução da ligação dupla, de acordo com o método d) foi, geralmente, executada por hidrogenação catalítica a baixa pressão (< 3 bar) num equipamento de agitação Parr. Os reagentes de fórmula VI podem ser preparados dos compostos de fórmula VII.

Exemplos

Os dados analíticos LC-TOF foram obtidos num instrumento Micromass LCT de 4 canais equipado com uma fonte electrospray MUX e um sistema Waters 1525 LC. Os dados analíticos de LC-MS foram obtidos num instrumento PE Sciex API 150EX equipado com uma fonte IonSpray e um sistema Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC. Coluna: coluna Waters Symmetry C18, 30 x 4,6 mm, com tamanho de partícula 3,5 µm; Sistema de solventes: A = água/TFA (100:0,05) e B = água/acetonitrilo/TFA (5:95:0,03) (TFA = ácido trifluoroacético); Método: Eluição com gradiente linear com 90% A até 100% B, em 4 min e com um fluxo de 2 mL/min. A pureza foi determinada por integração do traçado de UV (254 nm) e ELSD. Os tempos de retenção (RT) são expressos em minutos.

A purificação por LC-MS preparativa foi executada no mesmo instrumento. Coluna: YMC ODS-A, 50 x 20 mm, com tamanho de partícula 5 µm; Método: Eluição com gradiente linear com 80% A até 100% B em 7 min com um fluxo de 22,7 mL/min. A recolha das fracções foi executada por detecção MS "split-flow".

Os espectros de RMN de ¹H foram registados a 500,13 MHz num instrumento Bruker Avance DRX500 ou a 250,13 MHz num instrumento Bruker AC 250. Foram utilizados como solventes clorofórmio (99,8%D) ou dimetilsulfóxido (99,8%D). Como referência interna, foi utilizado tetrametilsilano (TMS). Os valores do desvio

químico são expressos em valores de ppm. As seguintes abreviaturas são utilizadas para sinais de RMN múltiplos: s = singuleto, d = duplete, t = tripleto, q = quarteto, qui = quinteto, h = hepteto, dd = duplete duplo, dt = tripleto duplo, dq = quarteto duplo, tt = tripleto de tripletos, m = multiplete e b = singuleto largo.

As reacções foram realizadas sob atmosfera inerte e condições anidras, excepto quando for mencionado o contrário. As reacções efectuadas com recurso a microondas foram executadas num SmithSynthesizer da Personal Chemistry funcionando a 2450 MHz.

Preparação de Intermediários

1-bromo-2-(4-cloro-fenilsulfanil)-5-(trifluorometil)-benzeno (intermediário para 1a)

A uma solução agitada de tris(dibenzilideno)dipaládio(0) (Pd_2dba_3 , 0,183 g, 0,2 mmol) e bis(2-difenilfosfinofenil)éter (DPEphos, 0,215 g, 0,2 mmol) em tolueno (80 mL) foi adicionado 3-bromo-4-iodobenzotrifluoreto (7,02 g, 20 mmol); preparado a partir de 2-bromo-4-trifluorometil-fenilamina por diazotação, de acordo com o processo geral de Tunney e Stille *J.Org. Chem.* 1987, 52, 748-753), 4-clorotiofenol (2,89 g, 20 mmol) e *terc*-butóxido de potássio (2,46 g, 22 mmol), à temperatura ambiente (rt). A mistura reaccional foi agitada durante 2,5 horas, a 100 °C e, depois, arrefecida até à temperatura ambiente (rt) e filtrada através de celite. O solvente foi retirado por evaporação e produto bruto foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (eluente: acetato de etilo/heptano 2:8) de

modo a originar 4,53 g (81%) de 1-bromo-2-(4-cloro-fenilsulfanil)-5-(trifluorometil)-benzeno, sob a forma de óleo.

Os seguintes intermediários para 1b-1i e 2a-2c foram preparados de modo análogo:

1-Bromo-2-(4-metoxi-fenilsulfanil)-benzeno (intermediário para 1b). Preparado a partir de 4-metoxi-benzenotiol e 1-bromo-2-iodo-benzeno.

1-Bromo-2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-5-(trifluorometil)-benzeno (intermediário para 1c). Preparado a partir de 2,4-dimetil-benzenotiol e 2-bromo-1-iodo-4-trifluorometil-benzeno.

1-Bromo-2-(4-cloro-fenilsulfanil)-4-fluoro-benzeno (intermediário para 1d). Preparado a partir de 4-cloro-benzenotiol e 1-bromo-4-fluoro-2-iodo-benzeno.

