

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0620239-0 A2**



(22) Data de Depósito: 29/11/2006
(43) Data da Publicação: 08/11/2011
(RPI 2131)

(51) *Int.Cl.:*

C07D 237/06
C07D 295/18
C07D 307/52
C07D 295/08
C07D 309/06
C07D 307/14
C07D 261/08
C07D 213/30
C07D 213/38
A61K 31/33
A61K 31/165
A61P 25/00
A61P 9/00
A61P 13/00
A61P 27/00

(54) **Título:** DERIVADOS DE 2-FENILETILAMINO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO OS MESMOS

(30) **Prioridade Unionista:** 22/12/2005 EP 05 028147.6

(73) **Titular(es):** Newron Pharmaceuticals S.P.A.

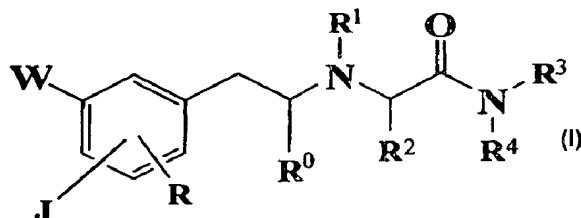
(72) **Inventor(es):** Alessandra Restivo, Carla Caccia, Cibele Sabido-David, Ermanno Moriggi, Florian Thaler, Laura Faravelli, Mauro Napoletano, Patricia Salvati

(74) **Procurador(es):** Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2006011443 de 29/11/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/071311de 28/06/2007

(57) **Resumo:** DERIVADOS DE 2-FENILETILAMINO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO OS MESMOS. A presente invenção refere-se a derivados de 2-feniletilamino carboxamida-substituídos de fórmula 1: em que: J, W, R, R⁰, R¹, R², R³ e R⁴ têm os significados conforme definidos na especificação e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, composições farmacêuticas contendo os mesmos como ingrediente ativo e seu uso como moduladores do canal de sódio e/ou cálcio úteis em prevenção, alívio e cura de uma ampla faixa de patologias, incluindo doenças neurológicas, psiquiátricas, cardiovasculares, inflamatórias, oftálmicas, urológicas e gastrointestinais onde os mecanismos acima tenham sido descritos como exercendo um papel patológico.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**DERIVADOS DE 2-FENILETILAMINO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO OS MESMOS**".

A presente invenção refere-se a derivados de feniletilamino, sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, composições farmacêuticas contendo os mesmos e seu uso como moduladores do canal de sódio e/ou cálcio.

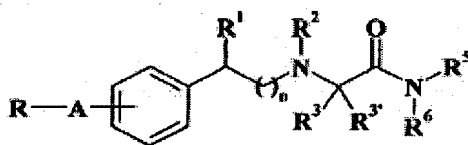
Os derivados de feniletilamino, objeto da invenção, são ativos como moduladores do canal de cálcio e/ou sódio e, portanto, úteis na prevenção, alívio e cura de uma ampla variedade de patologias incluindo, mas não limitado a, doenças neurológicas, psiquiátricas, cardiovasculares, inflamatórias, oftálmicas, urogenitais e gastrointestinais onde os mecanismos acima tenham sido descritos como exercendo um papel patológico.

Os compostos da presente invenção são substancialmente isentos de qualquer efeito inibitório de MAO ou exibem um efeito inibitório de MAO significativamente reduzidos na dosagem em que são terapêuticamente eficazes na prevenção, alívio e/ou cura das referidas afecções acima.

Antecedentes da Invenção

Antecedentes Químicos

O pedido de patente WO 90/14334 descreve derivados de N-fenilalquil alfa-amino monossustituídos da seguinte fórmula geral:



em que

R é uma (C₁-C₈)alquila, (C₃-C₈)cicloalquila, furila, tienila, piridila ou um anel de fenila opcionalmente substituído por 1 a 4 substituintes independentemente selecionados de halo, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi e trifluorometila; A é um grupo -(CH₂)_m-, -(CH₂)_p-X-(CH₂)_q- em que m é um número inteiro de 1 a 4, um de p e q é zero e o outro é zero ou um número inteiro de 1 a 4, X é -O-, -S- ou -NR⁴- no qual R⁴ é hidrogênio ou (C₁-C₄)alquila; n é 0 ou 1; cada um de R¹ e R² é, independentemente, hidrogênio ou (C₁-C₄)alquila; R³ é hidrogênio, (C₁-C₄)alquila opcionalmente substituída por hi-

dróxi ou fenila opcionalmente substituída conforme acima; R^{3'} é hidrogênio ou R³ e R^{3'}, tomados juntos, formam um anel de (C₃-C₆)cicloalquila; cada um de R⁵ e R⁶ é, independentemente, hidrogênio ou (C₁-C₆) alquila; e seu uso como agentes antiepiléticos, anti-Parkinson, neuroprotetores, antidepressivos, antiespásticos e/ou hipnóticos.

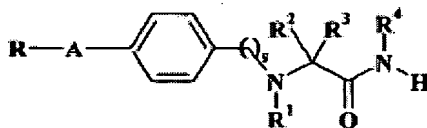
O composto 2-[2-[4-(3-clorobenzilóxi)-fenil]-etilamino]-acetamida e seu sal de cloridrato e o preparo dos mesmos são especificamente descritos no pedido de patente acima. (Veja também P. Pevarello et al. em J. Med. Chem 1998, 41, 579-590).

Os compostos (S)-2-[2-[4-benzilóxi-fenil]-etilamino]-acetamida, (S)-2-[2-[4-(2-clorobenzilóxi)-fenil]-etilamino]-acetamida, 2-[2-(4-benzil-fenil)-etilamino]-acetamida e 2-[2-(4-benzilamino-fenil)-etilamino]-acetamida são mencionados, mas não caracterizados, no WO 90/14334.

O pedido de patente WO 04/089353 descreve um método e uma terapia combinada para o tratamento de mal de Parkinson através de uso de safinamida ((S)-(+)-2-[4-(3-flúor-benzilóxi)-benzilamino]-propanamida), um derivado de safinamida ou um inibidor de MAO-B junto com agentes anti-Parkinsonianos. O composto 2-[2-[4-(3-cloro-benzilóxi)-fenil]-etilamino]-acetamida é exemplificado na invenção.

O composto acima é também preparado e descrito como anti-convulsivo (Pevarello P., Bonsignori A., Dostert P., Heidempergher F., Pinciroli V., Colombo M., McArthur R. A., Salvati P., Post C., Fariello R. G., Varasi M. J. Med. Chem. (1998) 41: 579-590).

O pedido de patente WO 99/35125 descreve derivados de alfa-aminoamida da fórmula geral:



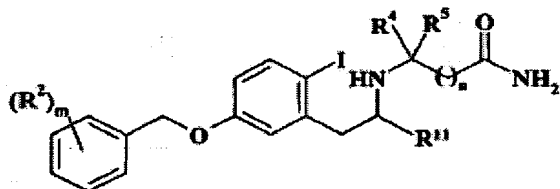
em que:

R é um anel de furila, tienila, piridila ou fenila; A é um grupo - (CH₂)_m-, -(CH₂)_n-X- ou -(CH₂)_v-O- em que m é um número inteiro de 1 a 4, n é zero ou um número inteiro de 1 a 4, X é -S- ou -NH- e v é zero ou um nú-

mero inteiro de 1 a 5; s é 1 ou 2; R¹ é hidrogênio ou (C₁-C₄)alquila; um de R² e R³ é hidrogênio e o outro é hidrogênio ou (C₁-C₄)alquila opcionalmente substituída por hidróxi ou fenila; ou R² e R³, tomados juntos, formam um anel de (C₃-C₆)cicloalquila; ou R² e R³ são ambos metila; R⁴ é hidrogênio ou C₁-C₄ alquila; e seu uso como agentes analgésicos.

O composto 2-[2-[4-(3-cloro-benzilóxi)-fenil]-etilamino]-propanamida no pedido de patente acima é mencionado.

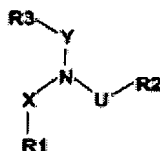
O pedido de patente WO 03/091219 descreve derivados de 5-(benzilóxi)-2-(iodofenil)-etilamino (veja fórmula XII), os quais são usados como intermediários no preparo de isoquinolinas como inibidores de oxidase de monoamina B úteis contra mal de Alzheimer e demência senil:



em que, *inter alia*, m é 1, 2, ou 3; R² é selecionado de halogênio, halogênio – (C₁-C₆)alquila, ciano, (C₁-C₆)alcóxi ou halogênio –(C₁-C₆)alcóxi; R¹¹ é hidrogênio; n é 0, 1 ou 2; R⁴ e R⁵ são independentemente selecionados de hidrogênio, (C₁-C₆)alquila, -(CH₂)_p-OR⁸, -(CH₂)_p-SR⁸ ou benzila, em que p é 1 ou 2 e R⁸ é hidrogênio ou (C₁-C₆)alquila.

WO 99/26614 divulga 2-(benzilamino)acetamidas substituídas e seu uso para o tratamento de distúrbios responsivos ao bloqueio dos canais de íons de sódio, incluindo prevenção ou alívio de dor neuropática.

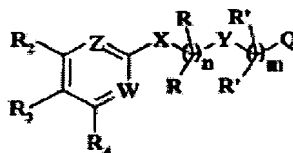
O WO 03/037865 se refere a compostos úteis no tratamento de câncer de fórmula geral:



em que os símbolos R¹, R², R³, X, U e Y podem assumir uma ampla série de significados. Embora algumas combinações dos referidos significados genéricos amplos possa incluir derivados de fenetilamino, nenhum dos compostos descritos no presente pedido é, na verdade, divulgado no WO

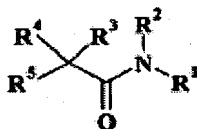
03/037865.

A US 5.366.982 (WO 92/01675) se refere a compostos tendo propriedades antagonistas seletivas de leucotrieno B₄ (LTB₄), abrangidos pela fórmula geral:



5 em que os símbolos R, R', R², R³, R⁴, X, Y, Z W, n, m e Q podem assumir uma ampla série de significados. Não obstante algumas combinações dos referidos significados genéricos possa abranger também derivados de fenetilamino, nenhum dos compostos descritos no presente pedido é, na verdade, divulgado na US 5.366.982.

10 O WO 98/35957 divulga derivados de acetamida ativos como antagonistas do receptor de neuropeptídeo Y, particularmente úteis no tratamento de obesidade, de fórmula geral:



15 onde os símbolos R¹, R², R³, R⁴ e R⁵ podem assumir uma ampla série de significados. Nenhum dos compostos descritos no presente pedido é, na verdade, divulgado no WO 98/35957.

A EP 1588704A divulga derivados de alfa-aminoamida, incluindo (S)-(+)-2-[4-(2-flúor-benzilóxi)-benzilamino]-propanamida, isto é, ralfinamida, para uso no tratamento de Síndrome da Perna em Repouso.

20 O WO 2005/018627 divulga derivados de alfa-aminoamida, incluindo ralfinamida, para uso como agentes anti-inflamatórios terapêuticos.

Antecedentes Biológicos

25 Canais de cálcio são proteínas com multissubunidade que abrangem a membrana que permitem a entrada controlada de íons de cálcio em células do fluido extracelular. Comumente, os canais de cálcio são dependentes da voltagem e são referidos como canais de cálcio voltagem-estimulados (VGCC). VGCC são encontrados por todo o sistema nervoso de

mamíferos, onde eles regulam os níveis de íons de cálcio intracelular que são importantes para a viabilidade e função celular. Concentrações intracelulares de íons de cálcio estão implicadas em uma série de processos vitais em animais, tais como liberação de neurotransmissor, contração muscular, atividade de marca-passo e secreção de hormônios. Todas as células "excitáveis" em animais, tais como neurônios do sistema nervoso central (CNS), células nervosas periféricas e células musculares, incluindo aquelas de músculos esqueléticos, músculos cardíacos e músculos lisos venosos e arteriais, têm canais de cálcio voltagem-dependentes.

Canais de cálcio são uma grande família com muitos subtipos genética, fisiológica e farmacologicamente distintos. Baseado nas propriedades biofísicas das correntes de cálcio registradas de neurônios individuais, duas superfamílias foram descritas: canais de cálcio Ativados por Alta Voltagem (HVA) e Ativados por Baixa Voltagem (LVA). Correntes de cálcio referidas como Tipo L, Tipo P, Q-Tipo, Tipo N, Tipo R são HVA e como Tipo T são LVA. Em particular, o termo "Tipo L" foi originalmente aplicado a canais com uma condutância de um único canal grande e longo tempo de abertura e "Tipo T" foi aplicado a canais com uma condutância de um único canal diminuto e um tempo de abertura transitório. Exploração adicional de química funcional do canal de cálcio identificou o canal do "Tipo N" expresso em neurônios e o canal do "Tipo P", o qual é o tipo dominante expresso em neurônios de Purkinje cerebelares e é farmacologicamente resistente a bloqueadores conhecidos de canais de cálcio do Tipo L e Tipo N. A partir da identidade molecular, dez subtipos distintos de cálcio foram identificados, clonados e expressos e agrupados em três famílias: a família Cav1 (Cav 1.1, 1.2, 1.3, 1.4) é funcionalmente relacionada à corrente de Ca do Tipo L; a família Cav2 (Cav 2.1, 2.2, 2.3) é funcionalmente relacionada a correntes do tipo P/Q, N, R-tipo e a família Cav3 (Cav 3.1, 3.2, 3.3) é funcionalmente relacionada à corrente do Tipo T.

Acredita-se que canais de cálcio são relevantes em determinados estados doentes. Acredita-se que uma série de compostos úteis no tratamento de várias doenças cardiovasculares em mamíferos, incluindo seres

humanos, exercem seus efeitos benéficos através de modulação de funções de canais de cálcio voltagem-dependentes presentes em músculo liso cardíaco e/ou vascular. Compostos com atividade contra canais de cálcio também foram implicados no tratamento de dor. Em particular, acredita-se que canais

5 de cálcio do Tipo N (Cav2.2), responsáveis pela regulação de liberação de neurotransmissor, exerçam um papel significativo na transmissão nociceptiva, em virtude de sua distribuição tecidual, bem como a partir dos resultados de vários estudos farmacológicos. Canais de N-cálcio foram encontrados super-regulados no corno dorsal ipsilateral em modelos de lesão com dor

10 neuropática (Cizkova D., Marsala J., Lukacova N., Marsala M., Jergova S., Orendacova J., Yaksh T. L. *Exp. Brain Res.* (2002) 147: 456-463). Foi mostrado que bloqueadores do canal de cálcio do Tipo N específicos são eficazes na redução de respostas de dor em modelos de dor neuropática (Matthews E. A., Dickenson A. H. *Pain* (2001) 92: 235-246), na fase II do teste com formalina (Diaz A., Dickenson A. H. *Pain* (1997) 69: 93-100) e na hiperalgesia iniciada por inflamação da articulação do joelho (Nebe J., Vanegas H., Schaible H. G. *Exp. Brain Res.* (1998) 120: 61-69). Descobriu-se que camundongos mutantes, carecendo dos canais de cálcio do Tipo N, têm uma

15 resposta diminuída à dor persistente, conforme observado por uma diminuição na resposta de dor durante a fase II do teste com formalina (Kim C., Jun K., Lee T., Kim S. S., Mcenery M. W., Chin H., Kim H. L., Park J. M., Kim D. K., Jung S. J., Kim J., Shin H. S. *Mol. Cell Neurosci.* (2001) 18: 235-245; Hatakeyama S., Wakamori M, Ino M., Miyamoto N., Takahashi E., Yoshinaga T., Sawada K., Imoto K., Tanaka I., Yoshizawa T., Nishizawa Y., Mori Y., Nidome T., Shoji S. *Neuroreport* (2001) 12 : 2423-2427) , bem como à dor neuropática, avaliada através de uma diminuição na alodinia mecânica e hiperalgesia térmica no modelo de ligação do nervo espinhal. De modo interessante, esses camundongos também mostraram níveis menores de ansiedade quando comparado com o tipo silvestre (Saegusa H., Kurihara T., Zong S., Kazuno A., Matsuda Y. Nonaka T., Han W., Toriyama H., Tanabe T., *EMBO J.* (2001) 20: 2349-2356). O envolvimento de canais de cálcio do Tipo

20 N em dor foi ainda validado na clínica pela ziconitida, um peptídeo derivado

do veneno da cobra marinha *Conus Magnus*. Uma limitação no uso terapêutico desse peptídeo é que ele tem de ser administrado intratecalmente em seres humanos (Bowersox S. S. e Luther R. *Toxicon*, (1998) 36: 1651-1658).

Canais de sódio exercem um papel importante na rede neuronal através de transmissão de impulsos elétricos rapidamente através das células e redes celulares, desse modo, coordenando processos superiores, oscilando de locomoção à cognição. Esses canais são grandes proteínas transmembrana, as quais são capazes de trocar entre diferentes estados para permitir permeabilidade seletiva por íons de sódio. Para esse processo, um potencial de ação é necessário para despolarizar a membrana e, consequentemente, esses canais são voltagem-estimulados. Nos últimos anos, uma compreensão muito melhor dos canais de sódio e fármacos que interagem com os mesmos foi desenvolvida.

Canais de sódio voltagem-estimulados foram originalmente classificados baseado em sua sensibilidade à tetrodotoxina, de baixo nanomolar (sensível à Tetrodotoxina, TTXs) a elevado micromolar (resistente à Tetrodotoxina, TTXr). Até o momento, 10 diferentes subunidades α do canal de sódio foram identificadas e classificadas como Nav1.1 a Nav1.9. Nav1.1 a Nav1.4, Nav1.6 e Nav1.7 são TTXs, enquanto que Nav1.5, Nav1.8 e Nav1.9 são TTXr, com diferentes graus de sensibilidade. Nav1.1 a Nav1.3 e Nav1.6, são primariamente expressas no CNS, enquanto que Nav1.4 e Nav1.5 são principalmente expressos em músculo (esquelético e cardíaco, respectivamente) e Nav1.8 e Nav1.9 são predominantemente expressas em pequenas DRGs.

Se torna claro que uma série de fármacos tendo um mecanismo de ação desconhecido na verdade atuam através de modulação de condutância do canal de sódio, incluindo anestésicos locais, antiarrítmicos de classe I e anticonvulsivos. Bloqueadores do canal de sódio neuronal têm encontrado aplicação com seu uso no tratamento de epilepsia (fenitoína e carbamazepina), distúrbio bipolar (lamotrigina), prevenção de neurodegeneração e na redução de dor neuropática. Vários fármacos antiepiléticos que estabilizam a excitabilidade neuronal são eficazes em dor neuropática (gabapenti-

na, carbamazepina).

Além disso, um aumento na expressão ou atividade do canal de sódio também foi observado em vários modelos de dor inflamatória, sugerindo um papel dos canais de cálcio em dor inflamatória.

5 Todas essas descobertas juntas indicam que compostos com bloqueio do canal de sódio e/ou cálcio têm alto potencial terapêutico em prevenção, alívio e cura de uma ampla faixa de patologias, incluindo doenças neurológicas, psiquiátricas, cardiovasculares, urogenitais e gastrointestinais, onde os mecanismos acima foram descritos como exercendo um papel pato-
10 lógico.

Existem muitos artigos científicos e patentes os quais descrevem moduladores ou antagonistas do canal de cálcio e/ou sódio para o tratamento ou modulação de uma pletera de distúrbios, tal como seu uso como anes-
tésicos locais, antiarrítmicos, antieméticos, antimaníacos, antidepressivos,,
15 agentes para o tratamento de depressão unipolar, doenças cardiovasculares, incontinência urinária, diarreia, inflamação, epilepsia, condições neurodegenerativas, morte de células nervosas, dor neuropática, enxaqueca, hiper-
algesia aguda e inflamação, doença renal, alergia, asma, broncoespasmo, dismenorreia, espasmo esofageal, glaucoma, distúrbios do trato urinário,
20 distúrbios de motilidade gastrointestinal, parto prematuro, obesidade.

Uma lista não-exaustiva de tais *papers* e patentes/pedidos de patente descrevendo bloqueadores do canal de sódio e/ou cálcio e usos dos mesmos inclui as referências mostradas abaixo.

C. Alzheimer descreve, em Adv. Exp. Med. Biol. 2002, 513, 161-
25 181, canais de sódio e cálcio como alvos de substâncias neuroprotetoras.

Vanegas e Schaible (Pain 2000, 85, 9-18) discutem os efeitos de antagonistas de canais de cálcio sobre mecanismos espinhais de dor, hiper-
algesia e alodinia.

A Patente U.S. 5.051.403 se refere a um método de redução de
30 dano neuronal associado a uma condição isquêmica, tal como derrame, através de administração de peptídeo de Omega-conotoxina de ligação/inibitório em que o peptídeo é caracterizado por inibição específica de

correntes de canal de cálcio voltagem-estimulados seletivamente em tecidos neuronais.

A Patente U.S. 5.587.454 se refere a composições e métodos de produção de analgesia, particularmente no tratamento de dor e dor neuropática.

A Patente U.S. 5.863.952 se refere a antagonistas do canal de cálcio para o tratamento de derrame isquêmico.

A Patente U.S. 6.011.035 se refere a bloqueadores do canal de cálcio úteis no tratamento de condições tais como derrame e dor.

A Patente U.S. 6.117.841 se refere a bloqueadores do canal de cálcio e seu uso no tratamento de derrame, isquemia cerebral, dor, trauma na cabeça ou epilepsia.

A Patente U.S. 6.362.174 se refere a bloqueadores do canal de cálcio do Tipo N no tratamento de derrame, isquemia cerebral, dor, epilepsia e trauma na cabeça.

A Patente U.S. 6.380.198 se refere ao uso do bloqueador do canal de cálcio flunarizina para o tratamento tópico de glaucoma.

A Patente U.S. 6.420.383 e a Patente U.S. 6.472.530 se referem a novos bloqueadores do canal de cálcio úteis para o tratamento e prevenção de uma série de distúrbios, tais como hiperssensibilidade, alergia, asma, broncoespasmo, dismenorreia, espasmo esofageal, glaucoma, parto prematuro, distúrbios do trato urinário, distúrbios de motilidade gastrointestinal e distúrbios cardiovasculares.

A Patente U.S. 6.458.781 se refere a compostos que atuam para bloquear canais de cálcio e seu uso para tratar derrame, isquemia cerebral, dor, trauma na cabeça ou epilepsia.

A Patente U.S. 6.521.647 se refere ao uso de bloqueadores do canal de cálcio no tratamento de doença renal em animais, especialmente insuficiência renal crônica.

O WO 97/10210 se refere a derivados heterocíclicos tricíclicos e seu uso em terapia, em particular como antagonistas do canal de cálcio, por exemplo, para o tratamento de isquemia, em particular derrame isquêmico.

O WO 03/018561 se refere a compostos de quinolina como antagonistas do canal de cálcio do Tipo N e métodos de uso de tais compostos para o tratamento ou prevenção de dor ou nocicepção.

5 O WO 03/057219 se refere a bloqueadores do canal de sódio úteis como agentes para o tratamento ou modulação de um distúrbio do sistema nervoso central, tal como dor neuropática, dor inflamatória, dor relacionada à inflamação ou epilepsia.

10 O WO99/14199 divulga 1,2,3,4,5,6-hexa-hidro-2,6-metano-3-benzazocinas-10-olas substituídas como bloqueadores potenciais do canal de sódio úteis para o tratamento de várias doenças, tais como derrame, distúrbios neurodegenerativos, mal de Alzheimer, mal de Parkinson e distúrbios cardiovasculares.

15 O WO01/74779 divulga novos bloqueadores do canal de sódio de aminopiridina e seu uso como anticonvulsivos, anestésicos locais, como antiarrítmicos, para o tratamento ou prevenção de condições neurodegenerativas, tal como esclerose amiotrófica lateral (ALS), para o tratamento ou prevenção de dor aguda ou crônica e para o tratamento ou prevenção de neuropatia diabética.

20 O WO04/087125 divulga derivados de aminoácido como inibidores de canais de sódio de mamífero, úteis no tratamento de dor crônica e aguda, zumbido, distúrbios do intestino, disfunção de bexiga e doenças desmielinizantes.

25 A oxidase de monoamina (MAO) é uma enzima presente na membrana mitocondrial externa de células neuronais e não-neuronais. Existem duas isoformas de MAO: MAO-A e MAO-B. Enzimas MAO são responsáveis pela deaminação oxidativa de aminas endógenas e xenobióticas e têm uma preferência por substrato, especificidade por inibidor e distribuição tecidual diferente. Para MAO-A, serotonina, noradrenalina e adrenalina são substratos preferenciais e clorgilina é um inibidor seletivo de MAO-A; enquanto que MAO-B prefere β -feniletilamina como um substrato e é quase que seletivamente inibida pela selegilina. Dopamina, tiramina e triptamina
30 são oxidadas por MAO-A e MAO-B, em particular, no cérebro humano, a

dopamina é deaminada em 80% pela MAO-B.

