



(11) *Número de Publicação*: PT 815105 E

(51) *Classificação Internacional*: (Ed. 6)  
C07D403/06 A A61K031/50 B  
C07D403/14 B

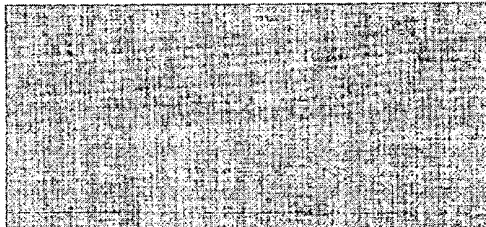
(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

<p>(22) <i>Data de depósito</i>: 1996.02.06</p> <p>(30) <i>Prioridade</i>: 1995.03.15 US 404788</p> <p>(43) <i>Data de publicação do pedido</i>: 1998.01.07</p> <p>(45) <i>Data e BPI da concessão</i>: 2001.10.04</p>	<p>(73) <i>Titular(es)</i>: AVENTIS PHARMACEUTICALS INC. ROUTE 202-206, P.O. BOX 6800 BRIDGEWATER, NJ 08807-0800 US</p> <p>(72) <i>Inventor(es)</i>: TIEU-BINH LE US ELIZABETH M. KUDLACZ US TIMOTHY BURKHOLDER US</p> <p>(74) <i>Mandatário(s)</i>: JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO RUA DO SALITRE, 195 R/C DTO 1250 LISBOA PT</p>
--	--

(54) *Epígrafe*: DERIVADOS DE PIPARAZINONA SUBSTITUÍDOS POR UM HETEROCICLO COMO ANTAGONISTAS DO RECEPTOR DA TAQUIQUININA

(57) *Resumo*:

DERIVADOS DE PIPERAZINONA SUBSTITUÍDOS POR UM HETEROCICLO COMO ANTAGONISTAS DO RECEPTOR DA TAQUIQUININA



Campo das Cebolas - 1149 - 035 LISBOA  
Telefs.: 01 888 51 51 / 2 / 3  
Linha azul: 01 888 10 78 • Fax: 01 887 53 08 - 886 00 66  
E-mail: inpi @ mail. telepac. pt

REF.: 300482



INSTITUTO NACIONAL  
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL  
MINISTÉRIO DA ECONOMIA

FOLHA DO RESUMO

PAT. INV. <input checked="" type="checkbox"/>	MOD. UTIL. <input type="checkbox"/>	MOD. IND. <input type="checkbox"/>	DES. IND. <input type="checkbox"/>	TOP. SEMIC. <input type="checkbox"/>	CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL (51)
N.º 815.105 (11)		N.º Objectos <input type="checkbox"/> N.º Desenhos <input type="checkbox"/>		DATA DO PEDIDO ___/___/___ (22)	
REQUERENTE (71) <b>Aventis Pharmaceuticals Inc., norte-americana, industrial e comercial,</b> (NOME E MORADA) <b>com sede em Route 202-206, P.O. Box 6800 Bridgewater, NJ 08807-0800,</b> <b>Estados Unidos da América</b>					
CÓDIGO POSTAL _____					
INVENTOR(ES) / AUTOR(ES) (72) <b>BURKHOLDER, TIMOTHY, P.; KUDLACZ, ELIZABETH, M. e LE, TIEU-BINH</b>					
REIVINDICAÇÃO DE PRIORIDADE(S) (30)			FIGURA ( para interpretação do resumo)		
DATA DO PEDIDO	PAÍS DE ORIGEM	N.º DO PEDIDO			
EPIGRAFE (54) <b>"DERIVADOS DE PIPERAZINONA SUBSTITUÍDOS</b>  <b>POR UM HETEROCICLO COMO ANTAGONISTAS DO</b>  <b>RECEPTOR DA TAQUIQUININA"</b>					
RESUMO (max. 150 palavras) (57)  A presente invenção diz respeito a derivados de piperazinona substituídos de fórmula geral (1), aos seus estereoisómeros ou aos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico bem como à sua utilização como antagonistas do receptor da taquiquinina. Tais antagonistas são úteis no tratamento de doenças e condições mediadas pela taquiquinina descritas na presente memória descritiva que incluem: asma, tosse e bronquite. A presente invenção refere-se também aos intermediários					

NÃO ESCREVER NAS ZONAS SOMBREADAS

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

Campo das Cebolas - 1149 - 035 LISBOA  
Telefs.: 01 888 51 51 / 2 / 3  
Linha azul: 01 888 10 78 • Fax: 01 887 53 08 - 886 00 66  
E-mail: inpi @ mail. telepac. pt

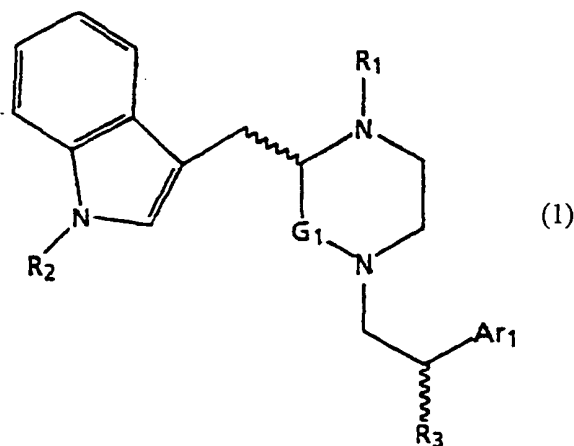


FOLHA DO RESUMO (Continuação)

PAT. INV.	MOD. UTI.	MOD. IND.	DES. IND.	TOP. SEMIC.	CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL (51)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
N.º <input type="text"/>		N.º Objectos <input type="checkbox"/> N.º Desenhos <input type="checkbox"/>			
N.º <input type="text"/> (11)		DATA DO PEDIDO <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> (22)			

RESUMO (continuação) (57)

úteis na preparação dos compostos de fórmula geral (1).



NÃO ESCREVER NAS ZONAS SOMBREADAS



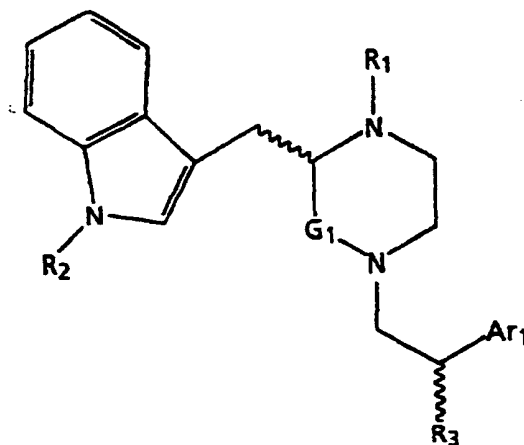
## Descrição

### “Derivados de piperazinona substituídos por um heterociclo como antagonistas do receptor da taquiquinina”

A presente invenção diz respeito a derivados de piperazinona substituídos (na presente memória descritiva referidos como compostos ou compostos de fórmula geral (1)) ou os seus estereoisómeros, ou os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico e à sua utilização como antagonistas do receptor da taquiquinina. Tais antagonistas são úteis no tratamento de doenças e condições mediadas pela taquiquinina descritas na presente memória descritiva que incluem: asma tose e bronquite. A presente invenção diz igualmente respeito aos compostos de fórmula geral (2) úteis como intermediários na preparação dos compostos de fórmula geral (1).

### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção diz respeito a compostos de fórmula geral (1):



fórmula (1)

na qual

o símbolo G<sub>1</sub> representa um grupo -CH<sub>2</sub>- ou -C(O)-;

258

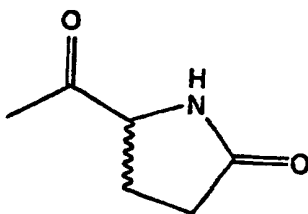
o símbolo  $Ar_1$  representa um radical escolhido de entre o grupo:



em que

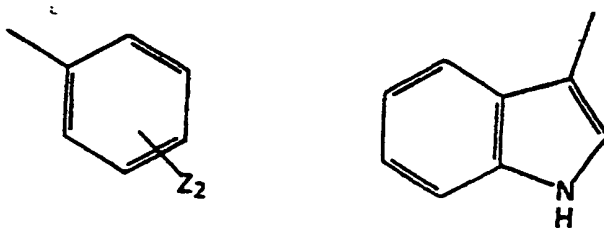
o símbolo  $Z_1$  representa entre 1 e 3 substituintes, cada um deles escolhido independentemente de entre o grupo que consiste em átomos de hidrogénio ou de halogéneo ou grupos benziloxi, hidroxil,  $CF_3$ , alquilo  $C_1-C_4$  e alcoxi  $C_1-C_4$ ;

o símbolo  $R_1$  representa um átomo de hidrogénio ou um radical de fórmula geral,



ou de fórmula geral  $-(CH_2)_qAr_2$  ou  $-CH_2C(O)Ar_2$

em que o símbolo  $q$  representa um número inteiro compreendido entre 1 e 4 e o símbolo  $Ar_2$  representa um radical de fórmula geral



em que

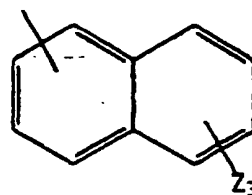
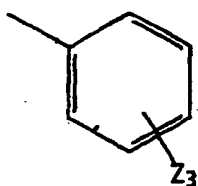
o símbolo  $Z_2$  representa entre 1 e 3 substituintes escolhidos, cada um deles, independentemente, de entre o grupo que consiste em átomos de hidrogénio ou de

258

halogéneo ou grupos benziloxi, hidroxí,  $\text{CF}_3$ , alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$  e alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ;

o símbolo  $\text{R}_2$  representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$  ou  $-\text{CHO}$ ;

o símbolo  $\text{R}_3$  representa um átomo de hidrogénio ou um radical escolhido de entre o grupo de fórmula geral



em que

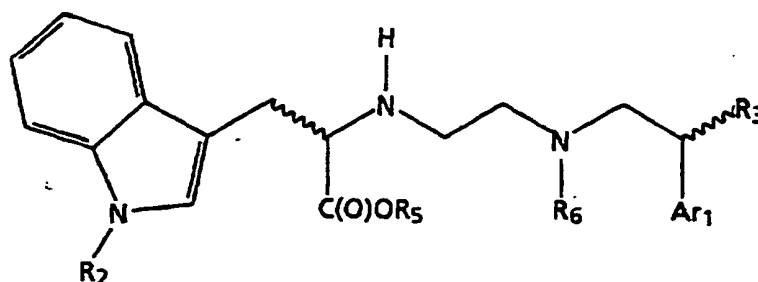
o símbolo  $\text{Z}_3$  representa entre 1 e 3 substituintes escolhidos, cada um deles, independentemente, de entre o grupo que consiste em átomos de hidrogénio ou de halogéneo ou grupos benziloxi, hidroxí,  $\text{CF}_3$ , alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$  e alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ;

com a condição de quando o símbolo  $\text{G}_1$  representa um grupo  $-\text{CH}_2-$  e o símbolo  $\text{R}_1$  representa um átomo de hidrogénio, o símbolo  $\text{R}_3$  não pode representar um átomo de hidrogénio;

os seus estereoisómeros ou os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

De acordo com uma outra forma de realização, a presente invenção diz respeito a compostos que são úteis como intermediários na preparação de compostos de fórmula geral (1), os compostos de fórmula geral (2):

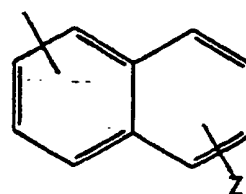
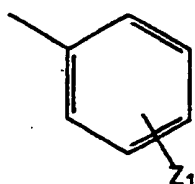
258



fórmula (2)

na qual

o símbolo  $Ar_1$  representa um radical escolhido de entre o grupo

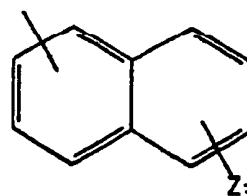
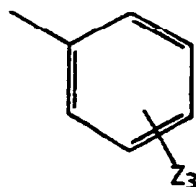


em que

o símbolo  $Z_1$  representa entre 1 a 3 substituintes escolhidos, cada um deles, independentemente, de entre o grupo que consiste em átomos de hidrogénio ou de halogéneo ou grupos benziloxi, hidroxi,  $CF_3$ , alquilo  $C_1-C_4$  e alcoxi  $C_1-C_4$ ;

o símbolo  $R_2$  representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo  $C_1-C_4$  ou  $-CHO$ ;

o símbolo  $R_3$  representa um átomo de hidrogénio ou um radical escolhido de entre o grupo



em que

258

o símbolo  $Z_3$  representa entre 1 e 3 substituintes escolhidos, cada um deles, independentemente, de entre o grupo que consiste em átomos de hidrogénio ou de halogéneo ou grupos benziloxi, hidroxí,  $CF_3$ , alquilo  $C_1-C_4$  e alcoxi  $C_1-C_4$ ;

o símbolo  $R_5$  representa um átomo de hidrogénio ou um grupo benzilo ou um grupo alquilo  $C_1-C_4$ ;

o símbolo  $R_6$  representa um átomo de hidrogénio ou um grupo de fórmula geral  $-C(O)OR_7$  na qual o símbolo  $R_7$  representa um grupo benzilo ou um grupo alquilo  $C_1-C_4$ ;

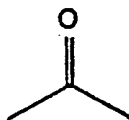
ou os seus estereoisómeros ou os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Como é apreciado por um técnico especialista na matéria, os compostos de fórmula geral (1) e de fórmula geral (2) existem sob a forma de estereoisómeros. A designação de Cahn-Ingold-Prelog para (R)- e (S)- para a estereoquímica dos compostos representados pela fórmula geral (1) e pela fórmula geral (2) depende da natureza dos substituintes presentes. Qualquer referência no presente pedido de patente de invenção a um dos compostos de fórmula geral (1) e de fórmula geral (2) pretende-se que englobe quer os estereoisómeros específicos ou uma mistura de estereoisómeros. Pode preparar-se os estereoisómeros específicos mediante síntese estereoespecífica ou podem ser preparados e isolados recorrendo a técnicas conhecidas na especialidade, tais como cromatografia sobre fases estacionárias quirais, formação de amida com um ácido quiral seguida pela separação das amidas diastereoméricas resultantes e hidrólise com obtenção do estereoisómero desejado, ou recristalização fraccionada de sais de adição formados por reagentes utilizados

para essa finalidade, conforme se encontra descrito em "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", J. Jacques, A. Collet e S. H. Wilen, Wiley (1981).

Tal como utilizado no presente pedido de patente de invenção:

- a) o termo "halogéneo" refere-se a um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo ou um átomo de iodo;
- b) o termo "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" refere-se a um radical alquilo de cadeia linear ou ramificada que contém entre 1 e 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, etc;
- c) o termo "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" refere-se a um grupo alcoxi de cadeia linear ou ramificada que contém entre 1 e 4 átomos de carbono, tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, t-butoxi, etc;
- d) a designação -(CO)- ou C(O) refere-se a um grupo carbonilo de fórmula:



- e) a designação

"~~~~~"

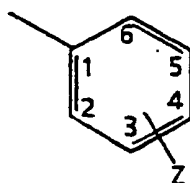
refere-se a uma ligação para a qual a estereoquímica não foi designada.

- f) Tal como utilizado nas preparações e nos exemplos: o termo "g" refere-se a gramas; o termo "mg" refere-se a miligramas; o termo "kg" refere-se a quilogramas; o termo "mmol" refere-se a milimoles; o termo "mL" refere-se a mililitros; o termo "°C" refere-se a graus Celsius; o termo "R<sub>f</sub>" refere-se a factor de retenção; o termo "P.F." refere-se ao ponto de fusão; o termo "dec" refere-se a decomposição; o termo "THF" refere-se a tetra-hidrofurano; o termo "DMF" refere-se a dimetilformamida;

238

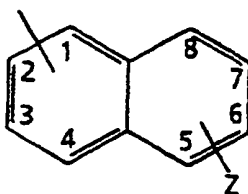
o termo " $[\alpha]_D^{20}$ " refere-se à rotação específica da linha D do sódio a 20°C obtida numa célula de 1 decímetro; o termo "c" refere-se à concentração em g/mL; o termo "DMSO" refere-se a dimetil-sulfóxido; o termo "M" refere-se a molar; o termo "HPLC" refere-se a cromatografia líquida de alto rendimento; o termo "HRMS" refere-se a espectro de massa de alta resolução;

g) pela designação



deve entender-se que o radical se encontra ligado na posição 1 e que o substituinte ou os substituintes representado(s) pelo símbolo Z podem encontrar-se ligados em qualquer das posições 2, 3, 4, 5 ou 6;

h) pela designação



deve entender-se que o radical pode encontrar-se ligado quer na posição 1 ou na posição 2, deve ainda entender-se que quando o radical se encontra ligado na posição 1 o substituinte ou os substituintes representado(s) pelo símbolo Z podem encontrar-se ligados em qualquer das posições 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 e que quando o radical se encontra ligado na posição 2 o substituinte ou os substituintes representado(s) pelo símbolo Z podem encontrar-se ligados em qualquer das posições 1, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8;

258

i) a expressão "os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico" refere-se quer a um sal de adição de ácido ou a um sal de adição básico.

A expressão "sais de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico" destina-se a ser aplicada a qualquer sal de adição de ácido não tóxico orgânico ou inorgânico dos compostos base apresentados pela fórmula geral (1) ou pela fórmula geral (2). Ácidos inorgânicos ilustrativos que formam sais apropriados incluem o ácido clorídrico, bromídrico, sulfúrico e fosfórico e sais ácidos de metal tais como mono-hidrogênio-ortofosfato de sódio e hidrogênio-sulfato de potássio. Ácidos orgânicos ilustrativos que formam sais apropriados incluem os ácidos mono-, di- e tricarboxílicos. São ilustrativos de tais ácidos, por exemplo, os ácidos acético, glicólico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, benzóico, hidróxi-benzóico, fenilacético, cinâmico, salicílico, 2-fenóxi-benzóico, p-tolueno-sulfónico e os ácidos sulfónicos tais como o ácido metano-sulfónico e ácido 2-hidroxietano-sulfónico. Tais sais podem existir tanto em forma hidratada como em forma substancialmente anidra. De uma maneira geral, os sais de adição de ácido destes compostos são solúveis em água e em diversos solventes orgânicos hidrófilos e, em comparação com as suas formas de base livre, demonstram de uma maneira geral pontos de fusão superiores.

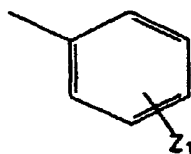
A expressão "sais de adição básicos aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico" destina-se a ser aplicada a quaisquer sais de adição básicos não tóxicos orgânicos ou inorgânicos dos compostos representados pela fórmula geral (1) ou pela fórmula geral (2). As bases ilustrativas que formam sais apropriados incluem hidróxidos de metais alcalinos ou de metais alcalino-terrosos tais como

hidróxidos de sódio, potássio, cálcio, magnésio ou bário, amoníaco e aminas orgânicas alifáticas, alicíclicas ou aromáticas tais como metilamina, dimetilamina, trimetilamina e picolina. Com estes compostos pode formar-se tanto sais mono- como di-básicos.

