

(11) Número de Publicação: **PT 2271613 E**

(51) Classificação Internacional:

C07C 215/20 (2014.01) **C07D 209/04** (2014.01)
C07D 209/44 (2014.01) **A61K 31/133** (2014.01)
A61P 25/00 (2014.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2009.03.25**

(30) Prioridade(s): **2008.03.27 EP 08005809**

(43) Data de publicação do pedido: **2011.01.12**

(45) Data e BPI da concessão: **2014.06.18**
134/2014

(73) Titular(es):

GRÜNENTHAL GMBH
ZIEGLERSTRASSE 6, D-52078 AACHEN DE

(72) Inventor(es):

WERNER ENGLBERGER DE
FRITZ THEIL DE
SVEN FRORMANN DE
SASKIA ZEMOLKA DE
KLAUS LINZ DE

(74) Mandatário:

ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA
RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **HIDROXIMETILCICLO-HEXILAMINA**

(57) Resumo:

O INVENTO REFERE-SE A COMPOSTOS QUE POSSUEM UMA AFINIDADE PARA O RECEPTOR DE OPIÓIDE Μ E PARA O RECEPTOR ORL1, PROCESSOS PARA A SUA PREPARAÇÃO, MEDICAMENTOS QUE CONTÊM ESTES COMPOSTOS, E UTILIZAÇÃO DESTES COMPOSTOS PARA A PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS.

RESUMO

"Hidroximetilciclo-hexilaminas"

O invento refere-se a compostos que possuem uma afinidade para o receptor de opióide e para o receptor ORL1, processos para a sua preparação, medicamentos que contêm estes compostos, e utilização destes compostos para a preparação de medicamentos.

DESCRIÇÃO

"Hidroximetilciclo-hexilaminas"

O presente invento refere-se a hidroximetilciclohexilaminas que possuem uma afinidade para o receptor de opióide e para o receptor ORL1 processos para a sua preparação, medicamentos que contêm estes compostos e utilização destes compostos para a preparação de medicamentos.

São conhecidos no estado da técnica derivados de ciclohexano que possuem uma afinidade para o receptor de opióide e para o receptor ORL1. A este respeito, pode ser feita referência por via de exemplo, num âmbito global, a WO2002/090317, WO2002/90330, WO2003/008370, WO2003/008371, WO2003/080557, WO2004/043899, WO2004/043900, WO2004/043902, WO2004/043909, WO2004/043949, WO2004/043967, WO2005/063769, WO2005/066183, WO2005/110970, WO2005/110971, WO2005/110973, WO2005/110974, WO2005/110975, WO2005/110976, WO2005/110977, WO2006/018184, WO2006/108565, WO2007/079927, WO2007/079928, WO2007/079930, WO2007/079931, WO2007/124903, WO2008/009415 e WO2008/009416.

No entanto, os compostos conhecidos não são satisfatórios em todos os aspectos. Assim, os compostos conhecidos por vezes não exibem sempre uma afinidade óptima para o receptor ORL1. Em geral, pode ser assumido que à medida que afinidade de um composto para o receptor ORL1 aumenta, a dose requerida para dar origem à mesma acção farmacológica diminui. No entanto, quanto mais baixa for a dose requerida, também é mais baixa a probabilidade de ocorrência de efeitos secundários indesejáveis.

Além disso, em ensaios de ligação adequados, os compostos conhecidos por vezes exibem uma certa afinidade para o canal iónico hERG, para o canal de iões cálcio do tipo L (locais de ligação de fenilalquilamina, benzotiazepina, hidropiridina) ou para o canal de sódio no ensaio BTX (batracotoxina), que pode ser em cada caso interpretada como uma indicação de efeitos secundários cardiovasculares. Além disso, muitos dos compostos conhecidos exibem apenas uma baixa solubilidade em meios aquosos, que pode ter um efeito adverso, *inter alia*,

sobre a biodisponibilidade. A estabilidade química dos compostos conhecidos é além disso frequentemente apenas inadequada. Assim, os compostos por vezes não exibem uma adequada estabilidade em relação ao pH, UV ou oxidação, o que pode ter um efeito adverso, *inter alia*, sobre a estabilidade em armazém e também sobre a biodisponibilidade oral. Além disso, os compostos conhecidos em alguns casos possuem um perfil PK/PD (farmacocinético/farmacodinâmico) desfavorável, que se pode manifestar por si, por exemplo, numa duração de acção demasiado prolongada.

A estabilidade metabólica dos compostos conhecidos também parece necessitar de melhoria. Uma estabilidade metabólica melhorada pode indicar uma biodisponibilidade aumentada. Uma interacção fraca ou não existente com as moléculas do transportador envolvido na absorção e excreção de fármacos é também avaliada como uma indicação de uma biodisponibilidade melhorada e na melhor das hipóteses de baixa interacção com fármacos.

Além disso, as interacções com as enzimas envolvidas na quebra e excreção de enzimas deveriam ser tão baixas quanto possível, uma vez que tais resultados de teste indicam similarmente que na melhor das hipóteses podem ser esperadas baixas ou nenhuma interacções com fármacos.

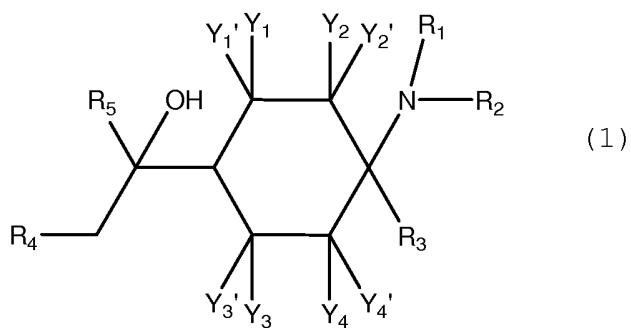
Existe uma necessidade para outros compostos que se liguem ao receptor ORL1. Os compostos deveriam exibir tanto quanto possível pelo menos uma afinidade comparável, e preferivelmente superior para o receptor ORL1. A ligação adicional a outros receptores (por exemplo receptores de opióide , receptores de opióide) e a acção antagonista adicional sobre outros receptores (por exemplo, o receptor B1R) pode trazer vantagens adicionais.

Adicionalmente, os compostos deveriam ter, tanto quanto possível, uma solubilidade comparável, mas preferivelmente superior, em meios aquosos.

O invento está baseado no objecto de proporcionar compostos que sejam adequados para propósitos farmacêuticos e que possuem vantagens sobre os compostos do estado da técnica.

Este objecto é conseguido pela matéria-objecto das reivindicações. Foi surpreendentemente constatado que podem ser preparados derivados de ciclo-hexano substituído que possuem uma afinidade para o receptor de opióide e para o receptor ORL1.

O invento refere-se a compostos da fórmula geral (1)



em que

Y_1 , Y_1' , Y , Y_2' , Y , Y_3' , Y e Y_4' em cada caso independentemente entre si são escolhidos entre o grupo que consiste em -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)-OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -S(=O)₁₋₂R₀, -S(=O)₁₋₂OH, -S(=O)₁₋₂OR₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -S(=O)₁₋₂NHR₀ ou -S(=O)₁₋₂N(R₀)₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀ e -NHC(=O)N(R₀)₂; ou Y_1 e Y_1' , ou Y e Y_2' , ou Y e Y_3' , ou Y e Y_4' em conjunto representam =O;

R_0 em cada caso representa independentemente -C₁₋₈-alifático, -C₃₋₁₂-cicloalifático, -arilo, -heteroarilo, -C₁₋₈-alifático-C₃₋₁₂-cicloalifático, -C₁₋₈-alifático-arilo, -C₁₋₈-alifático-heteroarilo, -C₃₋₈-cicloalifático-C₁₋₈-alifático, -C₃₋₈-cicloalifático-arilo ou -C₃₋₈-cicloalifático-heteroarilo;

R_1 e R_2 independentemente entre si representam -H ou -C₁₋₈-alifático; ou R_1 e R_2 em conjunto formam um anel e representam -(CH₂)₂₋₄;

R_3 representa $-R_0$;

R_4 representa $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-arilo$, $-heteroarilo$, $-C(=O)H$, $-C(=O)R_0$, $-C(=O)OR_0$, $-CN$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR_0$, $-C(=O)N(R_0)_2$, $-OH$, $-OR_0$, $-OC(=O)H$, $-OC(=O)R_0$, $-OC(=O)OR_0$, $-OC(=O)NHR_0$, $-OC(=O)N(R_0)_2$, $-NH_2$, $-NHR_0$, $-N(R_0)_2$, $-N^+(R_0)_3$, $-N^+(R_0)_2O^-$, $-NHC(=O)R_0$, $-NHC(=O)OR_0$, $-NHC(=O)NHR_0$, $-NHC(=O)-N(R_0)_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SR_0$, $-S(=O)_{1-2}R_0$, $-S(=O)_{1-2}OH$, $-S(=O)_{1-2}OR_0$, $-S(=O)_{1-2}NH_2$, $-S(=O)_{1-2}NHR_0$, $-S(=O)_{1-2}N(R_0)_2$, $-OS(=O)_{1-2}R_0$, $-OS(=O)_{1-2}OH$, $-OS(=O)_{1-2}OR_0$, $-OS(=O)_{1-2}NH_2$, $-OS(=O)_{1-2}NHR_0$ ou $-OS(=O)_{1-2}N(R_0)_2$;

R_5 representa $-H$, $-R_0$, $-C(=O)H$, $-C(=O)R_0$, $-C(=O)OR_0$, $-CN$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR_0$ ou $-C(=O)N(R_0)_2$;

em que

"alifático" em cada caso é um radical de hidrocarboneto alifático, ramificado ou não, saturado ou mono- ou poli-insaturado, não substituído ou mono- ou poli-substituído;

"cicloalifático" em cada caso é um radical de hidrocarboneto alicíclico, mono- ou multi-cíclico, saturado ou mono- ou poli-insaturado, não substituído ou mono- ou poli-substituído, cujo número de átomos de carbono preferivelmente está dentro da gama referida;

em que com respeito a "alifático" e "cicloalifático", se entende que "mono- ou poli-substituído" significa substituição uma ou várias vezes de um ou mais átomos de hidrogénio, isto é, substituição uma, duas, três vezes ou completamente, por substituintes escolhidos independentemente entre si do grupo que consiste em $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, $-CHO$, $=O$, $-R_0$, $-C(=O)R_0$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_0$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR_0$, $-C(=O)N(R_0)_2$, $-OH$, $-OR_0$, $-OC(=O)H$, $-OC(=O)R_0$, $-OC(=O)OR_0$, $-OC(=O)NHR_0$, $-OC(=O)N(R_0)_2$, $-SH$, $-SR_0$, $-SO_3H$, $-S(=O)_{1-2}R_0$, $-S(=O)_{1-2}NH_2$, $-NH_2$, $-NHR_0$, $-N(R_0)_2$, $-N^+(R_0)_3$, $-N^+(R_0)_2O^-$, $-NHC(=O)R_0$, $-NHC(=O)OR_0$, $-NHC(=O)NHR_0$, $-NHC(=O)N(R_0)_2$, $-Si(R_0)_3$ e $-PO(OR_0)_2$;

"arilo" em cada caso representa independentemente um sistema anelar carbocíclico que possui pelo menos um anel aromático,

mas sem heteroátomos neste anel, em que os radicais arilo podem opcionalmente ser fundidos com outros sistemas anelares saturados, (parcialmente) insaturados ou aromáticos, os quais podem por sua vez possuir um ou mais heteroátomos no anel, em cada caso escolhidos independentemente entre si de N, O e S, e em que cada radical arilo pode ser não substituído ou mono- ou poli-substituído, em que os substituintes no arilo podem ser idênticos ou diferentes e podem estar em qualquer posição desejada e possível do arilo;

"heteroarilo" representa um radical aromático cílico de 5, 6 ou 7 membros que contém 1, 2, 3, 4 ou 5 heteroátomos, em que os heteroátomos são idênticos ou diferentes e são azoto, oxigénio ou enxofre e o heterociclilo pode ser não substituído ou mono- ou poli-substituído; em que no caso de substituição no heterociclilo os substituintes podem ser idênticos ou diferentes e podem estar em qualquer posição desejada e possível do heteroarilo; e em que o heterociclilo pode ser também parte de um sistema bi- ou poli-cíclico;

em que com respeito a "arilo" e "heteroarilo", se entende que "mono- ou poli-substituído" significa substituição uma ou várias vezes de um ou mais átomos de hidrogénio do sistema anelar por substituintes escolhidos do grupo que consiste em -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -O(CH₂)₁₋₂O-, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)-N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)-NHR₀, -NH-C(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃ e -PO(OR₀)₂; em que os átomos de N do anel opcionalmente presentes podem em cada caso ser oxidados;

na forma de um estereoisómero individual ou uma sua mistura, dos compostos livres e/ou seus sais fisiologicamente aceitáveis.

Quando vários radicais são combinados, por exemplo R₁ e R₂, e quando os radicais nos seus substituintes são combinados, tal como por exemplo -OR₀, -OC(=O)R₀, -OC(=O)NHR₀, um substituinte, por exemplo R₀, pode assumir significados diferentes para dois ou mais radicais, por exemplo -OR₀, -OC(=O)R₀, -OC(=O)NHR₀, numa mesma substância.

Os compostos de acordo com o invento exibem boa ligação ao receptor ORL1 e ao receptor de opióide .

Numa concretização preferida, os compostos de acordo com o invento possuem uma razão de afinidade ORL1/ de pelo menos 0,1. A razão ORL1/ é definida como $1/[K_{i(ORL1)}/K_{i()}]$. Particular e preferivelmente, a razão ORL1/ é pelo menos de 0,2 ou pelo menos de 0,5, mais preferivelmente pelo menos de 1,0 ou pelo menos de 2,0, ainda mais preferivelmente pelo menos de 3,0 ou pelo menos de 4,0, muito preferivelmente pelo menos de 5,0 ou pelo menos de 7,5, e em particular pelo menos de 10 ou pelo menos de 15. Numa concretização preferida a razão ORL1/ está na gama de 0,1 a 30, mais preferivelmente de 0,1 a 25.

Noutra concretização preferida, os compostos de acordo com o invento possuem uma razão de afinidade ORL1/ maior do que 30, mais preferivelmente pelo menos de 50, ainda mais preferivelmente pelo menos de 100, muito preferivelmente pelo menos de 200 e em particular pelo menos de 300.

Os compostos de acordo com o invento preferivelmente possuem um valor K_i no receptor de opióide no máximo de 500 nM, mais preferivelmente no máximo de 100 nM, ainda mais preferivelmente de 50 nM, muito preferivelmente no máximo de 10 nM e em particular no máximo de 1,0 nM.

Métodos para a determinação do valor de K_i no receptor de opióide são conhecidos do perito na especialidade. A determinação é realizada preferivelmente tal como descrito em relação com os exemplos.

Os compostos de acordo com o invento preferivelmente possuem um valor de K_i no receptor ORL1 no máximo de 500 nM, muito preferivelmente no máximo de 100 nM, ainda mais preferivelmente de 50 nM, muito preferivelmente no máximo de 10 nM e em particular no máximo de 1,0 nM.

Métodos para a determinação do valor de K_i no receptor ORL1 são conhecidos do perito na especialidade. A determinação é realizada preferivelmente tal como descrito em relação com os exemplos.

Foi constatado, surpreendentemente, que os compostos com uma afinidade para o receptor ORL1 e receptor de opióide em que a razão de ORL1 para definida por $1/[K_{ORL1}]/K_i$], está na gama de 0,1 a 30, preferivelmente de 0,1 a 25, possuem um perfil farmacológico que apresenta vantagens claras comparado com os outros ligandos do receptor de opióide:

1. Os compostos de acordo com o invento exibem uma actividade em modelos de dor aguda que é por vezes comparável à dos habituais opióides de nível 3. No entanto, em simultâneo, distinguem-se por uma tolerância claramente melhor quando comparados com os opióides convencionais.
2. Em contraste com os habituais opióides de nível 3, os compostos de acordo com o invento exibem uma actividade claramente maior em modelos de dor mono- e poli-neuropática, o que é atribuível a uma sinergia do componente ORL1 e opióide .
3. Em contraste com os habituais opióides de nível 3, os compostos de acordo com o invento exibem uma separação substancial, preferivelmente completa da acção antialodínica ou anti-hiperalgésica e efeito antinociceptivo em animais neuropáticos.
4. Em contraste com os habituais opióides de nível 3, os compostos de acordo com o invento exibem uma nítida intensificação da acção contra a dor aguda em modelos animais para dor de inflamação crónica (*inter alia* hiperalgesia induzida por carragenano ou CFA, dor de inflamação visceral).
5. Em contraste com os habituais opióides de nível 3, os efeitos secundários típicos dos opióides *inter alia* depressão respiratória, hiperalgesia induzida por opióide, dependência/abstinência física, dependência/vício emocional) são claramente reduzidos ou preferivelmente não são observados com os compostos de acordo com o invento na gama de dosagem terapeuticamente activa.

Na base de efeitos secundários de opióide reduzidos, por um lado, e actividade aumentada sobre a dor crónica,

preferivelmente neuropática, por outro lado, os agonistas mistos de ORL1/ são assim distinguíveis por margens de segurança claramente aumentadas comparados com os opióides puros. Isto resulta numa "janela terapêutica" nitidamente alargada no tratamento de estados de dor, preferivelmente de dor crónica, e ainda mais preferivelmente em dor neuropática.

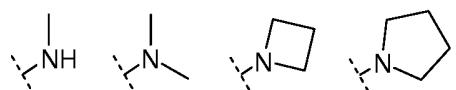
Preferivelmente, Y_1 , Y_1' , Y , Y_2' , Y , Y_3' , Y e Y_4' , em cada caso independentemente entre si, são escolhidos entre o grupo que consiste em -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NH₂, -NH-C₁₋₆-alifático, -NH-C₃₋₈-cicloalifático, -NH-C₁₋₆-alifático-OH, -N(C₁₋₆-alifático)₂, -N(C₃₋₈-cicloalifático)₂, -N(C₁₋₆-alifático-OH)₂, -NO₂, -NH-C₁₋₆-alifático-C₃₋₈-cicloalifático, -NH-C₁₋₆-alifático-arilo, -NH-C₁₋₆-alifático-heteroarilo, -NH-arilo, -NH-heteroarilo, -SH, -S-C₁₋₆-alifático, -S-C₃₋₈-cicloalifático, -S-C₁₋₆-alifático-C₃₋₈-cicloalifático, -S-C₁₋₆-alifático-arilo, -S-C₁₋₆-alifático-heteroarilo, -S-arilo, -S-heteroarilo, -OH, -O-C₁₋₆-alifático, -O-C₃₋₈-cicloalifático, -O-C₁₋₆-alifático-OH, -O-C₁₋₆-alifático-C₃₋₈-cicloalifático, -O-C₁₋₆-alifático-arilo, -O-C₁₋₆-alifático-heteroarilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-C(=O)C₁₋₆-alifático, -O-C(=O)C₃₋₈-cicloalifático, -O-C(=O)C₁₋₆-alifático-OH, -O-C(=O)C₁₋₆-alifático-C₃₋₈-cicloalifático, -O-C(=O)C₁₋₆-alifático-arilo, -O-C(=O)C₁₋₆-alifático-heteroarilo, -O-C(=O)arilo, -O-C(=O)heteroarilo, -C₁₋₆-alifático, -C₃₋₈-cicloalifático, -C₁₋₆-alifático-C₃₋₈-cicloalifático, -C₁₋₆-alifático-arilo, -C₁₋₆-alifático-heteroarilo, -arilo, -heteroarilo, -C(=O)C₁₋₆-alifático, -C(=O)C₃₋₈-cicloalifático, -C(=O)C₁₋₆-alifático-C₃₋₈-cicloalifático, -C(=O)C₁₋₆-alifático-arilo, -C(=O)C₁₋₆-alifático-heteroarilo, -C(=O)arilo, -C(=O)heteroarilo, -CO₂H, -CO₂-C₁₋₆-alifático, -CO₂-C₃₋₈-cicloalifático, -CO₂-C₁₋₆-alifático-arilo, -CO₂-C₁₋₆-alifático-heteroarilo, -CO₂-arilo, -CO₂-heteroarilo; ou Y_1 e Y_1' , ou Y e Y_2' , ou Y e Y_3' , ou Y e Y_4' em conjunto representam =O. Preferivelmente, Y_1 , Y_1' , Y , Y_2' , Y , Y_3' , Y e Y_4' em cada caso e independentemente entre si são escolhidos entre o grupo que consiste em -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NH₂ e -OH.

Numa concretização preferida, um dos radicais Y_1 , Y_1' , Y_2 , Y_2' , Y , Y_3' , Y e Y_4' difere de -H e os restantes radicais representam -H.

Em particular e preferivelmente, Y_1 , Y_1' , Y , Y_2' , Y , Y_3' , Y e Y_4' representam cada um -H.

R_0 preferivelmente em cada caso representa independentemente $-C_{1-8}$ -alifático, $-C_{3-12}$ -cicloalifático, -arilo, -heteroarilo, $-C_{1-8}$ -alifático- C_{3-12} -cicloalifático, $-C_{1-8}$ -alifático-arilo ou $-C_{1-8}$ -alifático-heteroarilo. Neste contexto, $-C_{1-8}$ -alifático- C_{3-12} -cicloalifático, $-C_{1-8}$ -alifático-arilo ou $-C_{1-8}$ -alifático-heteroarilo significa que os radicais $-C_{3-12}$ -cicloalifático, -arilo ou -heteroarilo estão em cada caso ligados via uma ponte $-C_{1-8}$ -alifático- divalente. Exemplos preferidos de $-C_{1-8}$ -alifático-arilo são $-CH_2-C_6H_5$, $-CH_2CH_2-C_6H_5$, e $-CH=CH-C_6H_5$.

R_1 e R_2 independentemente entre si representam -H ou $-C_{1-5}$ -alifático, ou os radicais R_1 e R_2 em conjunto formam um anel e representam $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$ ou $-(CH_2)_4-$. Preferivelmente, R_1 e R_2 independentemente entre si representam -H, $-CH_3$ ou $-CH_2CH_3$, ou R_1 e R_2 em conjunto formam um anel e representam $-CH_2CH_2-$ ou $-CH_2CH_2CH_2-$. Compostos em que R_1 e R_2 independentemente entre si representam $-CH_3$ ou -H, em que R_1 e R_2 não representam simultaneamente -H, são particularmente preferidos. Numa concretização preferida, $R_1 = R_2$. Noutra concretização preferida, $R_1 \neq R_2$. Preferivelmente, R_1 e R_2 juntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um dos seguintes grupos funcionais:



Preferivelmente, R_3 representa $-C_{1-8}$ -alifático, $-C_{3-8}$ -cicloalifático, -arilo, -heteroarilo; ou -arilo, -heteroarilo ou $-C_{3-8}$ -cicloalifático em cada caso ligado via um grupo $-C_{1-3}$ -alifático.

Preferivelmente, R_3 representa -etilo, -propilo, -butilo, -pentilo, -hexilo, -heptilo, -ciclopentilo, -ciclohexilo, -fenilo, -naftilo, -antracenilo, -tiofenilo, -benzotiofenilo, -furilo, -tienilo, -tiazolilo, -benzofuranilo, -benzodioxolanilo, -indolilo, -indanilo,

-benzodioxanilo, -pirrolilo, -piridilo, -pirimidilo ou -pirazinilo, em cada caso não substituído ou mono- ou poli-substituído; -ciclopentilo, -ciclo-hexilo, -fenilo, -naftilo, -antracenilo, -tiofenilo, -benzotiofenilo, -furilo, -tienilo, -tiazolilo, -benzofuranilo, -benzodioxolanilo, -indolilo, -indanilo, -benzodioxanilo, -pirrolilo, -piridilo, -pirimidilo ou -pirazinilo ligado via um grupo $-C_{1-3}$ -alifático saturado, não ramificado, e em cada caso não substituído ou mono- ou poli-substituído.