Inibição de MAO permite que substratos endógenos e exógenos se acumulem e, desse modo, quando quase que totalmente inibida (> 90%), podem alterar a dinâmica de transmissores de monoamina regulares. A
5 MAO regula as concentrações no cérebro dos neurotransmissores mais importantes, tais como noradrenalina, serotonina e dopamina, os quais estão relacionados à emoção, ansiedade e movimento. Assim, acredita-se que a MAO possa estar intimamente relacionada a vários distúrbios psiquiátricos e neurológicos, tais como depressão, ansiedade e mal de Parkinson (PD).

10 Inibidores de MAO-A são usados principalmente em psiquiatria par ao tratamento de depressão maior, resistente e atípica como uma consequência de sua capacidade de aumentar os níveis reduzidos de serotonina e noradrenalina no cérebro. Mais recentemente, inibidores de MAO-A têm sido usados para tratar pacientes com distúrbios de ansiedade, tais como
15 fobia social, distúrbios de pânico, distúrbios de estresse pós-traumático e distúrbios obsessivos compulsivos.

Inibidores de MAO-B são usados principalmente em neurologia para o tratamento de PD.

Também há evidência recente e interesse no papel da MAO-B
20 em outras condições patológicas, tal como mal de Alzheimer (AD). Até o momento, nenhuma evidência foi reportada sobre o envolvimento da MAO-B no metabolismo de cotransmissores, tais como colecistoquinina, substância P, somatostatina e neurotensina, os quais estão envolvidos na modulação da sensação de dor. Por essa razão, não há razão científica para o uso de
25 inibidores de MAO-B em síndromes dolorosas.

Reações adversas a fármacos durante prática clínica com inibidores de MAO foram reportadas. Inibidores não-seletivos e irreversíveis de MAO de primeira geração, tais como tranilcipromida e fenelzina, têm graves efeitos colaterais, incluindo hepatotoxicidade, hipotensão ortostática e, de modo mais importante, crise hipertensiva que ocorre após a ingestão de alimentos contendo tiramina (Cooper AJ. - Tyramine and irreversible monoamine oxidase inhibitors in clinical practice.- *Br J Psych Suppl* 1989: 38-45).
30

Quando esses inibidores não-seletivos e irreversíveis de MAO são usados, uma dieta com teor rigorosamente reduzido de tiramina deve ser observada. A sensibilidade pressora à tiramina é normalizada 4 semanas após interrupção da terapia com tranilcipromina e mais de 11 semanas após interrupção da terapia com fenelzina.

Selegilina, um inibidor quase seletivo e irreversível de MAO-B, especialmente quando usado em combinação com levodopa, pode causar anorexia/náusea, boca seca, discinesia e hipotensão ortostática em pacientes com PD, a última sendo mais problemática (Volz H.P. e Gleiter C.H. - Monoamine oxidase inhibitors. A perspective on their use in the elderly.- *Drugs Aging* 13 (1998), páginas 341-355).

Em monoterapia, anorexia/náusea, lesões músculo-esqueléticas e arritmias cardíacas ocorreram mais frequentemente em pacientes que receberam selegilina comparado com aqueles que receberam placebo. Além desses efeitos adversos, taxas aumentadas dos níveis de AST e ALT no soro foram notadas.

O efeito adverso mais frequentemente reportado da moclobemida, um inibidor seletivo e reversível de MAO-A, são perturbações do sono, ansiedade aumentada, inquietação e dor de cabeça.

A combinação de inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRIs) e moclobemida tem boa eficácia em casos de depressão resistente, mas tem criado controvérsia a respeito de seus efeitos colaterais tóxicos, tal como síndrome serotoninérgica, resultam dessa combinação (Baumann P. - Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 31 (1996), páginas 444-469). Em virtude das arritmias cardíacas e níveis aumentados de enzima hepática, valores de eletrocardiograma e laboratório deverão ser verificados regularmente.

Muitos tipos de alterações fisiológicas que ocorrem com o envelhecimento afetam a farmacodinâmica e farmacocinética de inibidores de MAO. Na verdade, variáveis farmacocinéticas em idosos são acentuadamente diferentes daqueles em pacientes mais jovens. Essas variáveis, incluindo

absorção, distribuição, metabolismo e excreção, têm de ser levadas em conta para evitar ou minimizar determinados efeitos adversos e interações fármaco-fármaco. Pacientes idosos geralmente são mais suscetíveis do que pacientes mais jovens a efeitos colaterais, incluindo reações adversas a fármacos. Crise hipertensiva pode ocorrer mais frequentemente em pacientes idosos do que nos mais jovens, porque os sistemas vasculares dos idosos já estão comprometidos pela idade.

O uso de fármacos simpatomiméticos em combinação com inibidores de MAO também pode elevar a pressão sanguínea. Além disso, comparado com placebo, fenelzina foi associada a uma incidência significativamente maior de sonolência, tremor, discinesia, diarreia, dificuldades de micção, efeitos ortostáticos e efeitos dermatológicos adversos. É interessante notar que, em idosos, dor de cabeça é reportada com uma maior frequência do que em pacientes mais jovens durante tratamento com moclobemida (Volz H.P. e Gleiter C.H.- Monoamine oxidase inhibitors. A perspective on their use in the elderly. *Drugs Aging* 13 (1998), páginas 341-355).

Inibidores de MAO são, algumas vezes, prescritos para depressão. Em virtude do risco potencial de suicídio, reações adversas ao fármaco e toxicidade em virtude de overdose são fatores importantes a considerar quando de escolha de um antidepressivo. Além disso, quando inibidores de MAO são usados em alta dosagem, efeitos cardiovasculares adversos parecem aumentar consideravelmente; e, em virtude da seletividade pela MAO ser perdida com tais doses altas, tiramina pode induzir a reações hipertensivas potencialmente perigosas. Overdose aguda com inibidores de MAO causa agitação, alucinações, hiperpirexia, hiper-reflexia e convulsões. Pressão sanguínea anormal é também um sinal tóxico, de modo que lavagem gástrica e manutenção de função cardiopulmonar são requeridas. Overdose de inibidores não-seletivos e irreversíveis de MAO tradicionais são consideravelmente perigosas e, algumas vezes, fatal (Yamada e Richelson, 1996. Pharmacology of antidepressants in the elderly. Em: David JR, Snyder L., editor, Handbook of pharmacology of aging. Boca Raton: CRC Press 1996).

No tratamento das afecções em que mecanismo(s) de sódio e

cálcio exerce(m) um papel patológico e, em particular, em síndromes dolorosas (quer do tipo neuropático ou inflamatório), inibição das enzimas MAO não é de benefício. Os fármacos antinociceptivos mais clinicamente ativos são desprovidos de inibição de MAO. Pelo contrário, efeitos colaterais inibitórios de MAO podem impor pelo menos dois tipos de limitações negativas.

1) Dietéticas: comer alimentos com alto teor de tiramina pode causar aumento grave que ameaça a vida de pressão sanguínea sistêmica (o assim denominado "reação do queijo - "cheese effect").

2) Farmacológicas: dor é frequentemente tratada com uma combinação de fármacos, tais como derivados de opioide e antidepressivos tricíclicos. Com inibidores de MAO, tal associação é perigosa, uma vez que ela pode causar síndrome serotoninérgica (agitação, tremores, alucinação, hipertermia e arritmias).

Assim, a eliminação ou redução significativa de atividade inibitória de MAO em medicamentos ativos como moduladores do canal de sódio e/ou cálcio úteis na prevenção, alívio e cura de uma ampla faixa de patologias onde o(s) referido(s) mecanismo(s) exerce(m) um papel patológico, incluindo doenças neurológicas, psiquiátricas, cardiovasculares, inflamatórias, oftálmicas, urogenitais e gastrointestinais, é um aperfeiçoamento terapêutico inesperado e substancial versus compostos de eficácia similar, mas com os efeitos colaterais mencionados acima. O referido aperfeiçoamento é particularmente desejável para os medicamentos ativos como moduladores do canal de sódio e/ou cálcio, em particular para o tratamento das síndromes dolorosas.

Levando-se em conta essas descobertas sobre inibidores de MAO e, em particular, a falta de qualquer evidência sobre o papel da MAO-B em afecções patológicas tais como dor, enxaqueca, doenças cardiovasculares, inflamatórias, urogenitais e gastrointestinais, poderia ser concebível que inibição de MAO-B não seja uma característica essencial para compostos indicados para as patologias acima, evitando quaisquer possíveis efeitos colaterais durante tratamentos crônicos e/ou a longo prazo.

Uma solução vantajosa ao problema descrito acima consistiria

em proporcionar medicamentos os quais são "seletivamente ativos como moduladores de sódio e/ou cálcio" são úteis para o "tratamento seletivo" de distúrbios ou doenças em que o(s) mecanismo(s) do canal de sódio e/ou potássio exerce(m) um papel patológico. Por essa expressão, entende-se
5 medicamentos os quais, quando administrados a um paciente que precisa dos mesmos em quantidades que são eficazes no tratamento das referidas afecções acima em que o(s) referido(s) mecanismo(m) acima exerce(m) um papel patológico, não exibem qualquer atividade inibitória de MAO ou exibem uma atividade inibitória de MAO significativamente reduzida, assim, resultando em evitar os efeitos colaterais em virtude de acúmulo de transmissores endógenos e exógenos de monoamina.
10

É um objetivo primário da presente invenção o uso de derivados de feniletilamina para a fabricação de medicamentos ativos como moduladores do canal de sódio e/ou cálcio para o tratamento de patologias onde o(s)
15 referido(s) mecanismo(s) acima exerce(m) um papel patológico, os referidos medicamentos sendo substancialmente isentos de qualquer atividade inibitória de MAO ou tendo atividade inibitória de MAO significativamente reduzida e, portanto, tendo um potencial reduzido por efeitos colaterais indesejados. O referido uso proporciona um recurso seletivo aperfeiçoado para a prevenção, alívio e/ou cura das referidas afecções patológicas acima.
20

Breve descrição da figura

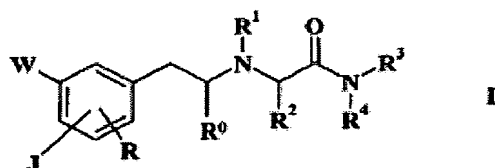
Figura 1: gráfico de atividade cumulativa total.

Descrição da invenção

Foi descoberto agora uma nova classe de derivados de feniletilamino altamente potentes como moduladores do canal de sódio e/ou cálcio e substancialmente isentos de qualquer atividade inibitória de MAO ou tendo atividade inibitória de MAO significativamente reduzida e, assim, tendo efeitos colaterais potencialmente reduzidos na prevenção, alívio e cura de uma ampla faixa de patologias incluindo, mas não limitado a, doenças neurológicas, psiquiátricas, cardiovasculares, inflamatórias, oftálmicas, urogenitais e
25
30 gastrointestinais onde os mecanismos acima foram descritos como exercendo um papel patológico.

Na descrição e reivindicações, a expressão "modulador(es) do canal de sódio e/ou cálcio" significa compostos capazes de bloquear as correntes de sódio e/ou cálcio de uma maneira voltagem-dependente.

Portanto, o objeto da presente invenção é um composto de fórmula geral I:



em que:

(a)

J é um grupo $A-[(CH_2)_n-O]_r$ na posição *para* com relação à cadeia de etilamino, em que:

10 n é zero ou 1; e

r é 1;

A é trifluorometila; ou fenila opcionalmente substituída por um grupo halo;

W é (C₁-C₄)alcóxi;

15 R é hidrogênio;

R⁰ é hidrogênio; ou (C₁-C₂)alquila;

20 R¹ é hidrogênio; (C₁-C₄)alquila opcionalmente substituída por um grupo hidróxi; ciclopropilmetila; 2-propin-1-ila; benzila opcionalmente substituída por um ou dois grupos (C₁-C₂)alcóxi sobre o anel de benzeno; tiazolila; uma heterociclila saturada de 5-6 elementos contendo um átomo de nitrogênio, opcionalmente substituída por um grupo (C₁-C₂)alquila; ou heterociclimetila em que o grupo heterociclila é uma heterociclila de 5-6 elementos contendo 1 a 3 hetero átomos selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, opcionalmente substituída por um ou dois grupos selecionados de (C₁-
25 C₂)alquila, hidroximetila e (C₁-C₂)alcóxi;

R² é hidrogênio; (C₁-C₄)alquila; ou fenila;

R³ é hidrogênio; ou (C₁-C₄)alquila; e

R⁴ é hidrogênio; (C₁-C₄)alquila opcionalmente substituída por um

grupo selecionado de amino, (C₁-C₄)alquilamino, di-(C₁-C₄)alquilamino, imidazolila e pirrolidinila, em que o grupo imidazolila e pirrolidinila são opcionalmente substituídos por um grupo (C₁-C₂)alquila; ou benzila; ou

5 R³ e R⁴, tomados junto com o átomo de nitrogênio adjacente, formam um anel de pirrolidinila, morfolinila ou piperazinila opcionalmente substituído por um grupo (C₁-C₂)alquila;

ou

(b)

J é hidrogênio;

10 W é um grupo A-[(CH₂)_n-O]_r em que:

n é zero, 1 ou 2; e

r é zero ou 1;

A é (C₁-C₄)alquila, trifluorometila; ciclopropila; ciclopentila; fenila
 15 opcionalmente substituída por um grupo selecionado de halo, metila, metóxi, trifluorometila, acetilamino e dimetilaminometila; tienila opcionalmente substituída por um grupo cloro; furanila; isoxazolila opcionalmente substituída por um ou dois grupos metila; piperidinila; morfolinila; piridinila ou pirimidinila, o anel de piridinila e pirimidinila sendo opcionalmente substituídos por um ou dois grupos metóxi;

20 R é hidrogênio; ou flúor;

R⁰ é hidrogênio; ou (C₁-C₂)alquila;

R¹ é ciclopropilmetila; furanilmetila; tetra-hidrofuranila; ou tetra-hidrofuranilmetila;

R² é hidrogênio; ou (C₁-C₄)alquila;

25 R³ é hidrogênio; ou (C₁-C₄)alquila; e

R⁴ é hidrogênio; (C₁-C₄)alquila opcionalmente substituída por um grupo selecionado de (C₁-C₂)alcóxi, amino, (C₁-C₄)alquilamino e di-(C₁-C₄)alquilamino; ou heterociclila, em que a heterociclila é selecionada de isoxazolila, pirazolila, imidazolila, tiazolila e 1,3,4 tiadiazolila e pode ser opcionalmente substituída por um grupo (C₁-C₂)alquila; ou
 30

R³ e R⁴, tomados junto com o átomo de nitrogênio adjacente, formam um anel de pirrolidina;

contanto que, quando A é (C₁-C₄)alquila, trifluorometila, ciclopropila ou ciclopentila, então, r é 1;

em qualquer caso, quer como um único enantiômero ou diastereoisômero ou mistura dos mesmos e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

O termo "(C₁-C₄)alquila" ou a porção "(C₁-C₄) alquila" no outros substituintes (por exemplo, nos termos alcóxi, mono e dialquilamino) conforme na presente descrição e reivindicações, quando não de outro modo especificado, identifica um radical ou porção alquila de cadeia reta ou ramificada; exemplos dos referidos radicais ou porções incluem, respectivamente: metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila e *terc*-butila ou metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi isobutóxi e *terc*-butóxi.

O termo "halo", quando não de outro modo especificado aqui, significa um radical com átomo de halogênio, tal como flúor, cloro, bromo e iodo.

O termo "heterociclo" e "heterociclila", quando não de outro modo especificado aqui, identifica um heterociclo totalmente insaturado, parcialmente insaturado ou saturado monocíclico de 5 ou 6 elementos contendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre.

Exemplos de um heterociclo totalmente insaturado de 5 ou 6 elementos monocíclico contendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre compreendem, por exemplo, pirrol, furano, tiofeno, pirazol, imidazol, isoxazol, oxazol, isotiazol, tiazol, 1,2,3 e 1,3,4 tiadiazol, piridina, pirano, piridazina, pirimidina, pirazina e triazina.

Exemplos de um heterociclo parcialmente insaturado de 5-6 elementos monocíclico contendo 1 a 3 heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre compreendem, por exemplo, pirrolina, pirazolina, imidazolina, oxazolina, isoxazolidina e tiazolina.

Exemplos de um heterociclo saturado de 5 ou 6 elementos monocíclico contendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre compreendem, por exemplo, pirrolidina, pirazolidina, imidazolidina, oxazolidina, isoxazolidina, piperidina, piperazina, tetra-

hidrofurano, tetra-hidropirano, morfolina e tiomorfolina.

Onde os compostos da presente invenção contêm pelo menos um átomo de carbono assimétrico, eles podem existir como enantiômeros ou diastereoisômeros simples ou uma mistura dos mesmos, a invenção inclui, dentro de seu escopo, todos os possíveis enantiômeros ou diastereoisômeros simples dos referidos compostos e as misturas dos mesmos, por exemplo, as misturas racêmicas.

Exemplos de sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos de fórmula I são sais com ácidos orgânicos e inorgânicos, tais como ácido clorídrico, bromídrico, iodídrico, nítrico, enxofreico, fosfórico, acético, propiônico, tartárico, fumárico, cítrico, benzoico, succínico, cinâmico, mandélico, salicílico, glicólico, láctico, oxálico, málico, maleico, malônico, fumárico, tartárico, p-tolueno-sulfônico, metano-sulfônico, glutárico e semelhantes.

Os compostos de fórmula I são ativos como moduladores do canal de cálcio e/ou sódio e, portanto, são úteis na prevenção, alívio e cura de uma ampla faixa de patologias incluindo, mas não limitado a, doenças neurológicas, psiquiátricas, cardiovasculares, inflamatórias, oftálmicas, urológicas e gastrointestinais onde os mecanismos acima tenham sido descritos como exercendo um papel patológico.

Um grupo preferido de compostos de fórmula I da presente invenção compreende um composto do grupo (a) definido acima, em que:

J é um grupo $A-[(CH_2)_n-O]_r-$ na posição *para* com relação à cadeia de etilamino, em que:

n é 1; e

25 r é 1;

A é fenila; ou fenila substituída por um grupo flúor ou cloro;

W é metóxi;

R é hidrogênio;

R⁰ é hidrogênio;

30 R¹ é hidrogênio; (C₁-C₄)alquila; ciclopropilmetila; benzila; ou heterociclílmetila, em que o grupo heterociclílila é selecionado de furanila e piridinila opcionalmente substituída por um grupo metóxi;

R^2 é hidrogênio; (C_1-C_4)alquila; ou fenila;

R^3 é hidrogênio; ou (C_1-C_4)alquila; e

R^4 é hidrogênio; (C_1-C_4)alquila opcionalmente substituída por um grupo selecionado de amino, dimetilamino e pirrolidinila, em que a pirrolidinila é opcionalmente substituída por um grupo metila; ou

R^3 e R^4 , tomados junto com o átomo de nitrogênio adjacente, formam um anel de pirrolidinila ou morfolinila;

em qualquer caso, quer como um único enantiômero ou diastereoisômero ou mistura dos mesmos e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Um outro grupo de compostos preferidos de fórmula I da presente invenção compreende aqueles compostos do grupo (b) definido acima, em que:

J é hidrogênio;

W é um grupo $A-[(CH_2)_n-O]_r-$ em que:

n é zero, 1 ou 2;

r é zero ou 1;

A é (C_1-C_4)alquila; trifluorometila; ciclopropila; ciclopentila; fenila opcionalmente substituída por um grupo selecionado de flúor, cloro, metila, metóxi, trifluorometila, acetilamino e dimetilaminometila; tienila opcionalmente substituída por um grupo cloro; furanila; isoxazolila opcionalmente substituída por um ou dois grupos metila; piperidinila; morfolinila; piridinila ou pirimidinila, os grupos piridinila e pirimidinila sendo opcionalmente substituídos por um ou dois grupos metóxi;

R é hidrogênio; ou flúor;

R^0 é hidrogênio;

R^1 é ciclopropilmetila; furanilmetila; tetra-hidrofuranila; ou tetra-hidrofuranilmetila;

R^2 é hidrogênio; ou metila;

R^3 é hidrogênio; ou (C_1-C_4)alquila; e

R^4 é hidrogênio; (C_1-C_4)alquila opcionalmente substituída por um grupo selecionado de metóxi, amino, metilamino e dimetilamino; isoxazolila

opcionalmente substituída por um grupo metila; pirazolila; imidazolila; tiazolila; ou 1,3,4 tiazolila; ou

R^3 e R^4 , tomados junto com o átomo de nitrogênio adjacente, formam um anel de pirrolidina;

5 contanto que, quando A é (C₁-C₄)alquila, trifluorometila, ciclopropila ou ciclopentila, então, r é 1;

em qualquer caso, quer como um único enantiômero ou diastereoisômero ou mistura dos mesmos e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

10 Um grupo mais preferido de compostos de fórmula I abrangidos pelo grupo (b) definido acima compreende um composto em que;

J é hidrogênio;

W é um grupo A-[(CH₂)_n-O]_r- em que:

n é 1 ou 2;

15 r é 1;

A é (C₁-C₄)alquila; trifluorometila; ciclopropila; ciclopentila; fenila opcionalmente substituída por um grupo selecionado de flúor, cloro, metila, metóxi e trifluorometila; tienila opcionalmente substituída por um grupo cloro; isoxazolila opcionalmente substituída por um ou dois grupos metila; piridinila; piperidinila; ou morfolinila;

R é hidrogênio; ou flúor;

R⁰ é hidrogênio;

R¹ é ciclopropilmetila; furanilmetila; tetra-hidrofuranila; ou tetra-hidrofuranilmetila;

25 R² é hidrogênio;

R³ é hidrogênio; ou (C₁-C₄)alquila; e

R⁴ é hidrogênio; (C₁-C₄)alquila opcionalmente substituída por um grupo selecionado de metóxi, amino, metilamino e dimetilamino; isoxazolila opcionalmente substituída por um grupo metila; pirazolila; imidazolila; tiazolila; ou 1,3,4 tiazolila; ou

30 R³ e R⁴, tomados junto com o átomo de nitrogênio adjacente, formam um anel de pirrolidina;

em qualquer caso, quer como um único enantiômero ou diastereoisômero ou mistura dos mesmos e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

5 Dentre esse grupo de compostos mais preferidos de fórmula I do grupo (b) aqui acima definido, um grupo de compostos mais preferidos compreende um composto em que:

J é hidrogênio;

W é um grupo $A-[(CH_2)_n-O]_r-$ em que:

n é 1;

10 r é 1;

A é (C₁-C₄)alquila;

R é hidrogênio;

R⁰ é hidrogênio;

R¹ é furanilmetila; ou tetra-hidrofuranilmetila;

15 R² é hidrogênio;

R³ é hidrogênio; ou (C₁-C₄)alquila; e

R⁴ é (C₁-C₄)alquila;

se for o caso, um enantiômero simples ou um diastereoisômero ou uma mistura dos mesmos e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

20 Um grupo ainda mais preferido de compostos de fórmula I abrangidos pelo grupo (b) definido acima compreende um composto em que:

J é hidrogênio;

W é um grupo $A-[(CH_2)_n-O]_r-$ em que:

n é zero;

25 r é 1;

A é ciclopentila; ou fenila opcionalmente substituída por um grupo flúor;

R é hidrogênio;

R¹ é furanilmetila;

30 R² é hidrogênio;

R³ é hidrogênio; ou (C₁-C₄)alquila; e

R⁴ é hidrogênio; ou (C₁-C₄)alquila;

em qualquer caso, quer como um único enantiômero ou diastereoisômero ou mistura dos mesmos e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Um grupo ainda mais preferido de compostos de fórmula I abrangidos pelo grupo (b) definido acima compreende um composto em que:

J é hidrogênio;

W é um grupo $A-[(CH_2)_n-O]_r$ em que:

n é zero;

r é zero;

A é fenila opcionalmente substituída por um grupo selecionado de flúor, metóxi, acetilamino e dimetilaminometila; tienila; furanila; isoxazolila opcionalmente substituída por um ou dois grupos metila; piperidinila; piridinila ou pirimidinila, os grupos piridinila e pirimidinila sendo opcionalmente substituídos por um ou dois grupos metóxi;

R é hidrogênio;

R^0 é hidrogênio;

R^1 é furanilmetila; ou tetra-hidrofuranilmetila;

R^2 é hidrogênio;