1-Bromo-4-fluoro-2-(4-metoxi-fenilsulfanil)-benzeno (intermediário para 1e). Preparado a partir de 4-metoxi-benzenotiol e 1-bromo-4-fluoro-2-iodo-benzeno.

1-Bromo-2-(4-metil-fenilsulfanil)-5-metil-benzeno (intermediário para 1f). Preparado a partir de 4-metil-benzenotiol e 2-bromo-1-iodo-4-metil-benzeno.

1-Bromo-2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-5-metil-benzeno (intermediário para 1g). Preparado a partir de 4-metoxi-benzenotiol e 1-bromo-2-iodo-benzeno.

1-Bromo-2-(4-fluoro-2-metil-fenilsulfanil)-5-metil-benzeno
(intermediário para 1h). Preparado a partir de 4-fluoro-1-iodo-2-metil-benzeno e 2-bromo-4-metil-benzenotiol (preparado de 2-bromo-4-metil-fenilamina por diazotação de acordo com o processo reportado para a conversão de 3-toluidina para 3-tiocresol por Tarbell e Fukushima *J. Am. Chem. Soc.* 1946, 68, 1456-1460).

1-Bromo-2-(4-metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-benzeno
(intermediário para 1i. Preparado de 4-metoxi-benzenotiol e 2-bromo-1-iodo-4-metil-benzeno.

1-Bromo-2-(4-cloro-fenilsulfanil)-benzeno (intermediário para 2a). Preparado de 4-cloro-benzenotiol e 1-bromo-2-iodo-benzeno.

2-Bromo-5-fluoro-1-(4-metoxi-fenilsulfanil)-benzeno
(intermediário para 2b). Preparado a partir de 4-metoxi-benzenotiol e 2-bromo-4-fluoro-1-iodo-benzeno (preparado de 2-bromo-4-fluoro-fenilamina por diazotação de acordo com o processo geral de Tunney e Stille *J. Org. Chem.* 1987, 52, 748-753).

1-Bromo-2-(4-cloro-fenilsulfanil)-5-fluoro-benzeno
(intermediário para 2c). Preparado a partir de 4-cloro-benzenotiol e 2-bromo-4-fluoro-1-iodo-benzeno.

Preparação de mais intermediários

1-terc-Butoxicarbonil-4-[2-(4-clorofenilsulfanil)-5-trifluorometil-fenil]-piperidin-4-ol (intermediário para 1a)

Adicionou-se lentamente uma solução de *n*-butilo de lítio (2,5 M em hexano, 6,5 mL, 16,2 mmol) a uma solução agitada de 1-bromo-2-(4-clorofenilsulfanil)-5-(trifluorometil)benzeno (5,96 g, 16,2 mmol) em THF seco (40 mL), sob atmosfera de argon, a -78 °C. A solução foi agitada durante 10 minutos, antes de se adicionar éster *terc*-butílico de ácido 4-oxo-piperidino-1-carboxílico (3,23 g, 16,2 mmol), numa única porção. A solução foi deixada aquecer até ta e, depois, foi agitada durante a noite. Adicionou-se uma solução aquosa saturada de cloreto de amónia (80 mL) e a solução foi extraída com acetato de etilo (80 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (50 mL), seca sobre sulfato de magnésio e o solvente foi retirado por evaporação. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash sobre sílica gel (eluente: acetato de etilo/heptano 2:8) de modo a produzir o composto pretendido sob a forma de espuma branca, rendimento: 4,53 g (57%).

Os seguintes intermediários para 1b-1i e 2a-2c foram preparados de modo análogo a partir dos intermediários correspondentes, descritos anteriormente:

1-terc-Butoxicarbonil-4-[2-(4-metoxifenilsulfanil)-fenil]-piperidin-4-ol (intermediário para 1b).

1-terc-Butoxicarbonil-4-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)-5-trifluorometil-fenil]-piperidin-4-ol (intermediário para 1c).

1-terc-Butoxicarbonil-4-[2-(4-clorofenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidin-4-ol (intermediário para 1d).

1-terc-Butoxicarbonil-4-[2-(4-metoxifenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidin-4-ol (intermediário para 1e).

1-terc-Butoxicarbonil-4-[2-(4-metilfenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidin-4-ol (intermediário para 1f).

1-terc-Butoxicarbonil-4-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidin-4-ol (intermediário para 1g).

1-terc-Butoxicarbonil-4-[2-(4-fluoro-2-metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidin-4-ol (intermediário para 1h).

1-terc-Butoxicarbonil-4-[2-(4-metoxifenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidin-4-ol (intermediário para 1i).