Mais preferivelmente, R_3 representa -etilo, -propilo, -butilo, -pentilo, -hexilo, -heptilo, -ciclopentilo, -ciclo-hexilo, -fenilo, -benzilo, -naftilo, -antracenilo, -tiofenilo, -benzotiofenilo, -furilo, -tienilo, tiazolilo, -benzofuranilo, -benzodioxolanilo, -indolilo, -indanilo, -benzodioxanilo, -pirrolilo, -piridilo, -pirimidilo ou -pirazinilo, em cada caso não substituído ou mono- ou poli-substituído; ou $-C_{5-6}$ -cicloalifático, -fenilo, -naftilo, -antracenilo, -tiofenilo, -benzotiofenilo, -piridilo, -furilo, -tienilo, -tiazolilo, -benzofuranilo, -benzodioxolanilo, -indolilo, -indanilo, -benzodioxanilo, -pirrolilo, -pirimidilo, -triazolilo ou -pirazinilo ligado via um grupo $-C_{1-3}$ -alifático saturado, não ramificado, e em cada caso não substituído ou mono- ou poli-substituído.

Mais preferivelmente, R_3 representa -propilo, -butilo, -pentilo, -hexilo, -fenilo, -tiofenilo, -furilo, -tienilo, tiazolilo, -naftilo, -benzilo, -benzofuranilo, -indolilo, -indanilo, -benzodioxanilo, -benzodioxolanilo, -piridilo, -pirimidilo, -pirazinilo, -triazolilo ou -benzotiofenilo, em cada caso substituído ou mono- ou poli-substituído; ou -fenilo, -furilo, -tienilo ou -tiazolilo ligado via um grupo $-C_{1-3}$ -alifático saturado, não ramificado, e em cada caso não substituído ou mono- ou poli-substituído.

Ainda mais preferivelmente, R_3 representa -propilo, -butilo, -pentilo, -hexilo, -fenilo, -fenetilo, -tiofenilo, -piridilo, -triazolilo, -benzotiofenilo ou -benzilo, em cada caso substituído ou não substituído, particular e preferivelmente -propilo, -3-metoxipropilo, -butilo, -pentilo, -hexilo, -fenilo, -3-metilfenilo, -3-fluorofenilo, -benzo[1,3]dioxolilo, -tienilo, -benzotiofenilo, -4-cloro-

benzilo, -benzilo, -3-clorobenzilo, -4-metilbenzilo,
 -2-clorobenzilo, -4-fluorobenzilo, -3-metilbenzilo,
 -2-metilbenzilo, -3-fluorobenzilo, -2-fluorobenzilo,
 -1-metil-1,2,4-triazolilo ou -fenetilo.

Muito particular e preferivelmente, R_3 representa -butilo, -etilo, -3-metoxipropilo, -benzotiofenilo, -fenilo, -3-metilfenilo, -3-fluorofenilo, -benzo[1,3]-dioxolilo, -benzilo, -1-metil-1,2,4-triazolilo, -tienilo ou -fenetilo.

Muito preferivelmente, R_3 representa -fenilo, -benzilo ou -fenetilo, em cada caso não substituído ou mono- ou poli-substituído no anel; - C_{1-5} -alifático, - C_{4-6} -cicloalifático, -piridilo, -tienilo, -tiazolilo, -imidazolilo, -1,2,4-triazolilo ou -benzimidazolilo, não substituído ou mono- ou poli-substituído.

Particular e preferivelmente, R_3 representa -fenilo, -benzilo, -fenetilo, -tienilo, -piridilo, -tiazolilo, -imidazolilo, -1,2,4-triazolilo, -benzimidazolilo ou -benzilo, não substituído ou mono- ou poli-substituído por -F, -Cl, -Br, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ ou -N(CH₃)₂; -etilo, -n-propilo, -2-propilo, -alilo, -n-butilo, -iso-butilo, -sec-butilo, -terc-butilo, -n-pentilo, -iso-pentilo, -neo-pentilo, -n-hexilo, -ciclopentilo ou -ciclo-hexilo, em cada caso não substituído ou mono- ou poli-substituído por -OH, -OCH₃ ou -OC₂H₅, -tienilo, -piridilo, -tiazolilo, -imidazolilo, -1,2,4-triazolilo e -benzimidazolilo, estando preferivelmente não substituído.

Numa concretização preferida, R_3 representa - C_{1-6} -alifático, -arilo (preferivelmente -fenilo) ou -heteroarilo (preferivelmente -tienilo, -tiazolilo ou -piridilo), em que -arilo e -heteroarilo são em cada caso não substituídos ou mono- ou poli-substituídos por substituintes independentemente entre si escolhidos de -F, -Cl, -Br, -I, -CH₃, -OCH₃ e -OH.

Particular e preferivelmente, R^3 representa -fenilo, não substituído ou mono-substituído por -F, -Cl, -CN, -CH₃; -tienilo, -etilo, -n-propilo ou -n-butilo, não substituído ou

mono- ou poli-substituído por $-OCH_3$, $-OH$ ou $-OC_2H_5$, em particular por $-OCH_3$.

Preferivelmente, R_4 representa $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-arilo$, $-heteroarilo$, $-C(=O)H$, $-C(=O)-C_{1-8}-alifático$, $-C(=O)-C_{3-12}-cicloalifático$, $-C(=O)-arilo$, $-C(=O)-heteroarilo$, $-C(=O)-C_{1-8}-alifático-C_{3-12}-cicloalifático$, $-C(=O)-C_{1-8}-alifático-arilo$, $-C(=O)-C_{1-8}-alifático-heteroarilo$, $-C(=O)O-C_{1-8}-alifático$, $-C(=O)O-C_{3-12}-cicloalifático$, $-C(=O)O-arilo$, $-C(=O)O-heteroarilo$, $-C(=O)O-C_{1-8}-alifático-C_{3-12}-cicloalifático$, $-C(=O)O-C_{1-8}-alifático-arilo$, $-C(=O)O-C_{1-8}-alifático-heteroarilo$, $-CN$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)-NH-C_{1-8}-alifático$, $-C(=O)NH-C_{3-12}-cicloalifático$, $-C(=O)NH-arilo$, $-C(=O)NH-heteroarilo$, $-C(=O)-NH-C_{1-8}-alifático-C_{3-12}-cicloalifático$, $-C(=O)NH-C_{1-8}-alifático-arilo$, $-C(=O)NH-C_{1-8}-alifático-heteroarilo$, $-C(=O)N(C_{1-8}-alifático)_2$, $-C(=O)N(C_{3-12}-cicloalifático)_2$, $-C(=O)N(arilo)_2$, $-C(=O)N-(heteroarilo)_2$, $-C(=O)N(C_{1-8}-alifático-C_{3-12}-cicloalifático)_2$, $-C(=O)-N(C_{1-8}-alifático-arilo)_2$, $-C(=O)-N(C_{1-8}-alifático-heteroarilo)_2$, $-OH$, $-OC_{1-8}-alifático$, $-OC_{3-12}-cicloalifático$, $-O-arilo$, $-O-heteroarilo$, $-OC_{1-8}-alifático-C_{3-12}-cicloalifático$, $-OC_{1-8}-alifático-arilo$, $-OC_{1-8}-alifático-heteroarilo$, $-OC(=O)H$, $-OC(=O)-C_{1-8}-alifático$, $-OC(=O)-C_{3-12}-cicloalifático$, $-OC(=O)-arilo$, $-OC(=O)-heteroarilo$, $-OC(=O)-C_{1-8}-alifático-C_{3-12}-cicloalifático$, $-OC(=O)-C_{1-8}-alifático-arilo$, $-OC(=O)-C_{1-8}-alifático-heteroarilo$, $-OC(=O)O-C_{1-8}-alifático$, $-OC(=O)O-O-heteroarilo$, $-OC(=O)O-C_{1-8}-alifático-C_{3-12}-cicloalifático$, $-OC(=O)O-arilo$, $-OC(=O)-O-heteroarilo$, $-OC(=O)O-C_{1-8}-alifático-arilo$, $-OC(=O)-O-C_{1-8}-alifático-heteroarilo$, $-OC(=O)NH-C_{1-8}-alifático$, $-OC(=O)NH-C_{3-12}-cicloalifático$, $-OC(=O)NH-arilo$, $-OC(=O)NH-heteroarilo$, $-OC(=O)NH-C_{3-12}-cicloalifático$, $-OC(=O)NH-arilo$, $-OC(=O)NH-C_{1-8}-alifático$, $-OC(=O)NH-C_{1-8}-alifático-heteroarilo$, $-OC(=O)N(C_{3-12}-cicloalifático)_2$, $-OC(=O)N(C_{1-8}-alifático)_2$, $-OC(=O)N(arilo)_2$, $-OC(=O)-N(heteroarilo)_2$, $-OC(=O)N(C_{1-8}-alifático-C_{3-12}-cicloalifático)_2$, $-OC(=O)N(C_{1-8}-alifático-arilo)_2$, $-OC(=O)N(C_{1-8}-alifático-heteroarilo)_2$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-NH-C_{1-8}-alifático$, $-NH-C_{3-12}-cicloalifático$, $-NH-arilo$, $-NH-heteroarilo$, $-NH-C_{1-8}-alifático-C_{3-12}-cicloalifático$, $-NH-C_{1-8}-alifático-arilo$, $-NH-C_{1-8}-alifático-heteroarilo$, $-N(C_{1-8}-alifático)_2$, $-N(C_{3-12}-cicloalifático)_2$, $-N(arilo)_2$, $-N(heteroarilo)_2$, $-N(C_{1-8}-alifático-C_{3-12}-cicloalifático)_2$,

$-N(C_{1-8}-\text{alif\'atico-arilo})_2$, $-N(C_{1-8}-\text{alif\'atico-heteroarilo})_2$,
 $-NHC(=O)-C_{1-8}-\text{alif\'atico}$, $-NHC(=O)-C_{3-12}-\text{cicloalif\'atico}$,
 $-NHC(=O)-\text{arilo}$, $-NHC(=O)-\text{heteroarilo}$, $-NHC(=O)-C_{1-8}-\text{alif\'atico-C}_{3-12}-\text{cicloalif\'atico}$, $-NHC(=O)-C_{1-8}-\text{alif\'atico-arilo}$, $-NHC(=O)-C_{1-8}-\text{alif\'atico-heteroarilo}$, $-NHC(=O)O-C_{1-8}-\text{alif\'atico}$,
 $-NHC(=O)O-C_{3-12}-\text{cicloalif\'atico}$, $-NHC(=O)O-\text{arilo}$, $-NHC(=O)O-\text{heteroarilo}$, $-NHC(=O)O-C_{1-8}-\text{alif\'atico-C}_{3-12}-\text{cicloalif\'atico}$,
 $-NHC(=O)O-C_{1-8}-\text{alif\'atico-arilo}$, $-NHC(=O)O-C_{1-8}-\text{alif\'atico-heteroarilo}$, $-NHC(=O)NH-C_{1-8}-\text{alif\'atico}$, $-NHC(=O)NH-C_{3-12}-\text{cicloalif\'atico}$, $-NHC(=O)NH-\text{arilo}$, $-NHC(=O)NH-\text{heteroarilo}$, $-NHC(=O)NH-C_{1-8}-\text{alif\'atico-C}_{3-12}-\text{cicloalif\'atico}$,
 $-NHC(=O)NH-C_{1-8}-\text{alif\'atico-arilo}$, $-NHC(=O)NH-C_{1-8}-\text{alif\'atico-heteroarilo}$, $-NHC(=O)N(C_{1-8}-\text{alif\'atico})_2$,
 $-NHC(=O)N(C_{3-12}-\text{cicloalif\'atico})_2$, $-NHC(=O)N(\text{arilo})_2$, $-NHC(=O)N(\text{heteroarilo})_2$, $-NHC(=O)N(C_{1-8}-\text{alif\'atico-C}_{3-12}-\text{cicloalif\'atico})_2$, $-NHC(=O)N(C_{1-8}-\text{alif\'atico-arilo})_2$,
 $-NHC(=O)N(C_{1-8}-\text{alif\'atico-heteroarilo})_2$, $-SH$, $-SC_{1-8}-\text{alif\'atico}$, $-SC_{3-12}-\text{cicloalif\'atico}$, $-S-\text{arilo}$, $-S-\text{heteroarilo}$,
 $-SC_{1-8}-\text{alif\'atico-C}_{3-12}-\text{cicloalif\'atico}$, $-SC_{1-8}-\text{alif\'atico-arilo}$, $-S(=O)_{1-2}C_{1-8}-\text{alif\'atico}$, $-S(=O)_{1-2}\text{C}_{3-12}-\text{cicloalif\'atico}$, $-S(=O)_{1-2}-\text{arilo}$, $-S(=O)_{1-2}-\text{heteroarilo}$, $-S(=O)_{1-2}C_{1-8}-\text{alif\'atico-C}_{3-12}-\text{cicloalif\'atico}$,
 $-S(=O)_{1-2}C_{1-8}-\text{alif\'atico-arilo}$, $-S(=O)_{1-2}C_{1-8}-\text{alif\'atico-heteroarilo}$, $-S(=O)_{1-2}OH$, $-S(=O)_{1-2}OC_{1-8}-\text{alif\'atico}$, $-S(=O)_{1-2}O-C_{3-12}-\text{cicloalif\'atico}$, $-S(=O)_{1-2}O-\text{arilo}$, $-S(=O)_{1-2}O-\text{heteroarilo}$,
 $-S(=O)_{1-2}OC_{1-8}-\text{alif\'atico-C}_{3-12}-\text{cicloalif\'atico}$, $-S(=O)_{1-2}O-C_{1-8}-\text{alif\'atico-arilo}$, $-S(=O)_{1-2}OC_{1-8}-\text{alif\'atico-heteroarilo}$,
 $-S(=O)_{1-2}NH_2$, $-S(=O)_{1-2}NHC_{1-8}-\text{alif\'atico}$, $-S(=O)_{1-2}NH-C_{3-12}-\text{cicloalif\'atico}$, $-S(=O)_{1-2}NH-\text{arilo}$, $-S(=O)_{1-2}NH-\text{heteroarilo}$,
 $-S(=O)_{1-2}NHC_{1-8}-\text{alif\'atico-C}_{3-12}-\text{cicloalif\'atico}$, $-S(=O)_{1-2}NH-C_{1-8}-\text{alif\'atico-arilo}$, $-S(=O)_{1-2}NHC_{1-8}-\text{alif\'atico-heteroarilo}$,
 $-S(=O)_{1-2}N(C_{1-8}-\text{alif\'atico})_2$, $-S(=O)_{1-2}N(C_{3-12}-\text{cicloalif\'atico})_2$, $-S(=O)_{1-2}N(\text{arilo})_2$, $-S(=O)_{1-2}N(\text{heteroarilo})_2$,
 $-S(=O)_{1-2}N(C_{1-8}-\text{alif\'atico-C}_{3-12}-\text{cicloalif\'atico})_2$, $-S(=O)_{1-2}N(C_{1-8}-\text{alif\'atico-heteroarilo})_2$, $-S(=O)_{1-2}N(C_{1-8}-\text{alif\'atico-arilo})_2$, $-OS(=O)_{1-2}C_{1-8}-\text{alif\'atico}$,
 $-OS(=O)_{1-2}C_{3-12}-\text{cicloalif\'atico}$, $-OS(=O)_{1-2}-\text{arilo}$, $-OS(=O)_{1-2}-\text{heteroarilo}$, $-OS(=O)_{1-2}C_{1-8}-\text{alif\'atico-C}_{3-12}-\text{cicloalif\'atico}$,
 $-OS(=O)_{1-2}C_{1-8}-\text{alif\'atico-heteroarilo}$, $-OS(=O)_{1-2}O-C_{1-8}-\text{alif\'atico}$, $-OS(=O)_{1-2}O-C_{3-12}-\text{cicloalif\'atico}$,
 $-OS(=O)_{1-2}O-\text{arilo}$, $-OS(=O)_{1-2}O-\text{heteroarilo}$, $-OS(=O)_{1-2}O-C_{1-8}-\text{alif\'atico}$

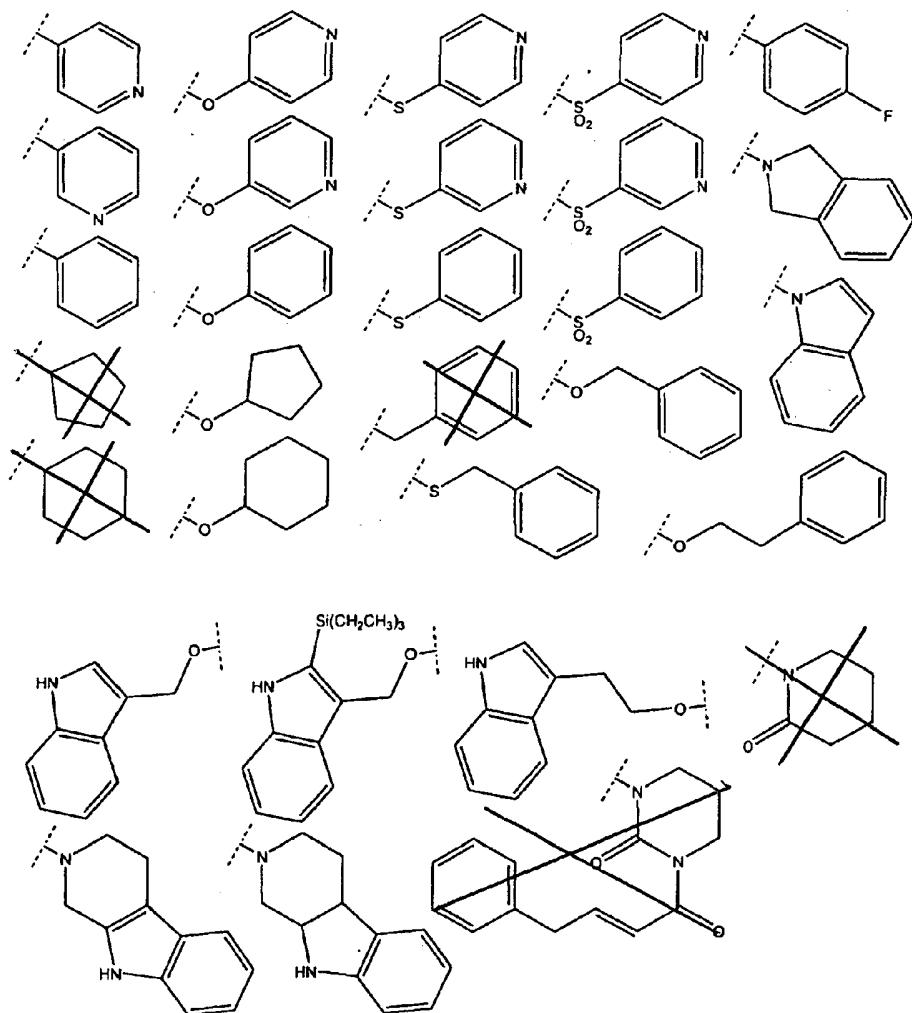
C_{1-8} -alifático- C_{3-12} -cicloalifático, -OS(=O)₁₋₂OC₁₋₈-alifático-
arilo, -OS(=O)₁₋₂OC₁₋₈-alifático-heteroarilo, -OS(=O)₁₋₂NH₂,
-OS(=O)₁₋₂NHC₁₋₈-alifático, -OS(=O)₁₋₂NHC₃₋₁₂-cicloalifático,
-OS(=O)₁₋₂NH-arilo, -OS(=O)₁₋₂NH-heteroarilo, -OS(=O)₁₋₂NH-
 C_{1-8} -alifático- C_{3-12} -cicloalifático, -OS(=O)₁₋₂NHC₁₋₈-alifático-
arilo, -OS(=O)₁₋₂NHC₁₋₈-alifático-heteroarilo,
-OS(=O)₁₋₂N(C₁₋₈-alifático)₂, -OS(=O)₁₋₂N(C₃₋₁₂-cicloalifático)₂,
-OS(=O)₁₋₂N(arilo)₂, -OS(=O)₁₋₂N(heteroarilo)₂,
-OS(=O)₁₋₂N(C₁₋₈-alifático- C_{3-12} -cicloalifático)₂,
-OS(=O)₁₋₂N(C₁₋₈-alifático-arilo)₂ ou -OS(=O)₁₋₂N(C₁₋₈-alifático-
heteroarilo)₂.

Mais preferivelmente, R₄ é -arilo, -heteroarilo,
-O-C₁₋₈-alifático, -O-C₃₋₁₂-cicloalifático, -O-arilo,
-O-heteroarilo, -NH-C₁₋₈-alifático, -NH-C₃₋₁₂-cicloalifático,
-NH-arilo, -NH-heteroarilo, -N(C₁₋₈-alifático)₂,
-N(C₃₋₁₂-cicloalifático)₂, -N(arilo)₂, -N(heteroarilo)₂,
-S-C₁₋₈-alifático, -S-C₃₋₁₂-cicloalifático, -S-arilo ou
-S-heteroarilo.

Ainda mais preferivelmente, R₄ representa -arilo,
-heteroarilo, -O-C₁₋₈-alifático, -O-C₃₋₁₂-cicloalifático,
-O-arilo, -O-heteroarilo, -NH-C₁₋₈-alifático,
-NH-C₃₋₁₂-cicloalifático, -NH-arilo, -NH-heteroarilo,
-N(C₁₋₈-alifático)₂, -N(C₃₋₁₂-cicloalifático)₂, -N(arilo)₂,
-N(heteroarilo)₂, -S-C₁₋₈-alifático, -S-C₃₋₁₂-cicloalifático ou
-S-arilo ou -S-heteroarilo.

Particular e preferivelmente, R₄ representa -arilo
(preferivelmente -fenilo, opcionalmente substituído), -O-arilo
(preferivelmente -O-fenilo, opcionalmente substituído) ou
-heteroarilo (preferivelmente -indolilo ou -indanilo, em cada
caso opcionalmente substituído). Numa concretização
particularmente preferida, R₄ representa -arilo, -heteroarilo,
-O-arilo, -O-heteroarilo, -O-C₃₋₁₂-cicloalifático, -NH-arilo,
-NH-heteroarilo, -NH-C₃₋₁₂-cicloalifático, -N(arilo)₂,
-N(heteroarilo)₂, -N(C₃₋₁₂-cicloalifático)₂, -S-arilo,
-S-heteroarilo ou -S-C₃₋₁₂-cicloalifático; sendo -arilo e
-heteroarilo particularmente preferidos.

Exemplos preferidos de R₄ são mostrados em seguida:

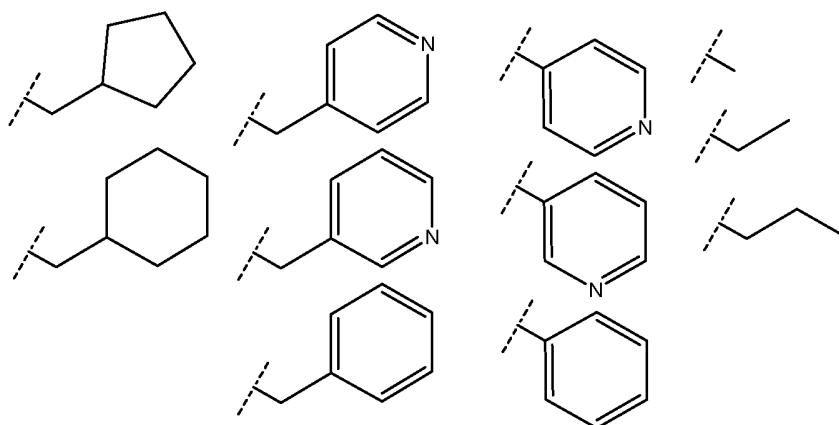


Preferivelmente, R₅ representa -H, -C₁₋₈-alifático, -C₃₋₁₂-cicloalifático, -arilo, -heteroarilo, -C₁₋₈-alifático-C₃₋₁₂-cicloalifático, -C₁₋₈-alifático-arilo, -C₁₋₈-alifático-heteroarilo, -C(=O)H, -C(=O)-C₁₋₈-alifático, -C(=O)-C₃₋₁₂-cicloalifático, -C(=O)-arilo, -C(=O)-heteroarilo, -C(=O)-C₁₋₈-alifático-C₃₋₁₂-cicloalifático, -C(=O)-C₁₋₈-alifático-arilo, -C(=O)-C₁₋₈-alifático-heteroarilo, -C(=O)O-C₁₋₈-alifático, -C(=O)O-C₃₋₁₂-cicloalifático, -C(=O)O-arilo, -C(=O)O-heteroarilo, -C(=O)O-C₁₋₈-alifático-C₃₋₁₂-cicloalifático, -C(=O)O-C₁₋₈-alifático-arilo, -C(=O)O-C₁₋₈-alifático-heteroarilo, -CN, -C(=O)NH₂, -C(=O)-NH-C₁₋₈-alifático, -C(=O)NH-C₃₋₁₂-cicloalifático, -C(=O)NH-arilo, -C(=O)NH-heteroarilo, -C(=O)-NH-C₁₋₈-alifático-C₃₋₁₂-cicloalifático, -C(=O)NH-C₁₋₈-alifático-arilo, -C(=O)NH-C₁₋₈-alifático-heteroarilo,

$-C(=O)N(C_{3-12}-\text{cicloalif\'atico})_2$, $-C(=O)N(\text{arilo})_2$, $-C(=O)N-$ (heteroarilo) $_2$, $-C(=O)N(C_{1-8}-\text{alif\'atico}-C_{3-12}-\text{cicloalif\'atico})_2$, $-C(=O)N(C_{1-8}-\text{alif\'atico}-\text{arilo})_2$ ou $-C(=O)-N(C_{1-8}-\text{alif\'atico}-\text{heteroarilo})_2$.