R^3 é hidrogênio; ou (C₁-C₄)alquila; e

R^4 é hidrogênio; ou (C₁-C₄)alquila;

em qualquer caso, quer como um único enantiômero ou diastereoisômero ou mistura dos mesmos e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Mais preferivelmente, um composto de fórmula I de acordo com a presente invenção é selecionado do grupo consistindo em:

2-[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etilamino]-N-metil-acetamida;

2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-isobutilamino]-N-metil-acetamida;

2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-(tetra-hidrofuran-3-ilmetil)amino]-N-metil-acetamida;

2-[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etilamino]-N,N-dimetil-

- acetamida;
 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-benzilamino]-*N,N*-
 dimetil-acetamida;
 2-[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etilamino]-*N,N*-dimetil-
 5 propionamida;
 2-[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etilamino]-*N,N*-dimetil-
 2-fenil-acetamida;
 2-[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etilamino]-1-(morfolin-4-
 il)-2-fenil-etanona;
 10 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-benzilamino]-
 acetamida;
 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-benzilamino]-1-
 (pirrolidin-1-il)-etanona;
 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-benzilamino]-*N*-(2-
 15 amino-2-metil-propil)-acetamida;
 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-benzilamino]-*N*-(2-
 dimetilamino-etil)-acetamida;
 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-benzilamino]-*N*-[2-
 (1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-acetamida;
 20 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-
 (ciclopropilmetil)amino]-*N*-etil-acetamida;
 2-[[2-[4-(Benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]- (ciclopropilmetil)amino]-*N*-
 metil-acetamida;
 2-[[2-(3-Benzilóxi-fenil)-etil]- (ciclopropilmetil)amino]-*N*-metil-
 25 acetamida;
 2-[[2-(3-Benzilóxi-fenil)-etil]- (furan-2-ilmetil)amino]-*N*-metil-
 acetamida;
 2-[[2-[3-(2-Flúor-benzilóxi)-fenil]-etil]- (furan-2-ilmetil)amino]-*N*-
 metil-acetamida;
 30 2-[[2-[3-(3-Flúor-benzilóxi)-fenil]-etil]- (furan-2-ilmetil)amino]-
 acetamida;
 2-[[2-[3-(3-Flúor-benzilóxi)-fenil]-etil]- (furan-2-ilmetil)amino]-*N*-(2-

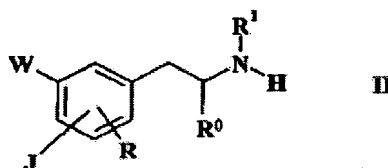
- dimetilamino-etil)-acetamida;
 2-[[2-[3-(3-Flúor-benzilóxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-*N*-(2-amino-2-metil-propil)-acetamida;
 2-[[2-(3-Benzilóxi-fenil)-etil]-(ciclopropilmetil)amino]-*N*-metil-
 5 propionamida;
 2-[[2-[3-Metóxi-4-(2,2,2-trifluoro-etóxi)-fenil]-etil]-(ciclopropilmetil)amino]-*N*-metil-acetamida;
 2-[[2-(3'-Flúor-bifenil-3-il)-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-*N*-metil-acetamida;
 10 2-[[2-(3-Benzilóxi-fenil)-etil]-(tetra-hidrofuran-3-ilmetil)amino]-*N,N*-dimetil-acetamida;
 2-[[2-[(3-Butóxi-fenil)]-etil]-(tetra-hidrofuran-3-ilmetil)amino]-*N,N*-dimetil-acetamida;
 2-[[2-(3-Butóxi-fenil)-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-*N*-metil-
 15 acetamida;
 2-[[2-[4-Flúor-3-(2,2,2-trifluoro-etóxi)-fenil]-etil]-(tetra-hidrofuran-3-ilmetil)amino]-*N,N*-dimetil-acetamida;
 2-[[2-[3-(2,2,2-Trifluoro-etóxi)-fenil]-etil]-(tetra-hidrofuran-3-il)amino]-*N,N*-dimetil-acetamida;
 20 2-[[2-[3-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-fenil]-etil]-(tetra-hidrofuran-3-il)amino]-*N,N*-dimetil-acetamida;
 2-[[2-(3-Piperidin-1-il-fenil)-etil]-(tetra-hidrofuran-3-ilmetil)amino]-*N,N*-dimetil-acetamida;
 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-(ciclopropilmetil)amino]-*N*-metil-acetamida;
 25 (*S*)-2-[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etilamino]-*N*-metil-4-metil-valeramida;
 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-(furan-3-ilmetil)amino]-*N*-metil-acetamida ;
 30 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-benzilamino]-*N*-etil-acetamida; e
 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-(6-metóxi-piridin-3-

ilmetil)amino]-*N*-metil-acetamida;

em qualquer caso, quer como um único enantiômero ou mistura dos mesmos e seus sais farmacologicamente aceitáveis, de preferência seu sal com ácido clorídrico.

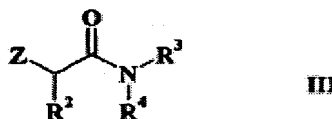
5 Os compostos de fórmula I, objeto da presente invenção, são preparados de acordo com um processo sintético o qual compreende:

a) a reação de um composto de fórmula II:



em que:

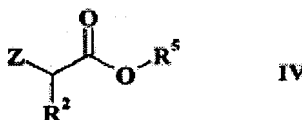
J, W, R, R⁰ e R¹ têm os mesmos significados definidos na fórmula I acima, com um composto de fórmula III:



em que

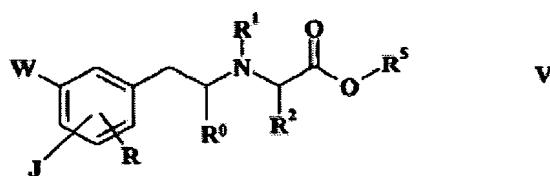
R², R³ e R⁴ têm os mesmos significados conforme definido na fórmula I acima e Z é um átomo de halogênio ou um bom grupo de condução tal como, por exemplo, grupos metano-sulfonilóxi, p-tolueno-sulfonilóxi ou trifluorometano-sulfonato; ou

a referida reação é alternativamente realizada entre um composto de fórmula II e um composto de fórmula IV:



em que:

R² e Z têm os significados definidos acima e R⁵ é um grupo (C₁-C₄)alquila, para proporcionar um composto de fórmula V:

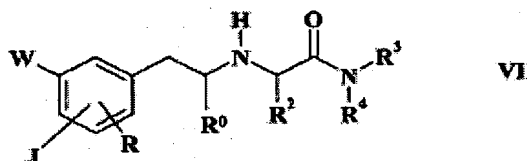


em que:

J, W, R, R⁰, R¹, R² e R⁵ e têm os mesmos significados conforme definido acima; o qual é ainda reagido com uma amina de fórmula HNR³R⁴, onde R³ e R⁴ são conforme definido acima, para proporcionar os compostos da invenção.

A reação de amidação a qual permite a introdução do substituinte -NR³R⁴ é realizada de acordo com técnicas convencionais de amidação, pelo que um éster é convertido à amida correspondente através de reação com a amina selecionada. De acordo com uma modalidade pratica da invenção, a amidação é realizada na presença de trimetilalumínio.

O composto de fórmula I em que J, W, R, R⁰, R², R³ e R⁴ têm os mesmos significados conforme acima e R¹ tem os mesmos significados conforme acima, além de hidrogênio, podem também ser preparados através da reação de um composto de fórmula VI:



em que

J, W, R, R⁰, R², R³ e R⁴ têm os mesmos significados conforme na fórmula I acima, com um composto R¹-Z, em que R¹ tem os significados reportados acima além de hidrogênio e Z é um átomo de halogênio ou um bom grupo de condução, por exemplo, metano-sulfonilóxi, p-tolueno-sulfonilóxi ou trifluorometano-sulfonilóxi na presença de uma base ou com um composto de carbonila da fórmula R⁶R⁷CO na presença de um agente de redução, em que R⁶ é: hidrogênio; uma (C₁-C₃)alquila opcionalmente substituída por um grupo hidróxi; ciclopropila; etinila; fenila opcionalmente substituída por um ou dois grupos (C₁-C₂)alcóxi; uma heterociclila de 5 ou 6

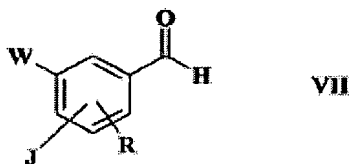
elementos contendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, onde a heterociclila é opcionalmente substituída por um ou dois grupos selecionados de (C₁-C₂)alquila, hidroximetila e (C₁-C₂)alcóxi; R⁷ é hidrogênio; ou R⁶ e R⁷, tomados juntos com o grupo carbonila adjacente, representa uma (C₃-C₄)cetona alifática ou uma cetona heterocíclica saturada de 5-6 elementos contendo um átomo de nitrogênio ou oxigênio opcionalmente substituída por um grupo (C₁-C₂)alquila, por exemplo, 1-metilpiperidin-4-ona ou di-hidrofuran-3(2H)-ona.

Um composto da invenção pode ser convertido em outro composto da invenção.

Por exemplo, um composto de fórmula I em que J representa um radical benzilóxi pode ser transformado ao derivado de hidróxi correspondente através de hidrogenação catalítica e, então, reagido com um apropriado para substituir a porção benzila original por um grupo diferente, por exemplo, um grupo trifluorometilbenzila, feniletila, trifluoroetila, ciclopentila, ciclopropilmetila e heterociclila conforme definido acima. Se desejado, um composto da invenção pode ser convertido a um sal farmacologicamente aceitável e/ou, se desejado, um sal pode ser convertido a um composto livre e/ou, se desejado, uma mistura de enantiômeros ou diastereoisômeros de compostos da invenção pode ser separada nos isômeros simples correspondentes.

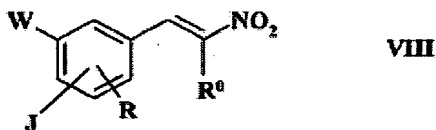
Os compostos de fórmula II, III, IV e VI estão comercialmente disponíveis ou são preparados os compostos comercialmente disponíveis de acordo com métodos bem-conhecidos.

De acordo com uma modalidade prática da invenção, o preparo de um composto de fórmula II é realizado através de reação de um composto de fórmula VII:



em que:

J, W e R têm os significados definidos na fórmula I, com um nitroalcano da fórmula $R^0\text{-CH}_2\text{-NO}_2$ em que R^0 tem os mesmos significados definidos na fórmula I para proporcionar um composto de fórmula VIII:



em que:

- 5 J, W, R e R^0 têm os mesmos significados conforme na fórmula I, o qual é reduzido com um agente de redução, tal como LiAlH_4 , ou através de redução catalítica usando Pt/H_2 ou Pd/H_2 para proporcionar um composto de fórmula II em que R^1 é hidrogênio.

- 10 Quando é desejado, um composto de fórmula II em que R^1 tem os mesmos significados conforme acima além de hidrogênio, o composto de fórmula II em que R^1 é hidrogênio é reagido com um composto de fórmula R^1Z , em que R^1 tem os mesmos significados conforme acima, além de hidrogênio, na presença de uma base ou com um composto de carbonila de fórmula $R^6R^7\text{CO}$, em que R^6 e R^7 têm os mesmos significados conforme de-
- 15 finido acima, na presença de um agente de redução.

A reação entre um composto de fórmula II e um composto de fórmula III para proporcionar um composto da invenção é realizado de acordo com métodos conhecidos.

- 20 De acordo com uma modalidade preferida da invenção, a referida reação é realizada na presença de uma base e, mais preferivelmente, a referida base é selecionada de K_2CO_3 , trietilamina ou di-isopropiletilamina.

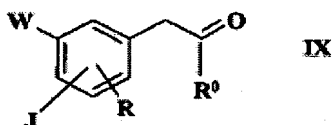
- Quando um composto de fórmula I é obtido em que R^1 é hidrogênio (isto é, um composto de fórmula VI), a introdução de um radical R^1 o qual é outro que não hidrogênio definido acima é realizada de acordo com
- 25 métodos convencionais para o preparo de amins secundárias ou terciárias, tais como técnicas de alquilação ou aminação redutiva.

De acordo com uma modalidade preferida da invenção, a referida reação de alquilação é realizada na presença de uma base e, mais preferivelmente, a referida base é selecionado de K_2CO_3 , trietilamina e di-

isopropiletilamina.

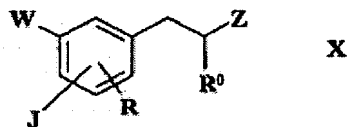
De acordo com outra modalidade preferida da invenção, a referida aminação redutiva com um composto R^6R^7CO , em que R^6 e R^7 têm os mesmos significados conforme definido acima, é realizada na presença de um agente de redução selecionado de $NaBH_4$, $NaBH_3CN$ e cianoborohidreto de (poliestirilmetil)-trimetilamônio.

Como um método alternativo, os compostos de fórmula I são preparados de acordo com um processo sintético o qual compreende a reação de um composto de fórmula IX:



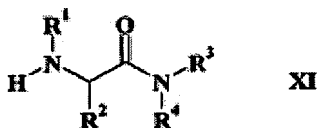
10 em que:

J, W, R e R^0 têm os mesmos significados conforme definido na fórmula I ou um composto de fórmula X:



em que:

J, W, R e R^0 têm os mesmos significados conforme definido na fórmula I e Z é conforme definido acima; com um composto de fórmula XI:



em que:

R^1 , R^2 , R^3 e R^4 têm os significados definidos na fórmula I na presença de um agente de redução no caso da reação de IX com XI ou uma base no caso da reação entre X e XI.

20 A reação entre um composto de fórmula IX e um composto de fórmula XI para proporcionar um composto da invenção é uma aminação redutiva e a reação de um composto de fórmula X com um composto de fórmula XI é uma reação de alquilação: essas reações são realizadas de

acordo com técnicas convencionais.

Agentes de redução preferidos usados na reação entre o composto de fórmula **IX** e **XI** são selecionados de NaBH_4 , NaBH_3CN e cianoboro-hidreto de (poliestirilmetil)-trimetilamônio.

5 De acordo com uma modalidade preferida da invenção, a reação entre o composto de fórmula **X** e **XI** é realizada na presença de uma base e, mais preferivelmente, a referida base é selecionada de K_2CO_3 , trietilamina ou di-isopropiletilamina.

10 No preparo de os compostos de fórmula **I** e os materiais de iniciação e/ou intermediários descritos aqui podem ser úteis para proteger determinados grupos os quais são sensíveis às condições de reação.

A avaliação da utilidade da proteção adicional, bem como a seleção do agente de proteção adequado, de acordo com a reação realizada no preparo dos compostos da invenção e do grupo funcional a ser protegido, 15 estão dentro do conhecimento comum daqueles versados na técnica.

A remoção dos grupos de proteção opcionais é realizada de acordo com técnicas convencionais.

20 Para uma referência geral ao uso de grupos protetores em química orgânica veja Theodora W. Greene e Peter G.M. Wuts "Protective groups in organic synthesis", John Wiley & Sons, Inc., II Ed., 1991.

O preparo dos sais dos compostos de fórmula **I** é realizado de acordo com métodos conhecidos.

25 Para o preparo de um enantiômero ou diastereoisômero simples, em qualquer caso, de um composto de fórmula **I**, o referido composto pode ser obtido através de uma síntese estericamente controlada ou através de uso de reagentes tendo a quiralidade apropriada ou separação do isômero desejado da mistura enantiomérica ou diastereomérica dos mesmos de acordo com procedimentos convencionais. Por exemplo, enantiômeros simples opticamente ativos podem ser obtidos a partir de seus racematos através de cromatografia ou através de conversão dos mesmos em uma mistura 30 de derivados diastereoisoméricos, separação dos derivados diastereoméricos e restauração dos respectivos enantiômeros.

Diastereoisômeros podem ser separados de suas misturas por meio de técnicas convencionais baseadas em suas diferentes propriedades físico-químicas, tais como cromatografia, destilação ou cristalização fracionada.

5 Farmacologia

Os compostos da invenção podem ser usados para a fabricação de um medicamento ativo como modulador do canal de cálcio e/ou sódio contra distúrbios causados por disfunções dos canais de cálcio e/ou sódio voltagem-estimulados.

10 A atividade dos compostos representativos da presente invenção foi comparada com aquela de nosso padrão interno, "ralfinamida" (S)-(+)-2-[4-(2-flúor-benzilóxi)-benzilamino]-propanamida e/ou "safinamida" (S)-(+)-2-[4-(3-flúor-benzilóxi)-benzilamino]-propanamida.

Tais compostos são bloqueadores dos canais de cálcio e/ou sódio voltagem-dependentes com potências na faixa de baixo micromolar, conforme demonstrado pelo bloqueio do influxo de cálcio e/ou sódio (ensaios de fluorescência) e pelo bloqueio voltagem-dependente das correntes (técnicas de "patch-clamp"). A atividade de modulação do canal de cálcio do Tipo N e do Tipo L dos derivados de feniletilamino foi medida através de um ensaio de influxo de cálcio baseado em fluorescência (Tabela 1 para Tipo N e Tabela 2 para Tipo L) e através de técnicas de "patch-clamp" em linhagens de células constitutivas e/ou transfectadas com Cav 2.2 (Tabela 4).

A atividade de modulação do canal de sódio dos derivados de feniletilamino foi medida através de um ensaio de influxo de sódio baseado em fluorescência (Tabela 3), através de técnicas de "patch-clamp" em linhagens de células transfectadas com Nav 1.3 e/ou constitutivas (Tabela 5) e em neurônios corticais (Tabela 6).

A atividade de MAO-B dos compostos acima foi medida através de uso de um ensaio radioenzimático (Tabela 7).

30 A atividade anticonvulsiva foi medida usando o "teste de eletrochoque máximo" em camundongos (Tabela 9).

A atividade antimania foi medida usando o modelo de "hiperlo-

comoção anfetamina- e clordiazepóxido-induzida em camundongos" (Figura 1).

As atividades antiesquizofrenia e antivício foram avaliadas usando o "teste de lesão cognitiva em esquizofrenia" (Tabela 10) e o "teste de sensibilização comportamental cocaína-induzida" em ratos.

Testes de "irritação aguda da bexiga por ácido acético em ratos" e "irritação intermediária da bexiga por ciclofosfamida em ratos" foram usados como modelos para doenças urológicas.

A atividade antiexaquesca foi medida usando o "teste de enxaqueca" em ratos.

Tais substâncias exibem também "uso e frequência-dependência", isto é, uma intensificação do bloco durante uma estimulação de alta frequência quando há um grande acúmulo dos canais no estado inativado, tal como em condições patológicas neuronais. Funcionalmente, o bloco uso-dependente resulta em depressão de atividade neuronal em disparo em alta frequência e com menor capacidade de bloqueio na taxa de disparo normal, sugerindo que os compostos da presente invenção podem deprimir seletivamente a atividade anormal dos canais de cálcio e/ou sódio, deixando a atividade fisiológica inalterada, assim, diminuindo os efeitos depressivos sobre o CNS (W. A. Catterall, Trends Pharmacol. Sci. (1987) 8: 57-65).

Os compostos da invenção são ativos *in vivo* quando administrados oral ou intraperitonealmente na faixa de 0,1 a 100 mg/kg em diferentes modelos animais aqui depois descritos.

Em vista dos mecanismos de ação acima, os compostos da presente invenção são úteis na prevenção ou tratamento de dor neuropática. Síndromes de dor neuropática incluem, e não estão limitadas a: neuropatia diabética; ciática; dor não-específica na parte inferior das costas; dor por esclerose múltipla; fibromialgia; neuropatia relacionada ao HIV; neuralgia, tal como neuralgia pós-herpética e neuralgia trigeminal, neuralgia de Morton, causalgia; e dor resultante de trauma físico, amputação, membro fantasma, câncer, toxinas ou condições inflamatórias crônicas; dor central, tal como

aquela observada em síndromes talâmicas, formas mistas centrais e periféricas de dor, tais como síndromes de dor regional complexa (CRPS) também denominadas distrofias simpáticas de reflexo.

Os compostos da invenção são também úteis para o tratamento de dor crônica. Dor crônica inclui, e não está limitada a, dor crônica causada por inflamação ou uma condição relacionada à inflamação, osteoartrite, artrite reumatoide, lesão aguda ou trauma, dor na parte superior das costas ou dor na parte inferior das costas (resultante de doença espinhal sistemática, regional ou primária, tal como radiculopatia), dor óssea (em virtude de osteoartrite, osteoporose, metástase óssea ou razões desconhecidas), dor pélvica, dor associada à lesão da coluna espinhal, dor cardíaca no peito, dor não-cardíaca no peito, dor pós-derrame central, dor miofascial, dor de células falsiformes, dor por câncer, doença de Fabry, dor por AIDS, dor geriátrica ou dor causada por dor de cabeça, síndrome de articulação temporomandibular, gota, fibrose ou síndromes de surto torácico, em particular artrite reumatoide e osteoartrite.

Os compostos da invenção são também úteis no tratamento de dor aguda (causada por lesão aguda, enfermidade, lesões médicas por esporte, síndrome de túnel do carpo, queimaduras, espasmos e câimbras músculo-esqueléticas, câimbra músculo-tendinosa, síndromes de dor cervico-braquiais, dispepsias, úlcera gástrica, úlcera duodenal, dismenorreia, endometriose ou cirurgia (tal como cirurgia cardíaca aberta ou para bypass), dor pós-operatória, dor por pedra nos rins, dor na vesícula biliar, dor por cálculo biliar, dor obstétrica ou dor dental.

Os compostos da invenção também são úteis no tratamento de dores de cabeça, tais como enxaqueca, dor de cabeça do tipo tensão, enxaqueca transformada ou dor de cabeça evolutiva, dor de cabeça localizada, bem como distúrbios de dor de cabeça secundária, tais como aqueles derivados de infecções, distúrbios metabólicos ou outras enfermidades sistêmicas e outras dores de cabeça agudas, enxaqueca paroxísmica e semelhantes, resultantes de uma piora das dores de cabeça primárias e secundárias mencionadas acima.

Os compostos da invenção são também úteis para o tratamento de condições neurológicas, tais como epilepsia, incluindo ataque epilético parcial simples, ataque epilético parcial complexo, ataque epilético generalizado secundário, ainda incluindo ataque epilético com ausência, ataque epilético mioclônico, ataque epilético clônico, ataque epilético tônico, ataque epilético tônico clônico e ataque epilético atônico. Os compostos da invenção são também úteis para o tratamento de distúrbios neurodegenerativos de várias origens, tais como mal de Alzheimer e outras condições de demência, tais como corpo de Lewys, demência fronto-temporal e taupatias; esclerose lateral amiotrófica; mal de Parkinson e outras síndromes parkinsonianas; outra degeneração espino-cerebelar e neuropatia de Charcot-Marie-Toot.

Os compostos da invenção são também úteis para o tratamento de distúrbios cognitivos e de distúrbios psiquiátricos. Distúrbios psiquiátricos incluem, e não estão limitados a, depressão maior, distímia, mania, distúrbio bipolar (tal como distúrbio bipolar do tipo I, distúrbio bipolar do tipo II), distúrbio ciclotímico, mudança rápida de humor, mudança de humor ultradiana, mania, hipomania, esquizofrenia, distúrbios esquizofreniformes, distúrbios esquizoafetivos, distúrbios de personalidade, distúrbios de atenção com ou sem comportamento hiperativo, distúrbios ilusórios, distúrbios psicóticos breves, distúrbios psicóticos compartilhados, distúrbio psicótico em virtude de uma condição médica geral, distúrbios psicóticos substância-induzidos ou um distúrbio psicótico não de outro modo especificado, distúrbios de ansiedade, tal como distúrbio de ansiedade generalizado, distúrbios de pânico, distúrbio de estresse pós-traumático, distúrbios de controle de impulso, distúrbios fóbicos, estados dissociativos e, além disso, em derrame, vício em fármacos e alcoolismo. Em particular, distúrbios bipolares, psicose, ansiedade e vício.

Compostos da invenção são também úteis no tratamento de doenças tais como vertigo, zumbido, espasmo muscular, esclerose muscular e outros distúrbios incluindo, e não limitado a, doenças cardiovasculares (tais como arritmia cardíaca, enfarte cardíaco ou angina pectoris, hipertensão, isquemia cardíaca, isquemia cerebral), distúrbios endócrinos (tais como a-

cromegalia ou diabetes insipidus), doenças nas quais a patofisiologia do distúrbio envolve secreção celular excessiva ou hiper-secretória ou de outro modo inapropriada de uma substância endógena (tal como catecolamina, um hormônio ou um fator de crescimento).

5 Os compostos da invenção são também úteis no tratamento seletivo de doença hepática, tais como doenças hepáticas inflamatórias, por exemplo, hepatite B viral crônica, hepatite C viral crônica, lesão hepática alcoólica, cirrose biliar primária, hepatite autoimune, esteato-hepatite não-alcoólica e rejeição a transplante de fígado.