Tal como com qualquer grupo de compostos estruturalmente afins que possuem uma utilidade genérica particular, prefere-se alguns grupos e configurações para os compostos de fórmula geral (1) e de fórmula geral (2) na sua aplicação de uso final.

Indicam-se a seguir formas de realização preferidas nos compostos de fórmula geral (1):

- 1) Prefere-se os compostos em que o símbolo  $R_1$  representa um átomo de hidrogénio ou um grupo de fórmula geral  $-CH_2C(O)Ar_2$ ;
- 2) Prefere-se os compostos em que o símbolo  $G_1$  representa um grupo  $-C(O)-$ ;
- 3) Prefere-se os compostos em que o símbolo  $R_2$  representa um átomo de hidrogénio;
- 4) Prefere-se os compostos em que o símbolo  $R_3$  representa um átomo de hidrogénio;
- 5) Prefere-se os compostos em que o símbolo  $Ar_1$  representa o radical de fórmula geral

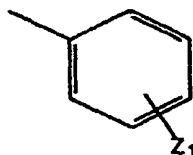


Deve entender-se que podem escolher-se ainda outras formas de realização

preferidas dos compostos de fórmula geral (1) mediante requisição de uma ou mais das formas de realização preferidas 1 a 5 dos compostos de fórmula geral (1) ou com referência aos exemplos indicados na presente memória descritiva.

Indicam-se a seguir formas de realização preferidas dos compostos de fórmula geral (2):

- 1) Prefere-se os compostos em que o símbolo  $R_5$  representa um grupo metilo;
- 2) Prefere-se os compostos em que o símbolo  $R_6$  representa um grupo de fórmula geral  $-C(O)OR_7$  na qual o símbolo  $R_7$  representa um grupo t-butilo;
- 3) Prefere-se os compostos em que o símbolo  $R_2$  representa um átomo de hidrogénio;
- 4) Prefere-se os compostos em que o símbolo  $R_3$  representa um átomo de hidrogénio;
- 5) Prefere-se os compostos em que o símbolo  $Ar_1$  representa um radical de fórmula geral



Deve entender-se que é possível ainda escolher outras formas de realização preferidas dos compostos de fórmula geral (2) recorrendo a uma ou mais formas de realização preferidas 1 a 5 dos compostos de fórmula geral (2) ou fazendo referência aos exemplos indicados na presente memória descritiva.

Os exemplos ilustrativos dos compostos englobados pela presente invenção incluem os seguintes. Esta lista deve ser entendida como meramente representativa e

288

não se pretende que limite de modo algum o âmbito da presente invenção:

(R)-3-(1H-Indol-2-ilmetil)-1-(2-fenil-etil)-2-oxo-piperazina;

(S)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-(2-fenil-etil)-2-oxo-piperazina;

(R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-[2-[4-(benziloxi)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina;

(S)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-[2-[4-(benziloxi)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina;

(R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-(2,2-bis-fenil-etil)-2-oxo-piperazina;

(S)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-(2,2-bis-fenil-etil)-2-oxo-piperazina;

(R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-[2-[4-(hidroxi)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina;

(S)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-[2-[4-(hidroxi)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina;

(R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-4-[2-(1H-indol-3-il)-2-oxo-etil]-1-(2-fenil-etil)-2-oxo-piperazina;

(S)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-4-[2-(1H-indol-3-il)-2-oxo-etil]-1-(2-fenil-etil)-2-oxo-piperazina;

(R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-4-[2-(1H-indol-3-il)-2-oxo-etil]-1-(2,2-bis-fenil-etil)-2-oxo-piperazina;

(S)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-4-[2-(1H-indol-3-il)-2-oxo-etil]-1-(2,2-bis-fenil-etil)-2-oxo-piperazina;

(R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-4-[2-(1H-indol-3-il)-2-oxo-etil]-1-[2-[4-(benziloxi)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina;

(S)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-4-[2-(1H-indol-3-il)-2-oxo-etil]-1-[2-[4-(benziloxi)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina;

(R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-4-[2-(1H-indol-3-il)-2-oxo-etil]-1-[2-[4-(hidroxi)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina;

258

(S)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-4-[2-(1H-indol-3-il)-2-oxo-etil]-1-[2-[4-(hidroxi)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina;

(R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-4-[(S)-piroglutamoil]-1-(2-fenil-etil)-2-oxo-piperazina;

(S)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-4-[(S)-piroglutamoil]-1-(2-fenil-etil)-2-oxo-piperazina;

(R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-4-[(R)-piroglutamoil]-1-(2-fenil-etil)-2-oxo-piperazina;

(S)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-4-[(R)-piroglutamoil]-1-(2-fenil-etil)-2-oxo-piperazina;

(R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-4-[2-fenil-2-oxo-etil]-1-(2-fenil-etil)-2-oxo-piperazina;

(S)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-4-[2-fenil-2-oxo-etil]-1-(2-fenil-etil)-2-oxo-piperazina;

(R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-4-[(fenil)-metil]-1-(2-fenil-etil)-2-oxo-piperazina;

(S)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-4-[(fenil)-metil]-1-(2-fenil-etil)-2-oxo-piperazina;

(R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-(2-fenil-etil)-piperazina;

(S)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-(2-fenil-etil)-piperazina;

(R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-(2-naftil-2-il-etil)-2-oxo-piperazina;

(S)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-(2-naftil-2-il-etil)-2-oxo-piperazina;

(R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-(2-naftil-1-il-etil)-2-oxo-piperazina;

(S)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-(2-naftil-1-il-etil)-2-oxo-piperazina;

(R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-[2-[4-(cloro)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina;

(S)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-[2-[4-(cloro)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina;

(R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-[2-[4-(fluoro)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina;

(S)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-[2-[4-(fluoro)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina;

(R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-[2-[4-(metil)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina;

(S)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-[2-[4-(metil)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina;

(R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-[2-[4-(metoksi)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina;

(S)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-[2-[4-(metoksi)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina;

258

(R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-[2-[4-(trifluorometil)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina;  
(S)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-[2-[4-(trifluorometil)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina;  
(R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-[2-[2-(benziloxi)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina;  
(S)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-[2-[2-(benziloxi)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina;  
(R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-[2-[2-(hidroxi)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina;  
(S)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-[2-[2-(hidroxi)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina;  
(R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-[2-[3-(benziloxi)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina;  
(S)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-[2-[3-(benziloxi)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina;  
(R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-[2-[3-(hidroxi)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina;  
(S)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-[2-[3-(hidroxi)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina;  
(R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-[2-[2-(cloro)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina;  
(S)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-[2-[2-(cloro)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina;  
(R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-[2-[2-(fluoro)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina;  
(S)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-[2-[2-(fluoro)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina;  
(R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-[2-[2-(metil)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina;  
(S)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-[2-[2-(metil)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina;  
(R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-[2-[2-(metoxi)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina;  
(S)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-[2-[2-(metoxi)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina;  
(R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-[2-[2-(trifluorometil)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina;  
(S)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-[2-[2-(trifluorometil)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina;  
2-[(R)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(t-butoxicarbonil)-N-(2-fenil-  
-etil)-etilamina;  
2-[(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(t-butoxicarbonil)-N-(2-fenil-  
-etil)-etilamina;

ZSS

- 2-[(R)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(t-butoxicarbonil)-N-[2-[(4-benziloxi)-fenil-etil]]-etilamina;
- 2-[(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(t-butoxicarbonil)-N-[2-[(4-benziloxi)-fenil-etil]]-etilamina;
- 2-[(R)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(t-butoxicarbonil)-N-(2,2-bis-fenil-etil)-etilamina;
- 2-[(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(t-butoxicarbonil)-N-(2,2-bis-fenil-etil)-etilamina;
- 2-[(R)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(t-butoxicarbonil)-N-(2-naft-2-il-etil)-etilamina;
- 2-[(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(t-butoxicarbonil)-N-(2-naft-2-il-etil)-etilamina;
- 2-[(R)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(t-butoxicarbonil)-N-(2-naft-1-il-etil)-etilamina;
- 2-[(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(t-butoxicarbonil)-N-(2-naft-1-il-etil)-etilamina;
- 2-[(R)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(t-butoxicarbonil)-N-[2-[4-(cloro)-fenil-etil]]-etilamina;
- 2-[(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(t-butoxicarbonil)-N-[2-[4-(cloro)-fenil-etil]]-etilamina;
- 2-[(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(t-butoxicarbonil)-N-[2-[4-(fluoro)-fenil-etil]]-etilamina;
- 2-[(R)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(t-butoxicarbonil)-N-[2-[4-(fluoro)-fenil-etil]]-etilamina;

258

- 2-[(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(t-butoxicarbonil)-N-[2-[4-(metil)-fenil-etil]]-etilamina;
- 2-[(R)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(t-butoxicarbonil)-N-[2-[4-(metil)-fenil-etil]]-etilamina;
- 2-[(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(t-butoxicarbonil)-N-[2-[4-(metiloxi)-fenil-etil]]-etilamina;
- 2-[(R)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(t-butoxicarbonil)-N-[2-[4-(metiloxi)-fenil-etil]]-etilamina;
- 2-[(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(t-butoxicarbonil)-N-[2-[4-(trifluorometil)-fenil-etil]]-etilamina;
- 2-[(R)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(t-butoxicarbonil)-N-[2-[4-(trifluorometil)-fenil-etil]]-etilamina;
- 2-[(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(t-butoxicarbonil)-N-[2-[2-(benziloxi)-fenil-etil]]-etilamina;
- 2-[(R)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(t-butoxicarbonil)-N-[2-[2-(benziloxi)-fenil-etil]]-etilamina;
- 2-[(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(t-butoxicarbonil)-N-[2-[3-(benziloxi)-fenil-etil]]-etilamina;
- 2-[(R)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(t-butoxicarbonil)-N-[2-[3-(benziloxi)-fenil-etil]]-etilamina;
- 2-[(R)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(t-butoxicarbonil)-N-[2-[2-(cloro)-fenil-etil]]-etilamina;
- 2-[(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(t-butoxicarbonil)-N-[2-[2-(cloro)-fenil-etil]]-etilamina;

258

- 2-[(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(t-butoxicarbonil)-N-[2-[2-(fluoro)-fenil-etil]]-etilamina;
- 2-[(R)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(t-butoxicarbonil)-N-[2-[2-(fluoro)-fenil-etil]]-etilamina;
- 2-[(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(t-butoxicarbonil)-N-[2-[2-(metil)-fenil-etil]]-etilamina;
- 2-[(R)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(t-butoxicarbonil)-N-[2-[2-(metil)-fenil-etil]]-etilamina;
- 2-[(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(t-butoxicarbonil)-N-[2-[2-(metiloxi)-fenil-etil]]-etilamina;
- 2-[(R)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(t-butoxicarbonil)-N-[2-[2-(metiloxi)-fenil-etil]]-etilamina;
- 2-[(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(t-butoxicarbonil)-N-[2-[2-(trifluorometil)-fenil-etil]]-etilamina;
- 2-[(R)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(t-butoxicarbonil)-N-[2-[2-(trifluorometil)-fenil-etil]]-etilamina;
- 2-[(R)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(2-fenil-etil)-etilamina;
- 2-[(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(2-fenil-etil)-etilamina;
- 2-[(R)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-[2-[(4-benziloxi)-fenil-etil]]-etilamina;
- 2-[(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-[2-[(4-benziloxi)-fenil-etil]]-etilamina;
- 2-[(R)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-[2,2-bis-fenil-etil]]-etilamina;
- 2-[(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-[2,2-bis-fenil-etil]]-etilamina;

258

2-[(R)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(2-naphth-2-il-etil)-etilamina;

2-[(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(2-naphth-2-il-etil)-etilamina;

2-[(R)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(2-naphth-1-il-etil)-etilamina;

2-[(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(2-naphth-1-il-etil)-etilamina;

2-[(R)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-[2-[4-(cloro)-fenil-etil]]-etilamina;

2-[(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-[2-[4-(cloro)-fenil-etil]]-etilamina;

2-[(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-[2-[4-(fluoro)-fenil-etil]]-etilamina;

2-[(R)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-[2-[4-(fluoro)-fenil-etil]]-etilamina;

2-[(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-[2-[4-(metil)-fenil-etil]]-etilamina;

2-[(R)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-[2-[4-(metil)-fenil-etil]]-etilamina;

2-[(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-[2-[4-(metiloxi)-fenil-etil]]-etilamina;

2-[(R)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-[2-[4-(metiloxi)-fenil-etil]]-etilamina;

2-[(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-[2-[4-(trifluorometil)-fenil-etil]]-etilamina;

2-[(R)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-[2-[4-(trifluorometil)-fenil-etil]]-etilamina;

258

2-[(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-[2-[2-(benziloxi)-fenil-etil]]-etilamina;

2-[(R)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-[2-[2-(benziloxi)-fenil-etil]]-etilamina;

2-[(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-[2-[3-(benziloxi)-fenil-etil]]-etilamina;

2-[(R)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-[2-[3-(benziloxi)-fenil-etil]]-etilamina;

2-[(R)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-[2-[2-(cloro)-fenil-etil]]-etilamina;

2-[(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-[2-[2-(cloro)-fenil-etil]]-etilamina;

2-[(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-[2-[2-(fluoro)-fenil-etil]]-etilamina;

2-[(R)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-[2-[2-(fluoro)-fenil-etil]]-etilamina;

2-[(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-[2-[2-(metil)-fenil-etil]]-etilamina;

2-[(R)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-[2-[2-(metil)-fenil-etil]]-etilamina;

2-[(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-[2-[2-(metiloxi)-fenil-etil]]-etilamina;

2-[(R)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-[2-[2-(metiloxi)-fenil-etil]]-etilamina;

258

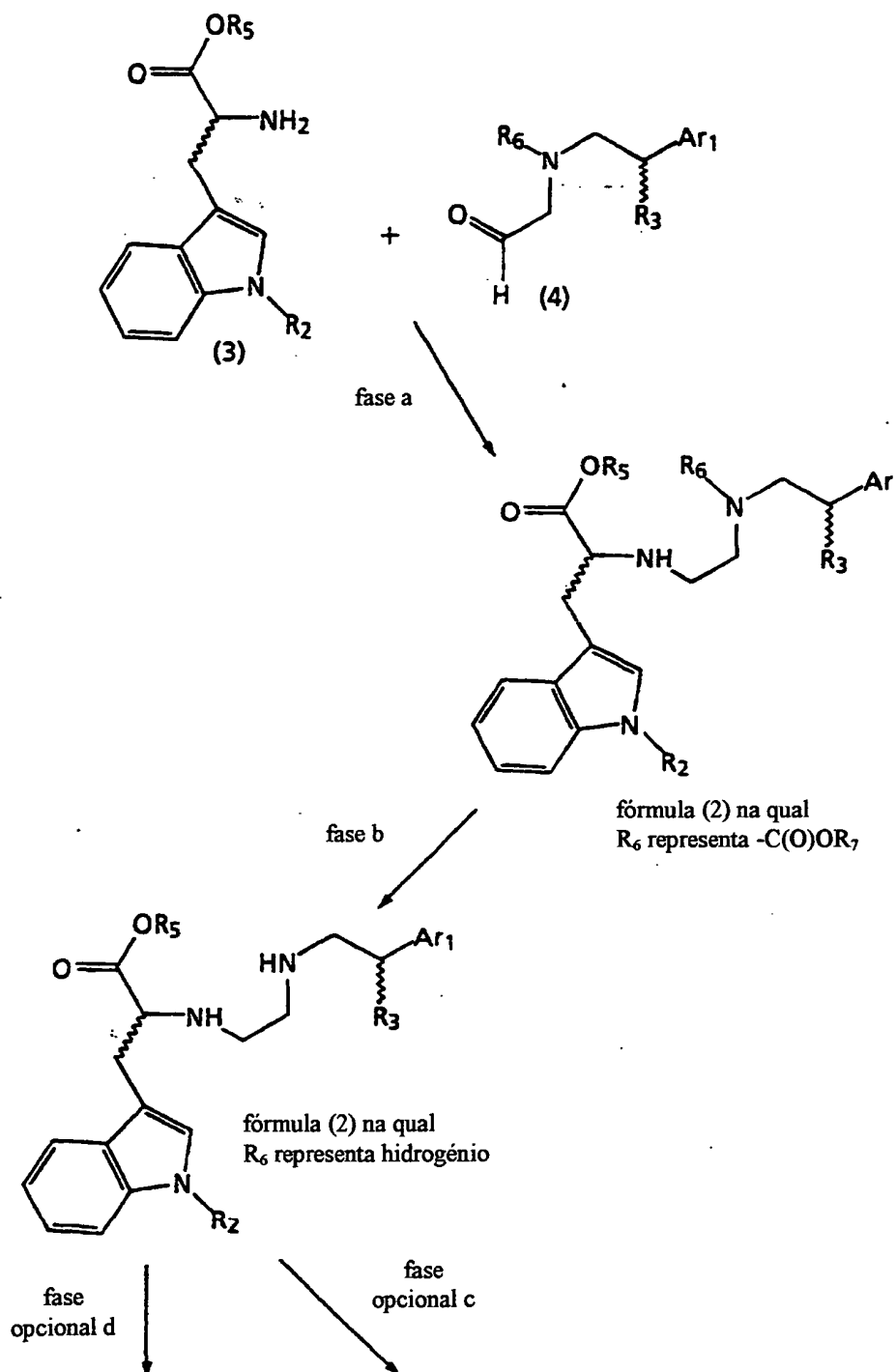
2-[(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-[2-[2-(trifluorometil)-fenil-  
-etil]]-etilamina;

2-[(R)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-[2-[2-(trifluorometil)-fenil-  
-etil]]-etilamina;

No Esquema A indica-se um processo geral de síntese para a preparação destes compostos de fórmula geral (1). Os reagentes bem como os compostos iniciais encontram-se facilmente disponíveis a um técnico com conhecimentos normais na matéria. No Esquema A, todos os substituintes, a menos que se indique de outro modo, têm os significados definidos antes.