Mais preferivelmente, R_5 é escolhido de $-H$, $-C_{1-8}-\text{alif\'atico}$, $-C_{3-12}-\text{cicloalif\'atico}$, $-C_{1-8}-\text{alif\'atico}-C_{3-12}-\text{cicloalif\'atico}$, $-C_{1-8}-\text{alif\'atico}-\text{arilo}$, $-C_{1-8}-\text{alif\'atico}-\text{heteroarilo}$, $-\text{arilo}$ e $-\text{heteroarilo}$.

Exemplos preferidos de $R_5 \neq -H$ são mostrados em seguida:



Numa concretização preferida, R_5 representa $-H$.

Concretizações particularmente preferidas dos compostos de acordo com o invento são resumidas na tabela seguinte:

	preferivelmente	mais preferivelmente	ainda mais preferivelmente
R_1	$-H$ ou $-C_{1-8}-\text{alif\'atico}$	$-H$ ou $-C_{1-8}-\text{alquilo}$	$-H$ ou $-CH_3$
R_2	$-H$ ou $-C_{1-8}-\text{alif\'atico}$	$-H$ ou $-C_{1-8}-\text{alquilo}$	$-H$ ou $-CH_3$
R_3	$-C_{1-8}-\text{alif\'atico}$; arilo, opcionalmente substituído; ou heteroarilo, opcionalmente substituído	$-C_{1-8}-\text{alquilo}$; $-fenilo$, opcionalmente substituído; ou $-tienilo$, opcionalmente substituído	$-butilo$, $-fenilo$, $-metoxifenilo$ ou $-fluorofenilo$

R ₄	-arilo, -O-arilo, -S-arilo, -heteroarilo, -O-C ₁₋₈ -alifático-arilo, -O-C ₃₋₁₂ -cicloalifático	-fenilo, -O-fenilo, -S-fenilo, em cada caso opcionalmente substituído; indolilo, opcionalmente substituído, isoindolilo, opcionalmente substituído; -O-C ₃₋₁₂ -cicloalquilo	-fenilo, -O-fenilo, -S-fenilo, em cada caso opcionalmente substituído; indolilo, opcionalmente substituído; isoindolilo, opcionalmente substituído; -O-C ₃₋₁₂ -cicloalquilo
R ₅	-H	-H	-H
Y ₁ , Y _{1'} , Y ₂ , Y _{2'} , Y ₃ , Y _{3'} , Y ₄ , Y _{4'}	-H	-H	-H

Para os propósitos da descrição, os radicais hidrocarboneto são divididos em radicais hidrocarboneto alifáticos por um lado e radicais hidrocarboneto aromáticos por outro lado.

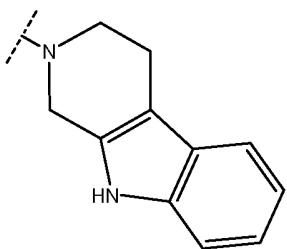
Os radicais hidrocarboneto alifáticos são por seu lado divididos em radicais hidrocarboneto alifáticos não-cíclicos por um lado (= "alifáticos") e radicais hidrocarboneto alifáticos cílicos, i.e. radicais hidrocarboneto alicíclicos por outro lado (= "cicloalifáticos"). Os cicloalifáticos podem ser monocíclicos ou multicíclicos. Os radicais hidrocarboneto alicíclicos ("cicloalifáticos") incluem tanto os carbociclíos alifáticos puros como os heterociclíos alifáticos, i.e. - se não especificado expressamente - "cicloalifático" inclui carbociclíos alifáticos puros (por exemplo, ciclo-hexílo), heterociclíos alifáticos puros (por exemplo, piperidílo ou piperazílo) e sistemas não-aromáticos, multicíclicos, opcionalmente mistos (por exemplo, decalinílo, deca-hidroquinolinílo).

Os radicais hidrocarboneto aromáticos são por seu lado divididos em radicais hidrocarboneto aromáticos carbocíclicos por um lado (= "arilo") e radicais hidrocarboneto aromáticos heterocíclicos por outro lado (= "heteroarilo").

A designação de sistemas aromáticos multicíclicos, pelo menos parcialmente aromáticos depende de pelo menos um anel aromático do sistema multicíclico conter pelo menos um heteroátomo (convencionalmente N, O ou S) no anel. Se pelo

menos um tal heteroátomo está presente neste anel, o radical é preferivelmente um "heteroarilo" (mesmo se um outro anel carbocíclico aromático ou não-aromático com ou sem um heteroátomo está presente opcionalmente como um anel adicionalmente presente no sistema multicíclico); se um tal heteroátomo não está presente em nenhum dos opcionalmente vários anéis aromáticos do sistema multicíclico, o radical é preferivelmente "arilo" (mesmo se um heteroátomo de anel está presente num anel não-aromático opcional e adicionalmente presente no sistema multicíclico).

Dentro dos substituintes multicíclicos, em conformidade aplica-se preferivelmente a seguinte prioridade de designação: heteroarilo > arilo > cicloalifático. O substituinte seguinte é portanto preferivelmente interpretado como "arilo":



Para o propósito da descrição, os radicais hidrocarboneto monovalentes e polivalentes, por exemplo divalentes, não são diferenciados com respeito à terminologia, i.e. "C₁₋₃-alifático" inclui, dependendo do sentido, por exemplo tanto -C₁₋₃-alquilo, -C₁₋₃-alcenilo e -C₁₋₃-alcinilo e por exemplo -C₁₋₃-alquileno-, -C₁₋₃-alcenileno- e -C₁₋₃-alcinileno-.

Preferivelmente, "alifático" é em cada caso um radical hidrocarboneto alifático ramificado ou não ramificado, saturado ou mono- ou poli-insaturado, não substituído ou mono- ou poli-substituído. Se o alifático é mono- ou poli-substituído, os substituintes independentemente entre si são escolhidos entre o grupo que consiste em -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)-N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)-

NHR_0 , $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_0)_2$, $-\text{Si}(\text{R}_0)_3$, $-\text{PO}(\text{OR}_0)_2$. "Alifático" inclui assim radicais hidrocarboneto acíclicos saturados ou insaturados, que podem ser ramificados ou de cadeia linear, i.e. alcanilos, alcenilos e alcinilos. Neste contexto, os alcenilos possuem pelo menos uma ligação dupla $\text{C}=\text{C}$ e os alcinilos possuem pelo menos uma ligação tripla $\text{C}\equiv\text{C}$. Os alifáticos monovalentes não substituídos preferidos incluem $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$ e $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; mas também $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}=\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}$, $-\text{C}=\text{CH}_2$ e $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$. Os alifáticos divalentes não substituídos preferidos incluem $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}-(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ e $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; mas também $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}=\text{C}-$, $-\text{C}\equiv\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$ e $-\text{C}=\text{C}\text{CHO}$. Os alifáticos monovalentes substituídos preferidos incluem $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ e $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$. Os alifáticos divalentes substituídos preferidos incluem $-\text{CF}_2-$, $-\text{CF}_2\text{CF}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CHOH}-$, $-\text{CHOHCH}_2-$ e $-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2-$. Metilo, etilo, n-propilo e n-butilo são particularmente preferidos.

Preferivelmente, cicloalifático é em cada caso um radical hidrocarboneto alifático (i.e. não aromático), mono- ou multi-cíclico, saturado ou mono- ou poli-insaturado, não substituído ou mono- ou poli-substituído. O número de átomos de carbono está preferivelmente na gama referida (i.e. um " C_{3-8} " cicloalifático preferivelmente possui 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono no anel). Para o propósito da descrição, " C_{3-8} -cicloalifático" é preferivelmente um hidrocarboneto cíclico que possui 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono no anel, saturado ou insaturado, mas não aromático, sendo um ou dois átomos de carbono independentemente entre si opcionalmente substituídos por um heteroátomo S, N ou O. Se o cicloalquilo é mono- ou poli-substituído, os substituintes independentemente entre si são escolhidos entre o grupo que consiste em $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CHO}$, $=\text{O}$, $-\text{R}_0$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_0$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_0$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}_0$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_0)_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}_0$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_0$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}_0$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NHR}_0$, $-\text{OC}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}_0)_2$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}_0$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{R}_0$, $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{NH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}_0$, $-\text{N}(\text{R}_0)_2$, $-\text{N}^+(\text{R}_0)_3$, $-\text{N}^+(\text{R}_0)_2\text{O}^-$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}_0$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}_0$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHR}_0$,

$-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_0)_2$, $-\text{Si}(\text{R}_0)_3$, $-\text{PO}(\text{OR}_0)_2$. O C_{3-8} -cicloalifático é vantajosamente escolhido do grupo que consiste em ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclo-hexenilo, cicloheptenilo e ciclooctenilo, mas também tetra-hidropiranilo, dioxanilo, dioxolanilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazolinonilo e pirrolidinilo. Se o cicloalifático é substituído por R_0 e R_0 representa arilo ou heteroarilo, este substituinte arilo ou heteroarilo pode ser ligado via uma ligação ao cicloalifático, mas também pode ser ligado via dois átomos de anel vizinhos do cicloalifático, i.e. fundido.

Preferivelmente, em relação com "alifático" ou "cicloalifático", "mono- ou poli-substituído" é entendido como significando substituição uma ou diversas vezes, por exemplo uma, duas, três ou quatro vezes, de um ou mais átomos de hidrogénio por $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{1-6}\text{-alquilo}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}_{1-6}\text{-alquilo}$, $-\text{SH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}_{1-6}\text{-alquilo}$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-alquilo})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-6}\text{-alquilo}$ ou $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$. Os compostos em que "alifático substituído" ou "cicloalifático substituído" significa alifático ou cicloalifático substituído por $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OC}_2\text{H}_5$ ou $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ são preferidos. Os substituintes particularmente preferidos são $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NH}_2$ e $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$.

Os radicais poli-substituídos são entendidos como significando os radicais que são poli-substituídos, por exemplo di- ou tri-substituídos, quer nos mesmos quer em diferentes átomos, por exemplo tri-substituídos no mesmo átomo C, tal como no caso de $-\text{CF}_3$ ou $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, ou em locais diferentes, tal como no caso de $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHCl}_2$. A poli-substituição pode ocorrer com o mesmo ou com vários substituintes. Um substituinte pode opcionalmente também ser substituído pelo seu lado; assim, $-\text{O-}$ alifático, *inter alia*, também inclui $-\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{-OH}$. É preferível que alifático ou cicloalifático seja substituído por $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OC}_2\text{H}_5$ ou $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$. É muito particularmente preferível para alifático ou cicloalifático que sejam substituídos por $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$ ou $-\text{OC}_2\text{H}_5$.

Preferivelmente, arilo em cada caso representa independentemente um sistema anelar carbocíclico que possui pelo menos um anel aromático, mas sem heteroátomos neste anel, em que os radicais arilo podem opcionalmente ser fundidos com outros sistemas anelares saturados, (parcialmente) insaturados ou aromáticos, os quais por seu lado podem possuir um ou mais heteroátomos no anel, em cada caso independentemente entre si escolhidos de N, O e S, e em que cada radical arilo pode ser não substituído ou mono- ou poli-substituído, em que os substituintes no arilo podem ser idênticos ou diferentes e podem estar em qualquer posição desejada e possível do arilo. Arilos preferidos são fenilo, naftilo, antracenilo, fenantrenilo, fluorantenilo, fluorenilo, indanilo e tetralinilo. Fenilo e naftilo são particularmente preferidos. Se o arilo é mono- ou poli-substituído, os substituintes no arilo podem ser idênticos ou diferentes e podem estar em qualquer posição desejada e possível do arilo, e são escolhidos independentemente entre si do grupo que consiste em -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)-NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -O(CH₂)₁₋₂O-, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)-NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NH-C(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃, -PO(OR₀)₂. Os arilos substituídos preferidos são 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2,3-dimetoxi-fenilo, 2,4-dimetoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2,3-dimetil-fenilo, 2,4-dimetil-fenilo e 3,4-dimetil-fenilo.

Preferivelmente, heteroarilo representa um radical aromático cílico de 5, 6 ou 7 membros que contém 1, 2, 3, 4 ou 5 heteroátomos, em que os heteroátomos são idênticos ou diferentes e são azoto, oxigénio ou enxofre e o heterociclico pode ser não substituído ou mono- ou poli-substituído; em que no caso de substituição no heterociclico os substituintes podem ser idênticos ou diferentes e podem estar em qualquer

posição desejada e possível do heteroarilo; e em que o heterociclico pode também ser parte de um sistema bi- ou poli-cíclico. Preferivelmente, "heteroarilo" é escolhido entre o grupo que consiste em pirrolilo, indolilo, furilo (furanilo), benzofuranilo, tienilo (tiofenilo), benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolanilo, benzodioxanilo, ftalazinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, indazolilo, purinilo, indolizinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, carbazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo ou oxadiazolilo, em que a ligação pode ser via qualquer membro do anel desejado e possível do radical heteroarilo. Se o heteroarilo é mono- ou poli-substituído, os substituintes no heteroarilo podem ser idênticos ou diferentes e em qualquer posição desejada e possível do heteroarilo, e são escolhidos independentemente entre si do grupo que consiste em -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -O(CH₂)₁₋₂O-, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)-N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N^{+(R₀)₃}, -N^{+(R₀)₂O⁻}, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)-NHR₀, -NH-C(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃, -PO(OR₀)₂.

Em relação a "arilo" ou "heteroarilo", "mono- ou poli-substituído" é entendido como significando substituição uma ou diversas vezes, por exemplo duas, três, quatro ou cinco vezes, de um ou mais átomos de hidrogénio do sistema anelar.

Os substituintes no arilo e heteroarilo são particular e preferivelmente em cada caso escolhidos independentemente entre si de -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CHO, -CO₂H, -NH₂, -NO₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N^{+(R₀)₃}, -N^{+(R₀)₂O⁻}, -SH, -SR₀, -OH, -OR₀, -C(=O)R₀, -CO₂R₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -S(=O)₁₋₂R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -SO₃H, =O ou -R₀. Os substituintes preferidos são -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OC₁₋₆-alquilo, -O-C(=O)-C₁₋₆-alquilo, -SH, -NH₂, -NHC₁₋₆-alquilo, -N(C₁₋₆-alquilo)₂, -C(=O)OC₁₋₆-alquilo ou -C(=O)OH. Os compostos em que "arilo substituído" ou "heteroarilo substituído" significa arilo ou heteroarilo substituído por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅

ou $-N(CH_3)_2$ são preferidos. Os substituintes particularmente preferidos são $-F$, $-Cl$, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$ e $-C(=O)OH$.

Os compostos de acordo com o invento podem estar na forma de um estereoisómero individual ou uma sua mistura, dos compostos livres e/ou seus sais e/ou solvatos fisiologicamente aceitáveis.

Os compostos de acordo com o invento podem ser quirais ou aquirais, dependendo do padrão de substituição.

Dependendo da substituição com relação ao anel ciclohexano, os compostos de acordo com o invento podem ser isómeros em que o padrão de substituição na posição 1,4-(posição 1-: $>C(NR_1R)R_3$; posição 4-: $>COHR_5CH_2R_4$) pode também ser chamado sin/anti. "Isómeros sin/anti" são um sub-grupo de estereoisómeros (isómeros de configuração).

Numa concretização preferida, o excesso diastereoisomérico do isómero sin é pelo menos de 50% e.d., mais preferivelmente pelo menos de 75% e.d., ainda mais preferivelmente pelo menos de 90% e.d., muito preferivelmente pelo menos de 95% e.d., e em particular pelo menos de 99% e.d.. Noutra concretização preferida, o excesso diastereoisomérico do isómero anti é pelo menos de 50% e.d., mais preferivelmente pelo menos de 75% e.d., ainda mais preferivelmente pelo menos de 90% e.d., muito preferivelmente pelo menos de 95% e.d. e em particular pelo menos de 99% e.d..

Métodos adequados para a separação dos isómeros (diastereoisómeros) são conhecidos do perito na especialidade. Exemplos que podem ser mencionados são cromatografia em coluna, HPLC preparativa e processos de cristalização.

Se os compostos de acordo com o invento são quirais, eles estão preferivelmente na forma do racemato ou numa forma enriquecida de um enantiómero. Numa concretização preferida, o excesso enantiomérico (e.e.) do enantiómero S é pelo menos de 50% e.e., mais preferivelmente pelo menos de 75% e.e., ainda mais preferivelmente pelo menos de 90% e.e., muito preferivelmente pelo menos de 95% e.e. e em particular pelo

menos de 99% e.e.. Noutra concretização preferida, o excesso enantiomérico (e.e.) do enantiómero R é pelo menos de 50% e.e., mais preferivelmente pelo menos de 75% e.e., ainda mais preferivelmente pelo menos de 90% e.e., muito preferivelmente pelo menos de 95% e.e. e em particular pelo menos de 99% e.e..

Métodos para separação dos enantiómeros são conhecidos do perito na especialidade. Exemplos que podem ser mencionados são HPLC preparativa em fases estacionárias quirais e conversão em intermediários diastereoisoméricos. A conversão em intermediários diastereoisoméricos pode ser realizada, por exemplo, como formação de sal com a ajuda de ácidos quirais enantiomericamente puros. Após a separação dos diastereoisómeros formados desta maneira, o sal pode então ser convertido de volta à base livre ou a outro sal.

Se não especificado expressamente, qualquer referência aos compostos de acordo com o invento inclui todos os isómeros (por exemplo, estereoisómeros, diastereoisómeros, enantiómeros) em qualquer razão de mistura desejada.

Se não referido expressamente, qualquer referência aos compostos de acordo com o invento inclui os compostos livres (i.e. as formas que não estão na forma de um sal) e todos os sais fisiologicamente aceitáveis.

Para os propósitos da descrição, os sais fisiologicamente aceitáveis dos compostos de acordo com o invento estão na forma de sais com anões ou ácidos do composto particular com ácidos inorgânicos ou orgânicos que são fisiologicamente aceitáveis - em particular quando utilizados em humanos e/ou mamíferos.

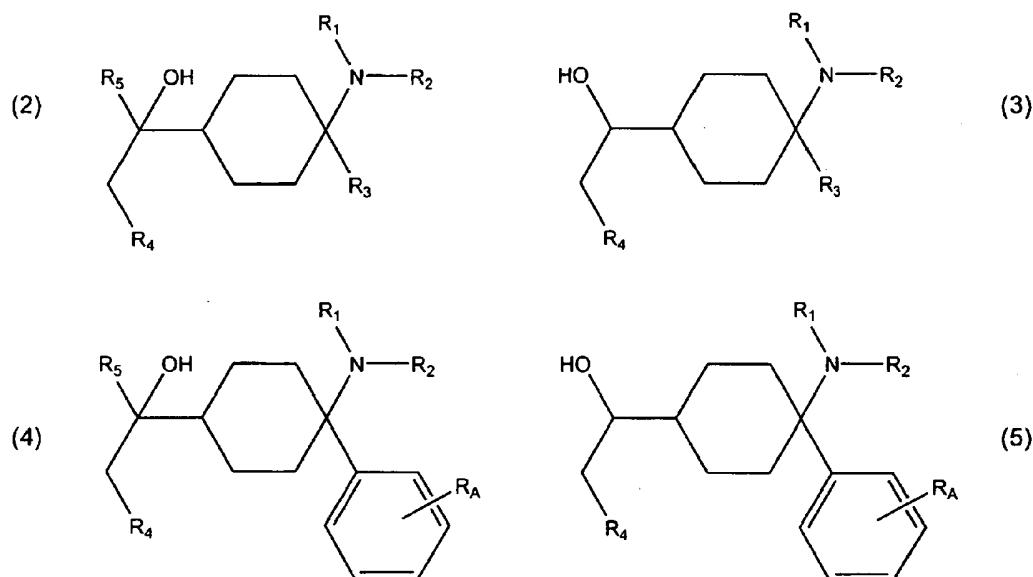
Exemplos de sais fisiologicamente aceitáveis de ácidos particulares são sais de: ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido metanossulfônico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutâmico, ácido sacárico, ácido monometilsebácico, 5-oxo-prolina, ácido hexano-1-sulfônico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- ou 4-aminobenzólico, ácido 2,4,6-trimetilbenzólico, ácido -lipónico, acetilglicina,

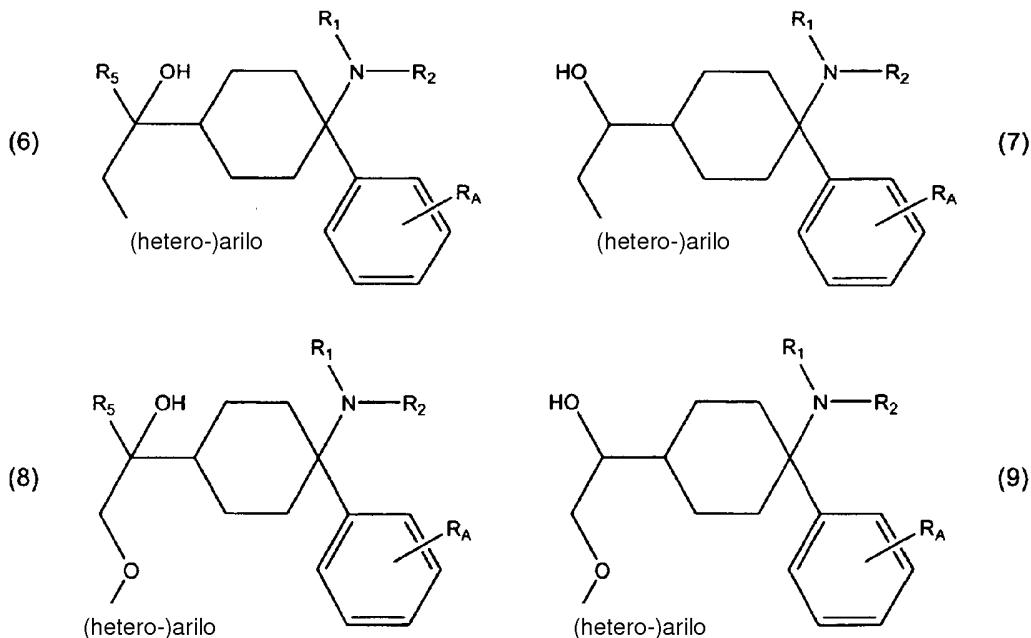
ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico e/ou ácido aspártico. O cloridrato, o citrato e o hemi-citrato são particularmente preferidos.