10 Os compostos da invenção inibem processos inflamatórios que afetam todos os sistemas do corpo. Portanto, são úteis no tratamento de processos inflamatórios do sistema muscular-esquelético, dos quais o seguinte é uma lista de exemplos, mas não é compreensiva de todos os distúrbios-alvo: condições artríticas, tais como espondilite anquilosante, artrite cervical, fibromialgia, gota, artrite reumatoide juvenil, artrite lombo-sacral, osteoartrite, osteoporose, artrite psoriática, doença reumática, distúrbios que afetam a pele e tecidos relacionados; eczema, psoríase, dermatite e condições inflamatórias, tais como queimadura solar; distúrbios do sistema respiratório: asma, rinite alérgica e síndrome de dificuldade respiratória, distúrbios pulmonares nos quais a inflamação está envolvida, tais como asma e bronquite; doença pulmonar obstrutiva crônica; distúrbios dos sistemas imune e endocrinológico; periartrose nodosa, tireoidite, anemia aplástica, esclerodoma, miastenia gravis, esclerose múltipla e outros distúrbios desmielinizantes, encefalomielite, sarcoidose, síndrome nefrítica, síndrome de Bechet, polimiosite, gengivite.

25 Compostos da invenção são também úteis no tratamento de distúrbios do trato gastrointestinal (GI), tais como distúrbios inflamatórios do intestino incluindo, mas não limitado a, colite ulcerativa. Doença de Crohn, ileíte, proctite, doença celíaca, enteropatias, colite microscópica ou colagenosa, gastroenterite eosinofílica ou orquite resultante após proctocolectomia e anastomose pós-ileonatal e síndrome do intestino irritável, incluindo quaisquer distúrbios associados à dor abdominal e/ou desconforto abdominal, tal

30

como piloroespasmo, indigestão nervosa, cólon espástico, colite espástica, intestino espástico, neurose intestinal, colite funcional, colite mucosa, colite laxativa e dispepsia funcional; mas também para o tratamento de gastrite atrófica, gastrite varioliforme, colite ulcerativa, ulceração péptica, pirose e
5 outro dano ao trato GI, por exemplo, por *Helicobacter pylori*, doença de refluxo gastroesofageal, gastroparese, tal como gastroparese diabética; e outros distúrbios funcionais do intestino, tais como dispepsia não-ulcerativa (NUD); emese, diarreia e inflamação visceral.

Compostos da invenção são também úteis no tratamento de distúrbios do trato genito-urinário, tais como bexiga superativa, prostatite (prostatite bacteriana crônica e não-bacteriana crônica), prostadinia, cistite intersticial, incontinência urinária e hiperplasia prostática benigna, anexitias, inflamação pélvica, bartolonites e vaginites. Em particular, bexiga superativa e incontinência urinária.

15 Os compostos da invenção são também úteis no tratamento de doenças oftálmicas, tais como retinite, retinopatias, uveíte e lesão aguda ao tecido ocular, degeneração macular ou glaucoma, conjuntivite.

Será apreciado que os compostos da invenção podem, vantajosamente, ser usados em conjunto com um ou mais de outros agentes terapêuticos. Exemplos de agentes adequados para terapia adjunta incluem um modificador do receptor de serotonina, incluindo um agonista de 5HT_{1B/1D}, tal como um triptano (por exemplo, sumatriptano ou naratriptano); um agonista de adenosina A₁; um antagonista de adenosina A₂; um antagonista purinérgico P_{2X}, um ligante de EP; um modificador de NMDA, tal como um
20 antagonista de glicina; um modificador de AMPA; um antagonista de substância P (por exemplo, um antagonista de NK₁); um canabinoide; um agonista do receptor nicotínico; um agonista alfa-1 ou 2 adrenérgico; acetaminofen ou fenacetina; um inibidor de 5-lipoxigenase; um antagonista do receptor de leucotrieno; um DMARD (por exemplo, metotrexato); gabapentina e compostos relacionados; L-dopa e/ou agonistas de dopamina; um inibidor de catecol-O-metiltransferase; um antidepressivo tricíclico (por exemplo, amitriptilina); um fármaco antiepilético de estabilização de neurônio; um inibidor da
25
30

captação de monoaminérgico (por exemplo, venlafaxina); um inibidor da metaloproteinase de matriz; um inibidor de sintase de óxido nítrico (NOS), tal como um iNOS ou um inibidor de nNOS; um removedor de radical livre; um inibidor de agregação de alfa-sinucleína; um modulador de beta-secretase;

5 um inibidor de agregação de beta-amiloide; um inibidor da liberação ou ação de fator alfa de necrose de tumor; uma terapia com anticorpo, tal como terapia com anticorpo monoclonal; um agente antiviral, tal como um inibidor de nucleosídeo (por exemplo, lamivudina) ou um modulador do sistema imune (por exemplo, interferon); um analgésico opioide, tal como morfina; um antagonista do receptor vaniloide; um analgésico, tal como um inibidor de ciclo-

10 oxigenase-1 e/ou ciclo-oxigenase-2; um anestésico local, tal como lidocaína e derivados; um estimulante, incluindo cafeína; um antagonista de H₂ (por exemplo, ranitidina); um inibidor da bomba de prótons (por exemplo, omeprazol); um antiácido (por exemplo, hidróxido de alumínio ou magnésio); um

15 antiflatulência (por exemplo, simeticona); um descongestionante (por exemplo, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina; oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propil-hexedrina ou levo-desoxiefedrina); anti-tussígeno (por exemplo, codeína, hidrocodona, carbifeno, carbetapentano ou dextrometorfan); um diurético; ou um anti-histamínico sedativo ou não-

20 sedativo; outros bloqueadores do canal de cálcio ou do canal de sódio. Deve ser compreendido que a presente invenção cobre o uso de um composto de fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo em combinação com um ou mais agentes terapêuticos.

Os compostos da presente invenção são úteis em medicamentos para seres humanos e veterinários. Deve ser compreendido que, conforme usado aqui, os termos "tratamento" ou "tratar", sempre que não especificamente definido de outro modo, incluem prevenção, alívio e cura de afecção patológica, em particular eles incluem tratamento de sintomas estabelecidos e tratamento profilático. Os compostos da presente invenção, para

25 seu uso terapêutico ou preventivo nas patologias mencionadas acima, serão, de preferência, usados como ingredientes ativos em uma composição farmacêutica.

30

Portanto, um outro objeto da presente invenção são composições farmacêuticas contendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção ou um sal do mesmo em mistura com um veículo farmacêuticamente aceitável.

5 Consequentemente, a expressão "terapeuticamente eficaz", quando referido a uma "quantidade", "uma dose" ou "dosagem" dos compostos da presente invenção, se destina a significar uma "quantidade", uma "dose" ou "dosagem" de qualquer um dos referidos compostos suficiente para uso no tratamento dos sintomas estabelecidos e no tratamento profilático
10 das referidas afecções patológicas acima.

As composições farmacêuticas objeto da presente invenção podem ser administradas em uma variedade de formas de dosagem com liberação imediata e modificada, por exemplo, oralmente, na forma de comprimidos, trociscos, cápsulas, comprimidos revestidos com filme ou açúcar,
15 soluções, emulsões ou suspensões líquidas; retalmente na forma de supositórios; parenteralmente, por exemplo, através de formulações intramusculares e/ou de depósito; injeção ou infusão intravenosa; local e transdermicamente na forma de emplastro, gel e creme.

Materiais veículo orgânicos e/ou inorgânicos farmacêuticamente
20 aceitáveis terapeuticamente inertes úteis no preparo de tal composição incluem, por exemplo, água, gelatina, goma arábica, lactose, amido, celulose, estearato de magnésio, talco, óleos vegetais, ciclodextrinas, polialquileno glicóis e semelhantes.

A composição compreendendo os derivados de feniletilamino de
25 fórmula I conforme acima definido pode ser esterilizada e pode conter outros componentes bem-conhecidos tais como, por exemplo, conservantes, estabilizantes, agentes de umedecimento ou emulsificação, por exemplo, óleo de parafina, mono-oleato de manídeo, sais para ajustar a pressão osmótica, tampões e semelhantes.

30 Por exemplo, as formas orais sólidas podem conter, junto com o ingrediente ativo, diluentes, por exemplo, lactose, dextrose, sacarose, celulose, amido de milho ou amido de batata; lubrificantes, por exemplo, sílica,

talco, ácido esteárico, estearato de magnésio ou cálcio e/ou polietileno glicóis; agentes aglutinantes, por exemplo, amidos, goma arábica, gelatina, metilcelulose, carbóximetil celulose ou polivinil pirrolidona; agentes de desintegração, por exemplo, um amido, ácido algínico, alginatos ou amido glicolato de sódio; misturas efervescentes; matérias corantes; adoçantes; agentes de umedecimento, tais como lecitina, polisorbatos, lauril sulfatos; e, em geral, substâncias não-tóxicas e farmacologicamente inativas usadas em formulações farmacêuticas. Os referidos preparados farmacêuticos podem ser fabricados de maneira conhecida, por exemplo, por meio dos processos de mistura, granulação, formação de comprimido, revestimento com açúcar ou revestimento com filme.

O preparo das composições farmacêuticas objeto da invenção pode ser realizado de acordo com técnicas comuns.

As formulações orais compreendem formulações com liberação sustentada que podem ser preparadas de maneira convencional, por exemplo, através de aplicação de um revestimento entérico a comprimidos e grânulos.

A dispersão líquida para administração oral pode ser, por exemplo, xaropes, emulsões e suspensões.

Os xaropes podem conter como veículo, por exemplo, sacarose ou sacarose com glicerina e/ou manitol.

Suspensões e emulsões podem conter, como um veículo, por exemplo, uma goma natural, alginato de sódio, pectina, metilcelulose, carbóxi-metil celulose ou álcool polivinílico. As suspensões ou soluções para injeções intramusculares podem conter, junto com o composto ativo, um veículo farmacêuticamente aceitável, por exemplo, água estéril, óleo de oliva, oleato de etila, glicóis, por exemplo, propileno glicol e, se desejado, uma quantidade adequada de cloridrato de lidocaína. As soluções para injeções ou infusão intravenosa podem conter, como veículo, por exemplo, água estéril ou, de preferência, elas podem estar na forma de soluções salinas isotônicas aquosas estéreis.

Os supositórios podem conter, junto com o ingrediente ativo, um

veículo farmacêuticamente aceitável, por exemplo, manteiga de cacau, polietileno glicol, um tensoativo de éster de ácido graxo de polioxietileno sorbitano ou lecitina.

5 As composições farmacêuticas compreendendo os derivados de feniletilamino de fórmula I conforme acima definido conterão, por unidade de dosagem, por exemplo, cápsula, comprimido, injeção em pó, colher de chá, supositório e semelhantes, de cerca de 0,1 a cerca de 500 mg de um ou mais ingredientes ativos, mais preferivelmente de 1 a 10 mg.

10 Doses ótimas terapêuticamente eficazes a serem administradas podem ser prontamente determinadas por aqueles versados na técnica e variarão, basicamente, com a resistência do preparado, com o modo de administração e com o avanço da condição ou distúrbio tratado. Além disso, fatores associados ao indivíduo que está sendo tratado em particular, incluindo idade do indivíduo, peso, dieta e momento de administração, resultarão
15 na necessidade de ajustar a dose para um nível terapêuticamente eficaz apropriado.

Deve ser compreendido que, embora a invenção seja descrita em conjunto com as modalidades preferidas da mesma, aqueles versados na técnica estão cientes de que outras modalidades poderão ser feitas sem
20 se desviar do espírito da invenção.

PARTE EXPERIMENTAL

Os espectros de ^1H -RMN foram armazenados em solução de CDCl_3 ou DMSO-d_6 com um espectrômetro Varian Gemini 200 MHz. Os deslocamentos químicos são definidos como δ com CDCl_3 ou DMSO-d_6 e D_2O
25 como padrão interno.

As análises de HPLC/MS são armazenadas com um instrumento Gilson utilizando uma coluna X-Terra RP18 (5 μm , 4,6 x 50 mm) acoplada a um detector de UV (220 nm) e um espectrômetro de massa Finnigan Aqa (pulverização de elétrons, modo de ionização positiva). Condições utilizadas
30 para as análises: fluxo: 1,2 ml/min; temperatura da coluna: 50 °C; gradiente de eluição A/B (eluente A: ácido fórmico a 0,1% em água; eluente B: ácido fórmico a 0,1% em acetonitrila): 5-95% de B de 0 a 8,0 minutos, 95% de B

de 8,0 a 9,5 minutos.

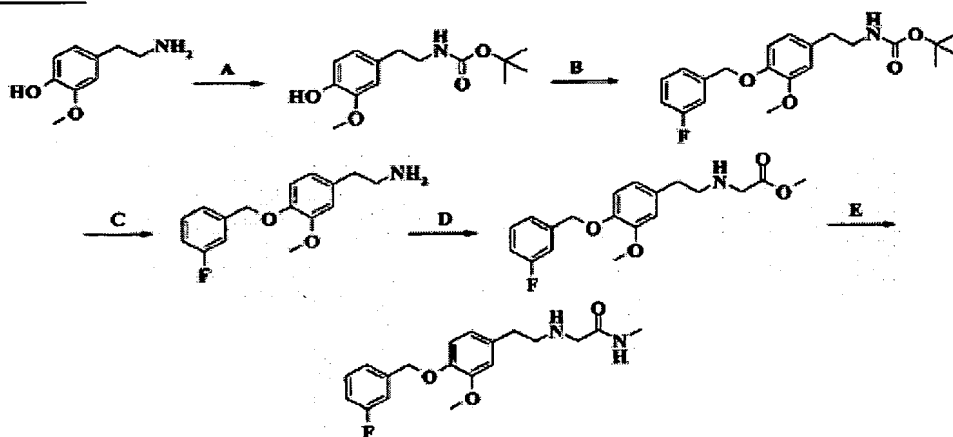
Para melhor ilustração da invenção, os exemplos a seguir são agora fornecidos.

EXEMPLOS

5 Exemplo 1: Cloridrato de 2-[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etilamino]-N-metil-acetamida

O composto acima foi sintetizado de acordo com o Esquema 1:

Esquema 1



Etapa A - terc-butil éster de ácido [2-(4-Hidróxi-3-metóxi-fenil)-etil]-carbâmico

10 54 g (0,24 mol) de (Boc)₂O dissolvido em 100 ml de dioxano foram adicionados a 0 °C a uma solução contendo 39 g (0,23 mol) de 2-(4-hidróxi-3-metóxi-fenil)-etilamina em 230 ml de hidróxido de sódio a 1M e 390 ml de dioxano. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Dioxano foi removido e KHSO₄ aquoso foi adicionado ao resíduo, até um

15 valor de pH de 6 ser atingido. Extração com acetato de etila proporcionou um óleo que foi triturado com hexano. 54,7 g (rendimento de 88%) de um sólido branco foram obtidos.

20 ¹H-RMN CDCl₃: 7,26 (s, 1H); 6,88-6,64 (m, 2H); 5,51 (s, 1H); 4,54 (bs, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,41-3,27 (m, 2H); 2,72 (t, 2H, J = 7,25 Hz); 1,44 (s, 9H).

Etapa B - terc-butil éster de ácido [2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-carbâmico

34,6 g (0,23 mol) de 1-clorometil-3-flúor-benzeno em 50 ml de dimetilformamida seca foram adicionados a uma suspensão de 55,9 g (0,209

mol) de terc-butil éster de ácido [2-(4-hidróxi-3-metóxi-fenil)-etil]-carbâmico, 43 g de K_2CO_3 e 3,4 g de iodeto de potássio em 400 ml de dimetilformamida seca. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido, água foi adicionada ao resíduo e o produto foi extraído com acetato de etila. O óleo bruto obtido foi triturado com dietil éter. O sólido foi filtrado e 58,2 g (rendimento de 74%) do produto do título foram obtidos.

1H -RMN $CDCl_3$: 7,40-6,60 (m, 7H); 5,10 (s, 2H); 4,50-4,60 (bs, 1H); 3,90 (s, 3H); 3,30-3,40 (m, 2H); 3,75 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz); 1,44 (s, 9H).

Etapa C - Cloridrato de 2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etilamina

58,2 g (0,155 mol) de terc-butil éster de ácido 2-[4-(3-flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-carbâmico foram dissolvidos em 300 ml de acetato de etila. 150 ml de ácido clorídrico a 2M anídrico em acetato de etila foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O sólido foi filtrado e lavado com acetato de etila e com dietil éter e 44,2 g (rendimento de 91%) de um sólido branco foram obtidos.

1H -RMN D_2O : 7,31-7,17 (m, 1H); 7,11-6,80 (m, 5H); 6,69-6,61 (m, 1H); 5,02 (s, 2H); 3,69 (s, 3H); 3,05 (t, 2H, $J = 6,85$ Hz); 2,74 (t, 2H, $J = 6,85$ Hz).

Etapa D - Cloridrato de metil éster de ácido [2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etilamino]-acético

1 g (3,2 mmols) de 2-[4-(3-flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etilamina, 833 mg (6 mmols) de K_2CO_3 , 50 mg de iodeto de potássio e 0,27 ml (2,9 mmols) de bromo-metil éster de ácido acético foram dissolvidos em 10 ml de dimetilformamida e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido, água foi adicionada ao resíduo e o resíduo foi extraído com acetato de etila. O produto bruto foi purificado através de cromatografia rápida (gradiente de diclorometano/metanol/ NH_3 100:0:0 \rightarrow 100:2,5:0,25 v:v:v). O produto obtido foi dissolvido em ácido clorídrico anídrico em acetato de etila. O solvente foi removido e o resíduo foi triturado com dietil éter. 482 mg (rendimento de 39%) do composto do título foram obtidos como um sólido marrom.

1H -RMN $CDCl_3$: 7,39-7,28 (m, 2H); 7,22-6,92 (m, 2H); 7,04-6,92

(m, 1H); 6,86-6,74 (m, 3H); 5,10 (s, 2H); 3,88 (s, 3H); 3,87-3,80 (m, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,41-3,19 (m, 4H).

Etapa E - Cloridrato de 2-[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etilamino]-N-metil-acetamida

5 900 mg (2,34 mmols) de metil éster de ácido [2-[4-(3-flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etilamino]-acético foram dissolvidos em 10 ml de tolueno seco e 5 ml (10 mmols) de uma solução a 2 M de metilamina em tetra-hidrofurano foram adicionados a 0 °C, seguido por 5 ml (10 mmols) de uma solução a 2 M de trimetil alumínio em heptano. A reação foi agitada em
10 temperatura ambiente durante a noite. A solução foi esfriada para 0 °C e entornada em metanol. O solvente foi removido e o produto bruto foi purificado através de cromatografia rápida (gradiente de diclorometano/metanol/NH₃ 100:0:0 → 100:4:0,4 v:v:v). O produto foi dissolvido em ácido clorídrico anídrico em acetato de etila e o sólido foi filtrado. 590 mg (rendimento de 66%)
15 do composto do título foram isolados como um sólido higroscópico.

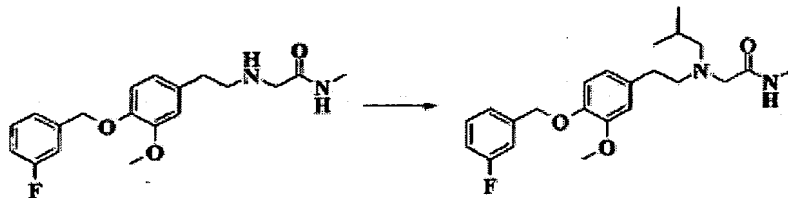
¹H-RMN sulfóxido de dimetila-d₆: 9,06 (m, 2H); 8,46 (bm, 1H); 7,49-6,67 (m, 7H); 5,07 (s, 2H); 3,76 (s, 3H); 3,73-3,63 (bm, 2H); 3,23-3,04 (m., 2H); 2,94-2,80 (bm, 2H); 2,65 (d, 3H, J = 4,36 Hz).

LC-MS: MH⁺ = 347,4

20 Exemplo 2: Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-isobutilamino]-N-metil-acetamida

O composto acima foi sintetizado de acordo com Esquema 2:

Esquema 2



25 90 mg de 2-[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etilamino]-N-metil-acetamida (0,235 mmol) e 19 mg (0,263 mmol) de 2-metil-propionaldeído foram dissolvidos em 6 ml de uma mistura de diclorometano/ácido acético (8:2, v:v) e 1,5 ml de metanol. 100 mg (0,425 mmol) de cianoboro-hidreto de (poliestirilmetil)trimetilamônio(carregamento: 4,25

mmols/g) foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A resina foi filtrada e o solvente foi removido. O produto bruto foi purificado através de cromatografia rápida (gradiente de diclorometano/metanol/NH₃ 100:0:0 → 100:2:0,2 v:v:v). O produto foi dissolvido em ácido clorídrico anídrico em acetato de etila, o solvente foi removido e o resíduo foi triturado com dietil éter. 80 mg (rendimento de 77%) do composto do título foram isolados como um sólido higroscópico.

¹H-RMN sulfóxido de dimetila-d₆: 9,42 (bm, 1H); 8,73 (bm, 1H); 7,49-6,72 (m, 7H); 5,07 (s, 2H); 4,14-3,87 (m, 2H); 3,77 (s, 3H); 3,42-3,24 (m, 2H); 3,10-2,86 (m, 4H); 2,69-2,65 (m, 3H); 2,16-1,92 (m, 1H); 0,95 (d, 6H).

LC-MS: MH⁺ = 403

Exemplos 3-13

Esses compostos foram preparados analogamente de acordo com o procedimento descrito no Esquema 2.

Exemplo 3: Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-(2-propin-1-il)amino]-N-metil-acetamida

LC-MS: MH⁺ = 385

Exemplo 4: Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-(3-metil-isoxazol-5-ilmetil)amino]-N-metil-acetamida

LC-MS: MH⁺ = 442

Exemplo 5: Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-(3-metóxi-isoxazol-5-ilmetil)amino]-N-metil-acetamida

Exemplo 6: Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-(1-metil-imidazol-5-ilmetil)amino]-N-metil-acetamida

LC-MS: MH⁺ = 441

Exemplo 7: Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-(tetra-hidrofuran-3-ilmetil)amino]-N-metil-acetamida

LC-MS: MH⁺ = 431

Exemplo 8: Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-(ciclopropilmetil)amino]-N-metil-acetamida

LC-MS: MH⁺ = 401

Exemplo 9: Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-
(furan-2-ilmetil)amino]-N-metil-acetamida

LC-MS: $MH^+ = 427$

Exemplo 10: Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-
5 (furan-3-ilmetil)amino]-N-metil-acetamida

LC-MS: $MH^+ = 427$

Exemplo 11: Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-
(5-hidróximetil-furan-2-ilmetil)amino]-N-metil-acetamida

LC-MS: $MH^+ = 457$

10 Exemplo 12: Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-
[(1,2,3-tiadiazol-4-ilmetil)amino]-N-metil-acetamida

LC-MS: $MH^+ = 445$

Exemplo 13: Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-
(1,3-dimetil-pirazol-5-ilmetil)amino]-N-metil-acetamida

15 LC-MS: $MH^+ = 455$

Exemplos 14-15:

Esses compostos foram preparados analogamente de acordo com o procedimento descrito no Esquema 2, mas não foram salinizados com ácido clorídrico.

20 Exemplo 14: 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-
(6-metóxi-piridin-3-ilmetil)amino]-N-metil-acetamida

LC-MS: $MH^+ = 468$

Exemplo 15: 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-
(3,5-dimetóxi-benzil)amino]-N-metil-acetamida

25 LC-MS: $MH^+ = 497$

Exemplos 16-25:

Esses compostos foram preparados analogamente, de acordo com o procedimento descrito no Esquema 2 de Exemplo 2 começando a partir de 2-[2-[4-(3-flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida ao invés de 2-[2-[4-(3-flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etilamino]-N-metil-acetamida.