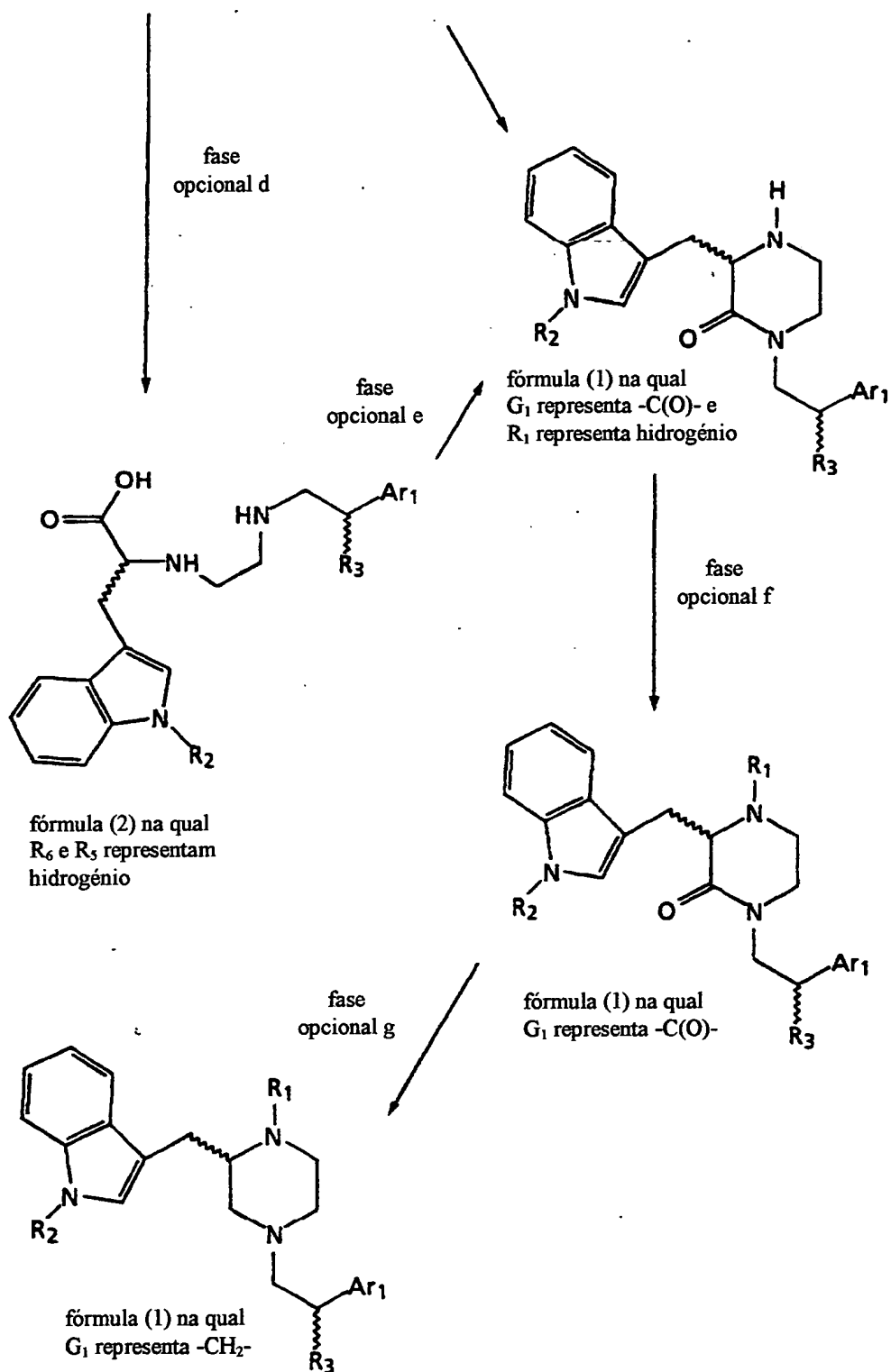
258

## ESQUEMA A



288

## ESQUEMA A Cont.



ZSS

No Esquema A, fase a, faz-se contactar uma amina apropriada de estrutura (3) ou um seu sal com um aldeído apropriado de estrutura (4) com uma aminação redutora para se obter um composto de fórmula geral (2) na qual o símbolo  $R_6$  representa um grupo de fórmula geral  $-C(O)OR_7$ .

Uma amina apropriada de estrutura (3) é tal que os símbolos  $R_2$  e  $R_5$  têm os significados definidos antes para a fórmula geral (2) e a estereoquímica é tal como desejada no produto final de fórmula geral (1). Para a preparação dos compostos de fórmula geral (1), prefere-se uma amina de estrutura (3) na qual o símbolo  $R_5$  representa um grupo metilo. Um aldeído apropriado de estrutura (4) é tal que os símbolos  $Ar_1$  e  $R_3$  têm os significados indicados desejados no produto de fórmula geral (1) ou dão origem, após desprotecção, a um grupo tal como desejado no produto final de fórmula geral (1) e o símbolo  $R_6$  representa um grupo de fórmula geral  $-C(O)OR_7$  tal como definido para a fórmula geral (2). Para a preparação dos compostos de fórmula geral (1), prefere-se um aldeído da estrutura (4) na qual o símbolo  $R_7$  representa um grupo t-butilo.

Por exemplo, faz-se reagir um aldeído apropriado de estrutura (4) com uma amina apropriada de estrutura (3) ou um seu sal numa aminação redutora. Realiza-se a reacção utilizando um excesso molar de um agente redutor apropriado tal como boro-hidreto de sódio ou cianoboro-hidreto de sódio sendo preferido o cianoboro-hidreto de sódio. Realiza-se a reacção no seio de um solvente apropriado tal como metanol, dimetilformamida, diclorometano, misturas de metanol/dimetilformamida e misturas de metanol/diclorometano. Realiza-se a reacção a temperatura compreendidas entre  $0^\circ\text{C}$  e  $50^\circ\text{C}$ . De uma maneira geral, a reacção necessita de 24 a 72 horas. Pode isolar-se e purificar-se o produto recorrendo a técnicas bem

258

conhecidas na especialidade, tais como a extracção, a evaporação, a cromatografia e a recristalização.

No Esquema A, fase b, desprotege-se um composto de fórmula geral (2) na qual o símbolo  $R_6$  representa um grupo de fórmula geral  $-C(O)OR_7$  para se obter um composto de fórmula geral (2) ou um seu sal na qual o símbolo  $R_6$  representa um átomo de hidrogénio.

Por exemplo, faz-se reagir um composto de fórmula geral (2) na qual o símbolo  $R_6$  representa um grupo de fórmula geral  $-C(O)OR_7$  na qual o símbolo  $R_7$  representa um grupo t-butilo com um ácido prótico, tal como ácido clorídrico ou ácido trifluoroacético. Realiza-se a reacção no seio de um solvente, tal como água, acetato de etilo, dioxano, metanol ou etanol. De uma maneira geral, a reacção necessita de 1 a 48 horas e tem lugar a temperaturas compreendidas entre  $-20^{\circ}\text{C}$  e  $50^{\circ}\text{C}$ . Pode isolar-se e purificar-se o produto mediante técnicas bem conhecidas na especialidade, tais como extracção, evaporação, cromatografia e recristalização. A eliminação dos grupos protectores diferentes do grupo de fórmula geral  $-C(O)OR_7$  na qual o símbolo  $R_7$  representa um grupo t-butilo é bem conhecida e apreciada na especialidade.

No Esquema A, fase opcional c, um composto de fórmula geral (2) na qual o símbolo  $R_6$  representa um átomo de hidrogénio ou um seu sal sofre uma reacção de ciclização para se obter um composto de fórmula geral (1) na qual o símbolo  $G_1$  representa um grupo  $-C(O)-$  e o símbolo  $R_1$  representa um átomo de hidrogénio.

Por exemplo, cicliza-se um composto de fórmula geral (2) na qual o símbolo  $R_6$  representa um átomo de hidrogénio ou um seu sal. Realiza-se a reacção à temperatura de refluxo de um solvente apropriado, tal como tolueno ou xileno.

ZSS

Quando se utiliza um sal de um composto de fórmula geral (2) na qual o símbolo  $R_6$  representa um átomo de hidrogénio, realiza-se a reacção na presença de uma quantidade aproximadamente equimolar de uma base apropriada, tal como trietilamina, di-isopropiletilamina ou piridina. De uma maneira geral, a reacção necessita de 12 a 72 horas. Pode isolar-se e purificar-se o produto recorrendo a técnicas bem conhecidas da especialidade, tais como extracção, evaporação, cromatografia e recristalização.

Como alternativa, pode preparar-se os compostos de fórmula geral (1) a partir dos compostos de fórmula geral (2) pelo Esquema A, fases opcionais d e e, conforme se indica a seguir.

No Esquema A, fase opcional d, hidrolisa-se um composto de fórmula geral (2) na qual o símbolo  $R_5$  representa um grupo alquilo  $C_1-C_4$  para se obter um composto de fórmula geral (2) na qual o símbolo  $R_5$  representa um átomo de hidrogénio. A hidrólise dos ésteres, tais como os descritos em Protecting Groups in Organic Synthesis por T. Greene é bem conhecida e apreciada na especialidade.

Por exemplo, faz-se reagir um composto de fórmula geral (2) na qual o símbolo  $R_5$  representa um grupo alquilo  $C_1-C_4$  com um agente de hidrólise apropriado, tal como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de lítio ou carbonato de sódio. Realiza-se a reacção no seio de um solvente apropriado, tal como água ou misturas de água/metanol, misturas de água/etanol ou misturas de água/tetra-hidrofurano. Realiza-se as reacções a temperaturas compreendidas entre  $0^\circ\text{C}$  e a temperatura de refluxo do solvente e requerem, de uma maneira geral, entre 30 minutos e 48 horas. Pode isolar-se e purificar-se o produto mediante técnicas bem

ZSS

conhecidas na especialidade, tais como acidificação, extracção, evaporação, cromatografia e recristalização.

No Esquema A, fase opcional e, um composto de fórmula geral (2) na qual os símbolos  $R_6$  e  $R_5$  representam, cada um, um átomo de hidrogénio, ou um seu sal, sofre uma reacção de ciclização para se obter um composto de fórmula geral (1) na qual o símbolo  $G_1$  representa um grupo  $-C(O)-$  e o símbolo  $R_1$  representa um átomo de hidrogénio. Esta reacção de ciclização pode prosseguir através de um intermediário activado, tal como um anidrido misto ou um (O)-hidroxibenzotriazol, que pode ser preparado mas não necessariamente isolado antes da ciclização.

Por exemplo, faz-se reagir um composto de fórmula geral (2) na qual os símbolos  $R_6$  e  $R_5$  representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou um seu sal com uma quantidade aproximadamente equimolar de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol na presença de um excesso ligeiramente molar de um agente de acoplamento apropriado, tal como diciclo-hexilcarbodiimida ou 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. Realiza-se a reacção na presença de uma base apropriada, tal como di-isopropiletil-amina. Realiza-se a reacção no seio de um solvente apropriado, tal como diclorometano, clorofórmio, acetato de etilo ou dimetilformamida; e a temperaturas compreendidas entre  $-50^{\circ}\text{C}$  e a temperatura de refluxo do solvente. De uma maneira geral, a reacção necessita de 1 hora até 48 horas. Pode isolar-se e purificar-se o produto mediante técnicas bem conhecidas na especialidade, tais como a extracção, a evaporação, a cromatografia e a recristalização.

Conforme é apreciado pelo especialista na matéria, no Esquema A a ordem como se realizam as fases opcionais d e b dependerá do composto de fórmula geral

(2) que é utilizado e do composto de fórmula geral (1) que se pretende obter. Para alguns dos compostos de fórmula geral (2), pode ser vantajoso realizar uma hidrólise do éster, fase opcional d, antes da eliminação do grupo apresentado pelo símbolo  $R_6$ , que é um grupo de fórmula geral  $-C(O)OR_7$ , na fase b.

No Esquema A, fase opcional f, pode desproteger-se ou modificar-se o composto de fórmula geral (1) para se obter um composto de fórmula geral (1).

A reacção de desprotecção engloba a hidrólise de ésteres, a eliminação do grupo protector do radical hidroxil, a eliminação de um grupo protector do radical indol ou a eliminação de um grupo protector do radical amino. A escolha, o uso e a eliminação dos grupos protectores utilizando grupos protectores apropriados tal como os descritos em Protecting Groups in Organic Synthesis por T. Greene é bem conhecida e apreciada na especialidade.

Uma reacção de modificação engloba a formação de amidas, a alquilação de uma amina e a reacção de adição a um átomo de azoto do indol. Alquila-se um composto de fórmula geral (1) na qual o símbolo  $R_1$  representa um átomo de hidrogénio com um agente de alquilação apropriado para se obter um composto de fórmula geral (1) na qual o símbolo  $R_1$  representa um grupo de fórmula geral  $-(CH_2)_qAr_2$  ou  $-CH_2C(O)Ar_2$ . Um agente de alquilação apropriado é tal que transfere um grupo de fórmula geral  $-(CH_2)_qAr_2$  ou  $-CH_2C(O)Ar_2$ , tal como brometo de benzilo, cloreto de benzilo, brometo de fenetilo, cloreto de fenetilo, 3-cloro-1-fenilpropano, 4-cloro-1-fenilbutano,  $\alpha$ -cloroacetofenona,  $\alpha$ -bromoacetofenona, 3-(2-cloroacetil)-indol, etc.

Por exemplo, uma desprotecção pode envolver um composto de fórmula geral (1) na qual o símbolo  $Ar_1$  representa um grupo benziloxi substituído que é

desprotegido para se obter um composto de fórmula geral (1) na qual o símbolo  $Ar_1$  representa um grupo hidróxi substituído. Faz-se contactar um composto de fórmula geral (1) na qual o símbolo  $Ar_1$  comporta um substituinte benzilóxi com ácido trifluoroacético. Pode realizar-se a reacção utilizando tioanisól como solvente. Realiza-se a reacção a uma temperatura compreendida entre  $0^{\circ}C$  e  $60^{\circ}C$ . A reacção requer entre 1 e 24 horas. Pode isolar-se e purificar-se o produto mediante técnicas bem conhecidas na especialidade, tais como evaporação, cromatografia e recristalização.

Por exemplo, uma modificação pode envolver um composto de fórmula geral (1) na qual o símbolo  $R_1$  representa um átomo de hidrogénio que se faz contactar com um excesso molar ligeiro de um agente de alquilação apropriado. Realiza-se a reacção na presença de um ligeiro excesso molar de uma base apropriada, tal como bicarbonato de sódio, bicarbonato de potássio, di-isopropil-étil-amina ou trietil-amina. Realiza-se a reacção no seio de um solvente apropriado, tal como acetonitrilo, dimetilformamida, etanol, xileno, tolueno, tetra-hidrofurano, misturas de tetra-hidrofurano/água ou dimetil-sulfóxido. Pode realizar-se a reacção na presença de um catalisador apropriado, tal como iodeto de potássio, iodeto de sódio, iodeto de tetrabutilamónio, iodeto de trimetilbenzilamónio, iodeto de tetraetilamónio, brometo de tetrabutilamónio, brometo de trimetilbenzilamónio, brometo de tetraetilamónio, hidrogénio-sulfato de tetrabutilamónio, hidrogénio-sulfato de trimetilbenzilamónio, hidrogénio-sulfato de tetraetilamónio, etc. Realiza-se a reacção a uma temperatura compreendida entre  $20^{\circ}C$  e a temperatura de refluxo do solvente. De uma maneira geral a reacção necessita de 1 a 48 horas. Pode isolar-se e

ZSS

purificar-se o produto recorrendo a técnicas bem conhecidas na especialidade, tais como extracção, evaporação, cromatografia e recristalização.

No Esquema A, fase opcional g, reduz-se um composto de fórmula geral (1) na qual o símbolo  $G_1$  representa um grupo  $-C(O)-$  para se obter um composto de fórmula geral (1) na qual o símbolo  $G_1$  representa um grupo  $-CH_2-$ .

Por exemplo, faz-se contactar um composto de fórmula geral (1) na qual o símbolo  $G_1$  representa um grupo  $-C(O)-$  com um agente redutor apropriado, tal como hidreto de di-isobutilalumínio, borano, complexo de borano sulfureto de dimetilo ou hidreto de alumínio e lítio sendo preferidos o hidreto de di-isobutilalumínio e o complexo de borano sulfureto de dimetilo. Realiza-se a reacção no seio de um solvente apropriado, tal como tetra-hidrofurano ou tolueno. Realiza-se a reacção a uma temperatura compreendida entre  $-20^{\circ}C$  e a temperatura de refluxo do solvente. Após processamento apropriado, como é bem conhecido na especialidade, o processado utilizado depende dos produtos produzidos e do reagente redutor utilizado, podendo o produto ser isolado e purificado mediante técnicas bem conhecidas na especialidade, tais como extracção, evaporação, cromatografia e recristalização.

Como é bem conhecido e apreciado na especialidade, pode realizar-se o Esquema A fase opcional f após as fases opcionais c, d ou e conforme é necessário para preparar os compostos de fórmula geral (1), e ainda, pode realizar-se o Esquema A fases opcionais f e g por qualquer ordem que permita a incorporação apropriada dos grupos conforme desejados no produto final de fórmula geral (1).

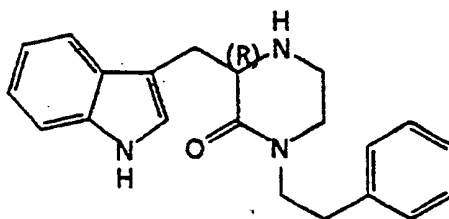
Os exemplos e as preparações que se seguem representam sínteses típicas conforme descritas no Esquema A. Estes exemplos devem ser entendidos como

788

meramente ilustrativos e não se pretende que limitam de modo algum o âmbito da presente invenção.

### EXEMPLO 1

#### Síntese da (R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-(2-fenil-etil)-2-oxo-piperazina



#### 2-[(R)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(t-butoxicarbonil)-N-(2-fenil-etil)-etilamina

##### Esquema A, fase a:

Reúne-se N-t-butoxicarbonil-N-(2-oxo-etil)-2-fenil-etilamina (5,03 g, 19,0 mmol) e sal cloridrato da (R)-2-(1H-indol-3-il)-1-carboximetil-etilamina (sal cloridrato do éster metílico de (R)-triptofano) (4,9 g, 19,42 mmol) em metanol (50 mL) e agita-se durante 30 minutos. Adiciona-se cianoboro-hidreto de sódio em solução (15,0 mL, 1 M em THF, 15,0 mmol) e agita-se sob atmosfera inerte durante 16,5 horas. Concentra-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Dilui-se o resíduo com acetato de etilo e extrai-se com água. Separa-se as camadas, seca-se a camada orgânica sobre MgSO<sub>4</sub>, filtra-se e evapora-se *in vacuo*. Cromatografa-se sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo a 50%/hexano para se obter o composto do título.

#### Di-sal cloridrato de 2-[(R)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(2-fenil-etil)-etilamina

##### Esquema A, fase b:

258

Reúne-se 2-[(R)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(t-butoxicarbonil)-N-(2-fenil-etil)-etilamina (1,64 g, 3,53 mmol) e diclorometano (30 mL). Faz-se passar lentamente cloreto de hidrogénio gasoso através da solução durante 20 minutos. Agita-se durante 1 hora. Adiciona-se 150 mL de éter dietílico para formar um sólido. Filtra-se e seca-se sob vácuo para se obter o composto do título. Anal. Elem. calculada para  $C_{22}H_{27}N_3O_2 \cdot 0,75 H_2O$ : C, 58,70; H, 6,98; N, 9,14. Encontrada: C, 58,71; H, 6,98; N, 9,14.