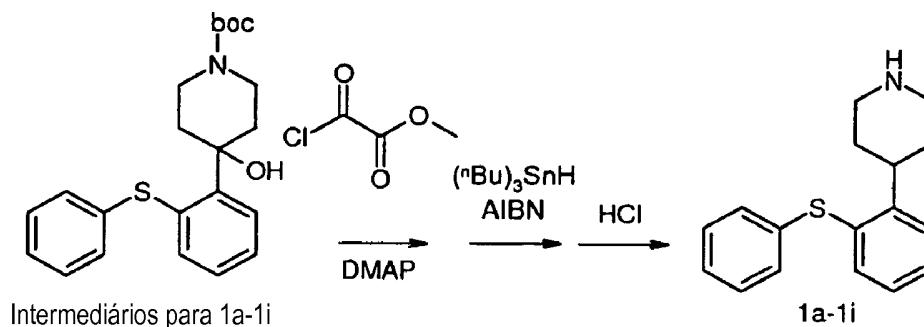
1-terc-Butoxicarbonil-4-[2-(4-clorofenilsulfanil)-fenil]-piperidin-4-ol (intermediário para 2a).

1-tert-Butoxicarbonil-4-[2-(4-metoxifenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin-4-ol (intermediário para 2b).

1-terc-Butoxicarbonil-4-[2-(4-clorofenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin-4-ol (intermediário para 2c).

Compostos da invenção:

Método A:



Exemplo 1

1a, Sal do ácido fumárico de 4-[2-(4-cloro-fenilsulfanil)-5-trifluorometil-fenil]-piperidina

Adicionou-se éster metílico de ácido cloro-oxo-acético (1,37 g, 11,2 mmol) a uma solução agitada de 1-terc-butoxicarbonil-4-[2-(4-cloro-fenilsulfanilo)-5-trifluorometil-fenil]-piperidin-4-ol (0,98 g, 2,0 mmol) e dimetil-piridin-4-il-amina (DMAP, 0,44 g, 3,6 mmol) em acetonitrilo seco (6,4 mL), a 0 °C, sob atmosfera de argon. Permitiu-se que a mistura reaccional atingisse a temperatura ambiente e, depois, foi agitada durante a noite. Adicionou-se acetato de etilo (40 mL) e os sais precipitados foram removidos por filtração através de celite. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (40 mL), uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (40 mL) e seca sobre sulfato de

magnésio. A fracção volátil foi retirada por evaporação e o produto bruto foi seco sob vácuo. Este material foi dissolvido em tolueno seco (13 mL), sob atmosfera de árgon. Adicionaram-se hidreto de tri-*n*-butilo de estanho (0,81 g, 3,0 mmol) e 2-[(ciano-dimetil-metil)-azo]-2-metil-propionitrilo (AIBN, 82 mg, 0,5 mmol). A solução foi agitada, sob atmosfera de árgon, a 90 °C, durante 3,5 horas. O solvente foi evaporado e o produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (eluente: acetato de etilo/heptano 1:9) para dar origem ao éster *terc*-butílico do ácido 4-[2-(4-cloro-fenilsulfanil)-5-trifluorometil-fenil]-piperidino-1-carboxílico, com um óleo límpido (0,77 g, 82%). Este óleo foi dissolvido em metanol (8 mL) e adicionou-se ácido clorídrico em éter dietílico (2M, 8 mL), a 0 °C. Permitiu-se que a mistura reaccional atingisse a temperatura ambiente e foi agitada durante a noite. O solvente foi eliminado por evaporação e adicionou-se acetato de etilo (25 mL). A fase orgânica foi extraída com hidróxido de sódio aquoso (2M, 8 mL) e lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (10 mL), seca sobre sulfato de magnésio e o solvente foi eliminado por evaporação. Este material (588 mg) foi dissolvido em acetato de etilo (2,2 mL) e adicionou-se ácido fumárico (183 mg, 1,50 mmol) dissolvido em etanol quente (96%, 4,4 mL). O composto desejado foi recolhido sob a forma sólida, de cor branca. LC/MS (*m/z*) 372,1 (MH^+); RT = 2,54; pureza (UV, ELSD): 97%, 100%; rendimento: 0,187 g (19%).

Os seguintes compostos da invenção 1b-1i foram preparados de modo análogo dos intermediários correspondentes, descritos anteriormente:

1b, *Sal do ácido oxálico de 4-[2-(4-metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-piperidina* foi recolhido sob a forma sólida, de cor

branca. LC/MS (m/z) 299,9 (MH^+); RT = 2,04; pureza (UV, ELSD): 95%, 97%; rendimento: 0,090 g (10%).