30 Exemplo 16: Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-

metilamino]-N,N-dimetil-acetamida

LC-MS: MH^+ = 375

Exemplo 17: Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-
(ciclopropilmetil)amino]-N,N-dimetil-acetamida

5 LC-MS: MH^+ = 415

Exemplo 18: Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-
isopropilamino]-N,N-dimetil-acetamida

LC-MS: MH^+ = 403

10 Exemplo 19: Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-
(1-metil-piperidin-4-il)amino]- N,N-dimetil-acetamida

LC-MS: MH^+ = 458

Exemplo 20: Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-
benzilamino]-N,N-dimetil-acetamida

LC-MS: MH^+ = 451

15 Exemplo 21: Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-
etilamino]-N,N-dimetil-acetamida

LC-MS: MH^+ = 389

Exemplo 22: Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-
(furan-2-ilmetil)amino]- N,N-dimetil-acetamida

20 LC-MS: MH^+ = 441

Exemplo 23: Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-
(tien-2-ilmetil)amino]-N,N-dimetil-acetamida

LC-MS: MH^+ = 457

25 Exemplo 24: Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-
(tiazol-2-ilmetil)amino]- N,N-dimetil-acetamida

LC-MS: MH^+ = 458

Exemplo 25: Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-
(piridin-3-ilmetil)amino]- N,N-dimetil-acetamida

LC-MS: MH^+ = 452

30 Exemplos 26-27:

Esses compostos foram preparados analogamente de acordo com o procedimento descrito no Esquema 2, começando a partir de 2-[2-[4-

(3-flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etilamino]-*N,N*-dimetil-acetamida ao invés de 2-[2-[4-(3-flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etilamino]-*N*-metil-acetamida, mas não foram salinizados com ácido clorídrico.

Exemplo 26: 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-(2-hidróxi-etil)amino]-*N,N*-dimetil-acetamida

5

LC-MS: $MH^+ = 405$

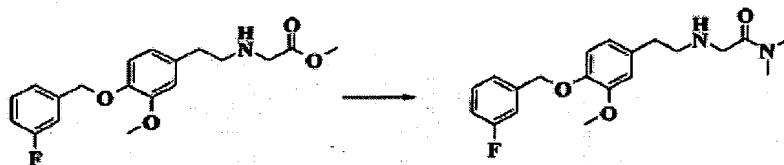
Exemplo 27: 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-(tiazol-2-il)amino]-*N,N*-dimetil-acetamida

Exemplo 28: Cloridrato de 2-[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etilamino]-*N,N*-dimetil-acetamida

10

O composto acima foi sintetizado de acordo com o Esquema 3:

Esquema 3



100 mg (0,26 mmol) de metil éster de ácido 2-[2-[4-(3-flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etilamino]-acético foram dissolvidos em 5 ml de tolueno seco. 0,4 ml (0,8 mmol) de uma solução a 2 M de dimetilamina em solução de tetra-hidrofurano foi adicionados a 0 °C, seguido por 0,4 ml (0,8 mmol) de uma solução a 2 M de trimetil alumínio em heptano. A reação foi agitada durante 4 horas em temperatura ambiente. A solução foi esfriada para 0 °C e entornada em metanol. O solvente foi removido e o resíduo bruto foi purificado através de cromatografia rápida (diclorometano/metanol/ NH_3 100:5:0,5 v:v:v). O produto foi dissolvido em acetato de etila/ácido clorídrico. O solvente foi removido e o resíduo foi triturado com dietil éter. 70 mg (rendimento de 68%) do composto do título foram isolados como um sólido higroscópico.

1H -RMN $CDCl_3$: 9,56 (bs, 1H); 7,38-7,27 (m, 2H); 7,21-7,10 (m, 2H); 7,04-6,86 (m, 2H); 6,79-6,76 (m, 2H); 5,10 (s, 2H); 3,93 (t amplo, 2H); 3,89 (s, 3H); 3,41-3,15 (m, 4H); 2,94 (s, 6H)

25

LC-MS: $MH^+ = 361$

Exemplo 29: Cloridrato de 2-[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-

etilamino]-1-(pirrolidin-1-il)-etanona

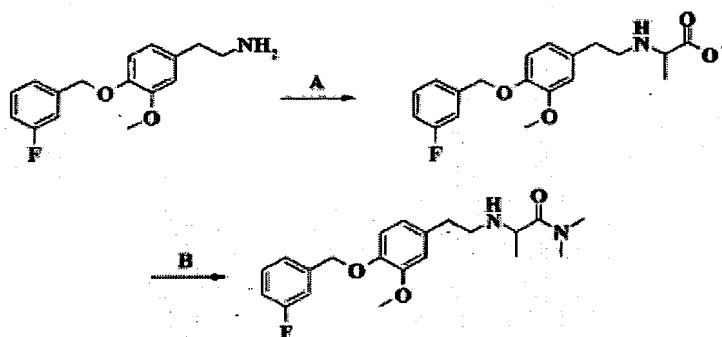
Esse composto foi preparado conforme descrito no Esquema 3 usando pirrolidina em dimetilformamida ao invés de *N,N*-dimetilamina, para obter o composto desejado como um sólido branco (rendimento de 48%).

5 $^1\text{H-RMN CDCl}_3$: 9,57 (s amplo, 1H); 7,38-7,27 (m, 2H); 7,21-7,10 (m, 2H); 7,04-6,76 (m, 4H); 5,10 (s, 2H); 3,89 (s, 3H); 3,84 (t amplo, 2H); 3,50-3,14 (m, 8H); 2,07-1,80 (m, 4H)

LC-MS: $\text{MH}^+ = 387$

10 Exemplo 30: Cloridrato de 2-[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etilamino]-*N,N*-dimetil-propionamida

O composto acima foi sintetizado de acordo com o Esquema 4:

Esquema 4

15 Etapa A - Cloridrato de 2-[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etilamino]-metil éster de ácido propiônico

Uma solução de 0,75 g (2,4 mmols) de 2-[4-(3-flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etilamina, 0,88 ml (5,05 mmols) de di-isopropiletilamina e 0,294 ml (2,64 mmols) de metil éster de ácido 2-bromo-propiônico em 10 ml de tetra-hidrofurano seco foi mantida a 75 °C durante 48 horas. A mistura de reação foi entornada em água e o produto foi extraído com acetato de etila.

20 O solvente foi removido e o resíduo bruto foi purificado através de cromatografia rápida (gradiente de diclorometano/metanol/ NH_3 100:0:0 \rightarrow 100:2:0,2). O produto foi dissolvido em acetato de etila/ácido clorídrico. O solvente foi removido e o resíduo foi triturado com dietil éter. 300 mg (rendimento de 31%) de um sólido branco foram isolados.

25 $^1\text{H-RMN D}_2\text{O}$: 7,35-7,18 (m, 1H); 7,16-6,80 (m, 5H); 6,75-6,62

(m, 1H); 5,05 (s, 2H); 4,06-3,88 (m, 1H); 3,77-3,64 (m, 6H); 3,18 (bt, 2H), 2,83 (bt, 2H); 1,43-1,34 (m, 3H)

Etapa B - Cloridrato de 2-[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etilamino]-N,N-dimetil-propionamida

5 125 mg (0,31 mmol) de metil éster de ácido 2-[2-[4-(3-flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etilamino]-propiónico foram dissolvidos em 5 ml de tolueno seco. 0,785 ml (1,57 mmol) de uma solução a 2 M de dimetilamina em tetra-hidrofurano foram adicionados a 0 °C, seguido por 0,47 ml (0,94 mmol) de uma solução a 2 M de trimetil alumínio em heptano. A reação foi
10 agitada durante 5 horas em temperatura ambiente. A solução foi esfriada para 0 °C e entornada em metanol. O solvente foi removido e o produto bruto foi purificado através de cromatografia rápida (diclorometano/metanol/NH₃ 100:5:0,5). O produto foi dissolvido em acetato de etila/ácido clorídrico. O solvente foi removido e o sólido foi filtrado. 94 mg (rendimento de 74%) do
15 composto do título foram isolados como um sólido higroscópico.

¹H-RMN CDCl₃: 8,01 (bs, 1H); 7,38-7,09 (m, 3H); 7,03-6,72 (m, 4H); 5,08 (s, 2H); 4,49-4,30 (m, 1H); 3,86 (s, 3H); 3,42-3,07 (m, 4H); 2,98 (d, 6H, J = 7,51 Hz); 1,69-1,60 (m, 3H).

20 Exemplo 31: (S)-2-[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etilamino]-N-metil-4-metil-valeramida

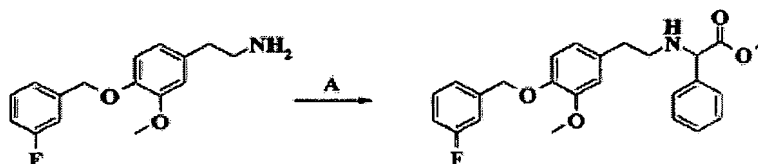
LC-MS: MH⁺ = 403

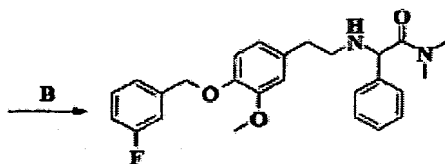
Esse composto foi preparado analogamente de acordo com o procedimento descrito no Esquema 4.

25 Exemplo 32: Cloridrato de 2-[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etilamino]-2-fenil-N,N-dimetil-acetamida

O composto acima foi sintetizado de acordo com o Esquema 5.

Esquema 5





Etapa A - Metil éster de ácido 2-[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etilamino]-2-fenil-acético

Uma solução de 0,75 g (2,4 mmols) de 2-[4-(3-flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etilamina, 0,88 ml (5,05 mmols) de di-isopropiletilamina e 0,416 ml (2,64 mmols) de metil éster de ácido 2-bromo-2-fenil-acético em 10 ml de tetra-hidrofurano seco foi mantida a 75 °C durante 48 horas. A mistura de reação foi entornada em água e o produto foi extraído com acetato de etila. O produto bruto foi purificado através de cromatografia rápida (gradiente diclorometano/metanol/NH₃ 100:0:0 → 100:2:0,2 v:v:v). 600 mg (rendimento de 50%) do composto do título foram obtidos como um óleo amarelo.

¹H-RMN D₂O: 7,45-7,16 (m, 6H); 7,10-6,84 (m, 3H); 6,81-6,70 (m, 2H); 6,57 (dd, 1H, J = 8,37 e 2,16 Hz); 4,99 (s, 2H); 4,93 (s, 1H); 3,63 (d, 6H, J = 2,38Hz); 3,13-2,68 (m, 4H).

Etapa B - 2-[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etilamino]-N,N-dimetil-2-fenil-acetamida

Esse composto foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito no Esquema 6, etapa B, usando 115 mg de metil éster de ácido 2-[2-[4-(3-flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etilamino]-2-fenil-acético (0,27 mmol), 1,06 ml (2,1 mmols) de uma solução a 2 M de dimetilamina em tetra-hidrofurano e 0,53 ml (1,06 mmol) de uma solução a 2 M de trimetil alumínio em heptano. 66 mg (rendimento de 52%) do composto do título foram isolados como um sólido branco.

¹H-RMN CDCl₃: 8,52 (bs, 1H); 7,47-7,10 (m, 9H); 7,03-6,92 (m, 2H); 6,81-6,62 (m, 3H); 5,42 (bs, 1H); 5,10 (s, 2H); 3,58 (s, 3H); 3,24-2,99 (m, 4H); 2,91 (d, 6H)

Exemplo 33-35:

Esses compostos foram preparados de acordo com o procedimento descrito no Esquema 5 usando a amina relevante na etapa B.

Exemplo 33: Cloridrato de 2-[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-

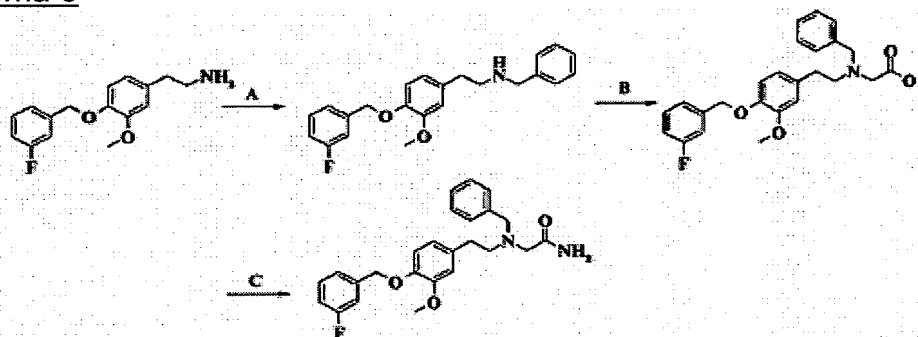
etilamino]-1-(morfolin-4-il)-2-fenil-etanona

(rendimento de 51%).

¹H-RMN CDCl₃: 8,59 (bs, 1H); 7,48-7,26 (m, 6H); 7,21-7,10 (m, 2H); 7,04-6,92 (m, 2H); 6,79-6,63 (m, 3H); 5,50 (bs, 1H); 5,09 (s, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,76-3,33 (m, 6H); 3,23-2,91 (m, 6H).

Exemplo 34: Cloridrato de 2-[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etilamino]-1-(pirrolidin-1-il)-2-fenil-etanonaLC-MS: MH⁺ = 463Exemplo 35: Cloridrato de 2-[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etilamino]-1-(4-metil-piperazin-1-il)-2-fenil-etanonaLC-MS: MH⁺ = 492Exemplo 36: Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-benzilamino]-acetamida

O composto acima foi sintetizado de acordo com o Esquema 6:

15 Esquema 6Etapa A - [2-[4-(3-flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-benzilamina

Uma mistura de 4,4 g (16 mmols) de 2-[4-(3-flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etilamina, 1,72 g (16 mmols) de benzaldeído, 100 ml de etanol e 30 g de 4 peneiras moleculares Å foram submetidos a refluxo durante a noite. A mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente, 50 mg de PtO₂ foram adicionados e a mistura foi hidrogenada a 0,103 mPa (15 psi) durante 5 horas. O catalisador foi filtrado e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto da reação foi purificado através de cromatografia rápida (diclorometano/metanol/NH₃ 85:15:1,5, v:v:v) e 2,72 g (rendimento de 46%) do composto do título foram isolados como um óleo amarelo.

¹H-RMN CDCl₃: 10,12 (bs, 1H); 7,60-7,26 (m, 8H); 7,19-7,09 (m,

2H); 7,03-6,91 (m, 1H); 6,77-6,59 (m, 3H); 5,08 (s, 2H); 4,01 (t amplo, 2H); 3,18-2,88 (m, 4H).

Etapa B - Metil éster de ácido acético 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-benzilamino]

5 1,7 g (4,65 mmols) de [2-[4-(3-flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-benzilamina, 1,74 ml (10 mmols) de di-isopropiletilamina e 0,5 ml (5,11 mmols) de metil éster de ácido 2-bromo-acético foram dissolvidos em 20 ml de acetonitrila e a reação foi agitada a 70 °C durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida, água foi adicionada ao resíduo e o produto
10 foi extraído com acetato de etila. O produto bruto foi purificado através de cromatografia rápida (gradiente de hexano/acetato de etila 100:0 → 80:20 v:v) e 1,94 g (rendimento de 95%) do composto do título foram isolados como um óleo amarelo.

¹H-RMN CDCl₃: 7,72-7,65 (m, 2H); 7,47-7,28 (m, 5H); 7,21-7,10
15 (m, 2H); 7,04-6,93 (m, 1H); 6,85-6,67 (m, 3H); 5,11 (s, 2H); 4,68-4,30 (m, 2H); 3,89 (s, 3H); 3,72 (s, 3H); 3,68-3,15 (m, 6H).

Etapa C - Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-benzilamino]-acetamida

20 80 mg (0,18 mmols) de metil éster de ácido 2-[[2-[4-(3-flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-benzilamino]-acético foram dissolvidos em 3 ml de dioxano e 2 ml de NH₃ a 30%. A solução foi aquecida com micro-ondas a 100 °C durante 8 horas. O solvente foi removido e o resíduo bruto da reação foi purificado através de cromatografia rápida (gradiente de diclorometano/metanol/NH₃ 100:0:0 → 95:5:0,5 v:v:v). O produto foi dissolvido em ácido
25 clorídrico anídrico em acetato de etila. O solvente foi removido e o resíduo foi triturado com dietil éter. 30 mg (rendimento de 36%) do composto do título foram isolados como um sólido amarelo.

¹H-RMN sulfóxido de dimetila-d₆: 10,00 (bs, 1H); 7,95, 7,69 (2
bs, 2H); 7,63-6,67 (m, 12H); 5,06 (s, 2H); 4,42 (bs, 2H); 3,86 (bs, 2H); 3,75
30 (s, 3H); 3,38-3,12 (bs., 2H); 3,10-2,87 (bs., 2H).

LC-MS: MH⁺ = 423

Exemplos 37-45

Esses compostos foram preparados de acordo com o procedimento descrito no Esquema 6 etapa C, usando a amina relevante.

Exemplo 37: Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-benzilamino]-N-etil-acetamida

5 LC-MS: MH^+ = 451

Exemplo 38: Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-benzilamino]-N-isopropil-acetamida

LC-MS: MH^+ = 465

10 Exemplo 39: Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-benzilamino]-N-etil-N-metil-acetamida

LC-MS: MH^+ = 465

Exemplo 40: Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-benzilamino]-1-(pirrolidin-1-il)-etanona

LC-MS: MH^+ = 477

15 Exemplo 41: Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-benzilamino]-N-benzil-acetamida

LC-MS: MH^+ = 513

Exemplo 42: Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-benzilamino]-N-(2-amino-2-metil-propil)-acetamida

20 LC-MS: MH^+ = 494

Exemplo 43: Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-benzilamino]-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida

LC-MS: MH^+ = 494

25 Exemplo 44: Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-benzilamino]-N-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-acetamida

LC-MS: MH^+ = 534

Exemplo 45: Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-benzilamino]-N-(3-imidazol-1-il-propil)-acetamida

LC-MS: MH^+ = 531

30 Exemplo 46: 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-benzilamino]-N-metil-acetamida

Esse composto foi preparado analogamente de acordo com o

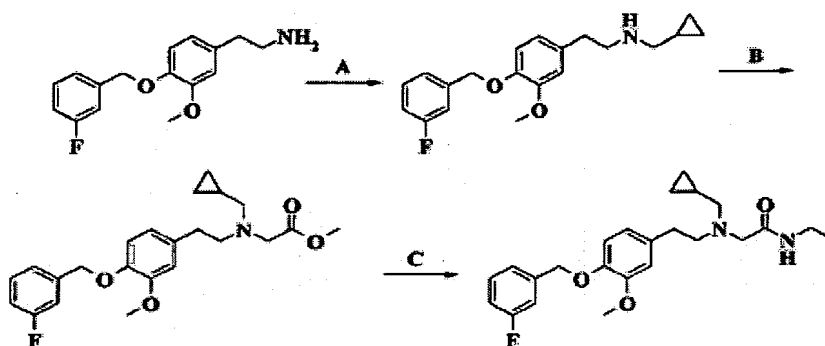
procedimento descrito no Esquema 6 etapa C, usando a amina relevante, mas não foi salinizado com ácido clorídrico.

LC-MS: $MH^+ = 437,4$

Exemplo 47: Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-
5 (ciclopropilmetil)amino]-N -etil-acetamida

O composto acima foi sintetizado de acordo com o Esquema 7:

Esquema 7



Etapa A - [2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-(ciclopropilmetil)amina

Uma suspensão de 0,66 g (2,1 mmols) de 2-[4-(3-flúor-
10 benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etilamina, 0,151 g (2,1 mmols) de ciclopropanocarbaldeído, 0,3 ml de trietilamina e 3 g de peneiras moleculares em 6 ml de etanol foi agitada sob refluxo durante 3 horas. A mistura foi esfriada para 0 °C e 0,2 g (5 mmols) de $NaBH_4$ foi adicionados aos poucos. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. 3 ml de cloreto
15 de amônio aquoso foram adicionados, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi extraído com acetato de etila. O resíduo bruto foi purificado através de cromatografia rápida (gradiente de diclorometano/metanol/ NH_3 100:0:0 → 95:5:0,5 v:v:v) para proporcionar 0,3 g do composto desejado como um óleo (rendimento de 43%).

20 1H -RMN $CDCl_3$: 9,80 (bm, 2H); 7,37-6,67 (m, 7H); 5,09 (s, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,22 (bs, 4H); 2,92-2,80 (m, 2H); 0,93-0,78 (m, 1H); 0,75-0,63 (m, 2H); 0,49-.38 (m, 2H).

Etapa B - Metil éster de ácido 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-
(ciclopropilmetil)-amino]-acético

25 0,271 g (0,82 mmol) de [2-[4-(3-flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-

etil]-(ciclopropilmetil)amina, 0,140 ml (1 mmol) de trietilamina e 0,155 g (0,89 mmol) de metil éster de ácido bromo-acético foram dissolvidos em 5 ml de acetonitrila e a reação foi realizada a 70 °C durante a noite. O solvente foi removido sob vácuo, água foi adicionada ao resíduo e o produto foi extraído com acetato de etila. O produto bruto foi purificado através de cromatografia rápida (gradiente de hexano/acetato de etila 100:0 → 80:20 v:v) e 0,32 g (rendimento de 97%) do composto do título foram isolados como um óleo amarelo.

¹H-RMN CDCl₃: 7,38-7,28 (m, 1H); 7,22-7,10 (m, 2H); 7,04-6,91 (m, 1H); 6,80-6,62 (m, 3H); 5,11 (s, 2H); 3,88 (s, 3H); 3,70 (s, 3H); 3,59-3,50 (m, 2H); 3,00-2,53 (m, 6H); 0,96-0,78 (m, 1H); 0,58-0,46 (m, 2H); 0,18-0,07 (q amplo, 2H).

Etapa C - 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-(ciclopropilmetil)amino]-N-etil-acetamida

105 mg (0,26 mmol) de metil éster de ácido 2-[[2-[4-(3-flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-(ciclopropilmetil)amino]-acético foram dissolvidos em 5 ml de tolueno seco. 0,5 ml de uma solução a 2 M (1 mmol) de etilamina em tetra-hidrofurano foram adicionados a 0 °C, seguido por 0,4 ml (0,8 mmol) de uma solução a 2 M de trimetil alumínio em heptano. A reação foi agitada durante 4 horas em temperatura ambiente. A solução foi esfriada para 0 °C e entornada em metanol. O solvente foi removido e o produto bruto foi purificado através de cromatografia rápida (gradiente de acetato de etila/hexano 0:100 → 85:15 v:v) para obter 52 mg (rendimento de 48%) do composto do título como um sólido higroscópico.

LC-MS: MH⁺ = 415

¹H-RMN CDCl₃: 8,85 (bs, 1H); 7,39-6,64 (m, 7H); 5,09 (s, 2H); 4,19 (m, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,61-3,42 (m, 2H); 3,42-3,09 (m, 6H); 1,36-1,17 (m, 1H); 1,22 (t, 3H, J = 7,3 Hz); 0,81-0,65 (m, 2H); 0,53-0,41 (m, 2H).

Exemplo 48: Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-(ciclopropilmetil)amino]-N-isopropil-acetamida

Esse composto foi preparado de acordo com o procedimento descrito aqui acima usando isopropil amina ao invés de etil amina. 63 mg do

composto desejado (rendimento de 52%) foram isolados como um sólido higroscópico.

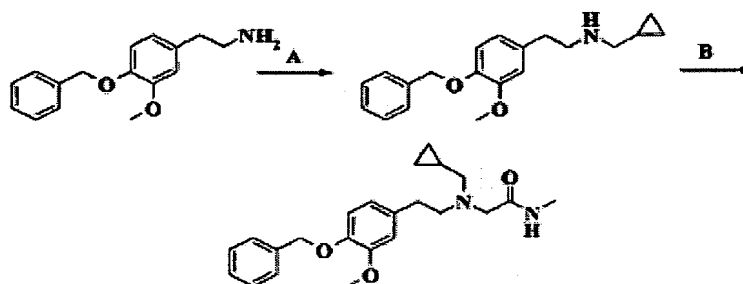
LC-MS: $MH^+ = 429$

Exemplo 49: 2-[[2-[4-(Benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-(ciclopropilmetil)amino]-

5 N-metil-acetamida

O composto acima foi sintetizado de acordo com o Esquema 8:

Esquema 8



Etapa A - [2-(4-Benzilóxi-3-metóxi-fenil)-etil]-(ciclopropilmetil)amina

Uma suspensão de 1,5 g (5,1 mmols) de 2-(4-benzilóxi-3-metóxi-
 10 fenil)-etilamina, 0,365 g (5,1 mmols) de ciclopropanocarboxaldeído, 0,7 ml de
 trietilamina e 8 g de peneiras moleculares em 15 ml de etanol foi agitada sob
 refluxo durante 3 horas. A mistura foi esfriada para 0 °C e 0,19 g (5 mmols)
 de $NaBH_4$ foi adicionados aos poucos. A mistura de reação foi agitada em
 temperatura ambiente durante a noite. 3 ml de cloreto de amônio aquoso
 15 foram adicionados, o solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi extraí-
 do com acetato de etila. O produto bruto foi purificado através de cromato-
 grafia rápida (gradiente de diclorometano/metanol/ NH_3 100:0:0 → 95:5:0,5
 v:v:v) para proporcionar 0,850 g (rendimento de 53%) do composto desejado
 como um óleo.