(R)-3-(1H-Indol-3-il-metil)-1-(2-fenil-etil)-2-oxo-piperazina

Esquema A, fase opcional c:

Dissolve-se o di-sal cloridrato de 2-[(R)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(2-fenil-etil)-etilamino (3,80 g, 8,67 mmol) em tolueno (40 mL). Adiciona-se 20 mL de piridina e aquece-se a refluxo durante 23 horas. Arrefece-se até à temperatura ambiente. Dilui-se a mistura reaccional com acetato de etilo e extrai-se com água. Separa-se as camadas, seca-se a camada orgânica sobre  $MgSO_4$ , filtra-se e evapora-se *in vacuo*. Cromatografa-se sobre gel de sílica eluindo em sequência com acetato de etilo a 50%/hexano e metanol a 6%/diclorometano para se obter o composto do título.

Sal cloridrato da (R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-(2-fenil-etil)-2-oxo-piperazina

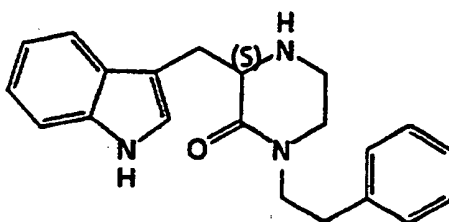
Dissolve-se a (R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-(2-fenil-etil)-2-oxo-piperazina (0,687 g, 1,50 mmol) em diclorometano (20 mL). Arrefece-se até 0°C. Faz-se passar ácido clorídrico gasoso através da solução durante 15 minutos. Evapora-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Dissolve-se o resíduo em 5 mL de etanol quente e adiciona-se éter dietílico. Arrefece-se e filtra-se para se obter o composto do título. Anal. Elem. calculada para  $C_{21}H_{23}N_3O \cdot HCl$ : C, 68,19; H, 6,54; N, 11,36.

258

Encontrada: C, 67,79; H, 6,73; N, 11,20. Rotação específica  $[\alpha]_D^{20} = +113^\circ$  (c=1,00, DMSO).

### EXEMPLO 2

#### Síntese da (S)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-(2-fenil-etil)-2-oxo-piperazina



#### 2-[(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(t-butoxicarbonil)-N-(2-fenil-etil)-etilamina

##### Esquema A, fase a:

Reúne-se N-t-butoxicarbonil-N-(2-oxo-etil)-2-fenil-etilamina (5,10 g, 19,16 mmol) e sal cloridrato de (S)-2-(1H-indol-3-il)-1-carboximetil-etilamina (sal cloridrato do éster metílico de (S)-triptofano) (4,90 g, 19,23 mmol) em metanol (50 mL) e agita-se durante 10 minutos. Adiciona-se cianoboro-hidreto de sódio em solução (19,0 mL, 1 M em THF, 19,0 mmol) e agita-se sob atmosfera inerte durante 18 horas. Concentra-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Dilui-se o resíduo com acetato de etilo e extrai-se com água. Separa-se as camadas, seca-se a camada orgânica sobre MgSO<sub>4</sub>, filtra-se e evapora-se *in vacuo*. Cromatografa-se sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo a 50%/hexano para se obter o composto do título.

#### Di-sal cloridrato da 2-[(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(2-fenil-etil)-etilamina

##### Esquema A, fase b:

Reúne-se 2-[(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(t-butoxicarbonil)-N-(2-fenil-etil)-etilamina (4,77 g, 10 mmol) e 50 mL de éter dietílico. Arrefece-se até 0°C com um banho de gelo. Faz-se passar lentamente cloreto de hidrogénio gasoso através da solução no decurso de 30 minutos. Agita-se durante 4 horas à temperatura de 0°C. Aquece-se à temperatura ambiente e agita-se durante 1 hora. Evapora-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Dissolve-se o resíduo em metanol e tritura-se o resíduo com éter dietílico para se formar um sólido. Filtra-se e seca-se sob vazio para se obter o composto do título. Anal. Elem. calculada para  $C_{22}H_{27}N_3O_2 \cdot 0,50 H_2O$ : C, 59,06; H, 6,76; N, 9,39. Encontrada: C, 58,90; H, 7,01; N, 9,18.

(S)-3-(1H-Indol-3-il-metil)-1-(2-fenil-etil)-2-oxo-piperazina

Esquema A, fase opcional c:

Dissolve-se o di-sal cloridrato da 2-[(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(2-fenil-etil)-etilamina (3,12 g, 7,13 mmol) em tolueno (40 mL). Adiciona-se 20 mL de piridina e aquece-se a refluxo durante 15 horas. Arrefece-se à temperatura ambiente. Dilui-se a mistura reaccional com acetato de etilo e extrai-se com água. Separa-se as camadas, seca-se a camada orgânica sobre  $MgSO_4$ , filtra-se e evapora-se *in vacuo*. Cromatografa-se sobre gel de sílica eluindo sequencialmente com acetato de etilo a 50%/hexano e metanol a 6%/diclorometano para se obter o composto do título.

Sal cloridrato da (S)-3-(1H-Indol-3-il-metil)-1-(2-fenil-etil)-2-oxo-piperazina

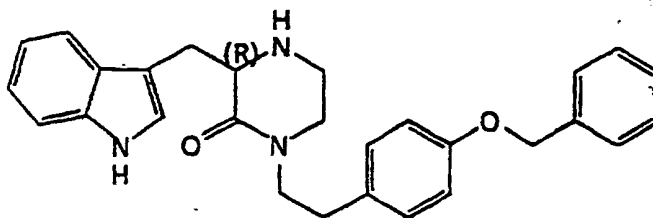
Dissolve-se (S)-3-(1H-Indol-3-il-metil)-1-(2-fenil-etil)-2-oxo-piperazina (0,545 g, 1,64 mmol) em diclorometano (20 mL). Arrefece-se até 0°C. Faz-se passar cloreto de hidrogénio gasoso através da solução no decurso de 15 minutos. Evapora-

258

-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Tritura-se com éter dietílico para se obter um sólido. Filtra-se e seca-se *in vacuo* para se obter o composto do título. Anal. Elem. calculada para  $C_{21}H_{23}N_3O \cdot HCl \cdot 0,8 H_2O$ : C, 65,74; H, 6,70; N, 10,95. Encontrada: C, 66,14; H, 6,96; N, 10,57. Rotação específica  $[\alpha]_D^{20} = -104^\circ$  (c=1,00, DMSO).

### EXEMPLO 3

Síntese da (R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-[2-[4-(benziloxi)-fenil-etil]]-2-oxo-piperazi-  
na



2-[(R)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(t-butoxicarbonil)-N-[2-[4-  
-(benziloxi)-fenil-etil]]-etilamina

Esquema A, fase a:

Reúne-se N-t-butoxicarbonil-N-(2-oxo-etil)-2-[4-(benziloxi)-fenil]-etilamina (8,31 g, 22,49 mmol) e sal cloridrato de (R)-2-(1H-indol-3-il)-1-carboximetil-etilamina (sal cloridrato do éster metílico de (R)-triptofano) (5,46 g, 21,44 mmol) em metanol (100 mL) e agita-se durante 30 minutos. Adiciona-se cianoboro-hidreto de sódio em solução (19,0 mL, 1 M em THF, 19,0 mmol) e agita-se sob atmosfera inerte durante 24 horas. Concentra-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Dilui-se o resíduo com acetato de etilo e extrai-se com água. Separa-se as camadas, seca-se a camada orgânica sobre  $MgSO_4$ , filtra-se e evapora-se *in vacuo*. Cromatografa-se sobre gel de sílica eluindo em sequência com acetato de etilo a 30%/hexano e acetato de etilo a 50%/hexano para se obter o composto do título:  $R_f=0,55$  (gel de

silica, acetato de etilo a 70%/hexano). HRMS calculado para  $C_{28}H_{29}N_3O_2$  572,3124.

Encontrada 572,3109.

Di-sal cloridrato 2-[(R)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-[2-[(4-benziloxi)-fenil-etil]]-etilamina

Esquema A, fase b:

Reúne-se 2-[(R)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(t-butoxicarbonil)-N-[2-[(4-benziloxi)-fenil-etil]]-etilamina (6,00 g, 10,5 mmol) e ácido clorídrico 4 M em 40 mL de ácido dioxano. Deixa-se sob agitação durante 1 hora. Evapora-se *in vacuo* para se obter o composto do título.

(R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-[2-[4-benziloxi)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina

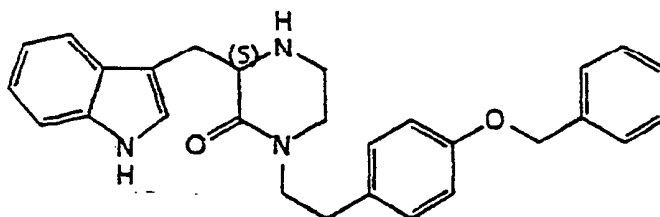
Esquema A, fase opcional c:

Dissolve-se o di-sal cloridrato de 2-[(R)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-[2-[4-(benziloxi)-fenil]-etil]-etilamina (5,49 g, 10,08 mmol) em tolueno (60 mL). Adiciona-se 30 mL de piridina e aquece-se a refluxo durante 16 horas. Arrefece-se até à temperatura ambiente. Dilui-se a mistura reaccional com acetato de etilo e extrai-se com água. Separa-se as camadas, seca-se a camada orgânica sobre  $MgSO_4$ , filtra-se e evapora-se *in vacuo*. Cromatografa-se sobre gel de sílica eluindo sequencialmente com acetato de etilo a 50%/hexano e metanol a 6%/diclorometano para se obter o composto do título: CCF  $R_f=0,44$  (gel de sílica, metanol a 10%/diclorometano). Anal. Elem. calculada para  $C_{28}H_{29}N_3O_2 \cdot 0,25 H_2O$ : C, 75,74; H, 6,70; N, 9,46. Encontrada: C, 75,54; H, 6,55; N, 9,32.

#### EXEMPLO 4

Síntese da (S)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-[2-[4-(benziloxi)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina

ZS



2-[(S)-2-(1H-Indol-3-yl)-1-carboximetil-etilamino]-N-(t-butoxicarbonil)-N-[2-[4-(benziloxi)-fenil-etil]]-etilamina

Esquema A, fase a:

Reúne-se N-t-butoxicarbonil-N-(2-oxo-etil)-2-[4-(benziloxi)-fenil]-etilamina (0,37 g, 1,0 mmol) e sal cloridrato da (S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboximetil-etilamina (sal cloridrato do éster metílico de (S)-triptofano) (0,25 g, 1,0 mmol) em metanol (10 mL) e agita-se durante 5 minutos. Adiciona-se cianoboro-hidreto de sódio em solução (0,8 mL, 1 M em THF, 0,8 mmol) e agita-se sob atmosfera inerte durante 24 horas. Concentra-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Dilui-se o resíduo com acetato de etilo e extrai-se com água. Separa-se as camadas, seca-se a camada orgânica sobre MgSO<sub>4</sub>, filtra-se e evapora-se *in vacuo*. Cromatografa-se sobre gel de sílica eluindo com metanol a 5%/diclorometano para se obter o composto do título: CCF R<sub>f</sub>=0,62 (gel de sílica, metanol a 10%/diclorometano).

Di-sal cloridrato de 2-[(S)-2-(1H-Indol-3-yl)-1-carboximetil-etilamino]-N-[2-[4-(benziloxi)-fenil-etil]]-etilamina

Esquema A, fase b:

Reúne-se 2-[(S)-2-(1H-Indol-3-yl)-1-carboximetil-etilamino]-N-(t-butoxicarbonil)-N-[2-[4-(benziloxi)-fenil-etil]]-etilamina (2,1 g, 3,67 mmol) e ácido clorídrico 4 M em 20 mL de dioxano. Deixa-se sob agitação durante 1 hora. Evapora-se *in*

258

*vacuo* para se obter o composto do título sob a forma de um sólido: CCF  $R_f=0,54$   
(gel de sílica, clorofórmio a 85%, metanol a 10%, ácido acético a 5%).

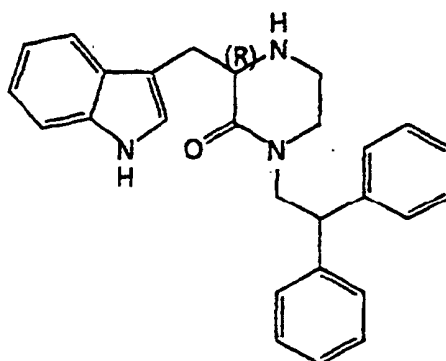
(S)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-[2-[4-benziloxi]-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina

Esquema A, fase opcional c:

Dissolve-se o di-sal cloridrato de 2-[(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-[2-[4-(benziloxi)-fenil]-etil]-etilamina (1,94 g, 3,56 mmol) em tolueno (33 mL). Adiciona-se 11 mL de piridina e aquece-se a refluxo durante 16 horas. Arrefece-se até à temperatura ambiente. Dilui-se a mistura reaccional com acetato de etilo e extrai-se com água. Separa-se as camadas, seca-se a camada orgânica sobre  $MgSO_4$ , filtra-se e evapora-se *in vacuo*. Cromatografa-se sobre gel de sílica eluindo sequencialmente com acetato de etilo a 50%/hexano e metanol a 5%/diclorometano para se obter o composto do título sob a forma de um sólido branco: CCF  $R_f=0,42$  (gel de sílica, metanol a 10%/diclorometano). Anal. Elem. calculada para  $C_{28}H_{29}N_3O_2 \cdot 0,25 H_2O$ : C, 75,74; H, 6,70; N, 9,46. Encontrada: C, 75,82; H, 6,66; N, 9,49.

#### EXEMPLO 5

Síntese da (R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-(2,2-bis-fenil-etil)-2-oxo-piperazina



ZS

2-[(R)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(t-butoxicarbonil)-N-(2,2-bis-fenil-etil)-etilamina

Esquema A, fase a:

Reúne-se N-t-butoxicarbonil-N-(2-oxo-etil)-2,2-bis-fenil-etilamina (0,22 g, 0,69 mmol) e sal cloridrato da (R)-2-(1H-indol-3-il)-1-carboximetil-etilamina (sal cloridrato do éster metílico de (R)-triptofano) (0,20 g, 0,79 mmol) em metanol e agita-se durante 10 minutos. Adiciona-se cianoboro-hidreto de sódio em solução (0,55 mL, 1 M em THF, 0,55 mmol) e agita-se sob atmosfera inerte durante 24 horas. Concentra-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Dilui-se o resíduo com acetato de etilo e extrai-se com água. Separa-se as camadas, seca-se a camada orgânica sobre MgSO<sub>4</sub>, filtra-se e evapora-se *in vacuo*. Cromatografa-se sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo a 50%/hexano para se obter o composto do título.

2-[(R)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(2,2-bis-fenil-etil)-etilamina

Esquema A, fase b:

Reúne-se 2-[(R)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(t-butoxicarbonil)-N-(2,2-bis-fenil-etil)-etilamina (0,22 g, 0,41 mmol) e diclorometano (5 mL). Faz-se passar lentamente cloreto de hidrogénio gasoso através da solução no decurso de 30 minutos. Agita-se durante 1 hora. Evapora-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Tritura-se o resíduo com éter dietílico e evapora-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Seca-se sob vazio para se obter o composto do título.

(R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-(2,2-bis-fenil-etil)-2-oxo-piperazina

Esquema A, fase opcional c:

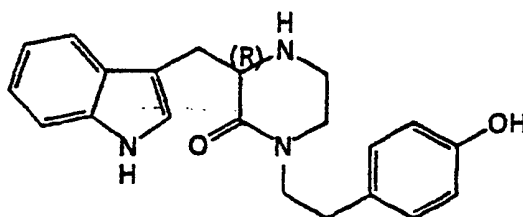
Reúne-se 2-[(R)-2-(1H-indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(2,2-bis-fenil-etil)-etilamina (0,16 g, 0,31 mmol) em tolueno (5 mL). Adiciona-se 2,5 mL de

288

piridina e aquece-se a refluxo durante 16 horas. Arrefece-se até à temperatura ambiente. Concentra-se a mistura reaccional *in vacuo* para se obter um resíduo. Dilui-se o resíduo com acetato de etilo e extrai-se com água. Separa-se as camadas, seca-se a camada orgânica sobre  $MgSO_4$ , filtra-se e evapora-se *in vacuo*. Cromatografa-se sobre gel de sílica eluindo com metanol a 6%/diclorometano para se obter o composto do título: CCF  $R_f=0,37$  (gel de sílica, metanol a 6%/diclorometano).

#### EXEMPLO 6

##### Síntese de (R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-[2-[4-(hidroxi)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina



##### (R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-[2-[4-(hidroxi)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina

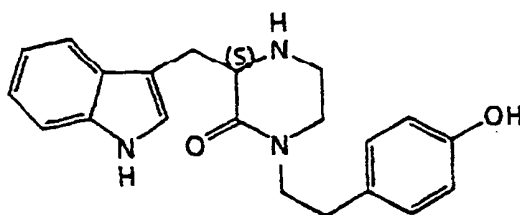
##### Esquema A, fase de desprotecção opcional f:

Reúne-se (R)-3-(1H-indol-3-il)-1-[2-[4-(benziloxi)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina (0,6 g, 1,36 mmol), tioanisol (8 mL) e ácido trifluoroacético (27 mL). Agita-se à temperatura ambiente durante 1 hora. Concentra-se *in vacuo*. Cromatografa-se sobre gel de sílica eluindo com metanol a 5%/diclorometano para se obter o composto do título: CCF  $R_f=0,39$  (gel de sílica, metanol a 10%/diclorometano). Anal. Elem. calculada para  $C_{21}H_{23}N_3O_2 \cdot 0,75 H_2O$ : C, 69,50; H, 6,80; N, 11,58. Encontrada: C, 69,94; H, 6,81; N, 11,52.

#### EXEMPLO 7

##### Síntese de (S)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-[2-[4-(hidroxi)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina

258



(S)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-[2-[4-(hidroxi)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina

Esquema A, fase de desprotecção opcional f:

Reúne-se (S)-3-(1H-indol-3-il-metil)-1-[2-[4-(benziloxi)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina (0,13 g, 0,3 mmol), tioanisol (1,76 mL) e ácido trifluoroacético (6 mL). Agita-se à temperatura ambiente durante 1 hora. Concentra-se *in vacuo*. Cromatografa-se sobre gel de sílica eluindo-se sequencialmente com metanol a 3%/diclorometano e metanol a 5%/diclorometano para se obter o composto do título: CCF  $R_f=0,49$  (gel de sílica, metanol a 10%/diclorometano). HRMS calculado para  $C_{21}H_{23}N_3O_2$  349,1790. Encontrada 349,1790.

PREPARAÇÃO 1

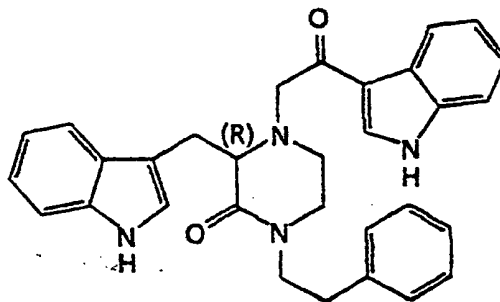
Síntese do 3-(2-cloroacetil)-indol

De acordo com o método de J. Bergman *et al.* Tet. 29, 971-976 (1973), reúne-se indol (11,7 g, 100 mmol), piridina (8,1 mL, 100 mmol) e tolueno (250 mL). Aquece-se à temperatura de 55°C. Adiciona-se gota a gota uma solução de cloreto de cloroacetilo (8 mL, 100 mmol) em tolueno (10 mL). Decorridas 2 horas, arrefece-se até à temperatura ambiente. Dilui-se a mistura reaccional com acetato de etilo e extrai-se com água. Seca-se a camada orgânica sobre  $MgSO_4$ , filtra-se e evapora-se *in vacuo* para se obter o resíduo. Recristaliza-se o resíduo em etanol para se obter o composto do título.