Sais fisiologicamente aceitáveis com catiões ou bases são sais do composto particular - como o anião com pelo menos um catião, preferivelmente inorgânico - que são fisiologicamente aceitáveis - em particular quando utilizados em humanos e/ou mamíferos. Os sais de metais alcalinos e metais alcalino-terrosos, mas também os sais de amónio, são particularmente preferidos, mas em particular os sais de (mono)- ou (di)-sódio, (mono)- ou (di)-potássio, magnésio ou cálcio.

Concretizações preferidas dos compostos de acordo com o invento são em cada caso explicadas em seguida. Se não expressamente especificado, todas as definições particulares explicadas anteriormente para os substituintes e as suas concretizações particulares preferidas se aplicam em conformidade e não são portanto repetidas.

Concretizações preferidas dos compostos da fórmula geral (1) de acordo com o invento possuem a fórmula geral (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8) ou (9).





em que, se presente,

R_A representa -H, -F, -Cl, -CN, $-NO_2$ ou $-OCH_3$, e

(hetero-)arilo representa heteroarilo ou arilo, em cada caso não substituído ou mono- ou poli-substituído.

Os compostos de acordo com o invento são definidos por substituintes, por exemplo por R_1 , R_2 e R_3 (substituintes de 1ª geração), os quais são por sua vez opcionalmente substituídos (substituintes de 2ª geração). Dependendo da definição, estes substituintes dos substituintes podem por sua vez ser novamente substituídos (substituintes de 3ª geração). Por exemplo, se $Y_1 = R_0$, em que $R_0 = -C_{1-8}$ -alifático (substituinte de 1ª geração), $-C_{1-8}$ -alifático pode por sua vez ser substituído, por exemplo por $-OR_0$, em que $R_0 =$ -arilo (substituinte de 2ª geração). O grupo funcional $-C_{1-8}$ -alifático- O -arilo resulta disto. -Arilo pode por sua vez ser substituído outra vez, por exemplo por $-Cl$ (substituinte de 3ª geração). O grupo funcional $-C_{1-8}$ -alifático- O -aril- Cl global resulta disto.

No entanto, numa concretização preferida, os substituintes de 3^a geração não podem ser substituídos de novo, i.e. não existem substituintes de 4^a geração.

No entanto, noutra concretização preferida, os substituintes de 2^a geração não podem ser substituídos

novamente, i.e. nesse caso já não há substituintes de 3^a geração. Por outras palavras, nesta concretização os grupos funcionais para R₀ a R₅ podem em cada caso ser opcionalmente substituídos, mas os substituintes particulares não podem por sua vez ser substituídos de novo.

Noutra concretização preferida, os substituintes de 1^a geração já não podem ser substituídos de novo, i.e. não existem nesse caso nem substituintes de 2^a nem substituintes de 3^a geração. Por outras palavras, nesta concretização os grupos funcionais para R₀ a R₅ em cada caso não podem ser substituídos.

Compostos muito particularmente preferidos são os provenientes do grupo:

- 1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclo-hexil)-2-feniletanol;
- 1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclo-hexil)-2-fenoxietanol;
- 1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclo-hexil)-2-(1H-indol-1-il)-etanol;
- 1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclo-hexil)-2-(isoindolin-2-il)etanol,
- 1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclo-hexil)-2-(4-fluorofenil)-etanol;
- 1-(4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)ciclo-hexil)-2-fenil-ethanol;
- 1-(4-(dimetilamino)-4-(3-metoxifenil)ciclo-hexil)-2-fenil-ethanol;
- 1-(4-(dimetilamino)-4-(tiofen-2-il)ciclo-hexil)-2-fenil-ethanol;
- 1-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclo-hexil)-2-feniletanol;
- 1-ciclopentil-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclo-hexil)-3-fenilpropan-2-ol;
- 1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclo-hexil)-1-fenil-2-(piridin-4-il)etanol;
- 1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclo-hexil)-2-(feniltio)-etanol;
- 1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclo-hexil)-2-(fenilsulfonil)-etanol;
- 2-(ciclo-hexiloxi)-1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclo-hexil)etanol;

- 2-(benziloxi)-1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclo-hexil)-etanol;
- 1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclo-hexil)-2-fenetoxietanol;
- 2-((1*H*-indol-3-il)metoxi)-1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclo-hexil)etanol;
- 2-(2-(1*H*-indol-3-il)etoxi)-1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclo-hexil)etanol;
- 1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclo-hexil)-2-((2-(trietilsilil)-1*H*-indol-3-il)metoxi)etanol;
- 2-(4,4a-di-hidro-1*H*-pirido[3,4-b]indol-2(3*H*,9*H*,9a*H*)-il)-1-(4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)ciclo-hexil)etanol;
- 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclo-hexil)-1-fenilpropan-2-ol;
- 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclo-hexil)-1,3-difenilpropan-2-ol;
- 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclo-hexil)-1-fenil-3-(piridin-2-il)propan-2-ol;
- 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclo-hexil)-1-fenil-3-(piridin-3-il)propan-2-ol; e
- 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclo-hexil)-1-fenil-3-(piridin-4-il)propan-2-ol;

e seus sais e/ou solvatos fisiologicamente aceitáveis.

Compostos preferidos adicionais são

- 2-(9-(benzenossulfonil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-beta-carbolin-2-il)-1-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-etanol;
- 2-(2,3-di-hidro-1*H*-isoindol-2-il)-1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclo-hexil)etanol;
- 2-ciclo-hexiloxi-1-(4-dimetilamino-4-tiofen-2-il)ciclo-hexil)etanol;
- 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-1-fenoxy-propan-2-ol;

e seus sais fisiologicamente aceitáveis.

Os compostos de acordo com o invento actuam, por exemplo, sobre o receptor ORL1 relevante em relação com várias doenças, de modo que são adequados como composto farmaceuticamente activo num medicamento.

Como tal, o invento também proporciona medicamentos que contêm pelo menos um composto de acordo com o invento e

opcionalmente aditivos e/ou substâncias auxiliares adequados e/ou opcionalmente compostos activos adicionais.

Os compostos de acordo com o invento possuem uma afinidade comparável para o receptor de opióide ou para o receptor ORL1 à dos compostos que são divulgados como compostos de exemplo em WO 2004043967. No entanto, comparados com estes compostos, possuem uma maior solubilidade e são portanto adequados em particular para o desenvolvimento de medicamentos.

Os medicamentos de acordo com o invento opcionalmente contêm, para além de pelo menos um composto de acordo com o invento, aditivos e/ou substâncias auxiliares adequados, o que é dizer também materiais de suporte, inertes, solventes, diluentes, corantes e/ou ligantes, e podem ser administrados como formas medicamentosas líquidas na forma de soluções para injecção, gotas ou sucos ou como formas medicamentosas semi-sólidas na forma de grânulos, comprimidos, peletes, pensos, cápsulas, emplastros/emplastros pulverizáveis ou aerossóis. A escolha de substâncias auxiliares etc. e as suas quantidades a serem empregues depende do medicamento ir ser administrado oral, peroral, parentérica, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal ou localmente, por exemplo sobre a pele, as membranas mucosas ou nos olhos. As formulações na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas, grânulos, gotas, sucos e xaropes são adequadas para administração oral, e soluções, suspensões, formulações secas facilmente reconstituíveis e "sprays" são adequados para administração parentérica, tópica e inalatória. Os compostos de acordo com o invento numa forma "depot", em forma dissolvida ou num emplastro, opcionalmente com a adição de agentes que promovem a penetração através da pele, são formulações adequadas para administração percutânea. As formas de formulação que podem usadas oral ou percutaneamente podem libertar os compostos de acordo com o invento de uma maneira retardada. Os compostos de acordo com o invento podem também ser utilizados em formas "depot" parentéricas de longa duração, tal como por exemplo implantes ou bombas implantadas. Em princípio, outros compostos activos adicionais conhecidos do perito na especialidade podem ser adicionados aos medicamentos de acordo com o invento.

A quantidade de composto activo a ser administrado aos pacientes varia como função do peso do paciente, do modo de administração, da indicação e gravidade da doença. São convencionalmente administrados 0,00005 a 50 mg/kg, preferivelmente 0,001 a 0,5 mg/kg de pelo menos um composto de acordo com o invento.

Para todas as formas anteriores dos medicamentos de acordo com o invento, é particularmente preferível que o medicamento também contenha, para além do pelo menos um composto de acordo com o invento, um composto activo adicional, em particular um opióide, preferivelmente um opióide potente, em particular morfina, ou um anestésico, preferivelmente hexobarbital ou halotano.

Numa forma preferida do medicamento, um composto de acordo com o invento nela contido está na forma de um diastereoisómero e/ou enantiómero puro.

O receptor ORL1 foi identificado em particular na ocorrência de dor. Em conformidade, os compostos de acordo com o invento podem ser utilizados para a preparação de um medicamento para o tratamento da dor, em particular da dor aguda, neuropática ou crónica.

Assim, o invento também proporciona a utilização de um composto de acordo com o invento para a preparação de um medicamento para o tratamento da dor, em particular da dor aguda, visceral, neuropática ou crónica.

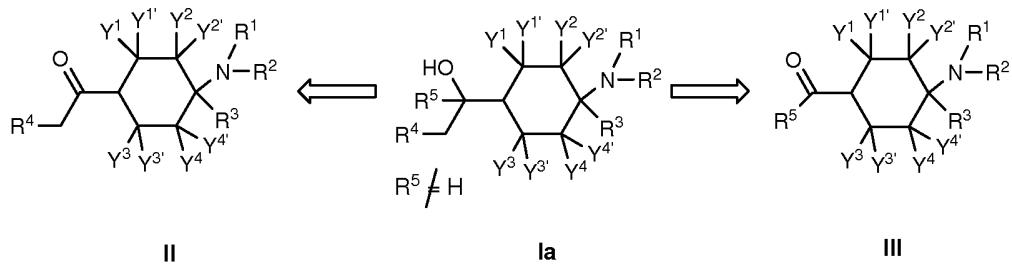
O invento também proporciona a utilização de um composto de acordo com o invento para a preparação de um medicamento para o tratamento de estados de ansiedade, de "stress" e síndromas associados com "stress", depressão, epilepsia, doença de Alzheimer, demência senil, disfunções cognitivas gerais, distúrbios de aprendizagem e memória (como nootrópico), sintomas de abstinência, abuso e/ou dependência de álcool e/ou droga e/ou medicamento, disfunções sexuais, doenças cardiovasculares, hipotensão, hipertensão, tinito, prurido, enxaqueca, audição deficiente, falta de motilidade intestinal, ingestão de alimentos deficiente, anorexia, obesidade, distúrbios de locomoção, diarreia, caquexia,

incontinência urinária ou como relaxante muscular, anticonvulsivo ou anestésico ou para co-administração em tratamento com um analgésico opióide ou com um anestésico, para diurese ou antinatriurese, ansiólise, para modulação da actividade motora, para modulação da distribuição de neurotransmissores e tratamento de doenças neurodegenerativas a elas associadas, para tratamento de sintomas de abstinência e/ou para redução do potencial de dependência de opióides.

Neste contexto, numa das utilizações anteriores, pode ser preferível para um composto que é utilizado para estar na forma de um diastereoisómero e/ou enantiómero puro, um racemato ou uma mistura não-equimolar ou equimolar dos diastereoisómeros e/ou enantiómeros.

O invento também proporciona um método para o tratamento, em particular numa das indicações anteriormente mencionadas, de um mamífero não humano ou humano que requeira tratamento da dor, em particular dor crónica, pela administração de uma dose terapeuticamente activa de um composto de acordo com o invento, ou de um medicamento de acordo com o invento.

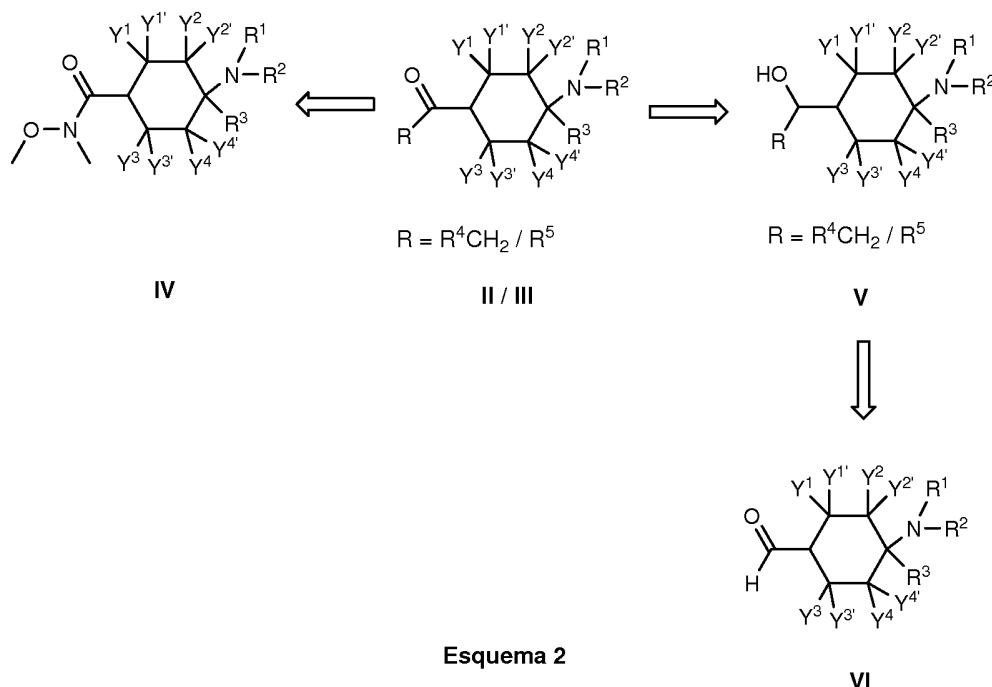
O presente invento também proporciona um processo para a preparação dos compostos de acordo com o invento tal como descrito na seguinte descrição e exemplos. Neste contexto, é em particular adequado um processo para a preparação de um composto de acordo com o invento, em que compostos da fórmula geral I podem ser obtidos através da adição de nucleófilos adequados a compostos de carbonilo adequados. No caso em que R⁵ difere de -H, quer R⁵ ou R⁴-CH₂ podem ser introduzidos numa sequência variável (Esquema 1) :



Esquema 1

Neste contexto, as cetonas II ou III podem ser introduzidas numa síntese de intermediários pela adição de

nucleófilos de carbono adequados aos aldeídos VI. O álcool V obtido pode depois ser convertido nas cetonas II ou III por meio de métodos de oxidação familiares do perito na especialidade. Em alternativa, compostos de carbonilo do tipo amida de Weinreb (IV) podem ser convertidos em cetonas por meio de substituição com nucleófilos de carbono (Esquema 2):



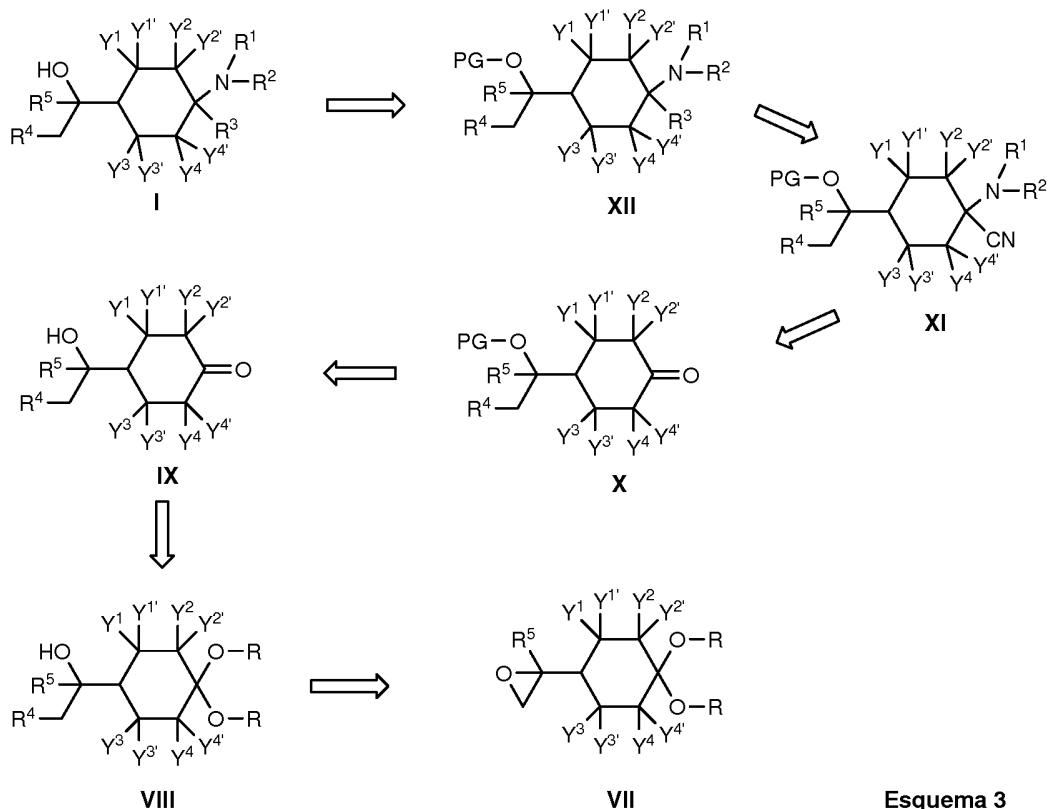
A preparação de amidas de Weinreb é conhecida do perito na especialidade.

No caso em que R^5 é idêntico a R^4-CH_2- , os compostos da fórmula geral I podem também ser obtidos por adição de pelo menos 2 equivalentes de um nucleófilo de carbono adequado aos correspondentes ésteres de ácido carboxílico ou outros compostos de carbonilo adequados.

No caso em que R^5 é -H, as etapas intermediárias V e VI são eliminadas.

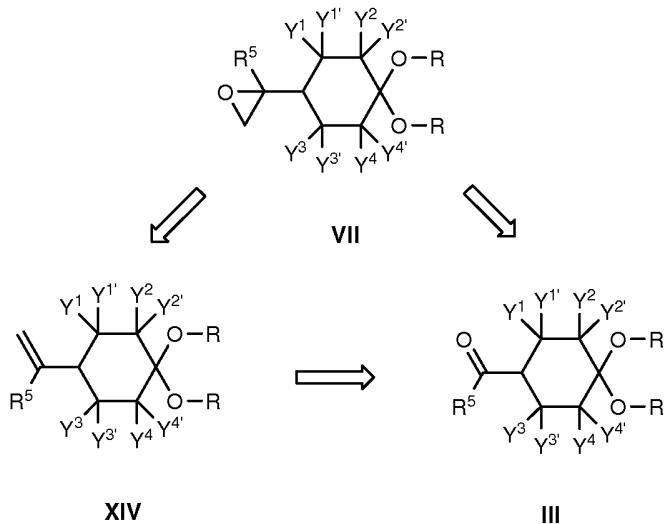
Um processo alternativo para a preparação de compostos da fórmula geral I comprehende a substituição da abertura do anel por meio de nucleófilos adequados contendo R^4 em epóxidos terminais VII (Esquema 3). Neste contexto, os precursores protegidos por acetal VIII, preferivelmente cetais, podem vantajosamente ser utilizados como substâncias

de partida. O cetal VIII resultante da substituição da abertura de anel é desprotegido para originar IX. Num passo ulterior, um grupo protector adequado é introduzido na função álcool, por exemplo outro acetal, resultando em compostos da fórmula geral X. As funções ceto obtidas antecipadamente são convertidas em aminonitrilos XI por processos conhecidos do perito na especialidade, os quais são depois convertidos em aminas do tipo XII com nucleófilos de carbono através de métodos familiares. Os compostos da fórmula geral I são depois obtidos pela remoção do grupo protector de acetal no álcool.



Este processo é particularmente vantajoso no caso em que R^4 está ligado via um heteroátomo, i.e. R^4 começa com um heteroátomo escolhido de N, S e O.

Os epóxidos terminais do tipo VII podem ser preparados por processos conhecidos do perito na especialidade, por exemplo por adição de metiletos aos compostos de carbonilo adequados III ou por exemplo por epoxidação das olefinas XIV correspondentes (Esquema 4):



Esquema 4

Em relação a detalhes adicionais da síntese de compostos de acordo com o invento, pode ser feita referência em âmbito global a WO2002/090317, WO2002/90330, WO2003/008370, WO2003/008371, WO2003/080557, WO2004/043899, WO2004/043900, WO2004/043902, WO2004/043909, WO2004/043949, WO2004/043967, WO2005/063769, WO2005/066183, WO2005/110970, WO2005/110971, WO2005/110973, WO2005/110974, WO2005/110975, WO2005/110976, WO2005/110977, WO2006/018184, WO2006/108565, WO2007/079927, WO2007/079928, WO2007/079930, WO2007/079931, WO2007/124903, WO2008/009415 e WO2008/009416.

Exemplos

Os exemplos seguintes servem para ilustrar o invento com maior detalhe, mas não devem ser interpretados como limitantes.

Os rendimentos dos compostos preparados não estão optimizados. Todas as temperaturas são incorrectas. O termo "éter" significa éter dietílico, "EA" acetato de etilo e "MC" diclorometano. O termo "equivalente" significa quantidade de substância equivalente, "p.f." ponto de fusão ou gama de fusão, "decomp." decomposição, "TA" temperatura ambiente, "abs." absoluto (anidro), "rac." racémico, "conc." concentrado, "min" minutos, "h" horas, "d" dias, "% vol" percentagem em volume, "% em peso" percentagem em peso, e "M" é uma concentração referida em mol/l.

Foi empregue sílica gel 60 (0,040-0,063 mm) de E. Merck, Darmstadt, como fase estacionária para cromatografia em coluna. As investigações de cromatografia de camada fina foram realizadas com placas pré-revestidas de HPTLC, sílica gel 60 F 254 de E. Merck, Darmstadt. As razões de mistura das fases móveis para investigações cromatográficas são sempre citadas em volume/volume.

¹H-RMN: Varian Mercury 400BB, 400 MHz ou Varian Mercury 300 BB, 300 MHz;

¹³C-RMN: Varian Mercury 400BB, 100 MHz ou Varian Mercury 300 BB, 75 MHz;

padrão interno: TMS, desvios químicos em ppm; br: sinal amplo

¹⁹F-RMN: Varian Mercury 400BB, 376,8 MHz

padrão interno: CFCl₃

LC-MS: Agilent LC-MS 1200 de resolução rápida com MSD6140

Gradiente: Tempo 0 min: 95% de água (+1% de ácido fórmico) / 5% de metanol (+1% de ácido fórmico) tempo 5,4 min: 0% de água / 100% de metanol (+1% de ácido fórmico)

Temperatura da coluna: 50°C; volume de injecção: 5 l; caudal 0,8 ml/min; voltagem de fragmentação: 100 V [pos/neg];

detecção: MM-ES + APCI + DAD (254 nm); coluna: SB-C18, 2,1 mm × 30 mm, 3,5 micron.

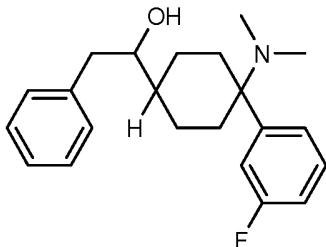
Método N.º	Duração [min]	Caudal [ml/min]
1	7	0,8
7	7,5	0,8
8	7	0,8

Continuação da tabela de métodos LC/MS

Método N.º	Gradiente	Temp. coluna [°C]	Comprim. de onda [nm]	Explor. UV	Gama de massa	Pos / Neg	Fragmentação [V]
1	5-100	30	254	*	100-800	* / *	50
7	5-100	50	254	*	100-600	* / *	100
8	5-100	80	254	*	80-800	* / *	100

Exemplo 1:

1-(4-Dimetilamino-4-(3-fluoro-fenil)ciclo-hexil)-2-feniletanol



Etapa 1:

4-Dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclo-hexanocarbaldeído

Uma dispersão de hidreto de sódio em óleo mineral a 60% (254 mg, 6,36 mmol) foi adicionada a uma suspensão de cloreto de metoximetiltrifenilfosfónio (2,18 g, 6,36 mmol) em tetra-hidrofurano anidro (5 ml) e N,N-dimetilformamida anidra (5 ml) sob árgon. A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 2 h. Uma solução de 4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)-ciclo-hexanona (1,0 g, 4,24 mmol) em tetra-hidrofurano anidro (5 ml) e N,N-dimetilformamida anidra (5 ml) foi depois adicionada gota a gota ao longo de 30 min e a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. Adicionou-se depois ácido clorídrico 2M (25 ml) gota a gota, sob arrefecimento com gelo, e a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 5 h. Posteriormente a mistura foi extraída com acetato de etilo (5×20 ml) e éter dietílico (3×20 ml). A fase aquosa foi ajustada a pH 11 com solução de hidróxido de sódio 4M e extraída com acetato de etilo (4×20 ml). Os extractos orgânicos combinados provenientes da solução alcalina foram secos com sulfato de sódio e concentrados sob vácuo.