20 LC-MS: $MH^+ = 312$

Etapa B - 2-[[2-[4-(Benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-(ciclopropilmetil)amino]-N-
metil-acetamida

Uma mistura de 0,5 g (1,6 mmol) de [2-(4-benzilóxi-3-metóxi-
 fenil)-etil]-(ciclopropilmetil)amina, 0,27 ml (1,92 mmol) de trietilamina, 0,207 g
 25 (1,92 mmol) de 2-cloro-N-metil-acetamida em 4 ml de dimetilformamida foi
 aquecida com micro-ondas durante 2 horas. O solvente foi removido sob

vácuo e o bruto foi purificado através de cromatografia rápida (gradiente acetato de etila/hexano 0:10 → 9:1). 0,52 g (rendimento de 84%) do composto do título foram isolados como um sólido amarelo.

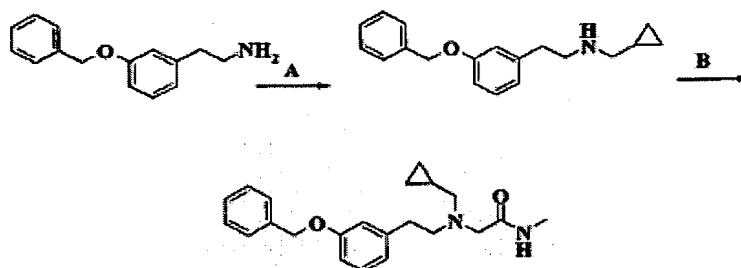
$^1\text{H-RMN}$ CDCl_3 : 7,49-6,62 (m, 8H); 5,14 (s, 2H); 3,88 (s, 3H);
 5 3,14 (s, 2H); 2,83-2,58 (m, 4H); 2,52 (d, 3H, $J = 5,58$ Hz); 2,43 (d, 2H, $J = 6,62$ Hz); 0,91-0,69 (m, 1H.); 0,57-0,44 (m, 2H); 0,1-0,05 (m, 2H)

LC-MS: $\text{MH}^+ = 383$

Exemplo 50: Cloridrato de 2-[[2-(3-Benzilóxi-fenil)-etil]-(ciclopropilmetil)amino]-*N*-metil-acetamida

10 O composto acima foi sintetizado de acordo com o Esquema 9:

Esquema 9



Etapa A - [2-(3-Benzilóxi-fenil)-etil]-(ciclopropilmetil)amina

Uma suspensão de 0,264 g (1 mmol) de 2-(3-benzilóxi-fenil)-etilamina, 70 mg (1 mmol) de ciclopropanocarboxaldeído e 5 g de peneiras moleculares em 4 ml de etanol foi agitada sob refluxo durante 3 horas. A
 15 mistura foi esfriada para 0 °C e 37,8 mg (1 mmol) de NaBH_4 foram adicionados aos poucos. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. 3 ml de cloreto de amônio aquoso foram adicionados, o solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi extraído com acetato de etila. O
 20 produto bruto foi purificado através de cromatografia rápida (gradiente de diclorometano/metanol/ NH_3 100:0:0 → 95:5:0,5 v:v:v) para proporcionar 0,24 g (rendimento de 85%) do composto desejado como um óleo amarelo.

$^1\text{H-RMN}$ CDCl_3 : 7,48-6,78 (m, 9H); 5,06 (s, 2H); 3,00-2,71 (m, 4H); 2,50 (d, 2H); 1,03-0,81 (m, 1H); 0,55-0,41 (m, 2H); 0,16-0,06 (m, 2H).

25 Etapa B - Cloridrato de 2-[[2-(3-Benzilóxi-fenil)-etil]-(ciclopropilmetil)amino]-*N*-metil-acetamida

Uma mistura de 0,24 g (0,85 mmol) de [2-(3-benzilóxi-fenil)-etil]-
(ciclopropilmetil)amina, 0,14 ml (1,00 mmol) de trietilamina, 0,11 g (1,02
mmol) de 2-cloro-*N*-metil-acetamida em 3 ml de dimetilformamida foi aqueci-
da com micro-ondas para 120 °C durante 2 horas. O solvente foi removido e
5 o resíduo bruto foi purificado através de cromatografia rápida (gradiente de
diclorometano/metanol/NH₃ 100:0:0 → 95:5:0,5). O produto obtido foi dissol-
vido em ácido clorídrico anídrico em acetato de etila, o solvente foi removido
sob vácuo e o resíduo foi triturado com dietil éter. 0,24 g (rendimento de
80%) do composto do título foram isolados como um sólido amarelo.

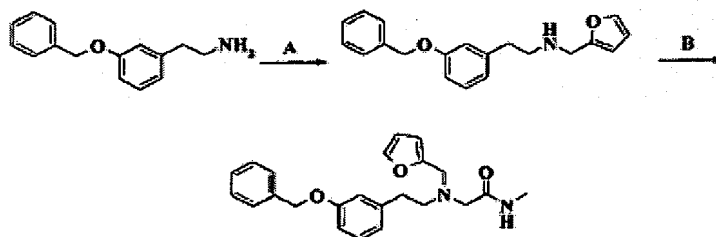
10 ¹H-RMN CDCl₃: 7,47-6,68 (m, 9H); 5,06 (s, 2H); 3,15 (s, 2H);
2,86-2,62 (m, 4H); 2,56 (d, 3H); 2,43 (d, 2H); 0,92 -0,67 (m, 1H); 0,59 -0,44
(m, 2H); 0,16 -0,04 (m, 2H)

LC-MS: MH⁺ = 353

Exemplo 51: Cloridrato de 2-[[2-(3-Benzilóxi-fenil)-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-
15 *N*-metil-acetamida

O composto acima foi sintetizado de acordo com o Esquema 10:

Esquema 10



Etapa A - [2-(3-Benzilóxi-fenil)-etil]-(furan-2-ilmetil)amina

20 Uma suspensão de 30,2 g (133 mmols) de 2-(3-benzilóxi-fenil)-
etilamina, 11,0 ml (133 mmols) de furan-2-carboxaldeído e 60 g de peneiras
moleculares 4Å em 300 ml de etanol foi mantida sob refluxo durante 3 horas.
A mistura foi esfriada para 0 °C e 10,8 g (286 mmols) de NaBH₄ foram adi-
cionados aos poucos. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambi-
ente durante a noite. 60 ml de cloreto de amônio aquoso foram adicionados,
25 o solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi extraído com acetato de
etila. O produto bruto foi purificado através de cromatografia rápida (dicloro-
metano/metanol/NH₃ 100:1:0,1 v:v:v) e 22,4 g (rendimento de 55%) do com-

posto do título foram isolados como um óleo amarelo.

$^1\text{H-RMN CDCl}_3$: 10,1 (b, 1H); 7,4-6,3 (m, 12H); 5 (s, 2H); 4,2 (t, 2H, $J = 4,9$ Hz); 3,2-3,0 (m, 4H).

Etapa B - Cloridrato de 2-[[2-(3-Benzilóxi-fenil)-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-*N*-metil-acetamida

5

Uma solução de 3,0 g (9,8 mmols) de [2-(3-benzilóxi-fenil)-etil]-(furan-2-ilmetil)amina, 15,0 g (10,7 mmols) de 2-cloro-*N*-metil-acetamida e 1,87 ml (10,7 mmols) de di-isopropiletilamina em 50 ml de acetonitrila foi agitada sob refluxo durante 24 horas. O solvente foi removido sob pressão re-

10 duzida e a mistura de reação bruta foi purificada através de cromatografia rápida (acetato de etila/hexano 1:1 v:v). O produto isolado foi dissolvido em ácido clorídrico anídrico em acetato de etila. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi triturado com dietil éter. 2,66 g (rendimento de 65%) do composto do título foram isolados como um sólido higroscópico.

15

$^1\text{H-RMN CDCl}_3$: 8,8 (b, 1H); 7,5-7,2 (m, 7H); 6,9-6,8 (m, 4H); 6,5 (m, 1H); 5,0 (s, 2H); 4,5-4,3 (m, 2H); 4,0-3,8 (m, 2H); 3,2 (m, 4H); 3-2,8 (m, 3H)

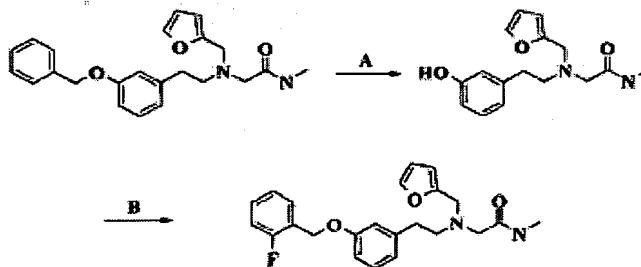
LC-MS: $\text{MH}^+ = 379$

Exemplo 52: Cloridrato de 2-[[2-[3-(2-Flúor-benzilóxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-*N*-metil-acetamida

20

O composto acima foi sintetizado de acordo com o Esquema 11:

Esquema 11



Etapa A - 2-[[2-(3-Hidróxi-fenil)-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-*N*-metil-acetamida

400 mg de Pd/C (10%) foram adicionados a uma solução de

25 4,12 g (10,9 mmols) de cloridrato de 2-[[2-(3-benzilóxi-fenil)-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-*N*-metil-acetamida em 100 ml de metanol. A hidrogenação foi

realizada como 0,207 mPa (30 psi) durante 90 minutos em temperatura ambiente. O catalisador foi filtrado, o solvente foi removido e o produto bruto foi purificado através de cromatografia rápida (acetato de etila/hexano 1:1 + trietilamina). 2,1 g (rendimento de 67%) do composto do título foram isolados
5 como um sólido branco.

$^1\text{H-RMN CDCl}_3$: 7,37 (d, 1H, J = 2,1); 7,20 (t, 1H, J = 7,2); 6,75-6,67 (m, 4H); 6,33-6,31 (m, 1H); 6,20 (m, 1H); 5,72 (b, 1H); 3,72 (s, 2H); 3,14 (s, 2H); 2,74 (m, 4H); 2,56 (d, 3H, J = 4,1).

LC-MS: $\text{MH}^+ = 289$

10 Etapa B - Cloridrato de 2-[[2-[3-(2-Flúor-benzilóxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-N-metil-acetamida

Uma solução de 60 mg (0,21 mmol) de 2-[[2-(3-hidróxi-fenil)-etil]-(furan-2-ilmetil)-amino]-N-metil-acetamida, 36 mg (0,25 mmol) de 1-clorometil-2-flúor-benzeno, 44 mg de K_2CO_3 (0,32 mmol) e 3 mg de iodeto de potássio em 4 ml de dimetilformamida foram submetidos a refluxo durante a
15 noite. O solvente foi removido sob vácuo e o produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa. O produto foi isolado foi dissolvido em acetato de etila/ácido clorídrico. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi triturado com dietil éter. 65 mg (rendimento de 72%) do composto do título
20 foram isolados como um sólido branco.

$^1\text{H-RMN CDCl}_3$: 12,67 (b, 1H); 8,79 (m, 1H); 7,55-7,05 (m, 5H); 6,88 (m, 4H); 6,49 (m, 1H); 5,11 (s, 2H); 4,45 (m, 2H); 3,72 (m, 2H); 3,24 (m, 4H); 2,88 (d, 3H, J = 4,56 Hz).

LC-MS: $\text{MH}^+ = 397,3$

25 Exemplos 53-68

Esses compostos foram preparados de acordo com o procedimento descrito no Esquema 11 usando os reagentes relevantes .

Exemplo 53: Cloridrato de 2-[[2-[3-(3-Flúor-benzilóxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-N-metil-acetamida

30 Exemplo 54: Cloridrato de 2-[[2-[3-(2-Cloro-benzilóxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-N-metil-acetamida

LC-MS: $\text{MH}^+ = 413$

Exemplo 55: Cloridrato de 2-[[2-[3-(3-Cloro-benzilóxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-N-metil-acetamida

LC-MS: $MH^+ = 413$

5 Exemplo 56: Cloridrato de 2-[[2-[3-(3-Metil-benzilóxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-N-metil-acetamida

LC-MS: $MH^+ = 393$

Exemplo 57: Cloridrato de 2-[[2-[3-(4-Metil-benzilóxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-N-metil-acetamida

LC-MS: $MH^+ = 393$

10 Exemplo 58: Cloridrato de 2-[[2-[3-(3-Trifluorometil-benzilóxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-N-metil-acetamida

LC-MS: $MH^+ = 447$

Exemplo 59: Cloridrato de 2-[[2-[3-(3-Flúor-fenóxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-N-metil-acetamida

15 LC-MS: $MH^+ = 383$

Exemplo 60: Cloridrato de 2-[[2-[3-(2-Fenil-etóxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-N-metil-acetamida

LC-MS: $MH^+ = 393$

Exemplo 61: Cloridrato de 2-[[2-[3-(2-Ciclopropilmetóxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-N-metil-acetamida

20 LC-MS: $MH^+ = 343$

Exemplo 62: Cloridrato de 2-[[2-[3-(2-Piperidin-1-il-etóxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-N-metil-acetamida

LC-MS: $MH^+ = 340$

25 Exemplo 63: Cloridrato de 2-[[2-[3-(2-Morfolin-4-il)-etóxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-N-metil-acetamida

LC-MS: $MH^+ = 402$

Exemplo 64: Cloridrato de 2-[[2-[3-(2,2,2-Trifluoro-etóxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-N-metil-acetamida

30 LC-MS: $MH^+ = 371$

Exemplo 65: Cloridrato de 2-[[2-[3-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilmetóxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-N-metil-acetamida

LC-MS: $MH^+ = 398$

Exemplo 66: Cloridrato de 2-[[2-[3-(5-Cloro-tien-2-ilmetóxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-N-metil-acetamida

LC-MS: $MH^+ = 419$

5 Exemplo 67: Cloridrato de 2-[[2-[3-(Piridin-2-ilmetóxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-N-metil-acetamida

LC-MS: $MH^+ = 380$

Exemplos 68-69

Esses compostos foram preparados analogamente de acordo com o procedimento descrito no Esquema 11, usando os reagentes relevantes, mas não foram salinizados com ácido clorídrico.

Exemplo 68: 2-[[2-[3-(4-Trifluorometil-benzilóxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-N-metil-acetamida

LC-MS: $MH^+ = 447$

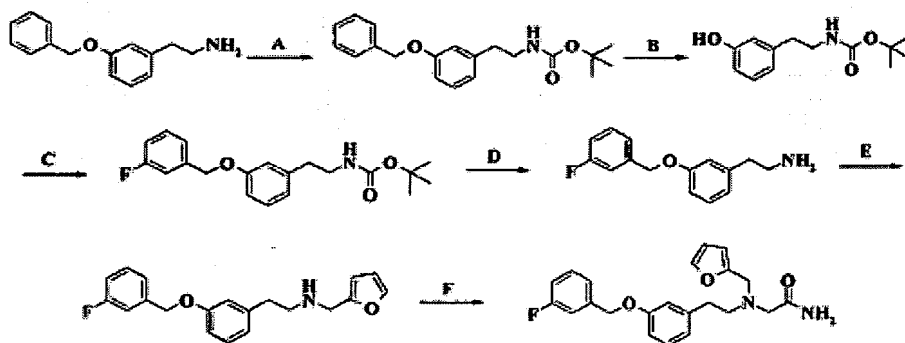
15 Exemplo 69: 2-[[2-(3-Ciclopentilóxi-fenil)-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-N-metil-acetamida

LC-MS: $MH^+ = 357$

Exemplo 70: 2-[[2-[3-(3-Flúor-benzilóxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-acetamida

20 O composto acima foi sintetizado de acordo com o Esquema 12:

Esquema 12



Etapa A - Terc-butil éster de ácido [2-(3-Benzilóxi-fenil)-etil]-carbâmico

4,8 g de $(Boc)_2O$ (22 mmols) em 10 ml de diclorometano foram adicionados a uma suspensão de 5,27 g de 2-(3-benzilóxi-fenil)-etilamina·HCl (20 mmols) em 20 ml de diclorometano e 2,78 ml de trietilami-

na (20 mmols). A reação foi agitada durante 1 hora em temperatura ambiente. Após evaporação do solvente, uma solução aquosa contendo ácido cítrico a 5% foi adicionada ao resíduo e o produto foi extraído com acetato de etila. O produto do título foi isolado como um óleo incolor em um rendimento

5 quantitativo.

$^1\text{H-RMN CDCl}_3$: 7,45-6,78 (m, 9H); 5,05 (s, 2H); 4,54 (bs, 1H); 3,48-3,28 (m, 2H); 2,77 (t, 2H); 1,44 (s, 9H).

Etapa B - Terc-butil éster de ácido [2-(3-Hidróxi-fenil)-etil]-carbâmico

1 g de Pd/C a 10% foi adicionado a uma solução de 13 g (0,039

10 mol) de terc-butil éster de ácido [2-(3-benzilóxi-fenil)-etil]-carbâmico em 100 ml de etanol. A mistura foi hidrogenada a 0,276 mPa (40 psi) durante a noite. O catalisador foi filtrado e lavado com etanol. O solvente foi removido sob vácuo e 9,4 g do composto do título foram obtidos como um óleo incolor em um rendimento quantitativo.

15 $^1\text{H-RMN CDCl}_3$: 7,22-7,12 (m, 1H); 6,78-6,66 (m, 3H); 4,56 (bs, 1H); 3,42-3,30 (m, 2H); 2,74 (t, 2H); 1,44 (s, 9H).

Etapa C - Terc-butil éster de ácido [2-[3-(3-Flúor-benzilóxi)-fenil]-etil]-carbâmico

2,87 g (19,8 mmols) de 1-clorometil-3-flúor-benzeno em 5 ml de

20 dimetilformamida seca foram adicionados a uma suspensão de 4,66 g (19,6 mmols) de terc-butil éster de ácido [2-(3-hidróxi-fenil)-etil]-carbâmico, 4 g de K_2CO_3 e 0,3 g de iodeto de potássio em 50 ml de dimetilformamida seca. A reação foi primeiro agitada em temperatura ambiente durante a noite, então, foi aquecida até 50 °C durante 6 horas. Após evaporação do solvente, água

25 foi adicionada ao resíduo e o produto foi extraído com acetato de etila. 7 g de óleo bruto foram obtidos. Purificação através de cromatografia rápida usando uma mistura de acetato de etila/hexano (gradiente de 1:9 → 2:8) proporcionou 5,9 g (rendimento de 86%) do produto do título como um óleo incolor.

30 $^1\text{H-RMN CDCl}_3$: 7,40-6,68 (m, 8H); 5,05 (s, 2H); 4,53 (bs, 1H); 3,44-3,30 (m, 2H); 2,77 (t, 2H); 1,44 (s, 9H).

Etapa D - 2-[3-(3-Flúor-benzilóxi)-fenil]-etilamina

Uma solução de terc-butil éster de ácido 10,36 g (30 mmols) de [2-[3-(3-flúor-benzilóxi)-fenil]-etil]-carbâmico em 100 ml de diclorometano e 15 ml de ácido trifluoroacético foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido, uma solução de K₂CO₃ a 5% em água foi adicionada e o produto foi extraído com acetato de etila para obter o composto do título em um rendimento quantitativo como um óleo viscoso.

¹H-RMN sulfóxido de dimetila-d₆: 8,04 (bs, 3H); 7,49-6,72 (m, 8H); 5,09 (s, 2H); 3,08-2,75 (m, 4H).

Etapa E - [2-[3-(3-flúor-benzilóxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amina

10 1,44 g (15 mmols) de furan-2-carboxaldeído e 7,5 g de peneiras moleculares 3Å foram adicionados a uma solução de 2,45 g (10 mmoles) de 2-[3-(3-flúor-benzilóxi)-fenil]-etilamina em 50 ml de etanol seco. A mistura de reação foi submetida a refluxo durante 3 horas. As peneiras moleculares foram filtradas e a solução foi esfriada para 5 °C. 0,57 g (15 mmols) de NaBH₄ foi adicionados sob N₂ e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido, uma solução aquosa de NaHCO₃ a 5% foi adicionada ao resíduo e o produto foi extraído com acetato de etila. O produto bruto foi purificado através de cromatografia rápida (diclorometano/metanol/NH₃ 100:0:0 → 100:2:0,2, v:v:v). 2,2 g (rendimento de 68%) de um óleo foram obtidos.

¹H-RMN CDCl₃: 7,44-6,12 (m, 11H); 5,04 (s, 2H); 3,79 (s, 2H); 2,96-2,73 (m, 4H).

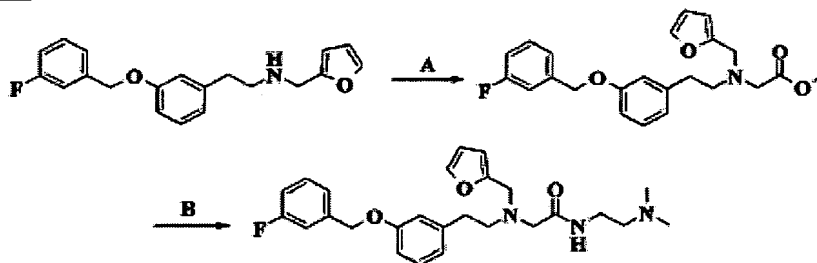
Etapa F - 2-[[2-[3-(3-Flúor-benzilóxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-acetamida

25 Uma solução de 1,8 g (5,53 mmols) de [2-[3-(3-flúor-benzilóxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amina, 0,57 g (6,08 mmols) de 2-cloro-acetamida e 0,92 ml (6,62 mmols) de trietilamina em 5 ml de dimetilformamida seca foi aquecida a 120 °C durante 2 horas com micro-ondas. O solvente foi removido sob vácuo, água foi adicionada e o produto foi extraído com acetato de etila. A mistura de reação bruta foi purificada através de cromatografia rápida (diclorometano/metanol 95:5 v:v). 2,1 g (rendimento de 99%) de um óleo amarelo foram isolados.

$^1\text{H-RMN}$ DMSO- d_6 : 7,84-6,48 (m, 11H); 5,08 (s, 2H); 4,48 (s, 2H); 3,87 (s, 2H); 3,33-2,87 (m, 4H).

Exemplo 71: Dicloridrato de 2-[[2-[3-(3-Flúor-benzilóxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-*N*-(2-dimetilamino-etil)-acetamida

5 O composto acima foi sintetizado de acordo com o Esquema 13:
Esquema 13



Etapa A - Metil éster de ácido 2-[[2-[3-(3-Flúor-benzilóxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-acético

0,46 g (3,05 mmols) de metil éster de ácido 2-bromo-acético foram adicionados a uma solução de 0,9 g (2,76 mmols) de [2-[3-(3-flúor-benzilóxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amina e 0,39 g (3,05 mmols) de diisopropiletilamina em 15 ml de acetonitrila. O solvente foi removido, água foi adicionada ao resíduo e o produto foi extraído com acetato de etila. Purificação através de cromatografia rápida (gradiente de acetato de etila/hexano 1:9 → 2:8 v:v) proporcionou 0,9 g (rendimento de 82%) de um óleo claro.

$^1\text{H-RMN}$ CDCl_3 : 7,40-7,11 (m, 5H); 7,06-6,94 (m, 1H); 6,83-6,74 (m, 3H); 6,33-6,29 (m, 1H); 6,20 (d, 1H, $J = 3,34\text{Hz}$); 5,04 (s, 2H); 3,90 (s, 2H); 3,70 (s, 3H); 3,40 (s, 2H); 2,92-2,72 (m, 4H).

Etapa B - Dicloridrato de 2-[[2-[3-(3-Flúor-benzilóxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-*N*-(2-dimetilamino-etil)-acetamida

100 mg (0,25 mmol) de metil éster de ácido 2-[[2-[3-(3-flúor-benzilóxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)-amino]-acético foram dissolvidos em 5 ml de tolueno seco. 66 mg (0,75 mmol) de *N,N*-dimetil-etano-1,2-diamina foram adicionados a 0 °C, seguido por 0,4 ml (0,8 mmol) de trietil alumínio a 2 M em heptano. A mistura de reação foi aquecida para 60 °C durante a noite. A solução foi esfriada a 0 °C e entornada em metanol. O solvente foi removido sob vácuo e o produto bruto foi purificado através de cromatografia

rápida (diclorometano/metanol/NH₃ 100:2:0,2, v:v:v). O produto foi dissolvido em acetato de etila/ácido clorídrico e o sólido obtido foi filtrado. 80 mg (rendimento de 65%) do composto do título foram isolados como um sólido higroscópico.