258

EXEMPLO 8

Síntese da (R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-4-[2-(1H-indol-3-il)-2-oxo-etil]-1-(2-fenil-etil)-2-oxo-piperazina



(R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-4-[2-(1H-indol-3-il)-2-oxo-etil]-1-(2-fenil-etil)-2-oxo-piperazina

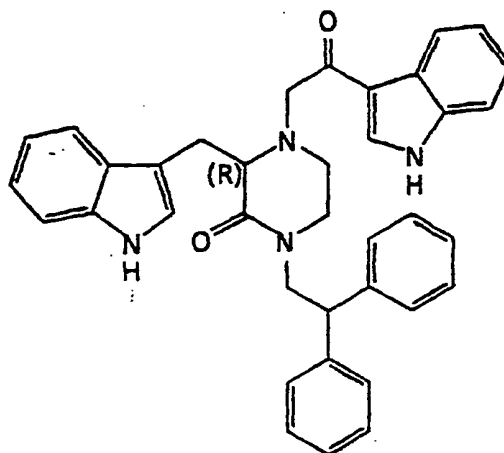
Esquema A, fase de modificação opcional f:

Dissolve-se (R)-3-(1H-indol-3-ilmetil)-1-(2-fenil-etil)-2-oxo-piperazina (0,50 g, 1,50 mmol) em acetonitrilo (15 mL). Adiciona-se 3-(2-cloroacetil)-indol (0,33 g, 1,70 mmol), bicarbonato de potássio (0,60 g, 6,0 mmol) e iodeto de tetrabutilamônio (0,060 g, 0,16 mmol). Aquece-se a refluxo durante 2 horas. Evapora-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Dissolve-se o resíduo em acetato de etilo e extrai-se com água. Seca-se a camada orgânica sobre MgSO<sub>4</sub>, filtra-se e evapora-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Cromatografa-se sobre gel de sílica eluindo sequencialmente com acetato de etilo a 50%/hexano e metanol a 6%/diclorometano. Recristaliza-se em clorofórmio para se obter o composto do título sob a forma de um sólido: CCF R<sub>f</sub>=0,55 (gel de sílica, metanol a 10%/diclorometano). Anal. Elem. calculada para C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: C, 75,89; H, 6,16; N, 11,42. Encontrada: C, 75,37; H, 6,27; N, 11,12. HRMS calculado (M+H) 491,2447. Encontrada 491,2447.

288

EXEMPLO 9

Síntese da (R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-4-[2-(1H-indol-3-il)-2-oxo-etil]-1-(2,2-bis-fenil-etil)-2-oxo-piperazina



(R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-4-[2-(1H-indol-3-il)-2-oxo-etil]-1-(2,2-bis-fenil-etil)-2-oxo-piperazina

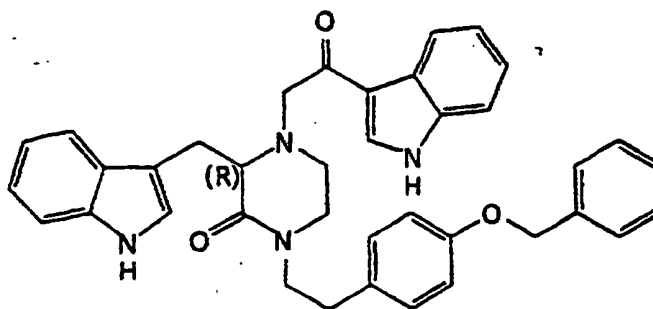
Esquema A, fase de modificação opcional f:

Dissolve-se (R)-3-(1H-indol-3-ilmetil)-1-(2,2-bis-fenil-etil)-2-oxo-piperazina (0,50 g, 1,22 mmol) em acetonitrilo (15 mL). Adiciona-se 3-(2-cloroacetil)-indol (0,26 g, 1,34 mmol), bicarbonato de potássio (0,50 g, 5,0 mmol) e iodeto de tetrabutilamónio (0,055 g, 0,15 mmol). Aquece-se a refluxo durante 2 horas. Evapora-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Dissolve-se o resíduo em acetato de etilo e extrai-se com água. Seca-se a camada orgânica sobre MgSO<sub>4</sub>, filtra-se e evapora-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Cromatografa-se sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo a 50%/hexano. Recristaliza-se em clorofórmio para se obter o composto do título sob a forma de um sólido. HRMS calculada para C<sub>36</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 567,2760. Encontrada 567,2733.

ZSS

EXEMPLO 10

Síntese da (R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-4-[2-(1H-indol-3-il)-2-oxo-etil]-1-[2-[4-(benziloxi)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina



(R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-4-[2-(1H-indol-3-il)-2-oxo-etil]-1-[2-[4-(benziloxi)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina

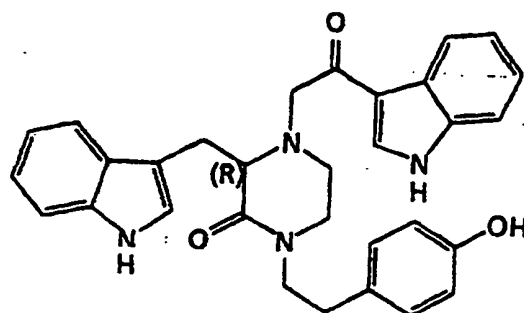
Esquema A, fase de modificação opcional f:

Reúne-se (R)-3-(1H-indol-3-ilmetil)-4-[2-(1H-indol-3-il)-2-oxo-etil]-1-[2-[4-(benziloxi)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina (0,67 g, 1,53 mmol), 3-(2-cloroacetil)-indol (0,31 g, 1,63 mmol) e di-isopropiletilamina (0,31 mL, 1,84 mmol) em acetonitrilo (30 mL). Aquece-se a refluxo durante 16 horas. Evapora-se *in vacuo*. Cromatografa-se sobre gel de sílica eluindo sequencialmente com acetato de etilo a 50%/hexano e metanol a 3%/diclorometano. Recristaliza-se em clorofórmio para se obter o composto do título sob a forma de um sólido branco: CCF  $R_f=0,67$  (gel de sílica, metanol a 10%/diclorometano); P.F.: 175-176°C. Anal. Elem. calculada para  $C_{31}H_{30}N_4O_2 \cdot 0,25 H_2O$ : C, 75,20; H, 6,21; N, 11,32. Encontrada: C, 75,20; H, 6,16; N, 11,33.

EXEMPLO 11

Síntese da (R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-4-[2-(1H-indol-3-il)-2-oxo-etil]-1-[2-[4-(hidroxi)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina

258



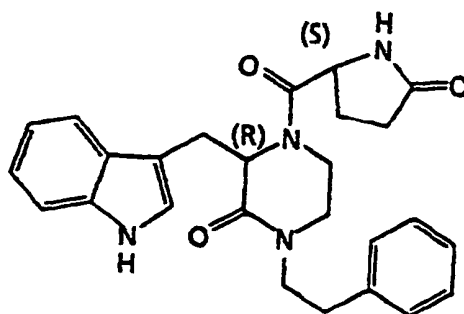
(R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-4-[2-(1H-indol-3-il)-2-oxo-etil]-1-[2-[4-(hidroxi)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina

Esquema A, fase de desproteção opcional f:

Reúne-se (R)-3,4-bis-(1H-indol-3-ilmetil)-4-[2-(1H-indol-3-il)-2-oxo-etil]-1-[2-[4-(benziloxi)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina (0,19 g, 0,32 mmol), tioanisol (1,90 mL) e ácido trifluoroacético (6 mL). Agita-se à temperatura ambiente durante 1 hora. Concentra-se *in vacuo*. Cromatografa-se sobre gel de sílica eluindo com metanol a 5%/diclorometano para se obter o composto do título: CCF  $R_f=0,57$  (gel de sílica, metanol a 10%/diclorometano). HRMS calculada para  $C_{30}H_{30}N_4O_3$  507,2396. Encontrada 507,2392.

#### EXEMPLO 12

Síntese da (R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-4-[(S)-piroglutamoil]-1-(2-fenil-etil)-2-oxo-piperazina



258

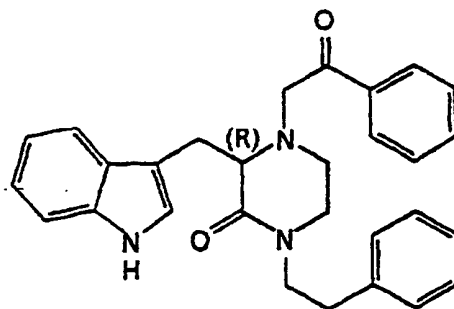
(R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-4-[(S)-piroglutamóil]-2-oxo-etil]-1-(2-fenil-etil)-2-oxo-  
-piperazina

Esquema A, fase de modificação opcional f:

Dissolve-se (R)-3-(1H-indol-3-ilmetil)-1-(2-fenil-etil)-2-oxo-piperazina (0,50 g, 1,50 mmol) em dimetilformamida (15 mL). Adiciona-se ácido (S)-piroglutâmico (0,22 g, 1,67 mmol), cloridrato de 1-(3-dimetil-aminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,32 g, 1,67 mmol), e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,23 g, 1,67 mmol). Decorridas 24 horas, despeja-se a mistura reaccional em acetato de etilo. Extrai-se com água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Seca-se a camada orgânica sobre MgSO<sub>4</sub>, filtra-se e evapora-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Cromatografa-se o resíduo sobre gel de sílica eluindo com metanol a 6%/diclorometano para se obter um resíduo. Recristaliza-se o resíduo obtido mediante cromatografia em etanol para se obter o composto do título. Anal. Elem. calculada para C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> • 0,25 H<sub>2</sub>O: C, 69,55; H, 6,40; N, 12,48. Encontrada: C, 69,46; H, 6,48; N, 12,75.

EXEMPLO 13

Síntese da (R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-4-[2-fenil-2-oxo-etil]-1-(2-fenil-etil)-2-oxo-  
-piperazina



258

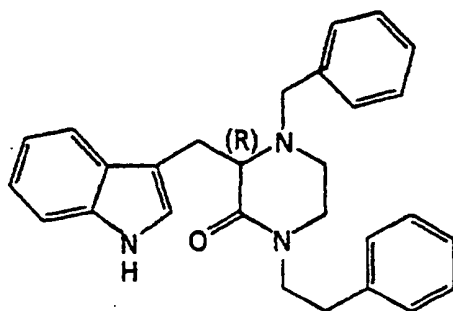
(R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-4-(2-fenil-2-oxo-etil)-1-(2-fenil-etil)-2-oxo-piperazina

Esquema A, fase de modificação opcional f:

Prepara-se por um método análogo ao do Exemplo 8 mas utilizando (R)-3-(1H-indol-3-ilmetil)-1-(2-fenil-etil)-2-oxo-piperazina e  $\alpha$ -cloroacetofenona para se obter o composto do título.

EXEMPLO 14

Síntese da (R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-4-[(fenil)-metil]-1-(2-fenil-etil)-2-oxo-piperazina



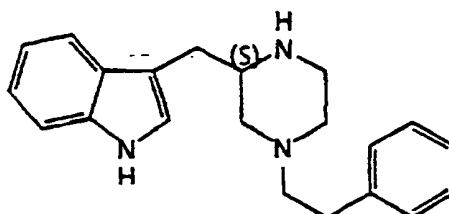
(R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-4-[(fenil)-metil]-1-(2-fenil-etil)-2-oxo-piperazina

Esquema A, fase de modificação opcional f:

Dissolve-se (R)-3-(1H-indol-3-ilmetil)-1-(2-fenil-etil)-2-oxo-piperazina (0,50 g, 1,50 mmol) em tetra-hidrofurano (15 ml). Adiciona-se brometo de benzilo (1,70 mmol) e carbonato de potássio (6,0 mmol). Aquece-se a refluxo durante 24 horas. Evapora-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Dissolve-se o resíduo em acetato de etilo e extrai-se com água. Seca-se a camada orgânica sobre  $MgSO_4$ , filtra-se e evapora-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Cromatografa-se sobre gel de sílica para se obter o composto do título.

EXEMPLO 15 (que não faz parte da invenção reivindicada)

258

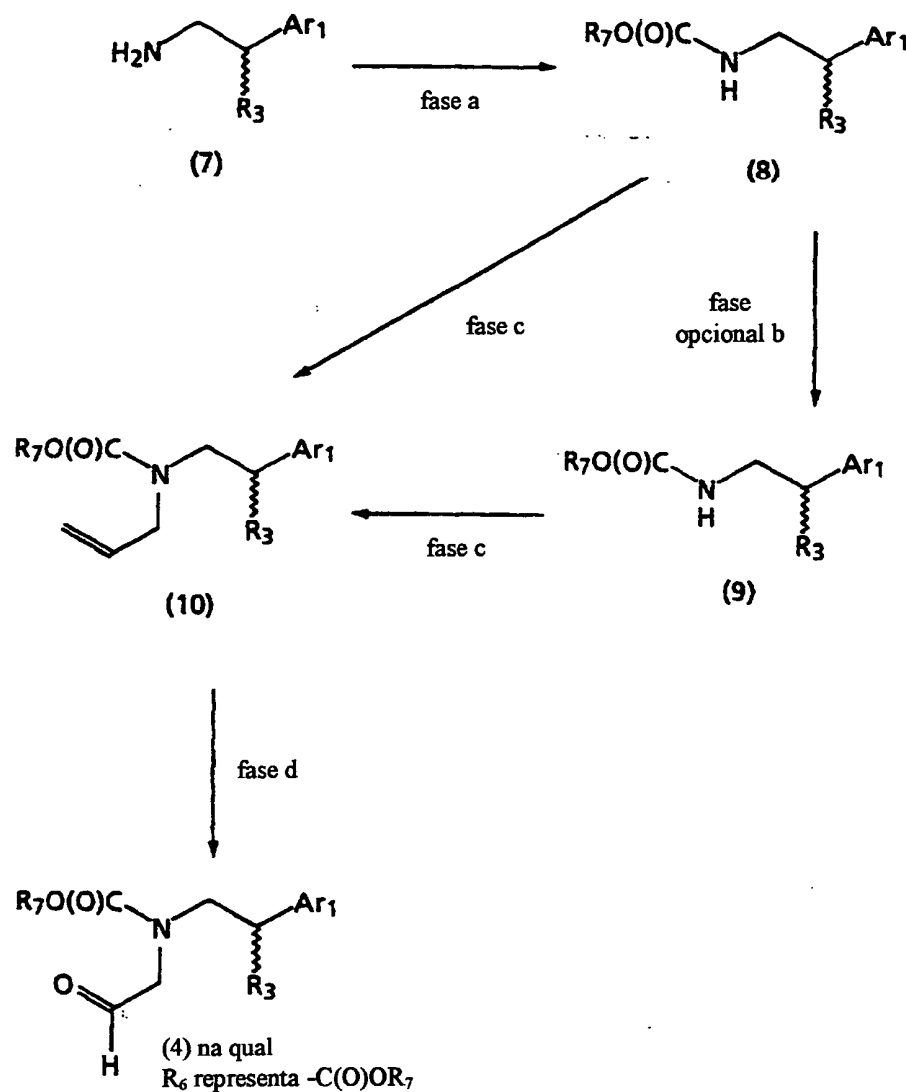
Síntese da (S)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-(2-fenil-etil)-piperazina(S)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-(2-fenil-etil)-piperazinaEsquema A, fase a:

Reúne-se hidreto de alumínio e lítio (100 mmol) e tetra-hidrofurano (75 ml). Adiciona-se gradualmente (S)-3-(1H-indol-3-ilmetil)-1-(2-fenil-etil)-2-oxo-piperazina (25 mmol). Aquece-se a refluxo. Decorridas 24 horas, arrefece-se até à temperatura ambiente. Adiciona-se cuidadosamente 3,8 mL de água, 3,8 mL de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 15% e 10,5 mL de água. Agita-se vigorosamente durante 1 hora. Filtra-se e lava-se o bolo do filtro repetidamente com tetra-hidrofurano. Concentra-se o filtrado *in vacuo* para se obter um resíduo. Cromatografa-se o resíduo para se obter o composto do título.

Um processo geral de síntese encontra-se ilustrado no Esquema B para a preparação dos aldeídos de fórmula geral (4). Os reagentes e os compostos iniciais encontram-se facilmente disponíveis a um técnico com conhecimento normais da matéria. No Esquema B, todos substituintes, a menos que se indique de outro modo, têm os significados definidos antes.

258

## ESQUEMA B



No Esquema B, fase a, protege-se uma ariletilamina apropriada de estrutura (7) ou um seu sal com um reagente formador de carbamato apropriado para se obter uma ariletilamina protegida por carbamato de estrutura (8).

Uma ariletilamina apropriada de estrutura (7) é tal que os símbolos  $\text{Ar}_1$  e  $\text{R}_3$  têm os significados desejados no composto final de fórmula geral (1), ou pode ser

ZS

desprotegido para se obter um  $Ar_1$  e  $R_3$  conforme desejado no composto final de fórmula geral (1).

Por exemplo, faz-se contactar uma arietilamina apropriada de estrutura (7) ou um seu sal com um reagente formador de carbamato apropriado, tal como cloroformato de metilo, cloroformato de etilo, cloroformato de benzilo, dicarbonato de di-t-butilo, etc. Quando se utiliza um sal de uma arietilamina apropriada de estrutura (7) realiza-se a reacção na presença de uma quantidade equimolar de uma base apropriada, tal como trietilamina, N-metilmorfolina ou di-isopropiletilamina. Realiza-se a reacção no seio de um solvente apropriado, tal como tetra-hidrofurano, dimetilformamida, acetato de etilo ou misturas de dimetilformamida/acetato de etilo. De uma maneira geral realiza-se as reacções à temperatura ambiente. Pode isolar-se e purificar-se o produto recorrendo a técnicas bem conhecidas na especialidade, tais como extracção, evaporação, cromatografia e recristalização.

No Esquema B, fase opcional b, pode converter-se um substituinte em  $R_3$  ou  $Ar_1$  de uma arietilamina protegida por carbamato de estrutura (8) num grupo conforme desejado no produto final de fórmula geral (1) para se obter uma arietilamina protegida por carbamato de estrutura (9).