Rendimento: 1,49 g (> 100%), óleo castanho.

¹H-RMN (DMSO-d₆): O produto é uma mistura diastereoisomérica. Puderam ser identificados todos os sinais característicos.

Etapa 2:

1-(4-Dimetilamino-4-(3-fluoro-fenil)ciclo-hexil)-2-feniletanol

Uma solução de cloreto de benzilmagnésio 2M em tetra-hidrofurano (6,00 ml, 12 mmol) foi adicionada gota a gota a uma solução de 4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclo-hexano-

carbaldeído (1,49 g, 5,97 mmol) em tetra-hidrofuranano anidro (30 ml), sob arrefecimento com gelo. A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 2 d e juntou-se depois uma solução saturada de cloreto de amónio (30 ml), mantendo arrefecimento com gelo. O tetra-hidrofuranano foi removido sob vácuo e o resíduo foi levado a pH 8 com uma solução de hidróxido de sódio 4M. A suspensão aquosa foi extraída com éter dietílico (3×30 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio e concentradas sob vácuo. O produto em bruto (2,18 g) foi purificado por cromatografia "flash" com diclorometano/metanol [95:5 + 1% de NH₃ (32% em H₂O)]. O diastereoisómero polar impuro (500 mg) foi purificado outra vez por cromatografia "flash" com diclorometano/metanol [95:5 + 1% de NH₃ (32% em H₂O)].

Rendimento: 125 mg (6%), sólido branco.

Ponto de fusão: 170°C.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 0,56-1,10 (m, 2H); 1,20-1,60 (m, 4H); 1,74 (br d, 1H, J=13,0 Hz); 1,91 (s, 6H); 2,46 (m, 1H, sobreposto pelo sinal de DMSO); 2,56-2,70 (m, 3H); 3,27 (m, 1H); 4,23 (d, 1H, J=6,0 Hz); 7,02-7,25 (m, 8H); 7,41 (dd, 1H, J=7,9 e 14,5 Hz).

¹³C-RMN (DMSO-d₆): 23,2; 25,8; 32,4; 32,7; 37,9; 40,7; 42,8; 61,0; 74,5; 112,8 (d, J=21 Hz); 114,6 (d, J=21 Hz); 123,9; 125,3; 127,8; 129,2; 140,2; 162,2 (d, J=242 Hz).

Exemplo 2:

1-(4-Butil-4-dimetilaminociclo-hexil)-2-feniletanol

Ao substituir a 4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexanona por 4-butil-4-dimetilaminociclo-hexanona no Exemplo 1, Etapa 1 e reacção subsequente análoga na Etapa 2, foi obtido o Exemplo 2:

¹H-RMN (CDCl₃): 0,90 (3H, t, J=7,1 Hz); 1,14-1,49 (9H, m); 1,56-1,82 (6H, m); 2,28 (6H, s); 2,63 (1H, dd, J=8,9, 13,6 Hz); 2,88 (1H, dd, J=4,7, 13,6 Hz); 3,66 (1H, m); 7,16-7,22 (3H, m); 7,27-7,29 (2H, m). O protão de OH não pode ser identificado.

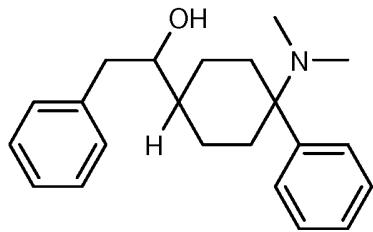
¹³C-RMN (CDCl₃): 14,0; 21,8; 23,5; 23,7 (2C); 26,7 (2C); 31,1; 31,7; 31,8; 37,0 (2C); 41,0; 42,3; 76,4; 126,0; 128,3 (2C); 129,3 (2C); 139,3.

LC-MS (método 8): [M+H]⁺: m/z = 304,3, R_t = 2,4 min.

Exemplo 3 e Exemplo 4

(Cloridrato de (1-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-2-feniletanol, diastereoisómero menos polar)

(1-(4-Dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-2-feniletanol, diastereoisómero mais polar)



Ao substituir o 4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexanocarbaldeído por 4-dimetilamino-4-fenilciclohexano-carbaldeído no Exemplo 1, Etapa 2, foram obtidos de modo análogo os Exemplos 3 e 4:

1-(4-Dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-2-feniletanol

(diastereoisómero não polar)

Rendimento: 170 mg (16%), óleo amarelado.

^1H -RMN (CDCl_3): 1,35-1,90 (m, 6H); 2,05 (s, 6H); 2,58-2,72 (m, 3H); 2,94-3,06 (m, 1H); 3,42-3,50 (m, 1H); 3,72 (br s, 1H); 4,20-4,23 (m, 1H); 7,02-7,95 (m, 10H).

1-(4-Dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-2-feniletanol

(diastereoisómero polar)

Rendimento: 142 mg (14%), sólido branco.

Ponto de fusão: 161-166°C.

^1H -RMN (CDCl_3): 0,99-1,16 (m, 2H); 1,46-1,78 (m, 5H); 1,89-1,98 (m, 1H); 2,07 (s, 6H); 2,49 (dd, 1H, $J=9,5$ e $13,5$ Hz); 2,76 (br d, 1H, $J=12,5$ Hz); 2,80 (dd, 1H, $J=13,7$, 3,2 Hz); 3,40 (ddd, 1H, $J=9,6$, 6,4, 3,3 Hz); 7,11-7,43 (m, 10H).

Etapa 2

Cloridrato de (1-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-2-feniletanol, diastereoisómero menos polar)

Uma solução de cloreto de hidrogénio 7,5M em éter dietílico (25 ml) foi adicionada a 1-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-2-feniletanol (diastereoisómero não polar,

140 mg, 0,41 mmol). A solução sobrenadante foi decantada e o precipitado foi seco sobre hidróxido de potássio sob vácuo num exsicador.

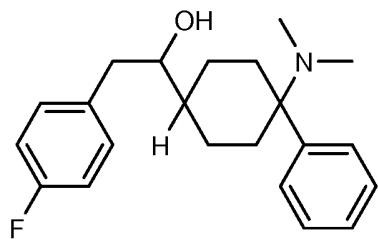
Rendimento: 80 mg (51%), sólido branco.

Ponto de fusão: 235°C.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 1,29-1,44 (m, 3H); 1,76-1,90 (m, 1H); 1,92-2,04 (m, 1H); 2,24-2,38 (m, 2H); 2,43 (t, 6H, J=5,3 Hz); 2,45-2,58 (m, 3H, parcialmente sobreposto pelo sinal de DMSO); 2,90 (dd, 1H, J=3,1 e 13,7 Hz); 3,80-3,88 (m, 1H); 4,44 (s, 1H); 7,13-7,19 (m, 1H); 7,22-7,29 (m, 4H); 7,47-7,55 (m, 3H); 7,66-7,71 (m, 2H); 10,48 (s, 1H).

Exemplo 5

1-(4-Dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-2-(4-fluorofenil)etanol



Ao substituir o cloreto de benzilmagnésio por cloreto de 4-fluorobenzilmagnésio no Exemplo 3 e 4, Etapa 1, foi obtido de modo análogo o Exemplo 5:

Ponto de fusão: 75°C.

¹H-RMN (CDCl₃): 1,32-1,56 (m, 3H); 1,58-1,84 (m, 6H); 2,05 (s, 6H); 2,66 (m, 2H); 2,95 (d, 1H, J=13,8 Hz); 3,68 (m, 1H); 6,96-7,05 (m, 2H); 7,18-7,40 (m, 7H).

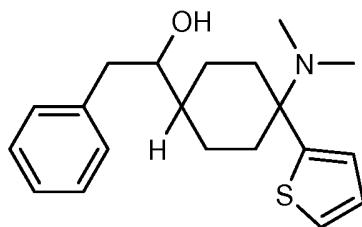
¹³C-RMN (DMSO-d₆): 23,1; 24,1; 32,8; 32,9; 37,8; 40,3; 42,5; 58,9; 76,4; 115,2 (d, J=21 Hz); 126,4; 126,6; 127,2; 130,7 (d, J=8 Hz); 134,9; 139,6; 161,6 (d, J=244 Hz).

LC-MS (método 8): [M+H]⁺: m/z = 342,3, R_t = 2,4 min.

Exemplo 6 e Exemplo 7

1-(4-Dimetilamino-4-tiofen-2-il-ciclo-hexil)-2-feniletanol (diastereoisómero polar) e

1-(4-dimetilamino-4-tiofen-2-il-ciclo-hexil)-2-feniletanol (diastereoisómero não polar)



Etapa 1:

1-(1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-2-fenylethanol

Uma solução de cloreto de benzilmagnésio 2M (26 ml, 52 mmol) foi adicionada gota a gota a uma solução de 1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carbaldeído (4,42 g, 25,9 mmol) em tetra-hidrofurano anidro (30 ml), mantendo arrefecimento com gelo. A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. Juntaram-se depois à mistura reaccional uma solução saturada de cloreto de amónio (10 ml) e água (10 ml), mantendo arrefecimento com gelo. O solvente foi concentrado sob vácuo. O resíduo foi extraído com éter dietílico (3×10 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio e concentradas sob vácuo.

Rendimento: 2,23 g (32%), sólido branco.

Ponto de fusão: 86°C.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 1,15-1,85 (m, 9H); 2,54 (dd, 1H, J=13,6, 8,4 Hz); 2,72 (dd, 1H, J=13,6, 4,2 Hz); 3,45 (m, 1H); 3,83 (s, 4H); 4,38 (d, 1H; J=6,0 Hz); 7,10-7,30 (m, 5H).

Em lotes análogos com 3 a 48.11 mmol empregando de 2 a 4 equivalentes molares de cloreto de benzilmagnésio, foram conseguidos rendimentos de 26 a 47%.

Etapa 2:

4-(1-Hidroxi-2-feniletil)ciclo-hexanona

Juntou-se ácido clorídrico 2M (30 ml) a uma solução de 1-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-2-fenylethanol (2,98 g, 11,3 mmol) em tetra-hidrofurano (30 ml). A solução foi agitada a 50°C durante a noite. A mistura foi tornada alcalina com uma solução de hidróxido de sódio 4M, as fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3×20 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio e concentradas sob vácuo.

Rendimento: 2,52 g (100%), óleo incolor.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 1,40-1,80 (m, 3H); 1,90 (m, 1H); 2,08 (m, 1H); 2,14-2,42 (m, 4H); 2,61 (dd, 1H, J=8,2 e 13,6 Hz); 2,76 (dd, 1H, J=4,6 e 13,6 Hz); 3,59 (m, 1H); 4,57 (d, 1H, J=5,9 Hz); 7,13-7,32 (m, 5H).

Etapa 3:

4-[1-(1-Etoxi-etoxy)-2-feniletil]ciclo-hexanona

Éter etilvinílico (998 mg, 1,32 ml, 13,8 mmol) e tosilato de piridínio (44 mg, 0,17 mmol) foram adicionados a uma solução de 4-(1-hidroxi-2-feniletil)ciclo-hexanona (2,52 g, 11,5 mmol) em diclorometano anidro (50 ml) e a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. Juntou-se diclorometano (20 ml) à mistura e a mistura foi lavada com água, solução de bicarbonato de sódio a 5% e solução de cloreto de sódio (50 ml cada). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio e concentradas sob vácuo. Rendimento: 2,93 g, óleo cor de laranja.

¹H-RMN (DMSO-d₆): O espectro contém todos os sinais esperados. O produto é uma mistura de dois diastereoisómeros.

Etapa 4:

1-Dimetilamino-4-[1-(1-etoxy-etoxy)-2-feniletil]ciclo-hexano-carbonitrilo

Juntou-se uma solução aquosa de dimetilamina a 40% (6,05 ml, 47,9 mmol) a uma mistura de ácido clorídrico 4M (2,61 ml) e metanol (1,56 ml), mantendo arrefecimento com gelo. Juntou-se a esta mistura uma solução de 4-[1-(1-etoxy-etoxy)-2-feniletil]ciclo-hexanona (2,91 g, 10,0 mmol) em metanol (6 ml) e tetra-hidrofuran (3 ml). Posteriormente, juntou-se à mistura cianeto de potássio (1,56 g, 24,1 mmol), a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante a noite, juntou-se depois água (150 ml) e a mistura foi extraída com éter dietílico (4×50 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio e concentradas sob vácuo. O resíduo foi tomado em diclorometano (50 ml) e a mistura foi lavada com água (30 ml). A fase orgânica foi seca de novo com sulfato de sódio e concentrada sob vácuo.

Rendimento: 3,18 g, óleo cor de laranja.

¹H-RMN (DMSO-d₆): O espectro contém todos os sinais esperados. O produto é uma mistura de diastereoisómeros.

Etapa 5:

{4-[1-(1-Etoxi-etoxi)-2-feniletil]-1-tiofen-2-il-ciclo-hexil}-dimetilamina

Uma solução de brometo de 2-tienilmagnésio 1M em tetra-hidrofuran (9,25 ml, 9,25 mmol) foi adicionada gota a gota a uma solução de 1-dimetilamino-4-[1-(1-etoxi-etoxi)-2-feniletil]ciclo-hexanecarbonitrilo (1,06 g, 3,1 mmol) em tetra-hidrofuran (15 ml), mantendo arrefecimento com gelo e sob uma atmosfera de árgon. A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 48 h e foram depois adicionadas água e uma solução saturada de cloreto de amónio (10 ml cada). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com éter dietílico (3×10 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio e concentradas sob vácuo.

Rendimento: 1,12 g, óleo amarelado.

¹H-RMN (DMSO-d₆): O espectro contém todos os sinais esperados. O produto é uma mistura de diastereoisómeros.

Etapa 6:

1-(4-Dimetilamino-4-tiofen-2-il-ciclo-hexil)-2-feniletanol

Juntou-se ácido clorídrico 2M (20 ml) a uma solução de {4-[1-(1-etoxi-etoxi)-2-feniletil]-1-tiofen-2-il-ciclo-hexil}-dimetilamina (1,10 g, 2,73 mmol) em tetra-hidrofuran (20 ml) e a mistura reaccional foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. Foi depois tornada alcalina com solução de hidróxido de sódio 4M e extraída com diclorometano (4×10 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio e concentradas sob vácuo. O produto bruto (956 mg) foi purificado por cromatografia "flash" com ciclo-hexano/acetato de etilo (3:2) e depois metanol. As duas fracções de produto obtidas deste modo foram tomadas cada uma em éter dietílico, e juntou-se ácido clorídrico 2M (20 ml). As fases foram separadas. As fases aquosas ácidas foram extraídas com éter dietílico (3×10 ml) e depois tornadas alcalinas com solução de hidróxido de sódio 4M. As fases aquosas foram extraídas com diclorometano (4×10 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio e concentradas sob vácuo.

Diastereoisómero polar

Rendimento: 466 mg (46%, com base na Etapa 2 empregue),

sólido de cor bege.

Ponto de fusão: 85°C.

^1H -RMN (DMSO-d₆): 1,22-1,75 (m, 7H); 2,01 (s, 6H); 2,40-2,46 (m, 2H); 2,55 (dd, 1H, J=13,6 e 8,6 Hz); 2,75 (dd, 1H, J=13,6 e 4,0 Hz); 3,45 (m, 1H); 4,35 (d, 1H, J=6,1 Hz); 6,90 (d, 1H, J=3,5 Hz); 7,03 (dd, 1H, J=3,5 e 5,1 Hz); 7,14-7,30 (m, 5H); 7,37 (d, 1H, J=5,1 Hz).

^{13}C -RMN (DMSO-d₆): 22,1; 23,9; 35,1; 35,3; 37,5; 40,6; 42,8; 58,1; 75,1; 122,8; 123,5; 125,3; 126,0; 127,7; 129,3; 140,4; 145,2.

LC-MS (método 7): [M+H]⁺: m/z = 330,3, R_t = 2,8 min.

Diastereoisómero não polar

Rendimento: 16 mg (1%, com base na Etapa 2 empregue), óleo amarelo

^1H -RMN (CDCl₃): 1,43-1,82 (m, 8H); 2,12 (s, 6H); 2,51 (d, 2H, J=13,8 Hz); 2,63 (dd, 1H, J=9,5 e 13,6 Hz); 2,97 (dd, 1H, J=3,4 e 13,6 Hz); 3,70 (m, 1H); 6,87 (dd, 1H, J=1,1 e 3,4 Hz); 7,03 (dd, 1H, J=3,6 e 5,1 Hz); 7,20-7,27 (m, 4H); 7,30-7,36 (m, 2H).

LC-MS (método 1): [M+H]⁺: m/z = 330,3, R_t = 3,3 min.

Exemplo 8

1-(4-Butil-4-dimetilaminociclo-hexil)-2-feniletanol



Num procedimento análogo ao do Exemplo 6 e 7 utilizando a Etapa 4 e substituindo o brometo de tienilmagnésio por brometo de butilmagnésio na Etapa 5, foi obtido o Exemplo 8.

Etapa 5:

{1-Butil-4-[1-(1-etoxi-etoxi)-2-feniletil]ciclo-hexil}-dimetilamina

Uma solução de cloreto de n-butilmagnésio 2M em tetra-hidrofuran (4,62 ml, 9,25 mmol) foi adicionada gota a gota a uma solução de 1-dimetilamino-4-[1-(1-etoxi-etoxi)-2-fenil-

etil]ciclo-hexanocarbonitrilo (1,06 g, 3,1 mmol) em tetra-hidrofuran (15 ml), mantendo arrefecimento com gelo e sob uma atmosfera de argon. A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 48 h e depois juntaram-se água e solução saturada de cloreto de amónio (10 ml cada). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com éter dietílico (3×10 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio e concentradas sob vácuo.

Rendimento: 1,12 g, óleo amarelado.

¹H-RMN (DMSO-d₆): O espectro contém todos os sinais esperados. O produto é uma mistura de diastereoisómeros.

Etapa 6:

1-(4-Butil-4-dimetilaminociclo-hexil)-2-feniletanol

Juntou-se ácido clorídrico 2M (20 ml) a uma solução de {1-butil-4-[1-(1-etoxi-etoxi)-2-feniletil]ciclo-hexil}-dimetilamina (1,09 g, 2,90 mmol) em tetra-hidrofuran anidro (20 ml) e a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 3 d. O tetra-hidrofuran foi removido sob vácuo e a solução aquosa ácida foi extraída com éter dietílico (3×10 ml) e depois tornada alcalina com uma solução de hidróxido de sódio 4M. A fase aquosa alcalina foi extraída com diclorometano (4×10 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio e concentradas sob vácuo. O produto bruto (646 mg) foi purificado por cromatografia "flash" com diclorometano/metanol (9:1 8:2 0:1). O produto obtido deste modo estava sob a forma do cloridrato. Foi tomado em diclorometano e a suspensão foi lavada com uma solução saturada de carbonato de potássio. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio e concentrada sob vácuo.

Rendimento: 306 mg (35%, com base na Etapa 2 empregue), óleo amarelado.

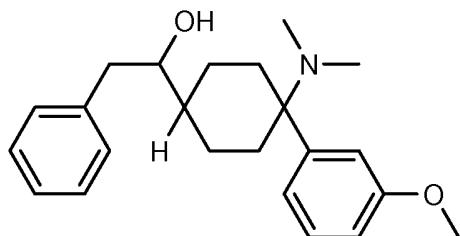
¹H-RMN (DMSO-d₆): 0,86 (t, 3H, J=7,0 Hz); 1,45-1,58 (m, 13H); 1,66-1,75 (m, 2H); 2,13 (s, 6H); 2,52 (dd, 1H, J=8,5 e 13,3 Hz, parcialmente sobreposto pelo sinal de DMSO); 2,72 (dd, 1H, J=4,1 e 13,6 Hz); 3,38 (m, 1H); 4,26 (d, 1H, J=6,0 Hz); 7,10-7,30 (m, 5H).

¹³C-RMN (DMSO-d₆): 13,9; 21,6; 23,4; 23,5; 26,4; 30,8; 32,0; 32,1; 36,8; 40,6; 43,0; 55,5; 75,3; 125,4; 127,8; 129,1; 140,3.

LC-MS (método 7): [M+H]⁺: m/z = 304,5, R_t = 2,9 min.

Exemplo 9

1-[4-Dimetilamino-4-(3-metoxifenil)ciclo-hexil]-2-feniletanol



Num procedimento análogo ao dos Exemplos 6 e 7 utilizando a Etapa 4 e substituindo brometo de tienilmagnésio por brometo de 3-metoxifenilmagnésio na Etapa 5, foi obtido o Exemplo 9.

Etapa 5:

[4-[1-(1-Etoxi-etoxi)-2-feniletil]-1-(3-metoxifenil)ciclohexil]dimetilamina

Uma solução de brometo de 3-metoxifenilmagnésio 1M em tetra-hidrofuran (9,25 ml, 9,25 mmol) foi adicionada gota a gota a uma solução de 1-dimetilamino-4-[1-(1-etoxi-etoxi)-2-feniletil]ciclo-hexanocarbonitrilo (1,06 g, 3,1 mmol) em tetra-hidrofuran (15 ml), mantendo arrefecimento com gelo e sob uma atmosfera de árgon. A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 48 h e depois juntaram-se água e solução saturada de cloreto de amónio (10 ml cada). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com éter dietílico (3×10 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio e concentradas sob vácuo.

Rendimento: 1,56 g, óleo amarelado.

^1H -RMN (DMSO- d_6): O espectro contém todos os sinais esperados.

O produto é uma mistura de diastereoisómeros.

Etapa 6:

1-[4-Dimetilamino-4-(3-metoxifenil)ciclo-hexil]-2-feniletanol

Juntou-se ácido clorídrico 2M (20 ml) a uma solução de WW561 (1,54 g, 3,61 mmol) em tetra-hidrofuran anidro (20 ml) e a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 2 d. O tetra-hidrofuran foi removido sob vácuo e a solução aquosa ácida foi extraída com éter dietílico (3×10 ml) e depois

tornada alcalina com uma solução de hidróxido de sódio 4M. A fase aquosa alcalina foi extraída com diclorometano (4×10 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio e concentradas sob vácuo. O produto bruto (670 mg) foi purificado por cromatografia "flash" com ciclo-hexano/acetato de etilo (3:2) diclorometano/metanol (9:1).

Rendimento: 163 mg (15%, com base na Etapa 3), sólido branco.

Ponto de fusão: 75°C.

^1H -RMN (DMSO-d₆): 1,15-1,52 (m, 7H); 1,95 (s, 6H); 2,52-2,68 (m, 3H); 2,77 (dd, 1H, J=3,7 e 13,6 Hz); 3,45 (m, 1H); 3,74 (s, 3H); 4,33 (d, 1H, J=6,1 Hz); 6,78-6,84 (m, 2H); 6,89 (d, 1H, J=7,9 Hz); 7,11-7,30 (m, 6H).