1c, Sal do ácido oxálico de 4-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-5-trifluorometil-fenil]-piperidina foi recolhido sob a forma sólida, de cor branca. LC/MS (m/z) 366,2 (MH^+); RT = 2,45; pureza (UV;ELSD): 97%, 99%; rendimento: 0,61 g (45%).

1d, Sal do ácido oxálico de 4-[2-(4-cloro-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidina foi recolhido sob a forma sólida, de cor branca. LC/MS (m/z) 322,1 (MH^+); RT = 2,33; pureza (UV, ELSD): 83%, 97%; rendimento: 0,385 g (51%).

1e, Sal do ácido clorídrico de 4-[2-(4-metoxi-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidina foi recolhido sob a forma sólida, de cor branca. LC/MS (m/z) 318,1 (MH^+); RT = 2,12; pureza (UV, ELSD): 96%, 99%; rendimento: 0,308 g (30%).

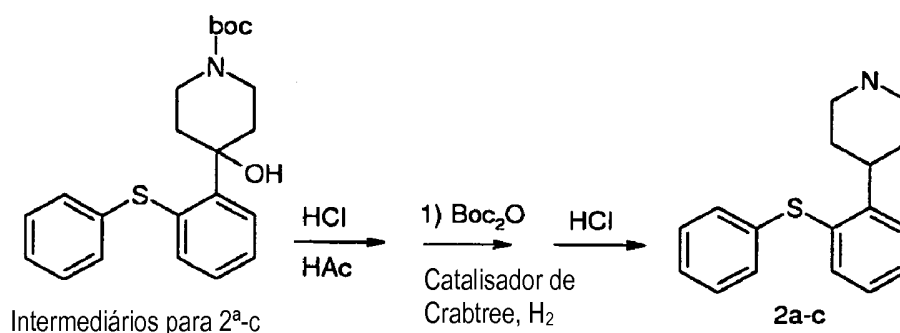
1f, Sal do ácido oxálico de 4-[2-(4-metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina foi recolhido sob a forma sólida, de cor branca. LC/MS (m/z) 298,2 (MH^+); RT = 2,29; pureza (UV, ELSD): 98%, 99%; rendimento: 0,233 g (33%).

1g, Sal do ácido oxálico de 4-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina foi recolhido sob a forma sólida, de cor branca. LC/MS (m/z) 312,0 (MH^+); RT = 2,41; pureza (UV, ELSD): 98%, 100%; rendimento: 0,233 g (33%).

1h, Sal do ácido oxálico de 4-[2-(4-fluoro-2-metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina foi recolhido sob a forma sólida, de cor branca. LC/MS (m/z) 316,0 (MH^+); RT = 2,33; pureza (UV, ELSD): 96%, 100%; rendimento: 0,336 g (34%).

1i, Sal do ácido oxálico de 4-[2-(4-metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina foi recolhido sob a forma sólida, de cor branca. LC/MS (m/z) 313,8 (MH^+); RT = 2,16; pureza (UV, ELSD): 96%, 99%; rendimento: 0,375 g (34%).

Método B:



2a, Sal de ácido oxálico de 4-[2-(4-cloro-fenilsulfanil)-fenil]-piperidina

Adicionou-se ácido clorídrico aquoso concentrado (150 mL) a uma solução agitada de 1-terc-butoxicarbonil-4-[2-(4-cloro-fenilsulfanil)-fenil]-piperidin-4-ol (12,13 g, 28,9 mmol) em ácido acético (450 mL). A solução foi mantida em refluxo durante a noite, arrefecida até à temperatura ambiente e, depois, agitada num banho de gelo. Adicionou-se, lentamente, uma solução aquosa saturada de hidróxido de sódio (250 mL) e a solução turva foi extraída com acetato de etilo (3 x 450 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (450 mL), seca sobre sulfato de magnésio e os solventes foram retirados por evaporação. O material bruto (8,02 g) foi dissolvido em THF (195 mL) e