5 ¹H-RMN D₂O: 7,48-6,29 (m, 11H); 4,95 (s, 2H); 4,33 (s, 2H); 3,88 (s, 2H); 3,48-3,34 (m, 2H); 3,32-3,17 (m, 2H); 3,15-3,04 (m, 4H); 2,97-2,77 (m, 2H); 2,72 (s, 6H)

Exemplo 72: Dicloridrato de 2-[[2-[3-(3-Flúor-benzilóxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-N-(2-amino-2-metil-propil)-acetamida

10 100 mg (0,25 mmol) de metil éster de ácido 2-[[2-[3-(3-flúor-benzilóxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-acético e 1 ml de 2-metil-propano-1,2-diamina foram aquecidos a 120 °C durante 3 horas com micro-ondas. A mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente, água foi adicionada e o produto foi extraído com acetato de etila. O produto bruto foi purificado através de cromatografia rápida (diclorometano/metanol 95:5 v:v). O produto foi dissolvido em acetato de etila/ácido clorídrico, o solvente foi removido e o sal resultante foi triturado com dietil éter. 95 mg (rendimento de 72%) do composto do título foram isolados como um sólido higroscópico.

20 ¹H-RMN CDCl₃: 10,95 (bs, 1H); 9,13 (bs, 1H); 8,46 (bs, 3H); 7,47-6,32 (m, 11H); 4,99 (s, 2H); 4,89-4,45 (m, 2H,); 4,45-4,09 (bs, 2H); 3,87-3,00 (m, 6H); 1,52 (s, 6H).

LC-MS: MH⁺ = 454

Exemplos 73-76:

25 Esses compostos foram preparados de acordo com o procedimento descrito no Esquema 13 usando a amina relevante:

Exemplo 73: Cloridrato de 2-[[2-[3-(3-Flúor-benzilóxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-N-(2-metóxi-etil)-acetamida

LC-MS: MH⁺ = 441

30 Exemplo 74: Cloridrato de 2-[[2-[3-(3-Flúor-benzilóxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-acetamida

LC-MS: MH⁺ = 467

Exemplo 75: Cloridrato de 2-[[2-[3-(3-Flúor-benzilóxi)-fenil]-etil]-(furan-2-

ilmetil)amino]-N-(3-metil-isoxazol-5-il)-acetamidaLC-MS: $MH^+ = 464$ Exemplo 76: Cloridrato de 2-[[2-[3-(3-Flúor-benzilóxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-N-(1H-pirazol-3-il)-acetamida5 LC-MS: $MH^+ = 449$ Exemplos 77-78

Esses compostos foram preparados de acordo com o procedimento descrito no Esquema 13 usando a amina relevante, mas não foram salinizados com ácido clorídrico.

10 Exemplo 77: 2-[[2-[3-(3-Flúor-benzilóxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-N-(1H-imidazol-2-il)-acetamidaLC-MS: $MH^+ = 449$ Exemplo 78: 2-[[2-[3-(3-Flúor-benzilóxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-N-tiazol-2-il-acetamida15 LC-MS: $MH^+ = 466$ Exemplo 79: Cloridrato 2-[[2-(3-Benzilóxi-fenil)-etil]-(ciclopropilmetil)amino]-N-metil-propionamida

O composto acima foi sintetizado de acordo com o Esquema 14:

Esquema 1420 Etapa A - Metil éster de ácido 2-[[2-(3-Benzilóxi-fenil)-etil]-(ciclopropilmetil)amino]-propiónico

Uma solução de 562 mg (2 mmols) de [2-(3-benzilóxi-fenil)-etil]-(ciclopropilmetil)amina, 0,3 ml (2,2 mmols) de trietilamina e 367 mg (2,2 mmols) de 2-bromo-metil éster de ácido propiónico em 20 ml de acetonitrila foi submetida a refluxo durante 24 horas. O solvente foi removido, água foi adicionada e o produto foi extraído com acetato de etila. 730 mg do composto do título foram isolados em um rendimento quantitativo como um óleo incolor.

 1H -RMN $CDCl_3$: 7,48-6,75 (m, 9H); 5,05 (s, 2H); 3,74 (q, 1H);

3,67 (s, 3H); 3,00-2,37 (m, 6H); 1,24 (d, 3H); 0,96-0,74 (m, 1H); 0,60-0,40 (m, 2H); 0,22-0,04 (m, 2H).

LC-MS: $MH^+ = 368$

Etapa B - Cloridrato de 2-[[2-(3-Benzilóxi-fenil)-etil]-(ciclopropilmetil)amino]-N-metil-propionamida

5 730 mg (2 mmols) de 2-[[2-(3-benzilóxi-fenil)-etil]-(ciclopropilmetil)-amino]-metil éster de ácido propiônico foram dissolvidos em 10 ml de tolueno seco. 4 ml (8 mmols) de solução de metilamina a 2 M em tetra-hidrofurano foram adicionados, seguido por 4 ml (8 mmols) de trimetil
10 alumínio a 2 M em heptano. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A solução foi esfriada para 0 °C e entornada em metanol. O solvente foi removido sob vácuo e a mistura de reação bruta foi purificado através de cromatografia rápida (diclorometano/metanol 100:5 v:v). O produ-
15 to foi dissolvido em ácido clorídrico anídrico em acetato de etila e o sal resultante foi filtrado. 500 mg (rendimento de 62%) do composto do título foram isolados como um sólido higroscópico.

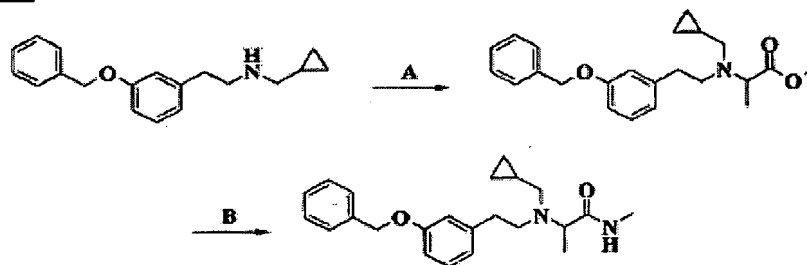
1H -RMN $CDCl_3$: 7,48-6,69 (m, 9H); 5,06 (s, 2H); 3,56 (q, 1H); 2,80-2,14 (m, 6H); 2,47 (d, 3H); 1,17(d, 3H); 0,89-0,65 (1H); 0,63-0,37 (m, 2H); 0,21-0,02 (m, 2H).

20 LC-MS: $MH^+ = 366$

Exemplo 80: cloridrato de 2-[[2-[3-Metóxi-4-(2,2,2-trifluoro-etóxi)-fenil]-etil]-(ciclopropilmetil)amino]-N-metil-acetamida

O composto acima foi sintetizado de acordo com o Esquema 15:

Esquema 15



25 Etapa A - 2-[[2-(4-Hidróxi-3-metóxi-fenil)-etil]-(ciclopropilmetil)amino]-N-metil-acetamida

Uma mistura de 0,49 g (1,28 mmol) de 2-[[2-(4-benzilóxi-3-

metóxi-fenil)-etil]-(ciclopropilmetil)amino]-*N*-metil-acetamida e 50 mg de Pd/C a 10% em 10 ml de etanol foi hidrogenada a 0,276 mPa (40 psi) durante 2 horas. O catalisador foi filtrado e o solvente foi removido. 0,366 g (rendimento de 98%) de um óleo amarelo foram isolados.

5 LC-MS: $MH^+ = 293$

Etapa B: cloridrato de 2-[[2-(3-Metóxi-4-(2,2,2-trifluoro-etóxi)-fenil)-etil]-(ciclopropilmetil)amino]-*N*-metil-acetamida

Uma mistura de 90 mg (0,3 mmol) de 2-[[2-(4-hidróxi-3-metóxi-fenil)-etil]-(ciclopropilmetil)amino]-*N*-metil-acetamida, 107 mg (0,51 mmol) de 10 1,1,1-trifluoro-2-iodo-etano, 71 mg (0,51 mmol) de K_2CO_3 e 5 mg de iodeto de potássio em 5 ml de dimetilformamida foi aquecida a 120°C durante a noite. A mistura foi filtrada através de celite e o solvente foi removido sob vácuo. O produto bruto foi purificado através de cromatografia rápida (gradiente de diclorometano/metanol 100:0 → 100:1,5, v:v). O produto foi dissolvi- 15 do em ácido clorídrico anídrico em acetato de etila, o solvente foi removido sob vácuo e o produto foi triturado com dietil éter. 30 mg (rendimento de 27%) do composto do título foram isolados como um sólido higroscópico branco.

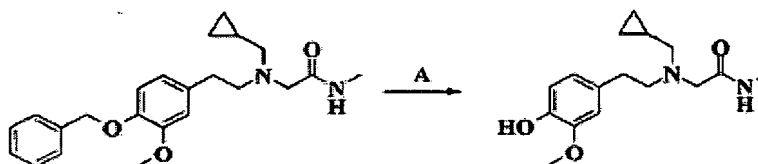
1H -RMN $CDCl_3$: 11,49 (bs, 1H); 8,48 (bs, 1H); 6,92-6,70 (m, 3H); 20 4,35 (q, 2H, $J_{HF} = 8,89$ Hz); 4,21 (d, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,66-3,10 (m, 6H); 2,85 (d, 3H, $J = 4,62$ Hz); 1,37-1,17 (m, 1H); 0,81-0,69 (m, 2H); 0,53-0,42 (m, 2H)

LC-MS: $MH^+ = 374$

25 Exemplo 81: cloridrato de 2-[[2-(3'-Flúor-bifenil-3-il)-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-*N*-metil-acetamida

O composto acima foi sintetizado de acordo com o Esquema 16:

Esquema 16



Exemplo 82-89:

Esses compostos foram preparados de acordo com o procedimento descrito no Esquema 16 usando o reagente de ácido borônico relevante.

5 Exemplo 82: cloridrato de 2-[[2-[3-(Tien-3-il)-fenil]]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-N-metil-acetamida

LC-MS: $MH^+ = 355$

Exemplo 83: cloridrato de 2-[[2-(3'-Metóxi-bifenil-3-il)-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-N-metil-acetamida

10 LC-MS: $MH^+ = 379$

Exemplo 84: cloridrato de 2-[[2-(3'-Acetilamino-bifenil-3-il)-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-N-metil-acetamida

LC-MS: $MH^+ = 406$

15 Exemplo 85: cloridrato de 2-[[2-(2'-Dimetilaminometil-bifenil-3-il)-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-N-metil-acetamida

LC-MS: $MH^+ = 406$

Exemplo 86: cloridrato de 2-[[2-[3-(Piridin-3-il)-fenil]]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-N-metil-acetamida

LC-MS: $MH^+ = 350$

20 Exemplo 87: cloridrato de 2-[[2-[3-(6-Metóxi-piridin-3-il)-fenil]]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-N-metil-acetamida

LC-MS: $MH^+ = 380$

Exemplo 88: cloridrato de 2-[[2-[3-(2,4-Dimetóxi-pirimidin-5-il)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-N-metil-acetamida

25 LC-MS: $MH^+ = 411$

Exemplo 89: cloridrato de 2-[[2-[3-(Furan-3-il)-fenil]]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-N-metil-acetamida

LC-MS: $MH^+ = 339$

30 Exemplo 90: 2-[[2-[3-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-N-metil-acetamida

Esse composto foi preparado de acordo com o procedimento descrito no Esquema 16 usando o reagente de ácido borônico relevante,

mas não foi salinizado com ácido clorídrico.

LC-MS: $MH^+ = 368$

Exemplo 91: cloridrato de 2-[[2-[3-(piperidin-1-il)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-*N*-metil-acetamida

5 Uma mistura de 100 mg (0,24 mmol) de 2-[2-[(3-trifluorometil-sulfonilóxi-fenil)-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-*N*-metil-acetamida, 41 mg (0,48 mmol) de piperidina, 28 mg (0,29 mmol) de terc-butóxido de sódio, 10 mg de $Pd(CH_3COO)_2$ e 10 mg de *N*-fenil-2-(di-*t*-butilfosfinil)-indola em 2 ml de tolueno foi aquecida a 100 °C com micro-ondas durante 15 minutos. A mistura de reação foi filtrada através de celite e o solvente foi removido sob vácuo. A mistura de reação bruta foi purificada através de HPLC preparativa. O produto foi dissolvido em ácido clorídrico anídrico em acetato de etila, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto foi triturado com dietil éter. 51 mg (rendimento de 55%) do composto do título foram isolados como um sólido amarelo.

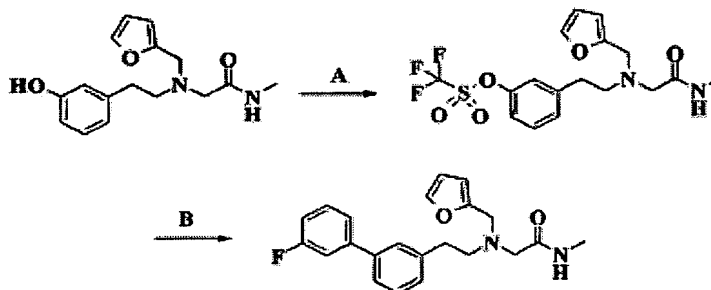
1H -RMN $CDCl_3$: 8,66 (m, 1H); 8,10 (bs, 1H); 7,72-7,66 (m, 2H); 7,51-7,33 (m, 2H); 6,86-6,84 (m, 1H); 6,50-6,47 (m, 1H); 4,55-4,52 (m, 2H); 3,86-3,65 (m, 4H); 3,34 (bs, 6H); 2,83 (d, 3H, $J = 4,9$ Hz); 2,72-2,65 (m, 2H); 2,09-1,92 (m, 5H)

20 LC-MS: $MH^+ = 356$

Exemplo 92: cloridrato de 2-[[2-(3-Benzilóxi-fenil)-etil]-(tetra-hidrofuran-3-ilmetil)amino]-*N,N*-dimetil-acetamida

O composto acima foi sintetizado de acordo com o Esquema 17:

Esquema 17



25 Etapa A - 2-[[2-(3-Benzilóxi-fenil)-etil]amino]-*N,N*-dimetil-acetamida

Uma mistura de 4,32 g (19 mmols) de 2-(3-benzilóxi-fenil)-

etilamina, 7,9 ml (57 mmols) de trietilamina, 1,95 ml (19 mmols) de 2-cloro-*N,N*-dimetil-acetamida e 332 mg (2 mmols) de iodeto de potássio em 110 ml de dimetilformamida seca foi aquecida a 80 °C durante 3 horas. O solvente foi removido sob vácuo e a mistura de reação bruta foi purificada através de

5 cromatografia rápida (diclorometano/metanol/NH₃ 100:3:0,5, v:v:v). 3 g (rendimento de 51%) do composto do título foram isolados como um sólido amarelo.

LC-MS: MH⁺ = 313

Etapa B - Cloridrato de 2-[[2-(3-Benzilóxi-fenil)-etil]-(tetra-hidrofuran-3-ilmetil)amino]-*N,N*-dimetil-acetamida

10

1,06 g (22 mmols) de NaBH₄ foram adicionados aos poucos a uma mistura 2,9 g (9,3 mmols) de 2-[2-(3-benzilóxi-fenil)-etilamino]-*N,N*-dimetil-acetamida, 1,28 ml (14,1 mmols) de tetra-hidrofuran-3-carbaldeído e 4 g de peneiras moleculares 4 Å em 130 ml de 1,2-dicloroetano. A mistura

15 de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Cloreto de amônio aquoso foi adicionado, o solvente foi removido sob vácuo, o resíduo foi extraído com acetato de etila e a fase orgânica foi lavada com uma solução saturada aquosa de K₂CO₃. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto foi dissolvido em ácido clorídrico anídrico em acetato de etila.

20 O solvente foi removido e o produto foi triturado com dietil éter. 3,2 g (rendimento de 80%) do composto do título foram isolados como um sólido amarelo.

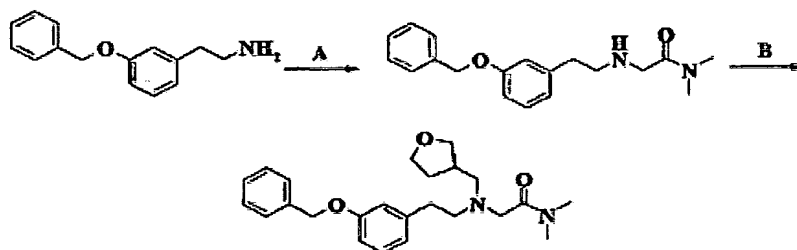
¹H-RMN CDCl₃: 7,45-7,32(m, 5H); 7,23-7,19 (m, 1H); 6,89-6,85 (m, 3H); 5,05 (s, 2H); 4,14-2,98 (m, 14H); 2,92 e 2,86 (2s, 6H); 2,82-2,7 1(m, 25 1H).

LC-MS: MH⁺ = 397

Exemplo 93: cloridrato de 2-[[2-[3-(2,2,2-Trifluoro-etóxi)-fenil]-etil]-(tetra-hidrofuran-3-ilmetil)amino]-*N,N*-dimetil-acetamida

O composto acima foi sintetizado de acordo com o Esquema 18:

30 Esquema 18



Etapa A - 2-[[2-(3-Hidróxi-fenil)-etil]-(tetra-hidrofuran-3-ilmetil)amino]-N,N-dimetil-acetamida

Uma mistura de 2,4 g (6,05 mmols) de 2-[[2-(3-benzilóxi-fenil)-etil]-(tetra-hidrofuran-3-ilmetil)amino]-N,N-dimetil-acetamida e 200 mg de Pd/C a 10% em metanol/ácido acético a 10:1 (70 ml) foi hidrogenada 18 horas a 0,414 mPa (60 psi). O catalisador foi filtrado e o solvente foi removido sob vácuo. A mistura de reação bruta foi purificada através de cromatografia rápida (diclorometano/metanol/NH₃ 97:3:0,3, v:v:v). 1,63 g (rendimento de 88%) do composto do título foram isolados como um óleo amarelo.

LC-MS: MH⁺ = 307

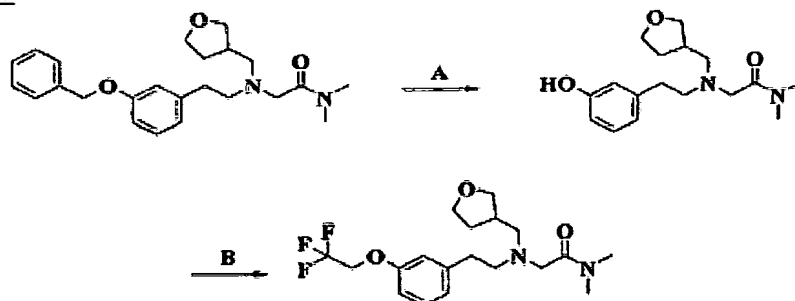
Etapa B - Cloridrato de 2-[[2-[3-(2,2,2-Trifluoro-etóxi)-fenil]-etil]-(tetra-hidrofuran-3-ilmetil)amino]-N,N-dimetil-acetamida

Uma mistura de 100 mg (0,33 mmol) de 2-[[2-(3-hidróxi-fenil)-etil]-(tetra-hidrofuran-3-ilmetil)amino]-N,N-dimetil-acetamida, 139 mg (0,66 mmol) de 1,1,1-trifluoro-2-iodo-etano, 90 mg (0,66 mmol) de K₂CO₃ e 5 mg de iodeto de potássio em 4 ml de dimetilformamida foi submetida a refluxo durante a noite. A mistura foi filtrada através de celite e o solvente foi removido sob vácuo. A mistura de reação bruta foi purificada através de HPLC preparativa. O produto foi dissolvido em acetato de etila/ácido clorídrico, o solvente foi removido e o produto foi triturado com dietil éter. 18 mg (rendimento de 13%) do composto do título foram isolados como um sólido amarelo.

LC-MS: MH⁺ = 389

Exemplo 94: Cloridrato de 2-[[2-(3-Butóxi-fenil)-etil]-(tetra-hidrofuran-3-ilmetil)amino]-N,N-dimetil-acetamida

O composto acima foi sintetizado de acordo com o Esquema 19:

Esquema 19

Uma solução de 2-[[2-(3-hidróxi-fenil)-etil]-(tetra-hidrofuran-3-ilmetil)amino]-N,N-dimetil-acetamida (1,0 g, 3,3 mmols), 1-bromobutano (0,43 ml, 4 mmols), carbonato de potássio (680 mg, 5 mmols), iodo de potássio (50 mg, 0,3 mmol), em DMF (30 ml) foi submetida a refluxo durante 16 h. Após filtração sobre uma almofada de celite, a solução foi evaporada a partir do solvente e o óleo bruto obtido purificado através de HPLC preparativa. O sal de cloridrato foi preparado através de adição de HCl a 1N em AcOEt à amina livre dissolvida em etil éter. Após filtração, 690 mg (rendimento de 50%) do composto do título foram obtidos como um sólido branco com 99% de pureza.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) 12,54 (amplo sinal, 1H); 7,25-6,73 (m, 4H); 4,28-3,16 (m, 12H); 3,93 (t, 2H); 2,92 (s, 3H); 2,87 (s, 3H); 2,85-2,67 (m, 1H); 2,36-1,86 (m, 2H); 1,83-1,66 (m, 2H); 1,58-1,38 (m, 2H); 0,97 (t, 3H $J = 8,3$ Hz)

LC-MS: $\text{MH}^+ = 363,43$

Exemplo 94bis: Enantiômeros (R) e (S) de 2-[[2-(3-Butóxi-fenil)-etil]-(tetra-hidrofuran-3-ilmetil)amino]-N,N-dimetil acetamida

A mistura racêmica de cloridrato de 2-[[2-(3-butóxi-fenil)-etil]-(tetra-hidrofuran-3-ilmetil)amino]-N,N-dimetil-acetamida obtida de acordo com o Exemplo 94 foi separada usando a coluna quiral CHIRALPAC® AD 20 μm – 250 x 21 mm, fase móvel de metanol/dietilamina a 100/0,1 (v/v), taxa de fluxo de 20 ml/min, detecção por UV a 275 nm, temperatura de 25 °C.

O tempo de retenção dos primeiro e segundo enantiômeros eluídos, obtidos como bases amareladas cor de mel, foi de 5,2 min e 6,7 min, respectivamente. O $[\alpha]_D$ do primeiro enantiômero eluído é de -10° , $c = 0,1$, MeOH (20 °C) e o $[\alpha]_D$ do segundo enantiômero eluído é de $+10^\circ$, $c = 0,1$,

MeOH (20 °C).

O excesso enantiomérico de ambos foi de >99,5%.

Exemplo 95: cloridrato de 2-[[2-(3-Butóxi-fenil)-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-N-metil-acetamida

- 5 Esse composto foi preparado de acordo com o procedimento descrito no Esquema 19 começando a partir de 2-[[2-(3-hidróxi-fenil)-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-N-metil-acetamida preparada conforme descrito no Exemplo 52.

LC-MS: $MH^+ = 345$

- 10 Exemplo 96: cloridrato de 2-[[2-[4-Flúor-3-(2,2,2-trifluoro-etóxi)-fenil]-etil]-(tetra-hidrofuran-3-ilmetil)amino]-N,N-dimetil-acetamida

O composto acima foi sintetizado de acordo com o Esquema 20:

Esquema 20



Etapa A - 1-Flúor-4-metil-2-(2,2,2-trifluoro-etóxi)-benzeno

- 15 1,05 g (26 mmols) de NaH a 60% foi adicionada aos poucos a uma solução de 2,9 g (23 mmols) de 2-flúor-5-metil-fenol em 15 ml de dimetilformamida seca. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. 6,35 g (25 mmols) de 2,2,2-trifluoroetil éster de ácido tolueno-4-sulfônico foram adicionados e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi entornada em água e extraída com dietil éter. O produto bruto foi purificado através de cromatografia rápida (hexano/acetato de etila 9:1, v:v) para proporcionar 2,7 g (rendimento de 56%) do composto do título.

1H -RMN $CDCl_3$: 7,05-6,77 (m, 3H); 4,40 (q, 2H, $J_{H-F} = 8,48$ Hz);

- 25 2,31 (s, 3H)

Etapa B - 4-Bromometil-1-flúor-2-(2,2,2-trifluoro-etóxi)-benzeno

Uma mistura de 2,68 g (12,8 mmols) de 1-flúor-4-metil-2-(2,2,2-trifluoro-etóxi)-benzeno, 2,3 g (12,9 mmols) de NBS e 140 mg de peróxido de dibenzoíla em 60 ml de CCl_4 foi submetida a refluxo durante 6 horas. O sol-

vente foi removido e o resíduo bruto foi usado sem qualquer outra purificação para a próxima etapa.