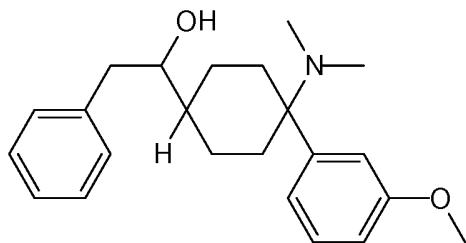
^{13}C -RMN (DMSO-d₆): 22,2; 24,2; 32,8; 32,9; 37,6; 40,5; 42,9; 58,2; 75,0; 110,9; 112,9; 118,8; 125,3; 127,7; 127,9; 129,3; 140,5; 141,5; 158,6.

Uma fracção ulterior com produto impuro (350 mg) foi purificada de novo por cromatografia "flash" com diclorometano/metanol (95:5), e como resultado da qual foram obtidos 90 mg adicionais de 1-[4-dimetilamino-4-(3-metoxifenil)ciclo-hexil]-2-feniletanol (8%, com base na Etapa 3), sólido branco.

Ponto de fusão: 72°C.

Exemplo 10

1-[4-Dimetilamino-4-(3-metoxifenil)ciclo-hexil]-2-feniletanol



Etapa 1:

4-Dimetilamino-4-(3-metoxifenil)ciclo-hexanocarbonitrilo

Uma solução de 4-(dimetilamino)-4-(3-metoxifenil)ciclohexanona (2,47 g, 10 mmol) e isocianeto de tosilmetilo (2,54 g, 13 mmol) em 1,2-dimetoxietano anidro (40 ml) e etanol anidro (2 ml) foi arrefecida a -30°C. Uma solução de terc-

butilato de potássio (2,70 g, 24 mmol) em tetra-hidrofurano anidro (20 ml) foi depois adicionada gota a gota de tal forma que a temperatura interna não subiu acima de 5°C. A mistura foi agitada a 0°C durante 1 h, a temperatura ambiente durante 24 h e depois sob refluxo durante 5 h. A mistura reaccional foi arrefecida a temperatura ambiente e filtrada. O resíduo sobre o filtro foi lavado com 1,2-dimetoxietano. O filtrado foi concentrado sob vácuo, o resíduo foi tomado em éter dietílico e a solução foi lavada com água (3×20 ml) e solução saturada de cloreto de sódio (20 ml). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio e concentrada sob vácuo. O produto bruto (1,76 g) foi purificado por cromatografia "flash" com acetato de etilo e depois acetato de etilo/metanol (9:1 8:2).

Diastereoisómero não polar

Rendimento: 401 mg (15%), óleo amarelado.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 1,60-1,90 (m, 6H); 1,94 (s, 6H); 2,22-2,34 (m, 2H); 2,81 (m, 1H); 3,74 (s, 3H); 6,78-6,90 (m, 3H); 7,27 (t, 1H, J=7,9 Hz).

¹³C-RMN (DMSO-d₆): 24,7; 26,3; 30,5; 37,4; 54,9; 58,7; 111,3; 113,2; 119,3; 122,9; 128,4; 139,2; 158,8.

LC-MS (método 8): [M+H]⁺: m/z = 259,3, R_t = 0,9 min.

Diastereoisómero polar

Rendimento: 505 mg (19%), óleo amarelado.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 1,33-1,52 (m, 2H); 1,92 (s, 6H); 1,93-2,18 (m, 6H); 2,92 (m, 1H); 3,76 (s, 3H); 6,80-6,94 (m, 3H); 7,30 (t, 1H, J=7,9 Hz).

¹³C-RMN (DMSO-d₆): 24,9; 26,4; 30,3; 37,7; 54,8; 59,2; 111,4; 113,6; 119,4; 122,8; 128,4; 138,7; 158,8.

LC-MS (método 8): [M+H]⁺: m/z = 259,2, R_t = 1,0 min.

Etapa 2:

1-[4-Dimetilamino-4-(3-metoxifenil)ciclo-hexil]-2-feniletanona

Uma solução de cloreto de benzilmagnésio 2M em tetra-hidrofurano (1,4 ml, 2,8 mmol) foi adicionada a uma solução do diastereoisómero polar (240 mg, 0,9 mmol) em tetra-hidrofurano anidro (5 ml), mantendo arrefecimento com gelo, e a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 3 d. Juntaram-se solução saturada de cloreto de amónio (8 ml) e água (5 ml) à mistura reaccional. O solvente foi removido sob

vácuo e a suspensão aquosa foi extraída com éter dietílico (3×20 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio e concentradas sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia "flash" com diclorometano/metanol (95:5).

Rendimento: 120 mg (36%), óleo amarelado.

^1H -RMN (CDCl_3): 1,33-1,46 (m, 2H); 1,72 (t, 2H, $J=14,5$ Hz); 1,87 (d, 2H, $J=11,1$ Hz); 2,13 (s, 6H); 2,56 (m, 1H); 2,70 (d, 2H, $J=12,5$ Hz); 3,69 (s, 2H); 3,85 (s, 3H); 6,82-6,94 (m, 4 H); 7,16 (d, 1H, $J=7,1$ Hz); 7,22-7,38 (m, 4H).

Etapa 3:

1-[4-Dimetilamino-4-(3-metoxifenil)ciclo-hexil]-2-feniletanol

Adicionou-se boro-hidreto de sódio (24 mg, 0,6 mmol) a uma solução do produto da Etapa 2 (112 mg, 0,3 mmol) em metanol anidro (5 ml) a 0°C e a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 3 h. juntou-se depois mais boro-hidreto de sódio (12 mg, 0,3 mmol) e a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 2 h adicionais. Juntou-se água (20 ml) à mistura. O solvente foi removido sob vácuo e a suspensão aquosa foi extraída com acetato de etilo (3×10 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio e concentradas sob vácuo. O produto bruto (76 mg) foi purificado por cromatografia "flash" (10 g, $20 \times 1,1$ cm) com diclorometano/metanol [(95:5) +1% de solução de amoníaco (30% em H_2O)].

Rendimento: 57 mg (50%), sólido amarelado.

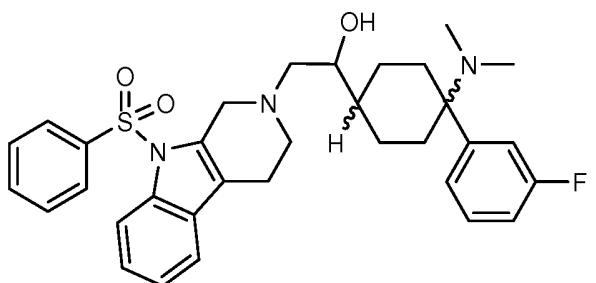
Ponto de fusão: 120°C .

^1H -RMN (DMSO-d_6): 0,84-1,12 (m, 2H); 1,18-1,58 (m, 6H); 1,72 (d, 1H, $J=12,5$ Hz); 1,91 (s, 6H); 2,40-2,50 (m, 1H); 2,54-2,70 (m, 2H); 3,26 (m, 1H); 3,75 (s, 3H); 4,20 (d, 1H, $J=6,0$ Hz); 6,79-6,92 (m, 3H); 7,10-7,33 (m, 6H).

^{13}C -RMN (DMSO-d_6): 23,5; 25,9; 32,5; 32,7; 37,9; 40,7; 42,9; 61,1; 74,6; 110,7; 114,4; 120,3; 125,3; 127,8; 128,4; 129,1; 138,4; 140,1; 158,9.

Exemplo 11

1-(4-(Dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)ciclo-hexil)-2-(5-(fenil-sulfonil)-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-il)etanol



Etapa 1:

Éster benzílico de ácido 1,3,4,9-tetra-hidro-*-carbolina-2-*carboxílico

Adicionou-se uma solução de N-(benziloxicarboniloxi)-succinimida (9,61 g, 38,6 mmol) em tetra-hidrofuranano anidro (30 ml) a uma suspensão de 2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-*-carbolina* (4,43 g, 25,7 mmol) e 4-N,N-dimetilaminopiridina (266 mg) em tetra-hidrofuranano anidro (30 ml), mantendo arrefecimento com gelo. A suspensão foi agitada a temperatura ambiente durante 16 h e o tetra-hidrofuranano foi depois removido sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em acetato de etilo (20 ml) e a solução foi lavada com água (2×20 ml). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio e concentrada sob vácuo. O produto bruto (11,0 g) foi purificado por cromatografia "flash" com ciclo-hexano/acetato de etilo (4:1).

Rendimento: 6,64 g (84%), sólido branco

¹H-RMN (DMSO-d₆): 2,71 (t, 2H, J=5,6 Hz); 3,76 (t, 2H, J=5,3 Hz); 4,64 (br s, 2H); 5,14 (s, 2H); 6,96 (ddd, 1H, J=8,0, 7,1 e 1,1 Hz); 7,04 (ddd, 1H, J=8,2, 7,1 e 1,2 Hz); 7,25-7,44 (m, 7H); 10,78 e 10,84 (2 s, 1H).

Etapa 2:

Éster benzílico de ácido 9-benenossulfonil-1,3,4,9-tetra-hidro-*-carbolina-2-carboxílico*

Juntaram-se hidróxido de sódio em pó (1,73 g, 43,3 mmol) e hidrogenossulfato de tetra-n-butilamónio (111 mg) a uma solução do produto da Etapa 1 (6,61 g, 21,6 mmol) em diclorometano anidro (100 ml) e a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 1 h. Juntou-se cloreto de benzenossulfônico (4,21 g, 3,07 ml, 23,8 mmol) à suspensão, mantendo arrefecimento com gelo. A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 16 h e foram depois adicionados

água e diclorometano (50 ml cada). A fase orgânica foi separada e lavada com solução de cloreto de sódio (40 ml). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia "flash" com ciclo-hexano/acetato de etilo (4:2).

Rendimento: 5,66 g (58%), sólido branco.

Ponto de fusão: 153°C.

¹H-RMN(DMSO-d₆): 2,67 (t, 2H, J=5,5 Hz); 3,73 (t, 2H, J=4,7 Hz); 4,97 (br s, 2H); 5,16 (s, 2H); 7,26 (dt, 1H, J=7,4 e 1,0 Hz); 7,31-7,94 (m, 12H); 8,01 (br d, J=8,1 Hz).

Etapa 3:

9-Benzenossulfonil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H- -carbolina

Adicionou-se brometo de hidrogénio a 33% em ácido acético glacial (20,7 ml) a uma suspensão do produto da Etapa 2 (4,14 g, 9,27 mmol) em ácido acético glacial (20,7 ml) e a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 1 h. A mistura foi vertida em éter dietílico (500 ml). O bromidrato que tinha precipitado foi removido por filtração com sucção, lavado com éter dietílico e seco sobre hidróxido de potássio num exsicador. Juntou-se uma solução saturada de carbonato de potássio (100 ml) ao sal (3,60 g) e a mistura resultante foi extraída com diclorometano (3×25 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio e concentradas sob vácuo.

Rendimento: 2,51 g (86%), sólido branco,

Ponto de fusão: 190-195°C.

¹H-RMN(DMSO-d₆): 2,53 (t, 2H, J=5,5 Hz); 2,91 (t, 2H, J=5,5 Hz); 4,11 (s, 2H); 7,20-7,33 (m, 2H); 7,40-7,43 (m, 1H); 7,52-7,60 (m, 2H); 7,62-7,70 (m, 1H); 7,84-7,90 (m, 2H); 7,96-8,04 (m, 1H).

Etapa 4:

2-(9-Benzenossulfonil-1,3,4,9-tetra-hidro- -carbolin-2-il)-1-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)etanol

Juntou-se trifluorometanossulfonato de cálcio (1,22 g, 3,60 mmol) a uma solução do produto da Etapa 3 (2,51 g, 8,05 mmol) e 8-oxiranil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (1,34 g, 7,30 mmol) em tetra-hidrofuran anidro (50 ml) e a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 48 h. O tetra-

hidrofurano foi removido sob vácuo. O resíduo foi tomado em diclorometano (40 ml) e a mistura foi lavada com uma solução de carbonato de potássio a 25% (2×25 ml). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio e concentrada sob vácuo. O produto bruto (4,31 g) foi purificado por cromatografia "flash" com ciclo-hexano/acetato de etilo (1:2).

Rendimento: 2,33 g (64%), sólido branco.

Ponto de fusão: 158°C.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 1,22-1,48 (m, 5H); 1,57 (s, 1H); 1,62-1,78 (m, 3H); 2,48-2,68 (m, 4H); 2,72-2,90 (m, 2H); 3,51 (m, 1H); 3,83 (s, 4H); 3,95 (d, 1H, J=17,0 Hz); 4,03 (d, 1H, J=17,0 Hz); 4,38 (d, 1H, J=4,4 Hz); 7,25 (dt, 1H, J=7,3 e 1,2 Hz); 7,31 (ddd, 1H, J=8,4, 7,3 e 1,5 Hz); 7,40-7,45 (m, 1H); 7,51-7,60 (m, 2H); 7,64-7,71 (m, 1H); 7,82-7,89 (m, 2H); 7,99-8,03 (m, 1H).

Etapa 5:

4-[2-(9-Benzenossulfonil-1,3,4,9-tetra-hidro-*-carbolin-2-il*)1-hidroxietil]ciclo-hexanona

Juntou-se ácido clorídrico 2M (30 ml) a uma solução do produto da Etapa 4 (748 mg, 1,50 mmol) em tetra-hidrofurano (30 ml) e a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 16 h. A mistura foi tornada alcalina com uma solução de hidróxido de sódio 4M e extraída com acetato de etilo (3×35 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio e concentradas sob vácuo.

Rendimento: 658 mg (96%), sólido de cor bege.

Ponto de fusão: 174°C.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 1,40-1,64 (m, 2H); 1,76-1,98 (m, 2H); 2,02 (m, 1H); 2,15-2,26 (m, 2H); 2,27-2,45 (m, 2H); 2,54-2,70 (m, 4H); 2,77-2,93 (m, 2H); 3,64 (m, 1H); 3,98 (d, 1H, J=17,0 Hz); 4,06 (d, 1H, J=17,0 Hz); 4,56 (d, 1H, J=4,4 Hz); 7,25 (dt, 1H, J=7,3 e 1,1 Hz); 7,32 (ddd, 1H, J=8,6, 7,3 e 1,4 Hz); 7,44 (m, 1H); 7,52-7,60 (m, 2H); 7,67 (m, 1H); 7,83-7,89 (m, 2H); 8,02 (br d, 1H, J=7,8 Hz).

LC-MS (método 7): [M+H]⁺: m/z = 453,2, R_t = 2,7 min.

Etapa 6:

4-[2-(9-Benzenossulfonil-1,3,4,9-tetra-hidro-*-carbolin-2-il*)1-(terc-butildimetsilsilaniloxi)etil]ciclo-hexanona

Uma solução do produto da Etapa 6 (553 mg, 1,22 mmol), imidazole (250 mg, 3,66 mmol) e terc-butildimetylclorossilano

(275 mg, 1,83 mmol) em N,N-dimetilformamida anidra (20 ml) foi agitada a temperatura ambiente durante 48 h. A mistura reaccional foi concentrada sob vácuo, juntou-se uma solução de carbonato de potássio a 25% (30 ml) ao resíduo e a mistura foi extraída com diclorometano (3×35 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio e concentradas sob vácuo. O produto bruto (1,3 g) foi purificado por cromatografia "flash" (85 g, 20×3,8 cm) com ciclohexano/acetato de etilo (2:1).

Rendimento: 588 mg (85%), sólido branco.

Ponto de fusão: 150-152°C.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 0,03 (s, 3H); 0,04 (s, 3H); 0,85 (s, 9H); 1,44-1,66 (m, 2H); 1,86-2,06 (m, 3H); 2,14-2,25 (m, 2H); 2,28-2,47 (m, 2H); 2,55-2,70 (m, 4H); 2,71-2,92 (m, 2H); 3,83 (m, 1H); 3,89 (d, 1H, J=16,8 Hz); 4,00 (d, 1H, J=16,8 Hz); 7,26 (dt, 1H, J=7,3 e 1,2 Hz); 7,32 (ddd, 1H, 8,6, 7,3 e 1,4 Hz); 7,42-7,48 (m, 1H); 7,52-7,60 (m, 2H); 7,64-7,72 (m, 1H); 7,80-7,88 (m, 2H); 8,00-8,06 (m, 1H).

Etapa 7:

4-[2-(9-Benzenossulfonil-1,3,4,9-tetra-hidro- -carolin-2-i±)-1-(terc-butildimetsilanoloxi)etil]-1-dimetilamino-ciclohexanocarbonitrilo

Juntou-se uma solução aquosa de dimetilamina a 40% (596 l, 4,73 mmol) a uma mistura de ácido clorídrico 4M (256 l) e metanol (153 l), mantendo arrefecimento com gelo. Juntou-se à mistura uma solução do produto da Etapa 6 (557 mg, 0,98 mmol) em metanol (3 ml) e tetra-hidrofuran (3 ml). Adicionaram-se depois cianeto de potássio (153 mg, 2,36 mmol) e água (2 ml). A suspensão foi agitada a temperatura ambiente durante a noite e depois foi diluída com água (20 ml). A mistura foi extraída com éter dietílico (5×20 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio e concentradas sob vácuo.

Rendimento: 609 mg (100%), óleo amarelado.

O produto é uma mistura diastereoisomérica.

¹H-RMN (DMSO-d₆): O espectro contém todos os sinais esperados.

Etapa 8:

[4-[2-(9-Benzenossulfonil-1,3,4,9-tetra-hidro- -carbolin-2-il)-1-(terc-butildimetsilaniloxi)etil]-1-(3-fluorofenil)- ciclo-hexil]dimetilamina

Adicionou-se uma solução de brometo de 3-fluorofenil-magnésio 1M em tetra-hidrofuran (2,5 ml, 2,5 mmol) a uma solução do produto da Etapa 7 (521 mg, 0,84 mmol) em tetra-hidrofuran anidro (20 ml), mantendo arrefecimento com gelo e sob árgon, e a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 2 d. Foram depois adicionadas à mistura reaccional solução saturada de cloreto de amónio e água (10 ml cada) e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com éter dietílico (2×30 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio e concentradas sob vácuo. O resíduo (491 mg) foi purificado por cromatografia "flash" com ciclo-hexano/acetato de etilo (4:1), e como resultado foi obtido produto (211 mg) ainda contaminado com 3-fluorofenol. Este foi purificado outra vez por cromatografia "flash" com ciclo-hexano/éter terc-butilmétílico (4:1).

Rendimento: 149 mg (25%), sólido branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 0,01 (s, 3H); 0,04 (s, 3H); 0,88 (s, 9H); 1,15-1,80 (m, 7H); 1,92 (s, 6H); 2,56-2,56 (m, 6H); 2,56-2,95 (m, 2H); 3,65-3,73 (m, 1H); 3,86 (d, 1H, J=16,9 Hz); 3,99 (d, 1H, J=17,0 Hz); 7,00-7,15 (m, 2H); 7,20-7,45 (m, 5H); 7,50-7,59 (m, 2H); 7,62-7,70 (m, 1H); 7,80-7,87 (m, 2H); 8,01 (d, 1H, J=8,2 Hz).

¹³C-RMN (DMSO-d₆): -5,1; -4,9; -4,0; -3,8; 17,9; 20,5; 24,1; 25,8; 25,9; 32,6; 32,7; 37,4; 49,7; 51,6; 58,3; 61,3; 71,3; 74,1; 111,6 (d, J=22 Hz); 112,6 (d, J=21 Hz); 113,1; 113,7; 117,1; 118,6; 120,7 (br); 122,4; 122,5; 123,6; 124,4; 126,0; 128,8 (d, J=8 Hz); 129,3; 129,8; 132,9; 134,5; 135,3; 137,4; 143,1 (d, J=6 Hz); 161,9 (d, J=242 Hz).

LC/MS (método 8): [M+H]⁺: m/z = 691,4, R_t = 4,2 min.

Etapa 9:

2-(9-Benzenossulfonil-1,3,4,9-tetra-hidro- -carbolin-2-il)-1-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclo-hexil]etanol

Adicionou-se ácido clorídrico 2M (20 ml) a uma solução do produto da Etapa 8 (176 mg, 0,255 mmol) em tetra-hidrofuran (20 ml) e a mistura foi agitada a temperatura

ambiente durante 1 d. A mistura reaccional foi depois agitada a 50°C durante 15 h e depois a temperatura ambiente durante 16 h adicionais. A mistura foi depois tornada alcalina com solução de hidróxido de sódio 2M (30 ml) e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com éter dietílico (3×10 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio e concentradas sob vácuo. O produto bruto (151 mg) foi purificado por cromatografia "flash" com diclorometano/metanol (97:3).

Rendimento: 35 mg (22%), óleo incolor.

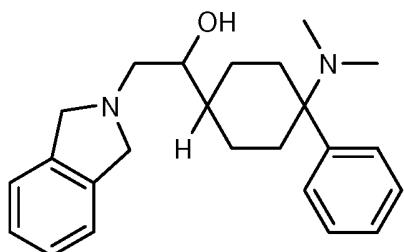
¹H-RMN (CDCl_3): 1,35-1,78 (m, 7H); 1,85 (br d, 1H, $J=12,4$ Hz); 2,04 (s, 6H); 2,48-2,66 (m, 3H); 2,50-2,86 (m, 4H); 3,05 (m, 1H); 3,65 (t, 1H, $J=7,8$ Hz); 4,02 (d, 1H, $J=16,4$ Hz); 4,13 (d, 1H, $J=16,4$ Hz); 6,95 (t, 1H, $J=8,1$ Hz); 7,01 (dd, 1H, $J=11,5$ e 1,4 Hz); 7,09 (d, 1H, $J=7,5$ Hz); 7,20-7,46 (m, 6H); 7,52 (m, 1H); 7,77 (m, 2H); 8,12 (d, 1H, $J=8,1$ Hz).

¹³C-RMN (CDCl_3): 20,8; 23,2; 23,8; 32,9; 37,6; 41,9; 49,5; 51,3; 58,7; 60,3; 70,1; 113,1 (d, $J=20$ Hz); 113,6 (d, $J=21$ Hz); 114,2; 117,3; 118,2; 122,4; 123,6; 124,3; 126,2; 128,5 (d, $J=8$ Hz); 129,3; 129,6; 132,6; 133,6; 136,1; 138,7; 143,0 (br); 162 (d, $J=245$ Hz).

LC-MS (método 7): $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z = 576,3, $R_t = 2,4$ min.

Exemplo 12

2-(1,3-Di-hidroisoindol-2-il)-1-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)etanol



Etapa 1:

2-(1,3-Di-hidroisoindol-2-il)-1-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-etanol

Uma solução de 8-oxiranil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (1,41 g, 7,66 mmol), isoindolina (1,00 g, 8,43 mmol) e trifluorometanossulfonato de cálcio (1,29 g, 3,8 mmol) em acetonitrilo anidro (60 ml) foi agitada a temperatura

ambiente durante a noite. O solvente foi depois concentrado sob vácuo. O resíduo foi tomado em acetato de etilo (50 ml) e a solução foi lavada com solução de carbonato de potássio a 25% (3×50 ml). A fase aquosa foi extraída com acetato de etilo (3×40 ml) e as fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio e concentradas sob vácuo.

Rendimento: 2,04 g (88%), sólido de cor bege.

^1H -RMN (DMSO-d₆): 1,24-1,48 (m, 5H); 1,59 (br s, 1H); 1,64-1,74 (m, 3H); 2,56 (dd, 1H, J=7,4, 12,2 Hz); 2,70 (dd, 1H, J=4,7, 12,2 Hz); (m, 2H); 3,44 (m, 1H); 3,83 (s, 4H); 3,83-3,94 (m, 4H); 4,30 (d, 1H, J=4,4 Hz); 7,15-7,26 (m, 4 H).

Etapa 2:

4-[2-(1,3-Di-hidroisoindol-2-il)-1-hidroxietil]ciclo-hexanona

Juntou-se ácido clorídrico 2M (19 ml) a uma solução de 2-(1,3-di-hidroisoindol-2-il)-1-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-etanol (2,05 g, 6,74 mmol) em acetona (60 ml) e a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. A mistura reaccional foi concentrada sob vácuo, o resíduo foi tornado alcalino com solução de hidróxido de sódio 2M e a solução foi extraída com diclorometano (3×40 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio e concentradas sob vácuo. O produto bruto (1,67 g) foi purificado por cromatografia "flash" com acetato de etilo/metanol (9:1).