adicionaram-se dicarbonato de di-*tert*-butilo (Boc_2O , 6,96 g, 31,9 mmol) e trietilamina (5 mL). A mistura foi agitada durante a noite e, depois, arrefecida pela adição de uma solução aquosa saturada de cloreto de amónia (200 mL). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e o solvente foi eliminado por evaporação. O material bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (eluente: uma quantidade crescente de acetato de etilo (0-20%) em heptano) para produzir éster *terc*-butílico de ácido 4-[2-(4-cloro-fenilsulfanil)-fenil]-piperidino-1-carboxílico, sob a forma sólida, de cor branca (5,63 g). Este material foi dissolvido em cloreto de metileno (130 mL). Borbulhou-se hidrogénio gasoso (3 bar) através da solução utilizando um equipamento de agitação Parr e adicionou-se (1,5-ciclo-octadieno)(piridina)(tríciclo-hexilfosfina) (hexa-fluorofosfina)irídio(I) (Catalisador de Crabtree, 0,495 g, 1,40 mmol) e permitiu-se a continuação da hidrogenação durante a noite. O catalisador foi retirado por filtração e o produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (eluente: uma quantidade crescente de acetato de etilo (0-20%) em heptano) para produzir éster *terc*-butílico de ácido 4-[2-(4-cloro-fenilsulfanil)-fenil]-piperidino-1-carboxílico (5,37 g). Este material foi dissolvido em metanol (70 mL) e adicionou-se ácido clorídrico em éter dietílico (2 M, 67 mL, 133 mmol) e a mistura reaccional foi agitada durante a noite. O solvente foi retirado por evaporação e adicionaram-se hidróxido de sódio aquoso (2 M, 200 mL) e acetato de etilo (400 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etilo (400 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (300 mL), secas sobre sulfato de magnésio e o solvente foi eliminado por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (eluente: uma quantidade crescente de etanol (0-25%) em

acetato de etilo contendo 5% de trietilamina) para produzir 4-[2-(4-cloro-fenilsulfanil)-fenil]-piperidina (1,63 g). Este material foi dissolvido em THF, a 50 °C e adicionou-se, lentamente, uma solução de ácido oxálico (0,48 g) em THF. O sal de ácido oxálico de 4-[2-(4-cloro-fenilsulfanil)-fenil]-piperidina foi recolhido sob a forma sólida, de cor branca. LC/MS (m/z) 304,0 (MH⁺); RT = 2,29; pureza (UV, ELSD): 96%, 96%; rendimento: 1,86 g (15%).

Os seguintes compostos da invenção 2b-2c foram preparados de modo análogo dos intermediários correspondentes, descritos anteriormente:

2b, *Sal do ácido oxálico de 4-[2-(4-metoxi-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina* foi recolhido sob a forma sólida, de cor branca. LC/MS (m/z) 318,1 (MH⁺); RT = 2,16; pureza (UV, ELSD): 91%, 98%.

2c, *Sal do ácido oxálico de 4-[2-(4-cloro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina* foi recolhido sob a forma sólida, de cor branca. LC/MS (m/z) 321,9 (MH⁺); RT = 2,33; pureza (UV, ELSD): 94%, 96%; rendimento: 0,241 g.

Medição de recaptção de [³H]-5-HT nos sinaptossomas corticais de rato

Homogeneizam-se córtexes frescos, excepto o cerebelo, de ratos Wistar machos (125-225 g) em sacarose 0,32 M, suplementada com nialamida 1 mM, com um homogeneizador de vidro/teflon. O homogeneizado é centrifugado a 600 x g, durante 10 minutos, a 4 °C. O resíduo é descartado e o sobrenadante é centrifugado a

20000 x g, durante 55 minutos. O resíduo final é homogeneizado (20 segundos) neste tampão de ensaio (0,5 mg tecido original/poço). Adicionam-se os compostos em teste (ou tampão) e 10 nM de [³H]-5-HT a uma placa de 96 poços e agita-se brevemente. Composição do tampão de ensaio: 123 mM NaCl, 4,82 mM KCl, 0,973 mM CaCl₂, 1,12 mM MgSO₄, 12,66 mM Na₂HPO₄, 2,97 mM NaH₂PO₄, 0,162 mM EDTA, 10 mM glucose e 1 mM ácido ascórbico. O tampão é oxigenado com 95% O₂/5% CO₂, durante 10 minutos, a 37 °C e o pH ajustado a 7,4. A incubação é iniciada pela adição de tecido até um volume de reacção final de 0,2 mL. Após 15 minutos de incubação com o radioligando, a 37 °C, as amostras são filtradas directamente em filtros de fibra de vidro Unifilter GF/C (embebidos durante 1 hora em polietilenimina 0,1%) sob vácuo e lavadas imediatamente com 3 x 1 mL de tampão de ensaio. A recaptação não-específica é determinada utilizando citalopram (10 µM, concentração final). O citalopram é incluído como referência em todas as experiências como curva dose-resposta.

Os compostos preferidos da presente invenção exibem uma inibição da recaptação inferior a 200 nM (IC₅₀) no ensaio anterior. Os compostos mais preferidos são os compostos que exibem uma inibição inferior a 100 nM e os compostos ainda mais preferidos são os que exibem uma inibição inferior a 50 nM.