Por exemplo, faz-se contactar uma arietilamina protegida por carbamato de estrutura (8) na qual o símbolo  $Ar_1$  comporta um substituinte hidroxil com um reagente de alquilação apropriado, tal como iodometano, bromoetano, bromopropano, cloropropano, bromobutano, clorobutano, brometo de benzilo, cloreto de benzilo, cloreto de 4-metoxibenzilo, etc. Realiza-se a reacção no seio um solvente apropriado, tal como tetra-hidrofurano, dimetilformamida ou diclorometano. Realiza-se a reacção na presença de uma base apropriada, tal como

ZS

trietilamina, carbonato de sódio ou di-isopropiletilamina. De uma maneira geral, realiza-se as reacções à temperatura ambiente e geralmente tal reacção requer entre 1 e 48 horas. Pode isolar-se e purificar-se o produto recorrendo a técnicas bem conhecidas na especialidade, tais como a extracção, a evaporação, a cromatografia e a recristalização.

Como alternativa, pode realizar-se uma tal reacção sob condições de catálise de transferência de fase, utilizando um catalisador apropriado, tal como o brometo de tetrabutylamónio, o cloreto de tetraetilamónio ou o hidrogeno-sulfato de tetrabutylamónio, o brometo de tetraetilamónio, o brometo de trimetilbenzilamónio, etc. Realiza-se a reacção no seio de um sistema solvente apropriado, tal como diclorometano/água, tolueno/água ou acetato de etilo/água. Realiza-se a reacção em duas fases na presença de uma base apropriada, tal como hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio. Realiza-se as reacções à temperatura ambiente. A reacção necessita geralmente de 1 a 48 horas. Pode isolar-se e purificar-se o produto mediante técnicas bem conhecidas na especialidade, tais como a extracção, a evaporação, a cromatografia e a recristalização.

No Esquema B, fase c, alila-se uma ariletilamina protegida por carbamato de estrutura (9) para se obter uma alilamina protegida por carbamato de estrutura (10).

Por exemplo, faz-se contactar uma ariletilamina protegida por carbamato de estrutura (9) com um excesso de brometo de alilo ou cloreto de alilo. Realiza-se a reacção na presença de uma base apropriada, tal como hidreto de sódio, n-butil-lítio ou di-isopropilamida de lítio. Realiza-se a reacção no seio de um solvente apropriado, tal como tetra-hidrofurano, dimetilformamida ou misturas de tetra-hidrofurano/dimetilformamida. Realiza-se a reacção a uma temperatura

compreendida entre 0°C e a temperatura de refluxo do solvente. A reacção pode requer mais brometo de alilo ou cloreto de alilo após 1 a 24 horas a fim de aumentar o rendimento de produto alilado. A reacção requer geralmente entre 12 e 72 horas. Pode isolar-se e purificar-se o produto por técnicas bem conhecidas na especialidade, tais como a extracção, a evaporação, a cromatografia e a recristalização.

No Esquema B, fase d, converte-se uma alilamina protegida por carbamato de estrutura (10) num aldeído de estrutura (4). Pode converter-se uma alilamina protegida por carbamato de estrutura (10) num aldeído de estrutura (4) por quer ozonólise na presença de metanol seguida por um processamento redutor ou formação mediada por tetróxido de ósmio de um intermediário diol seguida pela cisão oxidativa com tetra-acetato de chumbo.

Por exemplo, faz-se contactar uma alilamina protegida por carbamato de estrutura (10) com ozono na presença de metanol. Realiza-se a reacção no seio de um solvente apropriado, tal como diclorometano. Realiza-se a reacção a uma temperatura compreendida entre -100°C e cerca de -60°C, sendo preferida uma temperatura de cerca de -70°C. Processa-se a reacção em condições redutoras mediante adição de um agente redutor apropriado tal como a tributilfosfina ou o sulfureto de dimetilo. Pode isolar-se o produto mediante evaporação e pode utilizar-se sem purificação ulterior. Pode purificar-se o produto mediante técnicas bem conhecidas na especialidade, tais como a cromatografia e a recristalização.

Como alternativa, por exemplo, faz-se contactar uma alilamina protegida por carbamato de estrutura (10) com tetróxido de ósmio para se obter um diol intermediário. Pode realizar-se a reacção utilizando entre 0,01 e 0,05 equivalentes

molares de tetróxido de ósmio e um ligeiro excesso molar de um oxidante, tal como N-metilmorfolina-N-óxido ou metaperiodato de sódio. Realiza-se a reacção no seio de um solvente, tal como misturas de acetona/água. Realiza-se a reacção à temperatura ambiente e geralmente requer entre 12 e 48 horas. Adiciona-se a mistura reaccional a uma solução saturada de bissulfito de sódio ou tiosulfato de sódio e isola-se o diol intermediário mediante extracção e evaporação e utiliza-se sem purificações ulteriores. Faz-se contactar o diol intermediário com um ligeiro excesso molar de tetra-acetato de chumbo. Realiza-se a reacção do tetra-acetato de chumbo no seio de um solvente, tal como o clorofórmio. De uma maneira geral, realiza-se a reacção à temperatura ambiente e geralmente requer entre 30 minutos e 8 horas. Pode isolar-se o produto mediante extracção e evaporação e pode utilizar-se sem purificação ulterior. Pode purificar-se o produto mediante técnicas bem conhecidas na especialidade, tais como cromatografia e recristalização.

Os exemplos e preparações que se seguem representam sínteses típicas conforme descritas no Esquema B. Estas preparações devem ser entendidas como meramente ilustrativas e não se pretende que limitem de modo nenhum o âmbito da presente invenção.

## PREPARAÇÃO 2

### Síntese da N-t-Butoxicarbonil-N-(2-oxo-etil)-2-fenil-etilamina

#### N-t-Butoxicarbonil-2-fenil-etilamina

##### Esquema B, fase a:

Reúne-se cloridrato de feniletilamina (15,8 g, 100 mmol) e N-metilmorfolina (11 mL, 100 mmol) em diclorometano (100 mL). Arrefece-se até 0°C. Adiciona-se dimetilaminopiridina (1,0 g, 8,2 mmol) e dicarbonato de di-t-butilo (22,0 g, 100

ZS

mmol) e deixa-se sob agitação à temperatura de 0°C durante 1 hora. Aquece-se até à temperatura ambiente e agita-se durante 18 horas. Evapora-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Dilui-se o resíduo com acetato de etilo e extrai-se com água. Seca-se a camada orgânica sobre MgSO<sub>4</sub>, filtra-se e evapora-se *in vacuo* para se obter o composto do título.

#### N-t-Butoxicarbonil-N-alil-2-fenil-etilamina

##### Esquema B, fase c:

Reúne-se N-t-butoxicarbonil-2-fenil-etilamina (22,1 g, 100 mmol) e THF (100 mL) sob atmosfera inerte. Arrefece-se até 0°C com um banho de gelo. Adiciona-se gradualmente hidreto de sódio (0,206 g, 110 mmol) e deixa-se sob agitação até terminar a libertação de hidrogénio. Adiciona-se brometo de alilo (9,50 mL, 110 mmol) e aquece-se à temperatura ambiente. Arrefece-se de novo até 0°C com um banho de gelo. Adiciona-se hidreto de sódio (0,92 g, 40 mmol) e deixa-se sob agitação até terminar a libertação de hidrogénio. Adiciona-se brometo de alilo (3,0 mL, 35,0 mmol) e aquece-se a refluxo durante 18 horas. Arrefece-se até à temperatura ambiente. Adiciona-se uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (200 mL) e extrai-se com acetato de etilo. Seca-se a camada orgânica sobre MgSO<sub>4</sub>, filtra-se e evapora-se *in vacuo*. Cromatografa-se eluindo sequencialmente com hexano e com acetato de etilo a 10%/hexano para se obter o composto do título.

#### N-t-Butoxicarbonil-N-(2-oxo-etil)-2-fenil-etilamina

##### Esquema B, fase d:

Dissolve-se N-t-butoxicarbonil-N-alil-2-fenil-etilamina (7,88 g, 21,44 mmol) em diclorometano (200 mL) e metanol (5 mL). Arrefece-se até -78°C. Faz-se passar oxigénio ozonizado através da solução até se obter uma cor azul clara persistente.

258

Faz-se passar azoto através da solução até se dissipar a cor azul. Adiciona-se 20 mL de sulfureto de dimetilo. Deixa-se aquecer a mistura reaccional até à temperatura ambiente e agita-se durante 5 horas. Concentra-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Dilui-se o resíduo com acetato de etilo e extrai-se com água. Separa-se as camadas, seca-se a camada orgânica sobre MgSO<sub>4</sub>, filtra-se e evapora-se *in vacuo* para se obter o composto do título.

### PREPARAÇÃO 3

#### Síntese da N-t-Butoxicarbonil-N-(2-oxo-etil)-2-(4-benziloxi-fenil)-etilamina

##### N-t-Butoxicarbonil-2-(4-hidroxi-fenil)-etilamina

###### Esquema B, fase a:

Reúne-se cloridrato de 2-(4-hidroxi-fenil)-etilamina (3,47 g, 20,0 mmol), di-isopropiletilamina (3,48 mL, 20,0 mmol) e dicarbonato de di-t-butilo (4,36 g, 20,0 mmol) em DMF/acetato de etilo a 1/1 (40 mL). Agita-se à temperatura ambiente durante 2 horas. Dilui-se com acetato de etilo e extrai-se com água. Seca-se a camada orgânica sobre MgSO<sub>4</sub>, filtra-se e evapora-se *in vacuo* para se obter o composto do título: CCF R<sub>f</sub>=0,32 (gel de sílica, acetato de etilo a 30%/hexano).

##### N-t-Butoxicarbonil-2-(4-benziloxi-fenil)-etilamina

###### Esquema B, fase opcional b:

Reúne-se N-t-butoxicarbonil-2-(4-hidroxi-fenil)-etilamina (2,93 g, 12,34 mmol), hidróxido de sódio (0,99 g, 24,7 mmol), brometo de tetrabutylamónio (0,397, 1,23 mmol) e brometo de benzilo (1,48 g, 12,3 mmol) em água (60 mL) e diclorometano (60 mL). Agita-se durante 20 horas. Adiciona-se hidróxido de sódio (0,99 g, 24,7 mmol), água (40 mL) e brometo de benzilo (0,71 g, 6,2 mmol) e agita-se durante 5 horas. Adiciona-se brometo de benzilo (0,71 g, 6,2 mmol) e agita-se

ZS

durante mais 20 horas. Extrai-se a mistura reaccional com água. Seca-se a camada orgânica sobre MgSO<sub>4</sub>, filtra-se e evapora-se *in vacuo*. Cromatografa-se utilizando sequencialmente hexano e acetato de etilo a 10%/hexano para se obter o composto do título sob a forma de um óleo.

N-t-Butoxicarbonil-N-alil-2-(4-benziloxi-fenil)-etilamina

Esquema B, fase c:

Reúne-se N-t-butoxicarbonil-2-(4-benziloxi-fenil)-etilamina (1,27 g, 3,90 mmol) e DMF (8 mL) e THF (70 mL) sob atmosfera inerte. Arrefece-se até 0°C com um banho de gelo. Adiciona-se hidreto de sódio (0,206 g, 8,58 mmol) e deixa-se sob agitação até terminar a libertação de hidrogénio. Adiciona-se brometo de alilo (2,02 mL, 23,4 mmol) e aquece-se a refluxo. Arrefece-se de novo até à temperatura de 0°C com um banho de gelo. Adiciona-se hidreto de sódio (0,10 g, 4,4 mmol) e deixa-se sob agitação até terminar a libertação de hidrogénio. Adiciona-se brometo de alilo (1,0 mL, 12,7 mmol) e aquece-se a refluxo. Adiciona-se 200 mL de uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio e extrai-se com diclorometano. Seca-se a camada orgânica sobre MgSO<sub>4</sub>, filtra-se e evapora-se *in vacuo*. Cromatografa-se eluindo sequencialmente com hexano e com acetato de etilo a 10%/hexano para se obter o composto do título. CCF R<sub>f</sub>=0,72 (gel de sílica, acetato de etilo a 30%/hexano).

N-t-Butoxicarbonil-N-(2-oxo-etil)-2-(4-benziloxi-fenil)-etilamina

Esquema B, fase d:

Dissolve-se N-t-butoxicarbonil-N-alil-2-(4-benziloxi-fenil)-etilamina (7,88 g, 21,44 mmol) em diclorometano (180 mL) e metanol (20 mL) contendo 0,08 mL de piridina. Arrefece-se a -78°C. Faz-se passar oxigénio ozonizado através de solução

258

até se obter uma cor azul clara persistente. Faz-se passar azoto através da solução até se dissipar a cor azul. Adiciona-se 34 ml de sulfureto de dimetilo. Deixa-se aquecer a mistura reaccional até à temperatura ambiente e agita-se durante 16 horas. Concentra-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Dilui-se o resíduo com acetato de etilo e extrai-se com água. Separa-se as camadas, seca-se a camada orgânica sobre  $MgSO_4$ , filtra-se e evapora-se *in vacuo* para se obter o composto do título: CCF  $R_f=0,32$  (gel de sílica, acetato de etilo a 30%/hexano).

#### PREPARAÇÃO 4

##### Síntese da N-t-Butoxicarbonil-N-(2-oxo-etil)-2,2-bis-fenil-etilamina

##### N-t-Butoxicarbonil-2,2-bis-fenil-etilamina

##### Esquema B, fase a:

Reúne-se 2,2-bis-fenil-etilamina (20,0 g, 100,0 mmol) e diclorometano (200 mL) e arrefece-se com um banho de gelo até 0°C. Adiciona-se dimetilaminopiridina (1,0 g, 8,2 mmol) e dicarbonato de di-t-butilo (22,0 g, 100,0 mmol). Uma vez terminada a adição aquece-se até à temperatura ambiente durante 5 horas. Evapora-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Dissolve-se o resíduo em acetato de etilo e extrai-se com uma solução de ácido clorídrico 0,1 M, com água e com uma solução saturada de cloreto de sódio. Separa-se a camada orgânica e seca-se sobre  $MgSO_4$ , filtra-se e evapora-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Cromatografa-se o resíduo sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo a 10%/hexano para se obter o composto do título.

##### N-t-Butoxicarbonil-N-alil-2,2-bis-fenil-etilamina

##### Esquema B, fase c:

Reúne-se N-t-butoxicarbonil-2,2-bis-fenil-etilamina (2,0 g, 7,73 mmol) e tetra-hidrofurano (20 mL) e arrefece-se com um banho de neve carbónica/acetona até de -78°C. Adiciona-se lentamente n-butil-lítio (4,4 mL, 1,6 M em hexano, 7,04 mmol) e deixa-se em repouso durante 30 minutos. Adiciona-se brometo de alilo (0,7 mL, 8,09 mmol) mantendo a temperatura a -78°C. Aquece-se até à temperatura ambiente e deixa-se arrefecer durante 1,5 horas e aquece-se depois a refluxo durante 5 horas. Arrefece-se até à temperatura ambiente e deixa-se em repouso durante 18 horas. Extrai-se a mistura reaccional com uma solução saturada de cloreto de amónio e separa-se as camadas. Extrai-se a camada aquosa com éter dietílico e reúne-se as camadas orgânicas. Extrai-se as camadas orgânicas reunidas com água e com uma solução saturada de cloreto de sódio. Separa-se a camada orgânica e seca-se sobre MgSO<sub>4</sub>, filtra-se e evapora-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Cromatografa-se o resíduo sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo a 5%/hexano para se obter o composto do título.

N-t-Butoxicarbonil-N-(2-oxo-etil)-2,2-bis-fenil-etilamina

Esquema B, fase d:

Reúne-se N-t-butoxicarbonil-N-alil-2,2-bis-fenil-etilamina (0,23 g, 0,68 mmol) e diclorometano (10 mL) e metanol (0,5 mL). Arrefece-se até -78°C. Faz-se passar oxigénio ozonizado através da solução até se obter uma cor azul clara persistente. Faz-se passar azoto através de solução até se dissipar a cor azul. Adiciona-se 2,0 mL de sulfureto de dimetilo. Deixa-se aquecer a mistura reaccional até à temperatura ambiente e agita-se durante 5,5 horas. Concentra-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Dilui-se o resíduo com acetato de etilo e extrai-se com água.

Separa-se as camadas, seca-se a camada orgânica sobre MgSO<sub>4</sub>, filtra-se e evapora-se *in vacuo* para se obter o composto do título.

As taquiquininas constituem uma classe de neuropeptídeos que partilham uma sequência de carbono terminal comum, Phe-Xaa-Gly-Leu-Met-NH<sub>2</sub>. As taquiquininas encontram-se largamente distribuídas nos sistemas nervosos periférico e central onde se ligam a pelo menos três tipos de receptores. Os receptores NK<sub>1</sub>, NK<sub>2</sub> e NK<sub>3</sub> são definidos pela afinidade preferida de ligação de substância P, neuroquinina A (NKA), e neuroquinina B (NKB), respectivamente.

A utilização de antagonistas da taquiquinina é indicada como uma terapia para uma variedade de doenças e condições mediadas pela taquiquinina incluindo: cistite; broncodilatação, reacções de hipersensibilidade; o tratamento da dor; neuropatia periférica; neuralgia post-herpética; reacções imunológicas adversas; doenças respiratórias, tais como asma, bronquite, tosse, rinite e alergias e similares; doenças oftálmicas, tais como conjuntivite e conjuntivite vernal; doenças cutâneas, tais como dermatite de contacto, dermatite atópica e urticária; doenças inflamatórias, tais como artrite reumatóide e osteoartrite, e similares; condições gastrointestinais, tais como a doença de Crohn, emése e cólite ulcerativa; condições devidas à vasodilatação, tais como angina e enxaqueca; doenças e condições do sistema nervoso central, tais como ansiedade, depressão, psicose, esquizofrenia e demência.

Deve entender-se que as doenças e as condições mediadas pela taquiquinina são as doenças e as condições em que as taquiquininas se encontram envolvidas, quer no todo ou em parte, na(s) sua(s) manifestação(ões) clínica(s). Além disso, o envolvimento das taquiquininas não é necessariamente causativo de uma doença ou condição particular mediada pela taquiquinina. Os antagonistas da taquiquinina são

ZS

úteis para controlar e para proporcionar alívio terapêutico das doenças e condições mediadas pela taquiquinina.

A presente invenção proporciona novos e úteis antagonistas da taquiquinina de fórmula geral (1) ou os seus estereoisómeros ou os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. Mais particularmente, a presente invenção proporciona compostos de fórmula geral (1) os quais são antagonistas do receptor NK<sub>2</sub>.

Numa outra forma de realização, a presente invenção proporciona um método de tratamento de doenças e condições mediadas pela taquiquinina num paciente com necessidade de tal tratamento que compreende a administração ao referido paciente de uma quantidade eficaz sob o ponto de vista terapêutico de um composto de fórmula geral (1). Várias doenças e condições descritas como sendo tratadas na presente memória descritiva, são bem conhecidas e apreciadas pelos especialistas na matéria. Reconhece-se também que o especialista na matéria pode afectar as doenças e as condições associadas pelo tratamento de um paciente presentemente afligido com as doenças ou condições ou pelo tratamento profiláctico de um paciente afligido com as doenças ou condições com uma quantidade eficaz sob o ponto de vista terapêutico dos compostos de fórmula geral (1).