Rendimento: 1,12 g (64%), sólido de cor bege.

Ponto de fusão: 136°C.

^1H -RMN (DMSO-d₆): 1,40-1,68 (m, 2H); 1,82-2,10 (m, 3H); 2,14-2,24 (m, 2H); 2,28-2,46 (m, 2H); 2,70 (dd, 1H, J=7,1, 12,3 Hz); 2,77 (dd, 1H, J=5,2 Hz); 3,58 (m, 1H); 3,85-3,97 (m, 4H); 4,54 (br s, 1H); 7,15-7,25 (m, 4H).

Etapa 3:

4-[2-(1,3-Di-hidroisoindol-2-il)-1-hidroxietil]-1-dimetilamino-ciclo-hexanocarbonitrilo

Adicionou-se uma solução aquosa de dimetilamina a 40% (1,72 ml, 12,5 mmol) a ácido clorídrico 4M (706 l), arrefecido a 0°C, em metanol (785 l). Juntou-se depois uma solução de 4-[2-(1,3-di-hidroisoindol-2-il)-1-hidroxietil]-ciclo-hexanona (732 mg, 2,82 mmol) em metanol (4 ml) e tetra-hidrofuran (6 ml). Juntou-se depois à mistura cianeto de

potássio (445 mg, 6,67 mmol) e a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. Posteriormente juntou-se água (80 ml) à mistura reaccional e a mistura foi extraída com éter dietílico (3×20 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio e concentradas sob vácuo.

Rendimento: 672 mg (76%), sólido branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 1,20-1,50 (m, 7H); 1,60-1,90 (m, 2H); 2,22 e 2,33 (2 s, 6H); 2,63-2,75 (m, 2H); 3,45 (m, 1H); 3,82-3,94 (m, 4H); 4,36 e 4,45 (2 d, 1H, J=em cada caso 4,7 Hz); 7,15-7,24 (m, 4H).

Foi obtida uma mistura diastereoisomérica numa razão de aprox. 4,5:1.

Etapa 4:

2-(1,3-Di-hidroisoindol-2-il)-1-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)etanol

Uma solução de 4-[2-(1,3-di-hidroisoindol-2-il)-1-hidroxietil]-1-dimetilaminociclo-hexanocarbonitrilo (666 mg, 2,12 mmol) em tetra-hidrofuranano anidro (30 ml) foi adicionada gota a gota a uma solução de cloreto de fenilmagnésio 2M em tetra-hidrofuranano (4,25 ml, 8,49 mmol) mantendo arrefecimento com gelo, e a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. Juntaram-se depois à mistura uma solução saturada de cloreto de amónio e água (10 ml cada) gota a gota, mantendo arrefecimento com gelo. O tetra-hidrofuranano foi removido por destilação sob vácuo e o resíduo foi extraído com éter dietílico (3×30 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio e concentradas sob vácuo. O produto bruto (761 mg) foi purificado por cromatografia "flash" com clorofórmio/metanol (9:1). Uma cromatografia "flash" renovada com clorofórmio (saturado com solução aquosa de amoniaco a 25%) /metanol (95:5) proporcionou um rendimento de 83 mg (10%) de sólido de cor bege.

Ponto de fusão: 130-135°C.

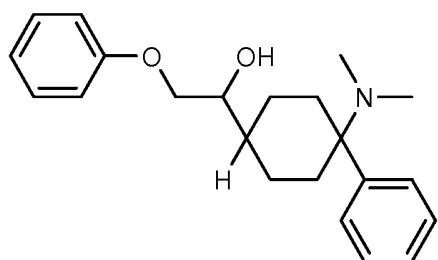
¹H-RMN (CDCl₃): 1,26 (s, 1H); 1,40-1,90 (m, 7H); 2,05 (s, 6H); 2,58-2,70 (m, 2H); 2,79 (dd, 1H, J=10,2, 11,8 Hz); 2,84 (dd, 1H, J=3,5, 11,8 Hz); 3,63 (m, 1H); 3,93 (d, 2H, J=11,1 Hz); 4,12 (d, 2H, J=11,1 Hz); 7,21-7,29 (m, 5H); 7,30-7,39 (m, 4H).

Foi obtida uma mistura diastereoisomérica na razão de aprox. 4:1.

Exemplo 13 e Exemplo 14

(1-(4-Dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-2-fenoxietanol,
diastereoisómero não polar)

(1-(4-Dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-2-fenoxietanol,
diastereoisómero polar)



Etapa 1:

8-Oxiranil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano

Uma dispersão de hidreto de sódio a 60% de concentração em óleo mineral (1,78 g, 44,59 mmol) foi tomada em dimetilsulfóxido (25 ml), e juntou-se iodeto de trimetilsulfoxônio (9,80 g, 44,6 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 45 min. Juntou-se depois à mistura uma solução de 1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carbaldeído (7,59 g, 44,6 mmol) em dimetilsulfóxido (20 ml). A mistura reaccional foi agitada a 60°C durante 18 h. Após arrefecimento, a mistura foi vertida em água (100 ml) e extraída com éter dietílico (4×20 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio e concentradas sob vácuo. O produto bruto (4,64 g) foi purificado por cromatografia "flash" com ciclo-hexano/acetato de etilo (4:1).

Rendimento: 1,09 g (13%), óleo incolor.

¹H-RMN(DMSO-d₆): 1,10-1,85 (m, 8H); 2,50 (2H, sobreposto pelo sinal de DMSO); 2,64 (dd, 1H, J=5,0, 4,0 Hz); 2,71 (ddd, 1H, J=6,6, 4,0, 2,7 Hz); 3,84 (s, 4H).

Os seguintes lotes de produto foram obtidos de modo análogo:

- a) de 1,16 g de 1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carbaldeído, 247 mg, 20% do teor.
- b) de 2,99 g de 1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carbaldeído, 560 mg, 17% do teor.

c) de 7,6 g de 1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carbaldeído, 7,34 g, 17% do teor., contendo este lote grandes quantidades de diclorometano e ciclo-hexano. O teor de produto foi no máximo de aprox. 30% do teor.

Etapa 2:

1-(1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-2-fenoxietanol

Uma dispersão de hidreto de sódio a 60% de concentração em óleo mineral (834 mg, 20,7 mmol) foi tomada em N,N-dimetilformamida anidra (10 ml), e juntou-se fenol (1,96 g, 20,8 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 15 min e depois juntou-se uma solução de 8-oxiranil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (2,62 g, teor aprox. 30%, aprox. 4 mmol) em N,N-dimetilformamida (6 ml). A mistura reaccional foi agitada a 120°C durante 5,5 h e depois arrefecida a temperatura ambiente, juntou-se água (1 ml) e a mistura foi concentrada sob vácuo. O tolueno foi adicionado repetidamente ao resíduo e a mistura foi concentrada de novo sob vácuo em cada vez. O produto bruto (2,9 g) foi purificado por cromatografia "flash" (200 g, 20×5,6 cm) com ciclo-hexano/acetato de etilo (4:1).

Rendimento: 1,01 g (90%), óleo incolor.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 1,30-1,80 (m, 9H); 3,59 (m, 1H); 3,82-3,88 (s, 4H, sobreposto por dd, 1H); 3,93 (dd, 1H, J=4,2, 9,9 Hz); 4,79 (d, 1H, J=5,4 Hz); 6,88-6,95 (m, 3H); 7,24-7,30 (m, 2H).

Etapa 3:

4-(1-Hidroxi-2-fenoxietil)ciclo-hexanona

Juntou-se ácido clorídrico 2M a uma solução de 1-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-2-fenoxietanol (1,25 g, 4,5 mmol) em acetona (30 ml) e a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 48 h. A acetona foi removida sob vácuo, o pH do resíduo aquoso foi tornado alcalino com solução de hidróxido de sódio 2M e o resíduo aquoso foi extraído com diclorometano (4×20 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio e concentradas sob vácuo.

Rendimento: 928 mg (88%), óleo amarelado.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 1,45-1,65 (m, 2H); 1,88-2,13 (m, 3H); 2,15-2,26 (m, 2H); 2,31-2,45 (m, 2H); 3,72 (m, 1H); 3,90 (dd, 1H, J=6,2, 9,9 Hz); 3,99 (dd, 1H, J=4,4, 9,9 Hz); 4,96 (d, 1H, J=5,4 Hz); 6,90-6,98 (m, 3H); 7,25-7,32 (m, 2H).

Etapa 4:

4-[1-(1-Etoxi-etoxi)-2-fenoxietil]ciclo-hexanona

Adicionaram-se tosilato de piridínio (15 mg, 0,06 mmol) e éter etilvinílico (339 mg, 450 l, 4,70 mmol) a uma solução de 4-(1-hidroxi-2-fenoxietil)ciclo-hexanona (919 mg, 3,92 mmol) em diclorometano anidro (20 ml) e a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. Juntou-se depois à mistura diclorometano (20 ml) e a mistura foi lavada com água, solução de bicarbonato de sódio a 5% de concentração e solução saturada de cloreto de sódio (50 ml cada). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio e concentrada sob vácuo.

O produto bruto (1,09 g) foi purificado por cromatografia "flash" com ciclo-hexano/acetato de etilo (4:1).

Rendimento: 929 mg (77%), óleo incolor.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 1,02-1,13 (m, 3H); 1,21 (dd, 3H, J=5,2, 9,1 Hz); 1,44-1,70 (m, 3H); 1,90-2,30 (m, 4H); 2,32-2,47 (m, 2H); 3,38-3,64 (m, 2H); 3,71-3,88 (m, 1H); 3,94-4,15 (m, 2H); 4,80 e 4,90 (2 q, 1H, J=5,3 Hz); 6,90-6,94 (m 3H); 7,29 (t, 2H, J=8,0 Hz).

O produto foi obtido como uma mistura diastereoisomérica.

Etapa 5:

1-Dimetilamino-4-[1-(1-etoxi-etoxi)-2-fenoxietil]ciclo-hexano-carbonitrilo

Adicionou-se uma solução aquosa de dimetilamina a 40% (1,73 ml, 13,7 mmol) a uma mistura de ácido clorídrico 4M (747 l) e metanol (448 l), mantendo arrefecimento com gelo, e a mistura foi adicionada a 4-[1-(1-etoxi-etoxi)-2-fenoxietil]ciclo-hexanona (880 mg, 2,87 mmol), antes de juntar cianeto de potássio (448 mg, 6,88 mg). Juntou-se também tetra-hidrofuran (3 ml) para solubilização. A mistura reaccional foi agitada a temperatura ambiente durante 6 h, juntou-se depois água (50 ml) e a mistura foi extraída com éter dietílico (4×30 ml). As fases orgânicas combinadas foram concentradas sob vácuo, o resíduo foi tomado em diclorometano (30 ml) e a mistura foi lavada com água (30 ml). A frase orgânica foi seca com sulfato de sódio e concentrada sob vácuo.

Rendimento: 877 mg (84%), óleo incolor.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d₆): 1,00-1,12 (m, 3H); 1,16-1,24 (m, 3H); 1,30-2,00 (m, 8H); 2,10-2,30 (m, 7H); 3,40-3,70 (m, 3H); 4,00-4,10 (m, 2H); 4,74-4,90 (m, 1H); 6,90-6,99 (m, 3H); 7,25-7,32 (m, 2H).

O produto está na forma de uma mistura de diastereoisómeros.

Etapa 6:

{4-[1-(1-Etoxi-etoxi)-2-fenoxietil]-1-fenilciclo-hexil}-dimetilamina

Uma solução de 1-dimetilamino-4-[1-(1-etoxi-etoxi)-2-fenoxietil]ciclo-hexanocarbonitrilo (871 mg, 2,4 mmol) em tetra-hidrofuranano anidro (15 ml) foi adicionada gota a gota a uma solução de cloreto de fenilmagnésio 2M em tetra-hidrofuranano (3,6 ml, 7,3 mmol), mantendo arrefecimento com gelo. A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante a noite e foram depois adicionadas solução saturada de cloreto de amónio e água (5 ml cada). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com éter dietílico (3×20 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio e concentradas sob vácuo.

Rendimento: 946 mg (99%), óleo amarelado.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d₆): 0,90-1,26 (m, 6H); 1,26-1,80 (m, 9H); 1,93 (s, 6H); 2,61-2,71 (m, 1H); 3,40-3,69 (m, 2H); 3,93-4,14 (m, 2H); 4,71-4,92 (m, 1H); 6,70-7,70 (m, 10H).

O produto foi obtido como uma mistura diastereoisomérica.

Etapa 7:

1-(4-Dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-2-fenoxietanol

Juntou-se ácido clorídrico 2M (10 ml) a uma solução de {4-[1-(1-etoxi-etoxi)-2-fenoxietil]-1-fenilciclo-hexil}-dimetilamina (892 mg, 2,16 mmol) em acetona (30 ml) e a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. O pH da mistura foi depois tornado alcalino com uma solução de hidróxido de sódio 0,5M e a mistura foi subsequentemente extraída com diclorometano (3×30 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio e concentradas sob vácuo. O produto bruto (1,26 g) foi purificado por cromatografia "flash" com acetato de etilo/metanol (9:1 0:1).

1-(4-Dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-2-fenoxietanol
(diastereoisómero não polar)

Rendimento: 317 mg (43%), óleo amarelado.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 1,22-1,38 (m, 2H); 1,40-1,74 (m, 5H); 1,92 (s, 6H); 2,58-2,74 (m, 2H); 3,56-3,65 (m, 1H); 3,88 (dd, 1H, J=10,0, 6,3 Hz); 3,98 (dd, 1H, J=10,0, 4,0 Hz); 4,78 (d, 1H, J=5,5 Hz); 6,88-6,97 (m, 3H); 7,18-7,37 (m, 7H).

1-(4-Dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-2-fenoxietanol
(diastereoisómero polar)

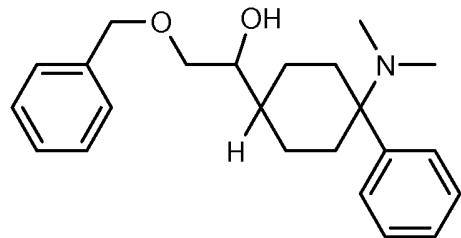
Rendimento: 41 mg (5%), sólido amarelado.

Ponto de fusão: 145-147°C.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 0,80-1,10 (m, 2H); 1,38-1,54 (m, 4H); 1,72 (br d, 1H, J=12,8 Hz); 1,89 (s, 6H); 2,58-2,74 (m, 2H); 3,40-3,52 (m, 1H); 3,77 (dd, 1H, J=9,9, 6,1 Hz); 3,84 (dd, 1H, J=9,9, 4,4 Hz); 4,67 (br s, 1H); 6,84-6,92 (m, 3H); 7,20-7,40 (m, 7H).

Exemplo 15

2-Benziloxi-1-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)etanol



Etapa 1:

Substituindo fenol por álcool benzílico nos Exemplos 13 e 14, Etapa 2 e reacção subsequente análoga, foi obtido o Exemplo 15:

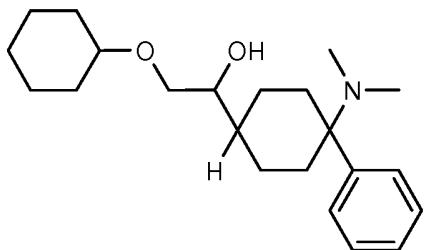
¹H-RMN (DMSO-d₆): 1,15-1,68 (m, 8H); 1,92 (s, 6H); 2,52-2,70 (m, 2H); 3,35-3,50 (m, 2H); 4,49 (m, 3H); 7,18-7,40 (m, 10 H).

¹³C-RMN (DMSO-d₆): 22,3; 23,7; 32,6; 32,7; 37,5; 58,1; 72,1; 72,7; 72,9; 126,1 (br); 126,3 (br); 127,1 (br); 127,4; 128,1; 138,7; 139,7.

Apenas um diastereoisómero foi isolado.

Exemplo 16

2-(Ciclo-hexiloxi)-1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclo-hexil)-etanol



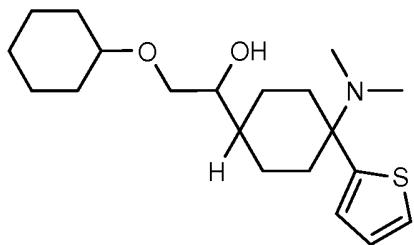
Substituindo fenol por ciclo-hexanol nos Exemplos 13 e 14, Etapa 2 e reacção subsequente análoga, foi obtido o Exemplo 16:

^1H -RMN (DMSO-d₆): 1,10-1,57 (m, 16H); 1,80 (m, 2H); 1,92 (s, 6H); 2,63 (br d, 2H, J=13,9 Hz); 3,22 (m, 1H); 3,28-3,45 (m, 3H); 4,31 (d, 1H, J=4,7 Hz); 7,23 (m, 1H); 7,28-7,35 (m, 4H). ^{13}C -RMN (DMSO-d₆): 22,7; 23,2; 23,7; 25,3; 31,7; 32,6; 37,4; 58,3; 70,2; 73,0; 76,4; 126,1; 126,5; 127,0; 139,6.

Apenas um diastereoisómero foi isolado.

Exemplo 17

2-Ciclo-hexiloxi-1-(4-dimetilamino-4-tiofen-2-il-ciclo-hexil)etanol



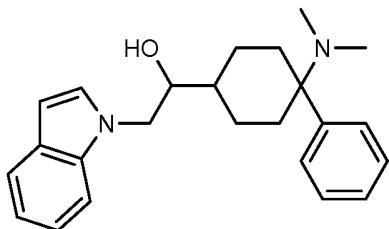
Num procedimento análogo ao do Exemplo 16, substituindo cloreto de fenilmagnésio por brometo de 2-tienilmagnésio na Etapa 6, foi obtido de modo análogo o Exemplo 17.

^1H -RMN (DMSO-d₆): 1,10-1,57 (m, 15H); 1,80 (m, 2H); 1,99 (s, 6H); 2,42 (d, 2H, J=13,7 Hz); 3,21 (m, 1H); 3,27-3,44 (m, 3H); 4,34 (d, 1H, J=4,7 Hz); 6,89 (dd, 1H, J = 1,1 e 3,4 Hz); 7,02 (dd, 1H, J=3,4 e 5,1 Hz); 7,37 (dd, 1H, J=1,1 e 5,1 Hz). ^{13}C -RMN (DMSO-d₆): 22,2; 23,2; 23,6; 25,3; 31,7; 35,1; 37,3; 58,1; 70,1; 72,9; 76,4; 122,8; 123,5; 126,0; 145,2.

Apenas um diastereoisómero foi isolado.

Exemplo 18

1-(4-Dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-2-indol-1-il-etanol

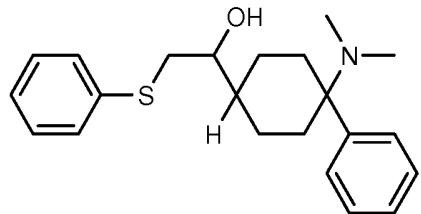


Substituindo fenol por indol nos Exemplos 13 e 14, Etapa 2 e reacção subsequente análoga, foi obtido o Exemplo 18:

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,44-1,64 (m, 3H); 1,64-1,90 (m, 4H); 2,05 (s, 6H); 2,65-2,74 (m, 2H); 3,89 (ddd, 1H, $J=2,8, 6,6, 9,2$ Hz); 4,06 (dd, 1H, $J=9,1, 14,3$ Hz); 4,40 (dd, 1H, $J=2,8, 14,3$ Hz); 6,52 (d, 1H, $J=3,1$ Hz); 7,11 (m, 1H); 7,18 (d, 1H, $J=3,1$ Hz); 7,22 (ddd, 1H, $J=1,2, 7,1, 8,2$ Hz); 7,16-7,42 (m, 6H); 7,64 (d, 1H, $J=7,9$ Hz).

Exemplo 19:

1-(4-Dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-2-fenilsulfaniletanol



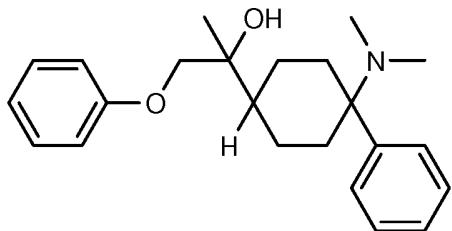
Substituindo fenol por tiofenol nos Exemplos 13 e 14, Etapa 2 e reacção subsequente análoga, foi obtido o Exemplo 19:

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,48-1,64 (m, 4H); 1,66-1,82 (m, 4H); 2,10 (s, 6 H); 2,60-2,72 (m, 2H); 2,94 (dd, 1H, $J=8,8$ e $13,6$ Hz); 3,29 (dd, 1H, $J=3,4$ e $13,6$ Hz); 3,64 (m, 1H); 7,21 (m, 1H); 7,25-7,43 (m, 9H).

LC-MS (método 8): $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 356,2$, $R_t = 2,6$ min.

Exemplo 20

2-(4-(Dimetilamino)-4-fenilciclo-hexil)-1-fenoxipropan-2-ol



A Etapa 7 foi preparada de modo análogo ao dos Exemplos 13 e 14, e partindo daí a síntese do Exemplo 20 foi realizada como se descreve em seguida:

Etapa 8:

1-(4-Dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-2-fenoxietanona

Uma solução de periodinano de Dess-Martin a 15% em diclorometano (22,9 g, 8,10 mmol) foi adicionada a uma solução de 1-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-2-fenoxi-ethanol (800 mg, 2,35 mmol) em diclorometano anidro (25 ml). A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 4 h e depois a 40°C durante 1,5 h e juntou-se depois éter dietílico (100 ml). A suspensão foi lavada com solução de carbonato de potássio a 25%, solução de bicarbonato de sódio a 5%, solução de tiosulfato de sódio 1M e água (50 ml cada). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio e concentrada sob vácuo.

Rendimento: 931 mg (>100%), sólido amarelado.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 1,40-1,53 (m, 2H); 1,62-1,72 (m, 2H); 1,75-1,88 (m, 2H); 1,95 (s, 6H); 2,58-2,70 (m, 3H); 4,94 (s, 2H); 6,86-6,90 (m, 2H); 6,91-6,96 (m, 1H); 7,25-7,30 (m, 3H); 7,33-7,37 (m, 4H).

Etapa 9:

2-(4-Dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-1-fenoxipropan-2-ol

Uma solução de brometo de metilmagnésio 3M em éter dietílico (8,8 ml, 26,7 mmol) foi adicionada a uma suspensão do produto da Etapa 7 (produto em bruto, 300 mg, máx. 0,89 mmol) em tetra-hidrofurano anidro (30 ml), sob árgon e mantendo arrefecimento com gelo, e a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 3 h. Juntaram-se depois à

mistura uma solução saturada de cloreto de amónio e água (10 ml cada) gota a gota, mantendo arrefecimento com gelo, e a mistura foi extraída com éter dietílico (3×20 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio e concentradas sob vácuo. O produto bruto (167 mg) foi purificado por cromatografia "flash" (20 g, 20×2,0 cm) com acetato de etilo/metanol (9:1).

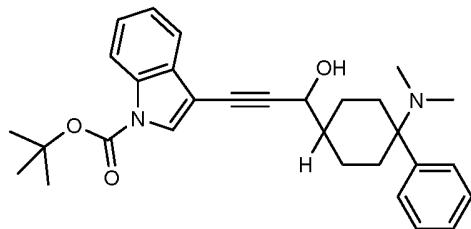
Rendimento: 102 mg (32%, com base na Etapa 6), óleo incolor.

^1H -RMN(DMSO-d₆): 1,15 (s, 3H); 1,20-1,30 (m, 2H); 1,50-1,70 (m, 5H); 1,92 (s, 6H); 2,71 (br, d, 2H, J=14,3 Hz); 3,76 (d, 1H, J=9,3 Hz); 3,83 (d, 1H, J=9,3 Hz); 4,38 (s, 1H); 6,88-6,97 (m, 3H); 7,18-7,40 (m, 7H).