Ligação dos receptores 5-HT_{2C} a [³H]mesulergina

As linhas celulares expressando 10-20 pmol/mg proteína de receptores 5-HT_{2C-VSV} humanos (Euroscreen) foram colhidas num tampão Tris 50 mM, pH 7,7, gelado contendo 125 mM de NaCl e armazenadas a -80 °C. No dia do ensaio, as células foram descongeladas rapidamente e homogeneizadas em Tris 50 mM,

pH 7,7, utilizando um Ultra-Thurax. Foram incubadas alíquotas consistindo em 6-30 µg de proteína, [³H]Mesulergina (1 nM) e a substância a testar durante 30 minutos, a 37 °C. A ligação total foi determinada utilizando tampão de ensaio (Tris 50 mM, pH 7,7) e a ligação não-específica foi definida na presença de 5-HT 100 µM. A [³H]Mesulergina ligada e livre foi separada por filtração sob vácuo em filtros GF/B (pré-encharcados em PEI 0,1%, durante ½ hora) e medida com um contador de cintilação.

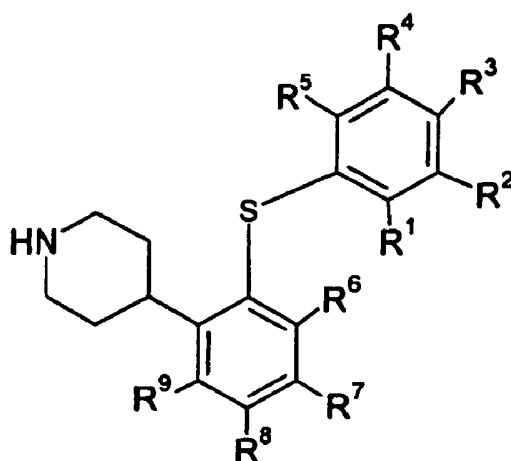
Eficiência do receptor 5-HT_{2C} determinada por fluorometria

Este ensaio foi executado de acordo com o descrito por Porter *et al.*, *British Journal of Pharmacology* 1999, 128, 13, com as modificações descritas abaixo. Dois dias antes do ensaio, plaquearam-se células CHO expressando 10-20 pmol/mg proteína de receptores 5-HT_{2C-VSV} humanos (Euroscreen), com uma densidade suficiente para produzir uma camada mono-confluyente no dia do ensaio. As células foram coradas (?) (Ca²⁺-kit da Molecular Devices, e de acordo com as suas instruções) a 37 °C numa estufa com 5% de CO₂ e humidade a 95%. A intensidade do laser foi colocada a um nível adequado de modo a obter valores basais de 8000 RFU, aproximadamente. A variação na fluorescência basal foi inferior a 10%. Os valores de EC₅₀ foram estabelecidos utilizando concentrações crescentes de compostos em teste ao longo de 3 décadas. Os valores de EC₅₀ foram estabelecidos provocando o EC₈₅ de 5-HT com concentrações cobrindo 3 décadas substâncias em teste. Os valores de K_i foram calculados utilizando a equação de Cheng-Prusoff.

Lisboa, 28 de Outubro de 2008

REIVINDICAÇÕES

1. Composto representado pela fórmula geral I



I

em que

R¹, R², R³, R⁴, R⁵ são, independentemente, seleccionados de hidrogénio, halogéneo, ciano, alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, alquil/alcenil/alciniloxiloC₁₋₆, alquil/alcenil/alcinilsulfaniloC₁₋₆, hidroxilo, hidroxi-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, halo-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, halo-alquil/alcenil/alciniloxiloC₁₋₆, ou NR^xR^y em que R^x e R^y são, independentemente, seleccionados de hidrogénio, alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, ciano-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, ciclo-alquilo/alceniloC₃₋₈, ciclo-alquilo/alceniloC₃₋₈-al-quilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, ou NR^zR^w-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, em que R^z e R^w são, independentemente, seleccionados de hidrogénio, alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, ciclo-alquilo/alceniloC₃₋₈,

ciclo-alquilo/alceniloC₃₋₈-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, ou R^x e R^y, em conjunto com o azoto a que estão ligados, formam um anel de 3 a 7 membros que, opcionalmente, contém mais um heteroátomo;

R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ são, independentemente, seleccionados de hidrogénio, halogéneo, alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, alquil/alcenil/alciniloxiloC₁₋₆, alquil/alcenil/alcinilsulfaniloC₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, haloalquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, haloalquil/alcenil/alciniloxiloC₁₋₆ ou NR^xR^y em que R^x e R^y são, independentemente, seleccionados de hidrogénio, alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, cianoalquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, cicloalquilo/alceniloC₃₋₈, cicloalquilo/alcenilC₃₋₈-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, ou NR^zR^w-alquilo/-alcenilo/alciniloC₁₋₆, em que R^z e R^w são, independentemente, seleccionados de hidrogénio, alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, cicloalquilo/alceniloC₃₋₈, cicloalquilo/alceniloC₃₋₈-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, ou R^x e R^y em conjunto com o azoto a que estão ligados, formam um anel de 3 a 7 membros que, opcionalmente, contém mais um heteroátomo;

desde que, pelo menos, um de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ e R⁹ seja diferente de hidrogénio; também desde que quando R³ é metilo, então pelo menos um de R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ e R⁹ é diferente de hidrogénio; ou um seu sal.