Tal como utilizado na presente memória descritiva, o termo "paciente" refere-se a um animal de sangue quente tal como um mamífero que se encontra afligido com uma doença ou condição particular mediada pela taquiquinina. Deve entender-se que as cobaias, os cães, os gatos, os ratos, os murganhos, os cavalos, o gado vacum, os carneiros e os seres humanos constituem exemplos de animais incluídos no âmbito do significado do termo.

ZSS

Tal como utilizada na presente memória descritiva, a expressão “quantidade eficaz sob o ponto de vista terapêutico” de um composto de fórmula geral (1) refere-se a uma quantidade que é eficaz para controlar doenças e condições mediadas pela taquiquinina. O termo “controle” pretende-se que se refira a todos os processos em que possa haver um abrandamento, uma interrupção, uma suspensão ou uma paragem da progressão de doenças e condições descritas na presente memória descrita, mas não indica necessariamente uma eliminação total de todos os sintomas da doença e condições e pretende-se que inclua o tratamento profilático das doenças e condições mediadas pela taquiquinina.

Uma quantidade eficaz sob o ponto de vista terapêutico pode ser determinada facilmente pelo clínico assistente, como especialista na matéria, recorrendo a técnicas convencionais e pela observação dos resultados obtidos sob circunstâncias análogas. Na determinação da quantidade eficaz sob o ponto de vista terapêutico, são consideradas pelo clínico assistente a dose e um certo número de factores, incluindo, mas sem ficarem limitados a estes: a espécie de mamífero; o seu tamanho, idade e estado geral de saúde; a doença específica envolvida; o grau de envolvimento ou a gravidade da doença; a resposta do paciente individual; o composto específico administrado; o modo de administração; a característica de biodisponibilidade da preparação administrada; o regime de dosagem escolhido; o uso de medicação concomitante; e outras circunstâncias relevantes.

Espera-se que uma quantidade eficaz sob o ponto de vista terapêutico de um composto de fórmula geral (1) varie entre cerca de 0,1 miligrama por quilograma de peso do corpo por dia (mg/kg/dia) e cerca de 100 mg/kg/dia. As quantidades preferidas são susceptíveis de ser determinadas por um especialista na matéria.

ZSS

Ao efectuar o tratamento de um paciente afligido com doenças e condições mediadas pela taquiquinina tais como descritas anteriormente, pode administrar-se um composto de fórmula geral (1) em qualquer forma ou modo que torne o composto biodisponível em uma quantidade eficaz, incluindo as vias oral e parentérica. Por exemplo, pode administrar-se os compostos de fórmula geral (1) por via oral, mediante inalação de um aerossol ou de um pó seco, por via subcutânea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, intranasal, rectal, tópica e similares. Prefere-se geralmente a administração oral ou por inalação para o tratamento de doenças e condições respiratórias, por exemplo, a asma. O especialista na técnica da preparação de formulações pode escolher facilmente a forma e o modo apropriados de administração dependendo das características específicas do composto escolhido, da doença ou condição a ser tratada, do estágio da doença ou condição e de outras circunstâncias relevantes. (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edição, Mack Publishing Co. (1990)).

Pode administrar-se os compostos de acordo com a presente invenção sozinhos ou sob a forma de uma composição farmacêutica em combinação com veículos ou excipientes aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, cuja proporção e natureza são determinadas pela solubilidade e pelas propriedades químicas do composto escolhido, a via de administração escolhida e a prática farmacêutica convencional. Os compostos de acordo com a presente invenção, muito embora eficazes em si mesmos, podem ser formulados e administrados sob a forma dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, tais como sais de adição de ácido ou sais de adição de base, para as finalidades de estabilidade, conveniência de cristalização, aumento de solubilidade e similares.

ZSS

De acordo com uma outra forma de realização, a presente invenção proporciona composições farmacêuticas que compreendem uma quantidade eficaz sob o ponto de vista terapêutico de um composto de fórmula geral (1) em mistura ou de outro modo em associação com um ou mais veículos ou excipientes aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Prepara-se as composições farmacêuticas de uma maneira bem conhecida na técnica farmacêutica. O veículo ou excipiente pode ser um material sólido, semi-sólido ou líquido, que pode servir como veículo ou meio para o ingrediente activo. Os veículos ou excipientes apropriados são bem conhecidos na especialidade. A composição farmacêutica pode ser adaptada para uso oral, inalação, parentérico ou tópico e pode ser administrada ao paciente sob a forma de comprimidos, cápsulas, aerossóis, inalantes, supositórios, solução, suspensões ou similares.

Os compostos de acordo com a presente invenção podem ser administrados por via oral, por exemplo, com um diluente inerte ou com um veículo comestível. Eles podem ser encerrados em cápsulas de gelatina ou ser submetidos a compressão para formar comprimidos. Para a finalidade de administração terapêutica oral pode incorporar-se os compostos com excipientes e utilizar-se sob a forma de comprimidos, trociscos, cápsulas, elixires, suspensões, xaropes, bolachas, gomas de mascar ou similares. Estas preparações devem conter pelo menos 4% de composto de acordo com a presente invenção, o ingrediente activo, mas a quantidade pode ser alterada dependendo da forma particular e pode encontrar-se convenientemente compreendida entre 4% e cerca de 70% do peso da unidade. A quantidade do composto presente na composição é tal que se obterá uma dosagem apropriada. Pode

determinar-se as composições e preparações preferidas de acordo com a presente invenção por alguém com conhecimentos na matéria.

Os comprimidos, as pastilhas, as cápsulas, os trociscos e similares podem também conter um ou mais dos adjuvantes seguintes: ligantes tais como celulose microcristalina, goma tragacanta ou gelatina; excipientes tais como amido ou lactose, agentes desintegrantes tais como ácido algínico, Primogel, amido de milho e similares; lubrificantes tais como estearato de magnésio ou Sterotex; agentes de deslizamento tais como dióxido de silício coloidal; e pode adicionar-se agentes edulcorantes tais como sacarose ou sacarina ou um agente aromatizante tal como ortelã pimenta, salicilato de metilo ou aroma de laranja. Quando a forma unitária de dosagem for uma cápsula, ela pode conter, além dos materiais do tipo anterior, um veículo líquido tal como polietileno-glicol ou um óleo gordo. Outras formas de dosagem unitária podem conter outros materiais diversos que modificam a forma física da unidade de dosagem, por exemplo, sob a forma de revestimentos. Assim, os comprimidos ou as pastilhas podem ser revestidos com açúcar, shellac ou outros agentes de revestimento entérico. Um xarope pode conter, além dos presentes compostos, sacarose como agente edulcorante e determinados conservantes, corantes e agentes de coloração e aromas. Os materiais utilizados na preparação destas diversas composições devem ser farmacêuticamente puros e não tóxicos nas quantidades utilizadas.

Para a finalidade de administração terapêutica parentérica, pode incorporar-se os compostos de acordo com a presente invenção em uma solução ou suspensão. Estas preparações devem conter pelo menos 0,1% de um composto de acordo com a invenção, mas essa quantidade pode ser alterada de modo a ficar compreendida entre

ZSS

0,1 e cerca 50% do seu peso. A quantidade do composto de fórmula geral (1) presente em tais composições é tal que se obterá uma dosagem apropriada. As composições e as preparações preferidas são susceptíveis de ser determinadas por um especialista na matéria.

Os compostos de acordo com a presente invenção podem ser administrados igualmente por inalação, tal como por aerossol ou pó seco. A libertação pode ter lugar através de um gás liquefeito ou comprimido ou por meio de um sistema de bomba apropriada que fornece os compostos de acordo com a presente invenção ou uma sua formulação. As formulações para administração por inalação dos compostos de fórmula geral (1) podem ser fornecidas em sistemas de fase única, bi-fásica ou tri-fásica. Encontra-se disponível uma variedade de sistemas para a administração por aerossol dos compostos de fórmula geral (1). Prepara-se as formulações de pó seco quer mediante granulação ou moagem dos compostos de fórmula geral (1) até um tamanho de partícula apropriado ou mediante mistura dos compostos granulados ou moídos de fórmula geral (1) com um material veicular apropriado, tal como lactose e similares. O fornecimento por inalação inclui o recipiente necessário, os activadores, as válvulas, os sub-recipientes e similares. Os aerossóis preferidos e as formulações de pó seco para a administração por inalação podem ser determinados por um perito na especialidade.

Os compostos de acordo com a presente invenção podem também ser administrados por via tópica, e, quando assim se faz, o veículo pode compreender apropriadamente uma solução, uma pomada ou uma base de gel. A base, por exemplo, pode compreender um ou mais dos seguintes: petrolato, lanolina, polietileno-glicóis, cera de abelhas, óleo mineral, diluentes tais como água e álcool,

e emulsionantes e estabilizantes. As formulações tópicas podem conter uma concentração do composto de fórmula geral (1) ou dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico compreendida entre cerca de 0,1 e cerca de 10% p/v (peso por unidade de volume).

As soluções ou suspensões podem também incluir um ou mais dos adjuvantes seguintes: diluentes estéreis tais como água para injeção, soro fisiológico, óleos fixos, polietileno-glicóis, glicerina, propileno-glicol ou outros solventes sintéticos; agentes antibacterianos tais como álcool benzílico ou metil-parabeno; antioxidantes tais como ácido ascórbico ou bissulfito de sódio; agentes quelantes tais como ácido etileno-diaminotetraacético; tampões tais como acetatos, citratos ou fosfatos e agentes para o ajustamento da tonicidade tais como cloreto de sódio ou dextrose. A preparação parentérica pode ser encerrada em ampolas, seringas descartáveis ou frascos de dose múltipla feitos de vidro ou de plástico.

Um especialista na matéria pode determinar a afinidade *in vitro* do receptor  $NK_1$  e do receptor  $NK_2$  como segue. Avalia-se a afinidade do receptor  $NK_1$  de antagonistas da taquiquinina em pulmões de cobaia (Keystone Biologicals, Cleveland, OH) e avalia-se a afinidade para o receptor  $NK_2$  em células HSKR-1 (que são fibroblastos 3T3 de murganho que exprimem o receptor humano jejunal  $NK_2$ ). Homogeneiza-se tecidos ou células com um Polytron em 15 volumes de tampão de 50 mM de Tris-HCl (pH 7,4, 4°C) e centrifuga-se. Volta a suspender-se o grânulo em tampão de Tris-HCl e centrifuga-se; lava-se o grânulo duas vezes mediante resuspensão. Volta a suspender-se o grânulo final para uma concentração de 40 mg/mL para os tecidos e de 20 mg/mL para as células em tampão de incubação e mantém-se à temperatura ambiente durante pelo menos 15 minutos

ZS

antes da utilização. Inicia-se a ligação do receptor pela adição de 250  $\mu$ l da preparação de membrana em duplicado a 0,1 nM dos radioligandos seguintes: substância P marcada com  $^{125}$ I-Bolton Hunter Lys-3 e  $^{125}$ iodo-histidil-1-neuroquinina A; num volume final de 500  $\mu$ l de tampão que contém 50 mM de Tris-HCl (pH 7,4 à temperatura ambiente), albumina de soro bovino a 0,1%, 2 mM de  $MnCl_2$ , 40  $\mu$ g/mL de bacitracina, 4  $\mu$ g/mL de leupeptina e quimostatina, 10  $\mu$ M de tiorfano e diversas doses de antagonistas putativos da taquiquinina. Realiza-se as incubações à temperatura ambiente durante 90 min (ensaios do receptor  $NK_1$ ) ou durante 2 horas (ensaio do receptor  $NK_2$ ); termina-se a ligação pela adição de tampão 50 mM de Tris-HCl (pH 7,4, 4°C) e filtração sob vácuo através de filtros GF/B previamente embebidos com 0,1% de polietilenimina (ensaios do receptor  $NK_1$ ) ou com albumina de soro bovino a 0,5% (ensaio do receptor  $NK_2$ ). Quantifica-se a radioatividade ligada no filtro num contador gama. Define-se a ligação não específica como sendo a ligação na presença de 1  $\mu$ M de substância P ou neuroquinina A. Calcula-se a ligação específica mediante subtração da ligação não específica da ligação total. Exprime-se a competição da ligação de SP ou NKA iodados pelos compostos em estudo ou pelos padrões como uma percentagem desta ligação máxima. Os valores da  $CI_{50}$  (concentração necessária para inibir de 50% a ligação do receptor) são gerados para cada um dos compostos em estudo mediante regressão não linear utilizando um programa equipado com uma curva iterativa (GraphPAD Inplot, San Diego, CA).

O perito na especialidade pode determinar também a afinidade *in vitro* do receptor  $NK_1$  e do receptor  $NK_2$  como segue. Mede-se a acumulação de

fosfatidilinositol mediada pela taquiquinina (PI, fosfato de inositol) em células UCL1 ou SKLKB82#3 na ausência dos antagonista do receptor NK<sub>1</sub> ou NK<sub>2</sub>, respectivamente. Incuba-se os tecidos em tampão de Krebs-Henseleit à temperatura de 37°C fazendo gasear com 95% de O<sub>2</sub> +5% de CO<sub>2</sub>. Incuba-se então os tecidos com tampão fresco contendo 100 µCi de mio-[2-<sup>3</sup>H(N)] inositol a 37°C durante 60 minutos com gaseamento suave. Após lavagem duas vezes em 5 ml de tampão à temperatura ambiente contendo 10 mM de LiCl, incuba-se os tecidos durante 30 minutos à temperatura ambiente com mudança de tampão aos 15 minutos. Remove-se o tampão e adiciona-se tampão de Krebs-Henseleit (contendo 40 µg/ml de bacitracina, 4 µg/ml cada de leupeptina e quimostatina, albumina de soro bovino a 0,1% e 10 µM de tiorfano e 10 mM de LiCl) incluindo o composto em estudo. Decorridos 15 minutos, adiciona-se SP às células UCL1 ou NKA às células SKLKB82#3 para diversas concentrações para iniciar a reacção. Após incubação durante 60 minutos à temperatura ambiente termina-se a reacção pela adição de 930 µl de clorofórmio: metanol (1:2 em volume) a cada tubo, seguida por 310 µl de clorofórmio e 310 µl de água bidestilada. Submete-se as amostras ao ciclone, centrifuga-se e remove-se 0,9 ml da fase aquosa (topo) e adiciona-se a 2 ml de H<sub>2</sub>O bidestilada. Submete-se a mistura ao ciclone e carrega-se numa coluna permutadora 50% Bio-Rad AG 1-X8 (forma formato, 100-200 malhas) (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA). Lava-se as colunas, por ordem, com: 1) 10 mL de água bidestilada, 2) 5 mL de 5 de tetraborato de dissódio 5 mM/formato de sódio 60 mM, e 3) 5 mL de formato de amónio 1 M/ácido fórmico 0,1 M. Isola-se a terceira eluição e conta-se 1 mL em 7 mL em fluido de cintilação. Remove-se uma alíquota de 50 µl da fase

orgânica (fundo) seca-se num frasco de cintilação e conta-se em 7 mL de fluido de cintilação.

Calcula-se a razão de DPM na alíquota da fase aquosa (total de fosfatos de inositol) para o DPM na alíquota de fase orgânica de 50  $\mu$ l (total de [ $^3$ H]-inositol incorporado) para cada amostra. Exprime-se os resultados com uma percentagem da acumulação induzida pelo agonista de fosfatos de [ $^3$ H]-inositol em relação aos níveis de base. Compara-se as razões na presença do composto em estudo e/ou dos padrões com as razões para as amostras de controlo (isto é, ausência de agonista de estimulação). Constroem-se gráficos de dose-resposta e determina-se a capacidade dos compostos em estudo para inibir a mudança de fosfatidilinositol induzida pela taquiquinina por meio de um programa de computador. Exprime-se os resultados como uma percentagem de estimulação da acumulação total de fosfato de inositol em relação aos níveis de base e normaliza-se para a resposta máxima produzida por SP. Realiza-se a análise de Schild utilizando curvas de dose resposta para se obter um valor indicativo da força de um antagonista competitivo e exprime-se como o  $pA_2$ , que é o logaritmo negativo da concentração molar de antagonista que reduz o efeito de uma dose agonista de metade do que era de esperar para a dose do agonista.

Um perito na especialidade pode determinar que os compostos de acordo com a presente invenção são antagonistas do receptor  $NK_1$  *in vivo* mediante avaliação da capacidade dos compostos para inibir a extravasão de proteína do plasma induzida por SP na traqueia de cobaias. Calcula-se o vazamento da proteína induzida por SP através de veias pós capilares mediante medição da acumulação do corante azul de Evans na traqueia de cobaias. Anestesia-se os animais com pentobarbital e injecta-se em seguida com corante azul de Evans (20 mg/kg, i.v.,

preparado em uma solução de NaCl de 0,9%). Um minuto após a administração do corante, administra-se o antagonista (i.v.) seguido por SP (0,3 nmole/kg, i.v.) e, decorridos 5 minutos, elimina-se o corante em excesso a partir da circulação mediante perfusão transcardial com 50 mL de uma solução de NaCl a 0,9%. Remove-se a traqueia e os brônquios primários, seca-se com papel mata-borrão e pesa-se. Realiza-se a quantificação do corante espectrofotometricamente (620 nM) após extração dos tecidos em formamida durante 24 horas à temperatura de 50°C. Subtrai-se os valores dos valores iniciais (corante apenas, ausência de agonista). Calcula-se a  $DE_{50}$  (dose de composto que inibe a extravasão de proteína de plasma induzida por SP de 50%) a partir de análise de regressão linear.


Um perito na matéria pode determinar que os compostos de acordo com a presente invenção são antagonistas do receptor  $NK_2$  *in vivo* por avaliação da capacidade para inibir os efeitos respiratórios induzidos pelo NKA. Além disso, pode avaliar-se tanto o antagonismo de  $NK_1$  e  $NK_2$  após administração de capsaicina, que se sabe libertar tanto SP como NKA a partir dos nervos sensoriais aéreos. Realiza-se o antagonismo de efeitos respiratórios induzidos por NKA e capsaicina em cobaias conscientes como segue. Realiza-se experiências *in vivo* utilizando cobaias Duncan Hartley (250-350 g). Segue-se as mudanças dos padrões de respiração consciente em quatro animais simultaneamente utilizando pletismografia de corpo completo modificada que consiste em quatro pequenas caixas de plexiglass cada uma delas ligadas a uma caixa de referência através de transdutores de pressão diferencial Validyne DP 45-16. As quatro caixas encontram-se equipadas com uma conduta de fornecimento de ar (também utilizada para o fornecimento de aerossol) e de uma conduta de descarga do ar. As condutas de

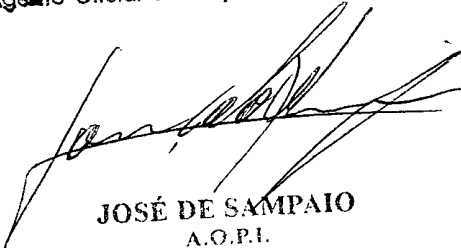
alimentação e de escape do ar têm o mesmo comprimento e o mesmo furo estreito e partem de uma câmara de alimentação comum e são ventiladas para uma câmara de escape comum. Utiliza-se este sistema para garantir que as flutuações no fornecimento de ar e na pressão atmosférica se mantêm em fase e são eliminadas do sinal puro pelos transdutores de pressão diferencial. Digitaliza-se os sinais de pressão análogos através de um Data Translation DT2821 A para um painel D. Os valores são recolhidos com uma taxa de 100 amostras/segundo/animal. Analisa-se cada ciclo de mudança de pressão utilizando os parâmetros seguintes: subida e descida da inclinação determinada entre pressões mínimas e máximas, a razão de subida em relação à descida da inclinação e a grandeza da modificação entre a pressão de atravessamento inicial e a pressão de ciclo do pico. Utilizando estes valores (e observando os animais) caracteriza-se os ciclos de pressão em respirações normais, exalações forçadas (evidentes por elevação abdominal), acontecimentos respiratórios significativos (SREs; usualmente tosses, espirros menos frequentes ou arfadas que são caracterizadas por aumentos transientes de pressão, extremamente grandes, que são distinguíveis do ruído) e movimento/ruído com um PCAT 286 que opera um sistema de funcionamento de System V UNIX. A dispneia é definida como um aumento sustentado, significativo, da pressão pletismográfica que se encontra associada com um desvio observável para a respiração laborada no animal.