LC-MS (método 7): [M+H]⁺: m/z = 354,3, R_t = 3,3 min.

Exemplo de Comparação 1

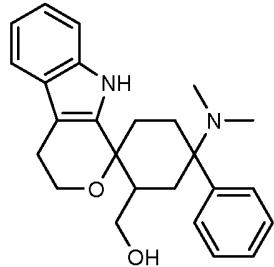
Éster terc-butílico de ácido 3-{3-[4-(dimetilamino)-4-fenil-ciclo-hexil]-3-hidroxiprop-1-inil}-1*H*-indole-1-carboxílico



A síntese deste composto e os dados seguintes sobre actividade biológica são descritos na literatura (WO 04/043900)

Exemplo de Comparação 2

4-(Dimetilamino)-4-fenil-4',9'-di-hidro-3' H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-2-il)metanol



Etapa 1:

4-(Dimetilamino)-4-fenil-4',9'-di-hidro-*H*-espiro[ciclohexano-1'-pirano[3,4-*b*]indol]-2-il)metanol
(um de 4 possíveis pares de diastereoisómeros racémicos)

Dissolveu-se éster metílico de ácido 2-(4-(dimetilamino)-4-fenil-4',9'-di-hidro-3' *H*-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-*b*]indol]-2-il)acético (190 mg, 0,44 mmol) numa mistura de HCl 2N (20 ml) e etanol (20 ml) e a mistura foi agitada a TA durante 18 h. Para processamento, o etanol foi separado sob vácuo e o resíduo aquoso foi neutralizado com NaHCO₃ e tornado fortemente básico com NaOH 2N. A solução aquosa foi extraída com acetato de etilo (3×10 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄ e depois concentradas. O resíduo sólido obtido provou ser um dos quatro diastereoisómeros possíveis do álcool desejado na forma pura. O produto foi obtido deste modo num rendimento de 153 mg (89%) com um ponto de fusão de 219–233°C (em propan-2-ol).

¹³C-RMN (101 MHz, DMSO-d₆, ppm): 22,1, 27,9, 30,5, 31,0, 37,9, 43,9, 59,1, 60,8, 61,6, 73,8, 106,5, 111,0, 117,3, 118,2, 120,4, 126,2, 126,3, 127,59, 127,63, 135,9, 136,6, 137,4.

Investigações da actividade dos compostos de acordo com o invento

Medição da ligação a ORL1

Os compostos foram investigados num ensaio de ligação a receptor com ³H-nociceptina/orfanina FQ com membranas de células CHO-ORL1 recombinante. Este sistema de teste foi conduzido de acordo com o método descrito por Ardati *et al.* (*Mol. Pharmacol.*, 51, 1997, pp. 816–824). A concentração de ³H-nociceptina/orfanina FQ nestas experiências era de 0,5 nM. Os ensaios de ligação foram realizados em cada caso com 20 g de proteína de membrana por lote de 200 µl em Hepes 50 mM, pH 7,4, MgCl₂ 10 mM e EDTA 1 mM. A ligação ao receptor ORL1 foi determinada utilizando em cada caso 1 mg de contas WGA-SPA (Amersham-Pharmacia, Freiburg) por incubação do lote a TA durante uma hora e medição subsequente num contador de cintilação Trilux (Wallac, Finlândia). A afinidade é referida na Tabela 1 como o valor de K_i nanomolar ou % de inibição a c=1 M.

Medição da ligação a

A afinidade do receptor para o receptor de opiatos humano foi determinada numa disposição homogénea em placas de microtitulação. Para isto, séries de diluição do composto a ser testado em cada caso foram incubadas com uma preparação de membrana do receptor (15-40 µg de proteína por 250 µl de lote de incubação) de células CHO-K1 que expressam o receptor de opiatos humano (preparação de membrana de receptor RB-HOM de NEN, Zaventem, Bélgica) na presença de 1 nmol/l do ligando radioativo [³H]-naloxona (NET719, NEN, Zaventem, Bélgica) e de 1 mg de WGA-SPA-Beads (contas SPA de aglutinina de gérmen de trigo de Amersham/Pharmacia, Freiburg, Alemanha) num volume total de 250 µl durante 90 minutos a temperatura ambiente. Utilizaram-se 50 mmol/l de Tris-HCl suplementado com 0,05% em peso de azida de sódio e com 0,06% em peso de albumina de soro de bovino como tampão de incubação. Juntaram-se adicionalmente 25 mol/l de naloxona para determinação da ligação não específica. Após o final do tempo de incubação de noventa minutos, as placas de microtitulação foram centrifugadas durante 20 minutos a 1.000 g e a radioactividade foi medida num contador (Microbeta-Trilux, PerkinElmer Wallac, Freiburg, Alemanha). A percentagem de deslocamento do ligando radioativo da sua ligação ao receptor de opiatos humano foi determinada a uma concentração das substâncias de teste de 1 mol/l e referida como a percentagem de inibição (% inibição) da ligação específica. Partindo da percentagem de deslocamento devido a várias concentrações das substâncias da fórmula geral I a serem testadas, foram calculadas as concentrações inibitórias IC₅₀ que causam um deslocamento de 50 porcento do ligando radioativo em alguns casos. Por conversão através da relação de Cheng-Prusoff, foram obtidos os valores de K_i para as substâncias de teste. Em alguns casos, a determinação do valor K_i foi dispensada e apenas foi determinada a inibição a uma concentração de teste de 1 M.

Teste de analgesia no teste de contorção da cauda em ratos

A actividade analgésica dos compostos de teste do Exemplo 1 foi investigada no teste de raio focal (contorção de cauda) em ratos, de acordo com o método de D'Amour e Smith

(*J. Pharm. Exp. Ther.*, 72, 74 79 (1941)). Para tal foram utilizadas fêmeas Sprague-Dawley pesando entre 134 e 189 g. os animais foram colocados individualmente em gaiolas de teste especiais e a base da cauda foi exposta a um raio térmico focado de uma lâmpada (Tail-flick tipo 50/08/1.bc, Labtec, Dr Hess). A intensidade da lâmpada foi ajustada de tal modo que no caso de animais não tratados o tempo entre o ligar da lâmpada e a súbita retirada da cauda (latência de dor) foi de 2,5-5 segundos. Antes da administração de um composto de teste, os animais foram pré-testados duas vezes no decurso de 30 minutos e a média destas medições foi calculada como média pré-teste. A dor foi medida 20, 40 e 60 min após administração intravenosa. A acção analgésica foi determinada como o aumento na latência de dor (% MPE) de acordo com a fórmula seguinte:

$$[(T_1 - T_0) / (T_2 - T_0)] \times 100$$

Nesta fórmula, T_0 é o período de latência antes e T_1 o período de latência após administração da substância, T_2 é o tempo de exposição máximo (12 seg).

Para determinar a dependência da dose, o composto de teste particular foi administrado em 3-5 doses crescentes logaritmicamente, que incluíram a dose activa liminar e a máxima em cada caso, e os valores de ED₅₀ foram determinados com ajuda de análise de regressão. O cálculo de ED₅₀ foi realizado à acção máxima, 20 minutes após administração intravenosa da substância.

Estudo de solubilidade nefelométrica (tampão fosfato pH 7.4)

Este método investiga a solubilidade de uma substância a concentrações fixas (1 M, 3 M, 10 M, 30 M e 100 M) e solução de tampão fosfato 10 mM a pH 7,4. Uma solução 10 mM das substâncias em DMSO é requerida inicialmente, a partir da qual são preparadas soluções de reserva 100 vezes dos níveis de concentração anteriormente referidos, novamente em DMSO, sendo a concentração de DMSO final no lote de teste de 1% (v/v). A experiência é realizada em determinação múltipla. Após adição das soluções de reserva de DMSO ao tampão, o lote é incubado a 37°C durante 2 h, antes de ocorrer uma determinação da absorção a 620 nm. Se a absorção das amostras

sobe acima da da solução pura de tampão/DMSO, isto é um indicador da formação de um precipitado. O limite de solubilidade inferior ("fronteira inferior") é a concentração que precede a com a primeira formação de um precipitado (por exemplo 3 M, se a formação de um precipitado foi detectada a 10 M).

Estudos de comparação

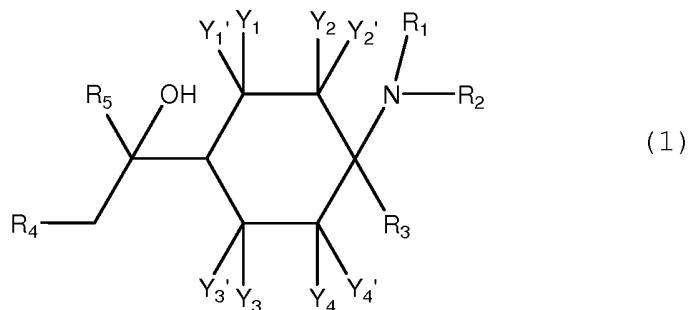
	% inibição (ORL1) [1 M]	Ki (ORL1) média [nm]	% inibição () [1 M]	Ki () média [nm]	T-F rato ED ₅₀ i.v. [g/kg]	Solubilidade (pH 7) [mol/l]
Exemplo 1	93		99			
Exemplo 3		1,9		3,2	31,7	
Exemplo 4		605		2075		100
Exemplo 5	97		103			
Exemplo 6		0,76		1,3		
Exemplo 7		0,94		1,8		
Exemplo 8		400		11		
Exemplo 9		370		11,3		
Exemplo 12	71		99			
Exemplo 13		30		6,5		
Exemplo 15		130		10,7		
Exemplo 16		91		12		
Exemplo 17		45		4,6		
Exemplo 18		4,1		1,0		
Comparação 1		730		86		
Comparação 2	80		99			10

Pode ser observado a partir da presente tabela que comparado com a estrutura similar do composto conhecido do Exemplo de Comparação 1, os compostos de acordo com o invento dos Exemplos 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 15, 16, 17 e 18 exibem uma surpreendentemente elevada ligação ao receptor ORL1 e por vezes adicionalmente também ao receptor de opióide . Pode ainda ser observado que o composto de acordo com o invento de acordo com o Exemplo 4 tem uma solubilidade cerca de 10 vezes melhor em meios aquosos que o composto do Exemplo de Comparação 2.

Lisboa, 2014-06-30

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula geral (1)



em que

Y_1 , Y_1' , Y , Y_2' , Y , Y_3' , Y e Y_4' em cada caso independentemente entre si são escolhidos entre o grupo que consiste em -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)-OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -S(=O)₁₋₂R₀, -S(=O)₁₋₂OH, -S(=O)₁₋₂OR₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -S(=O)₁₋₂NHR₀ ou -S(=O)₁₋₂N(R₀)₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, e -NHC(=O)N(R₀)₂; ou Y_1 e Y_1' , ou Y e Y_2' , ou Y e Y_3' , ou Y e Y_4' em conjunto representam =O;

R_0 em cada caso representa independentemente -C₁₋₈-alifático, -C₃₋₁₂-cicloalifático, -arilo, -heteroarilo, -C₁₋₈-alifático-C₃₋₁₂-cicloalifático, -C₁₋₈-alifático-arilo, -C₁₋₈-alifático-heteroarilo, -C₃₋₈-cicloalifático-C₁₋₈-alifático, -C₃₋₈-cicloalifático-arilo ou -C₃₋₈-cicloalifático-heteroarilo;

R_1 e R_2 independentemente entre si representam -H ou -C₁₋₈-alifático; ou R_1 e R_2 em conjunto formam um anel e representam -(CH₂)₂₋₄;

R_3 representa -R₀;

R_4 representa -H, -F, -Cl, -Br, -I, -arilo, -heteroarilo, -C(=O)H, -C(=O)R₀, -C(=O)OR₀, -CN, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)-N(R₀)₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃,

$-N^+(R_0)_2O^-$, $-NHC(=O)R_0$, $-NHC(=O)OR_0$, $-NHC(=O)NHR_0$,
 $-NHC(=O)-N(R_0)_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SR_0$, $-S(=O)_{1-2}R_0$, $-S(=O)_{1-2}OH$,
 $-S(=O)_{1-2}OR_0$, $-S(=O)_{1-2}NH_2$, $-S(=O)_{1-2}NHR_0$, $-S(=O)_{1-2}N(R_0)_2$,
 $-OS(=O)_{1-2}R_0$, $-OS(=O)_{1-2}OH$, $-OS(=O)_{1-2}OR_0$, $-OS(=O)_{1-2}NH_2$,
 $-OS(=O)_{1-2}NHR_0$ ou $-OS(=O)_{1-2}N(R_0)_2$;

R_5 representa $-H$, $-R_0$, $-C(=O)H$, $-C(=O)R_0$, $-C(=O)OR_0$, $-CN$,
 $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR_0$ ou $-C(=O)N(R_0)_2$;

em que

"alifático" em cada caso é um radical de hidrocarboneto alifático, ramificado ou não ramificado, saturado ou mono- ou poli-insaturado, não substituído ou mono- ou poli-substituído;

"cicloalifático" em cada caso é um radical de hidrocarboneto alicíclico, mono- ou multi-cíclico, saturado ou mono- ou poli-insaturado, não substituído ou mono- ou poli-substituído, cujo número de átomos de carbono preferivelmente está dentro da gama referida;

em que com respeito a "alifático" e "cicloalifático", se entende que "mono- ou poli-substituído" significa substituição uma ou várias vezes de um ou mais átomos de hidrogénio, por exemplo, substituição uma, duas, três vezes ou completamente, por substituintes escolhidos independentemente entre si do grupo que consiste em $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, $-CHO$, $=O$, $-R_0$, $-C(=O)R_0$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_0$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR_0$, $-C(=O)N(R_0)_2$, $-OH$, $-OR_0$, $-OC(=O)H$, $-OC(=O)R_0$, $-OC(=O)OR_0$, $-OC(=O)NHR_0$, $-OC(=O)N(R_0)_2$, $-SH$, $-SR_0$, $-SO_3H$, $-S(=O)_{1-2}R_0$, $-S(=O)_{1-2}NH_2$, $-NH_2$, $-NHR_0$, $-N(R_0)_2$, $-N^+(R_0)_3$, $-N^+(R_0)_2O^-$, $-NHC(=O)R_0$, $-NHC(=O)OR_0$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHR_0$, $-NH-C(=O)N(R_0)_2$, $-Si(R_0)_3$ e $-PO(OR_0)_2$;

"arilo" em cada caso representa independentemente um sistema anelar carbocíclico que possui pelo menos um anel aromático, mas sem heteroátomos neste anel, em que os radicais arilo podem opcionalmente ser fundidos com outros sistemas anelares saturados, (parcialmente) insaturados ou aromáticos, os quais podem por sua vez possuir um ou mais heteroátomos no anel, em cada caso escolhidos independentemente entre si de N, O e S,

e em que cada radical arilo pode ser não substituído ou mono- ou poli-substituído, em que os substituintes no arilo podem ser idênticos ou diferentes e podem estar em qualquer posição desejada e possível do arilo;

"heteroarilo" representa um radical aromático cílico de 5, 6 ou 7 membros que contém 1, 2, 3, 4 ou 5 heteroátomos, em que os heteroátomos são idênticos ou diferentes e são azoto, oxigénio ou enxofre e o heterociclilo pode ser não substituído ou mono- ou poli-substituído; em que no caso de substituição no heterociclilo os substituintes podem ser idênticos ou diferentes e podem estar em qualquer posição desejada e possível do heteroarilo; e em que o heterociclilo pode ser também parte de um sistema bi- ou poli-cíclico;

em que com respeito a "arilo" e "heteroarilo", se entende que "mono- ou poli-substituído" significa substituição uma ou várias vezes de um ou mais átomos de hidrogénio do sistema anelar por substituintes escolhidos do grupo que consiste em -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -O(CH₂)₁₋₂O-, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NH-C(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃ e -PO(OR₀)₂; em que os átomos de N do anel opcionalmente presentes podem em cada caso ser oxidados;

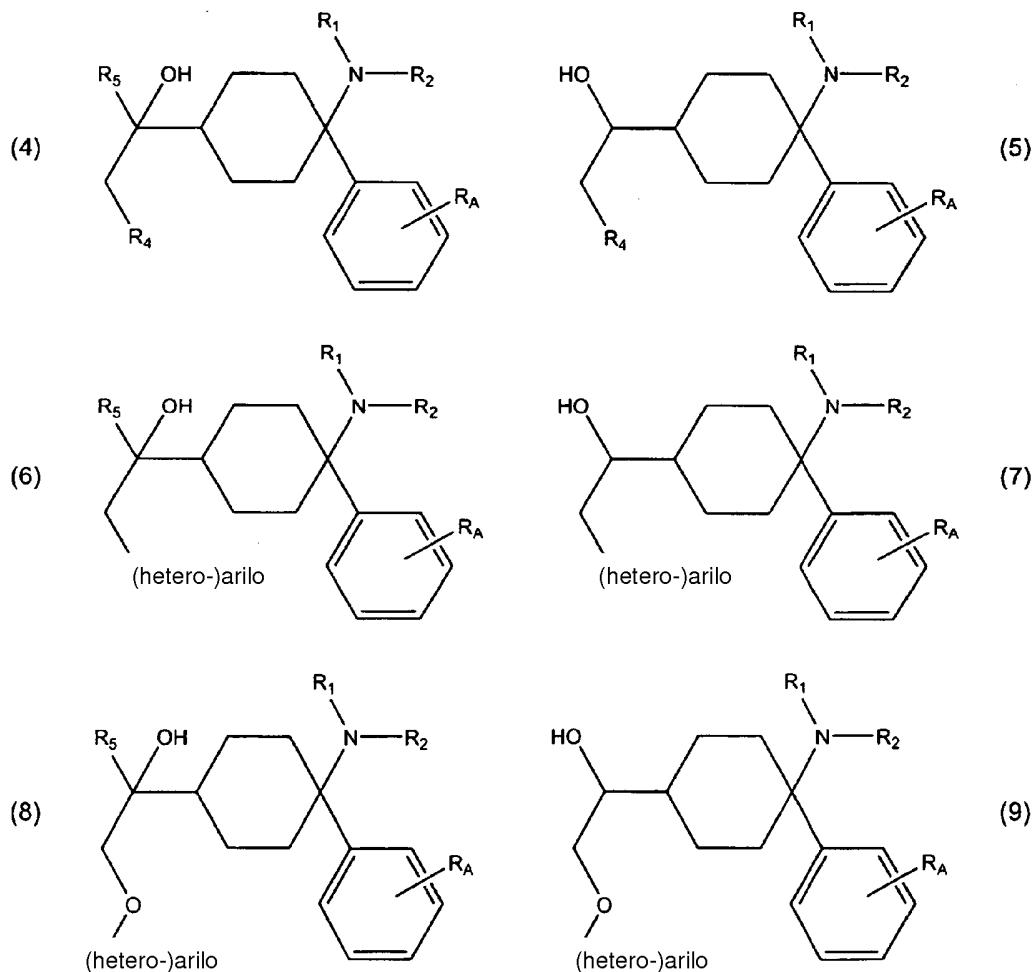
na forma de um estereoisómero individual ou uma sua mistura, dos compostos livres e/ou seus sais fisiologicamente aceitáveis.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que Y₁, Y_{1'}, Y₂, Y_{2'}, Y₃, Y_{3'}, Y₄ e Y_{4'} em cada caso representam -H.

3. Composto de acordo com uma das reivindicações precedentes, em que R₃ é escolhido entre o grupo que consiste em -fenilo, -benzilo ou -fenetilo, em cada caso não substituído ou mono- ou poli-substituído no anel; -C₁₋₅-alifático, -C₄₋₆-cicloalifático, -piridilo, -tienilo, -tiazolilo, -imidazolilo, -1,2,4-triazolilo e -benzimidazolilo, em cada caso não substituído ou mono- ou poli-substituído.

4. Composto de acordo com uma das reivindicações precedentes, em que R_5 representa $-H$.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, que possui a fórmula geral (4), (5), (6), (7), (8) ou (9)



em que, se presente,

R_A representa -H, -F, -Cl, -CN, -NO₂ ou -OCH₃, e

(hetero-)arilo representa heteroarilo ou arilo, em cada caso não substituído ou mono- ou poli-substituído.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, escolhido do grupo que consiste em

- 1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclo-hexil)-2-feniletanol;
 - 1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclo-hexil)-2-fenoxietanol;

- 1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclo-hexil)-2-(1H-indol-1-il)-etanol;
- 1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclo-hexil)-2-(isoindolin-2-il)etanol,
- 1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclo-hexil)-2-(4-fluorofenil)-etanol;
- 1-(4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)ciclo-hexil)-2-feniletanol;
- 1-(4-(dimetilamino)-4-(3-metoxifenil)ciclo-hexil)-2-feniletanol;
- 1-(4-(dimetilamino)-4-(tiofen-2-il)ciclo-hexil)-2-feniletanol;
- 1-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclo-hexil)-2-feniletanol;
- 1-ciclopentil-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclo-hexil)-3-fenilpropan-2-ol;
- 1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclo-hexil)-1-fenil-2-(piridin-4-il)etanol;
- 1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclo-hexil)-2-(feniltio)-etanol;
- 1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclo-hexil)-2-(fenilsulfonil)-etanol;
- 2-(ciclo-hexiloxi)-1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclo-hexil)etanol;
- 2-(benziloxi)-1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclo-hexil)-etanol;
- 1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclo-hexil)-2-fenetoxietanol;
- 2-((1H-indol-3-il)metoxi)-1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclo-hexil)etanol;
- 2-(2-(1H-indol-3-il)etoxi)-1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclo-hexil)etanol;
- 1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclo-hexil)-2-((2-(trietyl-silil)-1H-indol-3-il)metoxi)etanol;
- 2-(4,4a-di-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(3H,9H,9aH)-il)-1-(4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)ciclo-hexil)etanol;
- 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclo-hexil)-1-fenilpropan-2-ol;
- 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclo-hexil)-1,3-difenilpropan-2-ol;
- 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclo-hexil)-1-fenil-3-(piridin-2-il)propan-2-ol;
- 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclo-hexil)-1-fenil-3-(piridin-3-il)propan-2-ol; e

- 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclo-hexil)-1-fenil-3-(piridin-4-il)propan-2-ol;

e seus sais fisiologicamente aceitáveis.

7. Medicamentos que contêm pelo menos um composto de acordo com uma das reivindicações 1 a 6 na forma de um estereoisómero individual ou uma sua mistura, dos compostos livres e/ou seus sais fisiologicamente aceitáveis, e opcionalmente aditivos e/ou substâncias auxiliares adequados e/ou opcionalmente compostos activos adicionais.

8. Utilização de um composto de acordo com uma das reivindicações 1 a 6 na forma de um estereoisómero individual ou uma sua mistura, do composto livre e/ou seus sais fisiologicamente aceitáveis, para a preparação de um medicamento para o tratamento da dor.

9. Utilização de um composto de acordo com uma das reivindicações 1 a 6 na forma de um estereoisómero individual ou uma sua mistura, dos compostos livres e/ou seus sais e/ou solvatos fisiologicamente aceitáveis, para a preparação de um medicamento para tratamento de estados de ansiedade, de "stress" e síndromas associados com "stress", depressão, epilepsia, doença de Alzheimer, demência senil, disfunções cognitivas gerais, distúrbios de aprendizagem e memória (como nootrópico), sintomas de abstinência, abuso e/ou dependência de álcool e/ou droga e/ou medicamento, disfunções sexuais, doenças cardiovasculares, hipotensão, hipertensão, tinito, prurido, enxaqueca, audição deficiente, falta de motilidade intestinal, ingestão de alimentos deficiente, anorexia, obesidade, distúrbios de locomoção, diarreia, caquexia, incontinência urinária ou como relaxante muscular, anticonvulsivo ou anestésico ou para co-administração em tratamento com um analgésico opióide ou com um anestésico, para diurese ou antinatriurese, ansiólise, para modulação da actividade motora, para modulação da distribuição de neurotransmissores e tratamento de doenças neurodegenerativas a elas associadas, para tratamento de sintomas de abstinência e/ou para redução do potencial de dependência de opióides.