2. Composto da reivindicação 1, em que R¹ é seleccionado de hidrogénio, halogéneo, ciano, alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, alquil/alcenil/alciniloxiloC₁₋₆, alquil/alcenil/alci-

nilsulfaniloC₁₋₆, halo-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆ ou NR^xR^y em que R^x e R^y são, independentemente, seleccionados de hidrogénio, alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, ciano-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, ciclo-alquilo/alceniloC₃₋₈, ciclo-alquilo/alcenilC₃₋₈-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, ou NR^zR^w-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆ em que R^z e R^w são, independentemente, seleccionados de hidrogénio, alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, ciclo-alquilo/alceniloC₃₋₈, ou ciclo-alquil/alcenilC₃₋₈-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, desde que um de R^x e R^y seja NR^zR^w-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆ então o outro é seleccionado de hidrogénio, alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, ciano-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, ciclo-alquilo/alceniloC₃₋₈, ou ciclo-alquil/alceniloC₃₋₈-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆; ou R^x e R^y, em conjunto com o azoto a que estão ligados, formam um anel de 3 a 7 membros que, opcionalmente, contém mais um heteroátomo.

3. Composto de acordo com qualquer a reivindicação 2, em que R¹ é seleccionado de hidrogénio, alquiloC₁₋₆ ou halogéneo.
4. Composto de qualquer uma das reivindicações 1-3, em que R² é seleccionado de hidrogénio, halogéneo, ciano, alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, alquil/alcenil/alciniloxiloC₁₋₆, alquil/alcenil/alcinilsulfaniloC₁₋₆, halo-alquilo/alcenilo/-alciniloC₁₋₆.
5. Composto de acordo com a reivindicação 4, em R² é seleccionado de hidrogénio e alquiloxiloC₁₋₆.
6. Composto de qualquer uma das reivindicações 1-5, em que R³ é seleccionado de hidrogénio, halogéneo, ciano,

alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, alquil/alcenil/alciniloxiloC₁₋₆, alquil/alcenil/alcinilsulfaniloC₁₋₆, halo-alquilo/alcenilo/-alciniloC₁₋₆; tipicamente, R³ é seleccionado de hidrogénio, alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆, halogéneo, halo-alquiloC₁₋₆, hidroxi-alquiloC₁₋₆, NR^xR^y em que R^x é hidrogénio e R^y é alquiloC₁₋₆, ou alceniloC₂₋₆.

7. Composto de acordo com a reivindicação 6 em que R³ é seleccionado de hidrogénio, halogéneo, ciano, alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆, alquilsulfaniloC₁₋₆ ou halo-alquiloC₁₋₆.
8. Composto de acordo com a reivindicação 6 em que R³ é seleccionado de hidrogénio, alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆ ou halogéneo.
9. Composto de qualquer uma das reivindicações 1-8, em que R⁴ é seleccionado de hidrogénio, halogéneo, ciano, alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, alquil/alcenil/alciniloxiloC₁₋₆, alquil/alcenil/alcinilsulfaniloC₁₋₆, halo-alquilo/alcenilo/C₁₋₆.
10. Composto de acordo com a reivindicação 9, em que R⁴ é seleccionado de hidrogénio ou alquiloC₁₋₆.
11. Composto de qualquer uma das reivindicações 1-10, em que R⁵ é seleccionado de hidrogénio, halogéneo, ciano, alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, alquil/alcenil/alciniloxiloC₁₋₆, alquil/alcenil/alcinilsulfaniloC₁₋₆, halo-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆ ou NR^xR^y em que R^x e R^y são, independentemente, seleccionados de hidrogénio, alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, ciano-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, ciclo-alquilo/-alceniloC₃₋₈, ciclo-alqui-

lo/alceniloC₃₋₈-alquilo/alcenilo/-alciniloC₁₋₆, ou NR^zR^w-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, em que R^z e R^w são, independentemente, seleccionados de hidrogénio, alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, ciclo-alquilo/alceniloC₃₋₈, ou ciclo-alquilo/alceniloC₃₋₈-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, desde que um de R^x e R^y seja NR^zR^w-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆ então o outro é seleccionado de hidrogénio, alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, ciano-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, ciclo-alquilo/alceniloC₃₋₈, ou ciclo-alquilo/alceniloC₃₋₈-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆; ou R^x e R^y em conjunto com o azoto a que estão ligados formam um anel de 3 a 7 membros que, opcionalmente, contém mais um heteroátomo.