Durante o curso de uma experiência típica em que se examina a resposta aérea a diversos agentes broncoconstrictores, fornece-se os aerossóis durante 19 minutos (0,33 ml/min) utilizando um nebulizador ultra-sónico DeVilbiss Ultraneb 99 e segue-se os animais durante este tempo. Antes da nebulização, recolhe-se 1 minuto de respiração de repouso para estabelecer uma pressão de base. Em

experiências preliminares, avalia-se as diversas concentrações dos agentes broncoconstrictores e a concentração escolhida que maximizou o número de animais que apresenta dispneia mas minimizou a gravidade da resposta. Deste modo, forneceu-se a neuroquinina A para uma concentração final de 0,05%, e a capsaicina, para 0,001%. O veículo para a nebulização de todos os agentes broncoconstrictores é soro fisiológico tamponado por fosfato (pH 7,4) que não deduz quaisquer efeitos respiratórios só por si. Administra-se antagonistas putativos da taquiquinina (i.v.) 20 minutos antes do início da exposição ao aerossol.

Lisboa, 14 de Dezembro de 2001

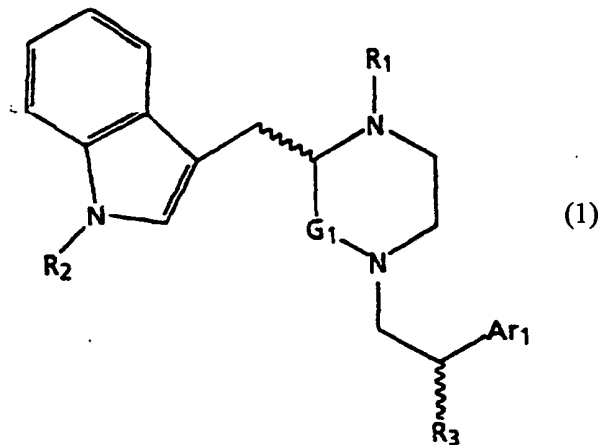
 Agente Oficial da Propriedade Industrial

  
JOSÉ DE SAMPAIO  
A.O.P.I.  
Rua do Salitre, 195, r/c-Drt.  
1269-063 LISBOA

258

## Reivindicações

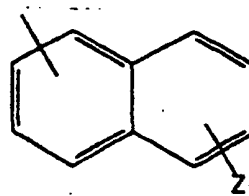
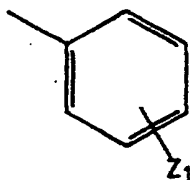
1. Composto de fórmula geral (1):



na qual

o símbolo  $G_1$  representa um grupo  $-CH_2-$  ou  $-C(O)-$ ;

o símbolo  $Ar_1$  representa um radical escolhido de entre o grupo:

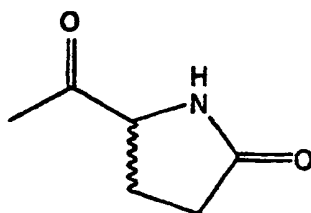


em que

o símbolo  $Z_1$  representa entre 1 e 3 substituintes, cada um deles escolhido independentemente de entre o grupo que consiste em átomos de hidrogénio ou de halogéneo ou grupos benziloxi, hidroxi,  $CF_3$ , alquilo  $C_1-C_4$  e alcoxi  $C_1-C_4$ ;

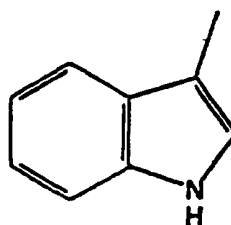
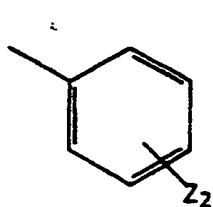
o símbolo  $R_1$  representa um átomo de hidrogénio ou um radical de fórmula geral,

258



ou de fórmula geral  $-(CH_2)_qAr_2$  ou  $-CH_2C(O)Ar_2$

em que o símbolo  $q$  representa um número inteiro compreendido entre 1 e 4 e o símbolo  $Ar_2$  representa um radical de fórmula geral

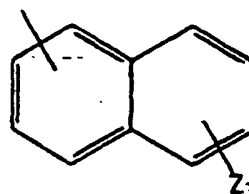
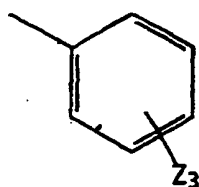


em que

o símbolo  $Z_2$  representa entre 1 e 3 substituintes escolhidos, cada um deles, independentemente, de entre o grupo que consiste em átomos de hidrogénio ou de halogéneo ou grupos benziloxi, hidroxí,  $CF_3$ , alquilo  $C_1-C_4$  e alcoxi  $C_1-C_4$ ;

o símbolo  $R_2$  representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo  $C_1-C_4$  ou  $-CHO$ ;

o símbolo  $R_3$  representa um átomo de hidrogénio ou um radical escolhido de entre o grupo



em que

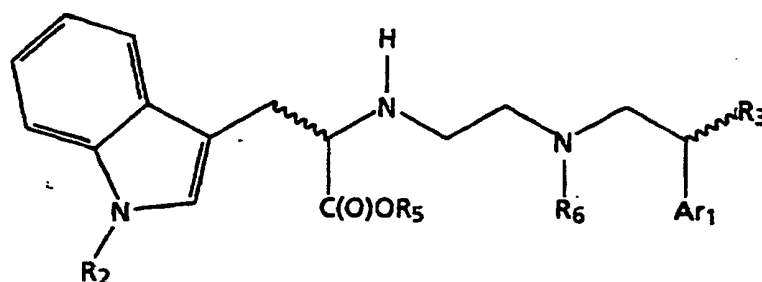
ZSS

o símbolo  $Z_3$  representa entre 1 e 3 substituintes escolhidos, cada um deles, independentemente, de entre o grupo que consiste em átomos de hidrogénio ou de halogéneo ou grupos benziloxi, hidroxí,  $CF_3$ , alquilo  $C_1-C_4$  e alcoxi  $C_1-C_4$ ;

com a condição de quando o símbolo  $G_1$  representa um grupo  $-CH_2-$  e o símbolo  $R_1$  representa um átomo de hidrogénio, o símbolo  $R_3$  não pode representar um átomo de hidrogénio;

os seus estereoisómeros ou os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

## 2. Composto de fórmula geral



na qual

o símbolo  $Ar_1$  representa um radical escolhido de entre o grupo



em que

o símbolo  $Z_1$  representa entre 1 e 3 substituintes escolhidos, cada um deles, independentemente, de entre o grupo que consiste em átomos de hidrogénio ou de halogéneo ou grupos benziloxi, hidroxí,  $CF_3$ , alquilo  $C_1-C_4$  e alcoxi  $C_1-C_4$ ;

o símbolo  $R_2$  representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo  $C_1-C_4$  ou

ZSS

-CHO;

o símbolo  $R_3$  representa um átomo de hidrogénio ou um radical escolhido de entre o grupo



em que

o símbolo  $Z_3$  representa entre 1 e 3 substituintes escolhidos, cada um deles, independentemente, de entre o grupo que consiste em átomos de hidrogénio ou de halogéneo ou grupos benziloxi, hidroxil,  $CF_3$ , alquilo  $C_1-C_4$  e alcoxi  $C_1-C_4$ ;

o símbolo  $R_5$  representa um átomo de hidrogénio, um grupo benzilo ou um grupo alquilo  $C_1-C_4$ ;

o símbolo  $R_6$  representa um átomo de hidrogénio ou um grupo de fórmula geral  $-C(O)OR_7$  na qual o símbolo  $R_7$  representa um grupo benzilo ou um grupo alquilo  $C_1-C_4$ ;

ou os seus estereoisómeros ou os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o símbolo  $R_1$  representar um átomo de hidrogénio.

4. Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo facto de o símbolo  $G_1$  representar um grupo  $-C(O)-$ .

5. Composto de acordo com a reivindicação 1 em que o composto é:  
(R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-(2-fenil-etil)-2-oxo-piperazina;

258

- (S)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-(2-fenil-etil)-2-oxo-piperazina;
- (R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-[2-[4-(benziloxi)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina;
- (S)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-[2-[4-(benziloxi)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina;
- (R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-(2,2-bis-fenil-etil)-2-oxo-piperazina;
- (R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-[2-[4-(hidroxi)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina;
- (S)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1-[2-[4-(hidroxi)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina;
- (R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-4-[2-(1H-indol-3-il)-2-oxo-etil]-1-(2-fenil-etil)-2-oxo-piperazina;
- (R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-4-[2-(1H-indol-3-il)-2-oxo-etil]-1-(2,2-bis-fenil-etil)-2-oxo-piperazina;
- (R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-4-[2-(1H-indol-3-il)-2-oxo-etil]-1-[2-[4-(benziloxi)-fenil]-etil]-2-oxo-piperazina; ou
- (R)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)-4-[(S)-piroglutamoil-2-oxo-etil]-1-(2-fenil-etil)-2-oxo-piperazina;
6. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo facto de o símbolo  $R_6$  representar um grupo de fórmula geral  $-C(O)OR_7$ .
7. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo facto de o símbolo  $R_6$  representa um átomo de hidrogénio.
8. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo facto de o símbolo  $R_5$  representar um grupo metilo.
9. Composto de acordo com a reivindicação 2, em que o composto é:
- 2-[(R)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(t-butoxicarbonil)-N-(2-fenil-etil)-etilamina;
- 2-[(R)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(2-fenil-etil)-etilamina;

ZSS

2-[(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(t-butoxicarbonil)-N-(2-fenil-etil)-etilamina;

2-[(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(2-fenil-etil)-etilamina;

2-[(R)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(t-butoxicarbonil)-N-[2-[(4-benziloxi)-fenil-etil]]-etilamina;

2-[(R)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-[2-[(4-benziloxi)-fenil-etil]]-etilamina;

2-[(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(t-butoxicarbonil)-N-[2-[(4-benziloxi)-fenil-etil]]-etilamina;

2-[(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-[2-[(4-benziloxi)-fenil-etil]]-etilamina;

2-[(R)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(t-butoxicarbonil)-N-(2,2-bis-fenil-etil)-etilamina; ou

2-[(R)-2-(1H-Indol-3-il)-1-carboximetil-etilamino]-N-(2,2-bis-fenil-etil)-etilamina.

10. Composição farmacêutica que compreende um composto de acordo com a reivindicação 1 e um veículo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

11. Composto de acordo com a reivindicação 1 para utilização como um composto activo sob o ponto de vista farmacêutico.

12. Utilização de um composto de acordo com a reivindicação 1, eventualmente em combinação com um veículo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de doenças e condições mediadas pela taquiquinina.

13. Utilização de um composto de acordo com a reivindicação 1, eventualmente em combinação com um veículo aceitável sob o ponto de vista

7  
258

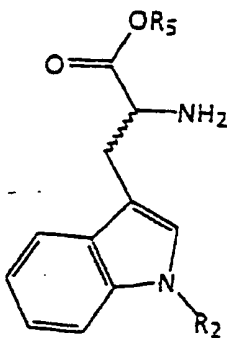
farmacêutico, para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento da asma.

14. Utilização de um composto de acordo com a reivindicação 1, eventualmente em combinação com um veículo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento da tosse.

15. Utilização de um composto de acordo com a reivindicação 1, eventualmente em combinação com um veículo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento da bronquite.

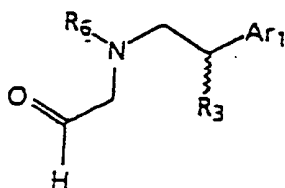
16. Processo para a preparação de um composto de fórmula geral (1), tal como definido na reivindicação 1, que compreende:

(a) a reacção de uma amina de fórmula geral

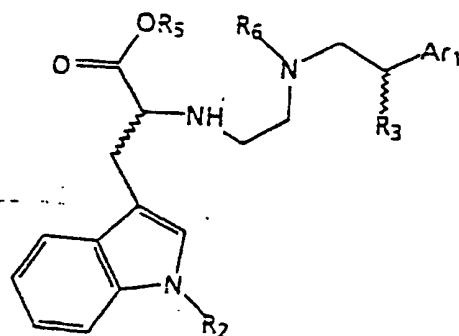


na qual o símbolo  $R_2$  tem os significados definidos na reivindicação 1 e o símbolo  $R_5$  representa um átomo de hidrogénio ou um grupo benzilo ou alquilo  $C_1-C_4$ ; com um aldeído de fórmula geral

258

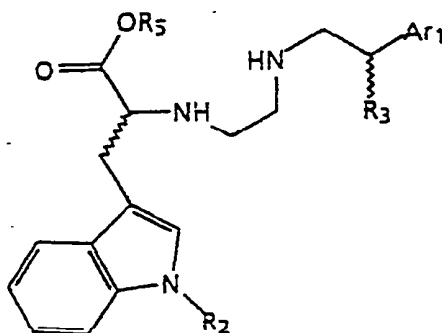


na qual os símbolos  $R_3$  e  $Ar_1$  têm os significados definidos na reivindicação 1 e o símbolo  $R_6$  representa um grupo de fórmula geral  $-C(O)OR_7$  na qual o símbolo  $R_7$  representa um grupo benzilo ou um grupo alquilo  $C_1-C_4$  numa aminaçãõ redutora utilizando um agente redutor escolhido de entre o grupo que consiste em boro-hidreto de sódio e cianoboro-hidreto de sódio para se obter um composto protegido de fórmula geral



na qual os símbolos  $R_5$ ,  $R_2$ ,  $R_6$ ,  $R_3$  e  $Ar_1$  têm os significados definidos antes;

(b) a desprotecção do composto protegido para se obter um composto desprotegido de fórmula geral

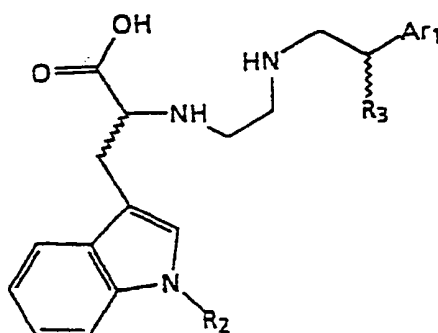


288

na qual os símbolos  $R_5$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  e  $Ar_1$  têm os significados definidos antes; e, eventualmente

(c) a ciclização do composto desprotegido para se obter um composto de fórmula geral (1) na qual o símbolo  $R_1$  representa um átomo de hidrogénio; ou

(d) a hidrólise do composto desprotegido para se obter um ácido carboxílico de fórmula geral



na qual os símbolos  $R_2$ ,  $R_3$  e  $Ar_1$  têm os significados definidos antes;

e

(e) a ciclização do ácido carboxílico para se obter um composto de fórmula geral (1)

na qual o símbolo  $R_1$  representa um átomo de hidrogénio; e, eventualmente

(f) a modificação por formação de amidas, a alquilação de uma amina, uma reacção de adição a um átomo de azoto do indol e/ou a desprotecção; e, eventualmente

(g) a redução do composto de fórmula geral (1) na qual o símbolo  $G_1$  representa um grupo  $-C(O)-$  para se obter um composto de fórmula geral (1) na qual o símbolo  $G_1$  representa um grupo  $-CH_2-$ ; e eventualmente

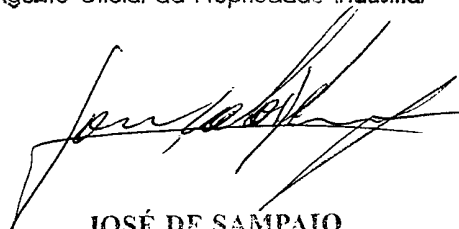
(h) a preparação de um sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico fazendo

reagir ainda com um ácido aceitável ou com uma base aceitável.

Lisboa, 14 de Dezembro de 2001

2  
1  
4

○ Agente Oficial da Propriedade Industrial

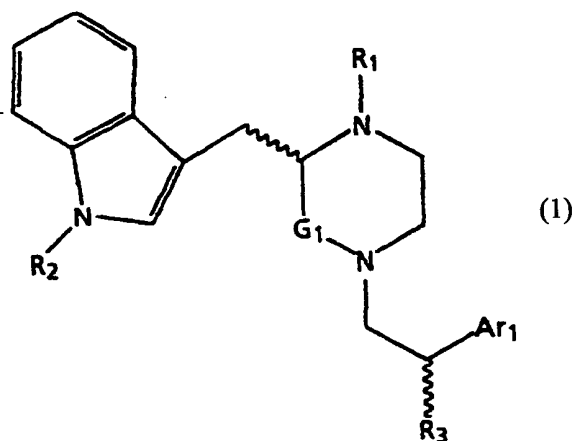


**JOSÉ DE SAMPAIO**  
A.O.P.I.  
Rua do Salitre, 195, r/c-Drt.  
1269-063 LISBOA


### Resumo

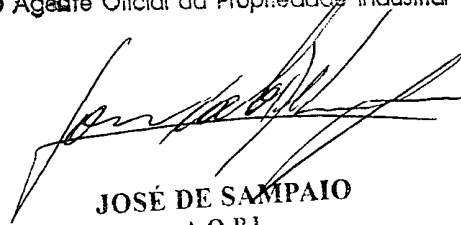
#### “Derivados de piperazinona substituídos por um heterociclo como antagonistas do receptor da taquiquinina”

A presente invenção diz respeito a derivados de piperazinona substituídos de fórmula geral (1), aos seus estereoisómeros ou aos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico bem como à sua utilização como antagonistas do receptor da taquiquinina. Tais antagonistas são úteis no tratamento de doenças e condições mediadas pela taquiquinina descritas na presente memória descritiva que incluem: asma, tosse e bronquite. A presente invenção refere-se também aos intermediários úteis na preparação dos compostos de fórmula geral (1).



Lisboa, 14 de Dezembro de 2001

 O Agente Oficial da Propriedade Industrial

  
**JOSÉ DE SAMPAIO**  
 A.O.P.I.  
 Rua do Salitre, 195, r/c-Drt.  
 1269-063 LISBOA