12. Composto de acordo com a reivindicação 11, em que R⁵ é seleccionado de hidrogénio, alquiloC₁₋₆ ou halogéneo.
13. Composto de qualquer uma das reivindicações 1-12, em que R⁶ é seleccionado de hidrogénio, halogéneo, alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, halo-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆.
14. Composto de acordo com a reivindicação 13, em que R⁶ é seleccionado de hidrogénio ou halogéneo.
15. Composto de qualquer uma das reivindicações 1-14, em que R⁷ é seleccionado de hidrogénio, halogéneo, alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆, halo-alquilo/alcenilo/alciniloC₁₋₆.
16. Composto de acordo com a reivindicação 15, em que R⁷ é seleccionado de hidrogénio ou halogéneo.

17. Composto de qualquer uma das reivindicações 1-16, em que R^8 é seleccionado de hidrogénio, halogéneo, alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} , halo-alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} ou NR^xR^y em que R^x e R^y são, independentemente, seleccionados de hidrogénio, alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} , ciano-alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} , ciclo-alquilo/alcenilo C_{3-8} , ciclo-alquilo/alcenilo C_{3-8} -alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} ou NR^zR^w -alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} , em que R^z e R^w são, independentemente, seleccionados de hidrogénio, alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} , ciclo-alquilo/alcenilo C_{3-8} , ou ciclo-alquil/alcenilo C_{3-8} -alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} , desde que um de R^x e R^y seja NR^zR^w -alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} então o outro é seleccionado de hidrogénio, alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} , ciano-alquilo/alcenilo/alcinilos C_{1-6} , ciclo-alquilo/alcenilo C_{3-8} , ou ciclo-alquilo/alcenilo C_{3-8} -alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} ; ou R^x e R^y em conjunto com o azoto a que estão ligados formam um anel de 3 a 7 membros que, opcionalmente, contém mais um heteroátomo.
18. Composto de acordo com a reivindicação 17, em que R^8 é seleccionado de hidrogénio, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} ou halogéneo.
19. Composto de qualquer uma das reivindicações 1-18 em que R^9 é seleccionado de hidrogénio, halogéneo, alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} ou halo-alquilo/alcenilo/alcinilo C_{1-6} .
20. Composto de acordo com a reivindicação 19, em que R^9 é seleccionado de hidrogénio.
21. Composto de qualquer uma das reivindicações 1-20, em que o composto de fórmula I possui 1-4 substituintes no(s)

anel(éis) fenilo, seleccionados de qualquer R^1-R^9 , que são diferentes de hidrogénio e os restantes substituintes são hidrogénio.

22. Composto da reivindicação 1, em que o referido composto é
- 4-[2-(4-Cloro-fenilsulfanil)-5-trifluorometil-fenil]-piperidina
 - 4-[2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-piperidina
 - 4-[2-(2,4-Dimetil-fenilsulfanil)-5-trifluorometil-fenil]-piperidina
 - 4-[2-(4-Cloro-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidina
 - 4-[2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidina
 - 4-[2-(4-Metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina
 - 4-[2-(2,4-Dimetil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina
 - 4-[2-(4-Fluoro-2-metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina
 - 4-[2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina
 - 4-[2-(4-Cloro-fenilsulfanil)-fenil]-piperidina
 - 4-[2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
 - 4-[2-(4-Cloro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
- ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

23. Composição farmacêutica compreendendo um composto de qualquer uma das reivindicações 1-22 ou um seu sal de adição ácida farmaceuticamente aceitável e, pelo menos, um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável.
24. Utilização de um composto de qualquer uma das reivindicações 1-22 ou um seu sal farmaceuticamente aceitável para a preparação de um medicamento para o

tratamento de distúrbios afectivos, tais como depressão, distúrbios relacionados com a ansiedade, incluindo distúrbios gerais relacionados com ansiedade, distúrbios relacionados com ansiedade social, distúrbios relacionados com stress pós-traumático, distúrbios obsessivo-compulsivos, distúrbios relacionados com o pânico, ataques de pânico, fobias específicas, fobia social e agorafobia.

25. Composto de qualquer uma das reivindicações 1-22 para utilização como um medicamento.

Lisboa, 28 de Outubro de 2008