Etapa C - [4-Flúor-3-(2,2,2-trifluoro-etóxi)-fenil]-acetonitrila

900 mg (13,8 mmols) de KCN foram adicionados a uma solução de 3,3 g (11,5 mmols) de 4-bomometil-1-flúor-2-(2,2,2-trifluoro-etóxi)-benzeno em 30 ml de sulfóxido de dimetila seco. A mistura de reação foi agitada durante 1 hora em temperatura ambiente. Água foi adicionada e o produto foi extraído com dietil éter. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo bruto foi purificado através de cromatografia rápida (hexano/acetato de etila 8:2 v:v). 1,4 g (rendimento de 52%) do composto do título foram isolados como um sólido branco.

$^1\text{H-RMN CDCl}_3$: 7,21-6,92 (m, 3H); 4,41(q, 2H, JH-F = 8,48 Hz); 3,68 (s, 2H)

Etapa D - 2-[4-Flúor-3-(2,2,2-trifluoro-etóxi)-fenil]-etilamina

800 mg (10 mmols) de complexo de sulfeto de borano-metila foram adicionados a uma solução de 1,23 g (5,27 mmols) de [4-flúor-3-(2,2,2-trifluoro-etóxi)-fenil]-acetonitrila em 50 ml de tetra-hidrofurano seco. A mistura de reação foi submetida a refluxo durante 4 horas. O solvente foi removido e então, água foi adicionada. Uma primeira extração com dietil éter permitiu purificar parcialmente a mistura de reação bruta. A camada aquosa resultante foi, então, basificada com NH_4OH e o produto foi extraído com diclorometano. Após remoção do solvente, 1 g (rendimento de 80%) do composto do título foram isolados como um sólido amarelo.

$^1\text{H-RMN CDCl}_3$: 7,10-6,98 (m, 1H); 6,92-6,80 (m, 2H); 4,42 (q, 2H, JH-F = 8,5 Hz); 4,42 (q, 2H); 2,95 (t, 2H, J = 6,55 Hz); 2,70 (t, 2H, J = 6,55 Hz)

Etapa E - [2-[4-Flúor-3-(2,2,2-trifluoro-etóxi)-fenil]-etil]-(tetra-hidrofuran-3-ilmetil)amina

Uma mistura de 500 mg (2,1 mmols) de 2-[4-flúor-3-(2,2,2-trifluoro-etóxi)-fenil]-etilamina, 210 mg (2,1 mmols) de tetra-hidrofuran-3-carbaldeído e 2 g de peneiras moleculares 4 Å em 30 ml de diclorometano seco foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. 630 mg (2,9

mmols) de NaBH(OAc)₃ foram adicionados aos poucos. A mistura de reação foi agitada durante 4 horas em temperatura ambiente. Uma solução aquosa a 5% de NaHCO₃ foi adicionada e o produto foi extraído com diclorometano. O produto bruto foi purificado através de cromatografia rápida (diclorometano/metanol/NH₃ 100:9:0,5 v:v:v). 300 mg (rendimento de 44%) do composto

5 do título foram isolados como um óleo.

¹H-RMN CDCl₃: 7,09-6,97 (m, 1H); 6,92-6,81 (m, 2H); 4,41 (q, 2H, JH-F = 8,7 Hz); 3,90-3,66 (m, 3H); 3,51-4,40 (m, 1H); 2,91-2,59 (m, 6H); 2,54-2,24 (m, 1H); 2,11-1,92 (m, 1H); 1,64-1,46 (m, 1H)

10 Etapa F - Cloridrato de 2-[[2-[4-Flúor-3-(2,2,2-trifluoro-etóxi)-fenil]-etil]-(tetra-hidrofuran-3-ilmetil)amino]-*N,N*-dimetil-acetamida

Uma mistura de 85 mg (0,26 mmol) de [2-[4-flúor-3-(2,2,2-trifluoro-etóxi)-fenil]-etil]-(tetra-hidrofuran-3-ilmetil)amina, 0,06 ml de trietilamina e 48 mg (0,39 mmol) de 2-cloro-*N,N*-dimetil-acetamida em 3 ml de dimetilformamida foi aquecida durante 1 hora a 120 °C com micro-ondas. O

15 solvente foi removido sob vácuo. O produto bruto foi purificado através de cromatografia rápida (diclorometano/metanol/NH₃ 100:3:0,3 v:v:v). O produto foi dissolvido em ácido clorídrico anídrico em acetato de etila, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto foi triturado com dietil éter. 74

20 mg (rendimento de 65%) do composto do título foram isolados como um sólido marrom.

¹H-RMN CDCl₃: 7,07-6,80 (m, 3H); 4,41 (q, 2H); 3,77 (m, 3H); 3,50 (m, 1H); 3,33 (bm, 2H); 2,98-2,32 (m, 13H); 1,94 (m, 1H); 1,54 (m, 1H)

LC-MS: MH⁺ = 407

25 Exemplo 97: cloridrato de 2-[[2-[4-Flúor-3-(2,2,2-trifluoro-etóxi)-fenil]-etil]-(tetra-hidrofuran-3-ilmetil)amino]-1-pirrolidin-1-il-etanona

Esse composto foi obtido como um sólido marrom em um rendimento de 74% seguindo o mesmo procedimento descrito no Esquema 20 para a síntese de 2-[[2-[4-flúor-3-(2,2,2-trifluoro-etóxi)-fenil]-etil]-(tetra-hidrofuran-3-ilmetil)amino]-*N,N*-dimetil-acetamida, usando 2-cloro-1-pirrolidin-1-il-etanona como o reagente ao invés de 2-cloro-*N,N*-dimetil-acetamida.

30

$^1\text{H-RMN CDCl}_3$: 7,05-6,81 (m, 3H), 4,43 (q, 2H), 3,77 (m, 3H), 3,54-3,31 (m, 7H), 3,01-2,33 (m, 7H), 2,06-1,77 (m, 5H), 1,58 (m, 1H)

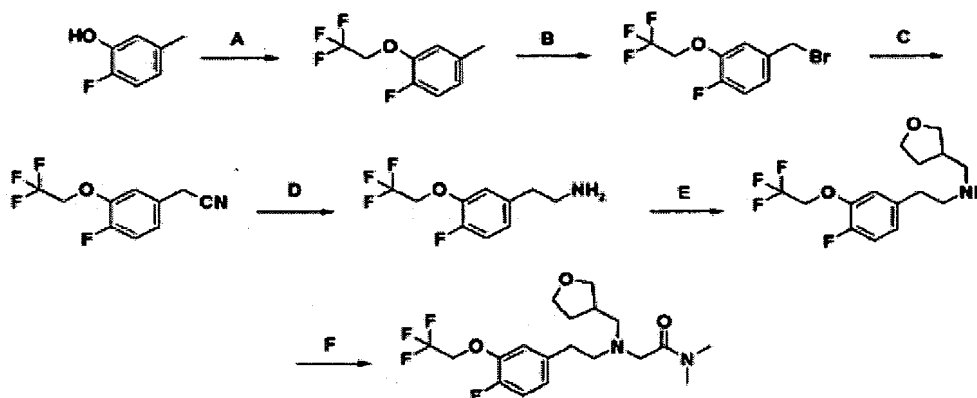
LC-MS: $\text{MH}^+ = 433$

Exemplo 98: cloridrato de 2-[[2-[3-(2,2,2-Trifluoro-etóxi)-fenil]-etil]-](tetra-hidrofuran-3-il)amino]-N,N-dimetil-acetamida

5

O composto acima foi sintetizado de acordo com o Esquema 21:

Esquema 21



Etapa A - [2-(3-Benzilóxi-fenil)-etil]-](tetra-hidrofuran-3-il)amina

Uma solução de di-hidro-furan-3(2H)-ona em 50 ml de dicloro-
 10 metano foi adicionada a uma suspensão de 1,99 g (7,5 mmols) de 2-(3-
 benzilóxi-fenil)-etilamina e 1,05 ml (7,5 mmols) de trietilamina em 70 ml de
 1,2-dicloroetano. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15
 minutos, então, 3,2 g (15,1 mmols) de $\text{NaBH}(\text{CH}_3\text{COO})_3$ foram adicionados
 aos poucos. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente du-
 15 rante a noite. Água foi adicionada e a mistura de reação foi extraída com
 diclorometano. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo bruto foi purifi-
 cado através de cromatografia rápida (diclorometano /metanol/ NH_3 100:3:0,9
 v:v:v). 1,35 g (rendimento de 60%) do composto do título foram isolados co-
 mo um sólido marrom.

20 $^1\text{H-RMN CDCl}_3$: 7,47-7,15 (m, 6H), 6,87-6,79 (m, 3H), 5,03 (s,
 2H), 4,07-3,93 (m, 1H), 3,86-3,69 (m, 3H), 3,59-3,47 (m, 1H), 3,03-2,93 (m,
 4H), 2,26-1,85 (m, 2H)

LC-MS: $\text{MH}^+ = 298$

Etapa B - 2-[[2-(3-Benzilóxi-fenil)-etil]-](tetra-hidrofuran-3-il)amino]-N,N-

dimetil-acetamida

Uma mistura de 0,8 g (2,69 mmols) de [2-(3-benzilóxi-fenil)-etil]-(tetra-hidrofuran-3-il)amina, 0,56 ml (4,03 mmols) de trietilamina e 0,415 ml (4,03 mmols) de 2-cloro-*N,N*-dimetil-acetamida em 5 ml de dimetilformamida
 5 seca foi aquecida para 120 °C durante 2 horas com micro-ondas. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo bruto foi purificado através de cromatografia rápida (diclorometano /metanol: 100:3, v:v). 0,611 g (rendimento de 59%) do composto do título foram isolados como um óleo amarelo.

LC-MS: $MH^+ = 383$

10 Etapa C - 2-[[2-(3-Hidróxi-fenil)-etil]-(tetra-hidrofuran-3-il)amino]-*N,N*-dimetil-acetamida

Uma mistura de 0,61 g (1,59 mmol) de 2-[[2-(3-Benzilóxi-fenil)-etil]-(tetra-hidrofuran-3-il)amino]-*N,N*-dimetil-acetamida e 60 mg de Pd/C a 10% em 10 ml de etanol foi hidrogenada durante 2 horas a 0,276 mPa (40
 15 psi). O catalisador foi filtrado e o solvente foi removido sob vácuo. O resíduo bruto foi triturado com dietil éter e filtrado. 0,45 g (rendimento de 96%) de um sólido amarelo foi isolado.

1H -RMN $CDCl_3$: 7,18-7,06 (m, 1H); 6,78-6,65 (m, 3H); 6,50 (bs, 1H); 4,04-3,90 (m, 1H); 3,84-3,64 (m, 4H); 3,59-3,35 (m, 2H); 3,03-2,87
 20 (s+m, 7H); 2,80-2,67 (m, 2H); 2,13-1,83(m, 2H)

LC-MS: $MH^+ = 293$

Etapa D - Cloridrato de 2-[[2-[3-(2,2,2-trifluoro-etóxi)-fenil]-etil]-(tetra-hidrofuran-3-il)amino]-*N,N*-dimetil-acetamida

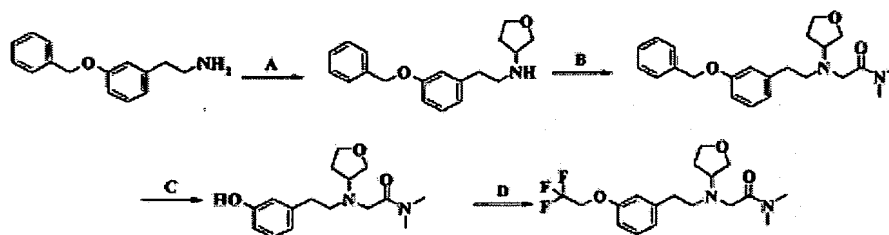
Uma mistura de 124 mg (0,424 mmol) de [[2-(3-hidróxi-fenil)-etil]-(tetra-hidrofuran-3-il)amino]-*N,N*-dimetil-acetamida, 178 mg (0,848 mmol) de 1,1,1-trifluoro-2-iodo-etano, 117 mg (0,854 mmol) de K_2CO_3 e 5 mg de iodeto de potássio em 4 ml de dimetilformamida foi aquecida durante 2 horas para
 25 120 °C com micro-ondas. A mistura foi filtrada através de celite e o solvente foi removido sob vácuo. O resíduo bruto foi purificado através de cromatografia rápida (gradiente de diclorometano/metanol 100:0 → 100:2, v:v). O produto foi dissolvido em ácido clorídrico anídrico em acetato de etila, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto foi triturado com dietil
 30

éter. 20 mg (rendimento de 13%) do composto do título foram isolados como um sólido branco.

LC-MS: $MH^+ = 375$

5 Exemplo 99: 2-[[2-[3-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-fenil]-etil]-(tetra-hidrofuran-3-il)amino]-N,N-dimetil-acetamida

O composto acima foi sintetizado de acordo com o Esquema 22:
Esquema 22



Etapa A - 2-[[2-(3-Trifluorometil-sulfonilóxi-fenil)-etil]-(tetra-hidrofuran-2-il)amino]-N,N-dimetil-acetamida

10 164 mg (0,451 mmol) de *N*-fenil-bis(trifluorometano-sulfonimida) em 2 ml de acetonitrila foram adicionados sob N_2 a uma mistura de 120 mg (0,41 mmol) de 2-[[2-(3-hidróxi-fenil)-etil]-(tetra-hidrofuran-3-il)amino]-*N,N*-dimetil-acetamida e 113 mg (0,82 mmol) de K_2CO_3 em 3 ml de acetonitrila. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O
15 solvente foi removido sob vácuo, água foi adicionada e o produto foi extraído com acetato de etila. 150 mg (rendimento de 86%) do composto do título foram isolados como um óleo amarelo.

LC-MS: $MH^+ = 425$

20 Etapa B - Cloridrato de 2-[[2-[3-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-fenil]-etil]-(tetra-hidrofuran-3-il)amino]-N,N-dimetil-acetamida

Uma mistura de 280 mg (0,66 mmol) de 2-[[2-(3-trifluorometil-sulfonilóxi-fenil)-etil]-(tetra-hidrofuran-2-il)amino]-*N,N*-dimetil-acetamida, 81 mg (0,57 mmol) de ácido 3,5-dimetóxi-isoxazol-4-borônico, 80 mg (0,58 mmols) de K_2CO_3 e 10 mg de $Pd(PPh_3)_4$ em 4 ml de etanol foi aquecida a
25 110 °C com micro-ondas durante 15 minutos. A mistura foi filtrada através de celite e o solvente foi removido sob vácuo. O produto bruto foi purificado através de cromatografia rápida (gradiente de diclorometano/metanol 100:0 →

100:3). O produto foi dissolvido em HCl anídrico em acetato de etila. O solvente foi então, removido sob pressão reduzida e o produto foi triturado com dietil éter. 85 mg (0,21 mmol, rendimento: 31%) do composto do título foram isolados como um sólido branco.

5 $^1\text{H-RMN CDCl}_3$: 7,44-7,12 (m, 4H); 4,57-4,39 (bs, 1H); 4,39-3,72 (m, 7H); 3,61-3,05 (m, 3H); 2,99 (m, 6H); 2,74-2,51 (m, 1H); 2,41 (s, 3H); 2,37-2,24 (m, 1H); 2,27 (s, 3H)

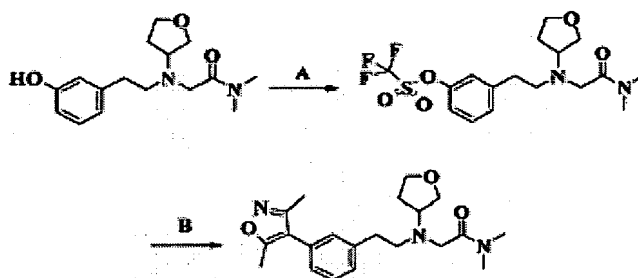
LC-MS: $\text{MH}^+ = 372$

Exemplo 100: cloridrato de 2-[[2-(3-Piperidin-1-il-fenil)-etil]-(tetra-hidrofuran-3-ilmetil)amino]-N,N-dimetil-acetamida

10

O composto acima foi sintetizado de acordo com o Esquema 23:

Esquema 23



Etapa A - 2-[[2-(3-Trifluorometil-sulfonilóxi-fenil)-etil]-(tetra-hidrofuran-3-il)amino]-N,N-dimetil-acetamida

15 943 mg (2,64 mmols) de *N*-fenil-bis(trifluorometano-sulfonimida) em 4 ml de acetonitrila foram adicionados sob N_2 a uma mistura de 735 mg (2,4 mmols) de 2-[[2-(3-hidróxi-fenil)-etil]-(tetra-hidrofuran-3-ilmetil)amino]-*N,N*-dimetil-acetamida e 664 mg (4,8 mmols) de K_2CO_3 em 15 ml de acetonitrila. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a

20 noite. O solvente foi removido sob vácuo, água foi adicionada e o produto foi extraído com acetato de etila. O produto bruto foi purificado através de cromatografia rápida (hexano/acetato de etila/trietilamina 1:2:0,2, v:v:v). 399 mg (rendimento de 38%) do composto do título foram isolados como um óleo amarelo.

25

LC-MS: $\text{MH}^+ = 439$

Etapa B - 2-[[2-(3-Piperidin-1-il-fenil)-etil]-(tetra-hidrofuran-3-ilmetil)amino]-

N,N-dimetil-acetamida

Uma mistura de 129 mg (0,29 mmol) de 2-[[[3-trifluorometil-sulfonilóxi-fenil)-etil]-(tetra-hidrofuran-3-il)amino]-*N,N*-dimetil-acetamida, 50 mg (0,58 mmol) de piperidina, 34 mg (0,35 mmol) de *terc*-butóxido de sódio, 5
10 mg de Pd(OAc)₂ e 10 mg de *N*-fenil-2-(di-*t*-butilfosfinil)-indola em 2 ml de tolueno foi aquecida para 110 °C com micro-ondas durante 15 minutos. A mistura foi filtrada através de celite e o solvente foi removido sob vácuo. O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa, dissolvido em HCl anídrico em acetato de etila e o solvente foi removido sob pressão reduzida.
10 O produto foi triturado com dietil éter. 23 mg (rendimento de 19%) do composto do título foram isolados como um sólido amarelo.

¹H-RMN CDCl₃: 7,94-7,91 (m, 2H); 7,49-7,29 (m, 2H); 4,00-3,10 (m, 17H); 3,01 (s, 3H); 2,99 (s, 3H); 2,80-2,60 (m, 3H); 2,29-2,19 (m, 1H); 1,97-1,90 (m, 4H)

15 LC-MS: MH⁺ = 374

Exemplo 101: cloridrato de 2-[[2-[3-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-fenil]-etil]-(tetra-hidrofuran-3-ilmetil)amino]-*N,N*-dimetil-acetamida

Uma mistura de 135 mg (0,31 mmol) de 2-[[[3-trifluorometil-sulfonilóxi-fenil)-etil]-(tetra-hidrofuran-3-il)amino]-*N,N*-dimetil-acetamida, 61
20 mg (0,43 mmol) de 3,5-dimetilisoxazol-4-ácido borônico, 59 mg (0,43 mmol) de K₂CO₃ e 10 mg de Pd(PPh₃)₄ em 3 ml de etanol foi aquecida a 110 °C com micro-ondas durante 15 minutos. A mistura foi filtrada através de celite e o solvente foi removido. O resíduo bruto foi purificado através de HPLC preparativa. O produto foi dissolvido em acetato de etila/ácido clorídrico, o
25 solvente foi removido e o produto foi triturado com dietil éter. 44 mg (rendimento de 34%) do composto do título foram isolados como um sólido branco.

¹H-RMN CDCl₃: 7,43-7,13 (m, 4H); 4,17-3,28 (m, 12H); 2,98 (s, 3H); 2,96 (s, 3H); 2,88-2,72 (m, 1H); 2,40 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 2,42-2,16 (m, 30 2H)

LC-MS: MH⁺ = 386

Exemplo 102: Ensaio de influxo do canal de cálcio do Tipo N

Células de neuroblastoma humano IMR32 expressam constitutivamente canais do Tipo L e N. Sob condições de diferenciação, as células IMR32 expressam, de preferência, canais de cálcio do Tipo N na superfície da membrana. Os canais de cálcio do Tipo L restantes foram bloqueados usando o bloqueador Tipo L-seletivo nifedipina. Nessas condições experimentais, apenas canais do Tipo N podem ser detectados.

Células IMR32 foram diferenciadas usando dibutiril-cAMP a 1 mM e bromodeoxiuridina a 2,5 μ M durante 8 dias (4 vezes) em um frasco de 225 cm², então, soltas, cultivadas a 200.000 células/cavidade sobre lâminas revestidas de poli-L-lisina com 96 cavidades e ainda incubadas durante 18-24 h na presença de tampão de diferenciação antes de uso.

O Ca²⁺ Kit de Ensaio (Molecular Devices), baseado em um indicador fluorescente de cálcio e capaz de detectar o influxo de cálcio através de condições de despolarização, foi usado para o ensaio.

Células diferenciadas foram incubadas com carregamento de corante durante 30 minutos a 37 °C, então, nifedipina apenas (1 μ M) ou na presença de ω -conotoxina (como padrão de referência) ou compostos de teste foram adicionados durante mais 15 minutos.

A fluorescência (comprimento de onda de excitação: 485 nm, emissão: 535 nm) foi medida antes e após (30-40 s) a injeção automática de solução de despolarização de KCl a 100 mM usando um leitor para lâmina Victor (Perkin Elmer).

As curvas de inibição foram calculadas a partir de 5 concentrações, cada uma em triplicata, e a IC₅₀ determinada usando uma análise de regressão linear.

Os compostos da presente invenção inibem canais de cálcio do Tipo N canais com valores de IC₅₀ farmacologicamente significativos.

Os resultados obtidos com alguns compostos os quais são representantes da classe toda de compostos da invenção, comparado com o padrão interno ralfinamida, são reportados na Tabela 1.

Tabela 1

COMPOSTO	IC ₅₀ [μM]
Dicloridrato de 2-[[2-[3-(3-Flúor-benzilóxi)-fenil]-etil]- (furan-2-ilmetil)amino]-N-(2-amino-2-metil-propil)- acetamida	2,6
Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]- etil]-ciclopropilmetil]amino]-N-metil-acetamida	2,1
Cloridrato de 2-[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]- etilamino]-1-(morfolin-4-il)-2-fenil-etanona	6,0
Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]- etil]-isobutilamino]-N-metil-acetamida	4,8
Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]- etil]-benzilamino]-1-(pirrolidin-1-il)-etanona	2,2
Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]- etil]-benzilamino]-N-(2-amino-2-metil-propil)-acetamida	2,6
dicloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]- etil]-benzilamino]-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida	1,9
dicloridrato de 2-[[2-[3-(3-Flúor-benzilóxi)-fenil]-etil]- (furan-2-ilmetil)amino]-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida	1,9
Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]- etil]-benzilamino]-N,N-dimetil-acetamida	1,1
(S)-(+)-2-[4-(2-Flúor-benzilóxi)-benzilamino]- propanamida (ralfinamida)	23

Os dados expressos como valores de IC₅₀ na concentração em μM demonstram que os compostos da invenção são altamente potentes como inibidores de canais de cálcio do Tipo N.

5 Exemplo 103: Ensaio de influxo de canal de cálcio do Tipo-L

A linhagens de células de tumor da pituitária de camundongo AtT20/D16v-F2 expressa, de preferência, canais de cálcio do Tipo L. Os canais de cálcio do Tipo N restantes foram bloqueados usando o bloqueador Tipo N-seletivo ω-conotoxina. Nessas condições experimentais, apenas canais do Tipo L podem ser detectados.

Células AtT20 foram crescidas em DMEM com 10% de FBS, glutamina a 4 mM. As células foram cultivadas a 200.000 células/cavidade sobre lâminas revestidas com poli-L-lisina com 96 cavidades e ainda incuba-

das durante 18-24h, antes de uso.

O Ca⁺⁺ Kit Assay (Molecular Devices), o qual é baseado sobre um indicador fluorescente de cálcio para detectar o influxo de cálcio determinado através de condições de despolarização, foi usado para o ensaio.

5 As células foram incubadas com o carregamento de corante de cálcio durante 30 min a 37 °C. Então, ω -conotoxina apenas (1 μ M) ou na presença de nifedipina (como padrão de referência) ou compostos de teste foram adicionados durante mais 15 min.

10 A fluorescência (comprimento de onda de excitação: 485 nm, emissão: 535 nm) foi medida antes e após (30-40 s) a injeção automática de solução de despolarização de KCl a 100 mM usando um leitor para lâmina Victor (Perkin Elmer).

15 As curvas de inibição foram calculadas a partir de 5 concentrações, cada uma em triplicata, e a IC₅₀ determinada usando uma análise de regressão linear.

Os compostos da presente invenção inibem canais de cálcio do Tipo N canais com valores de IC₅₀ farmacologicamente significativos.

20 Os resultados obtidos com alguns compostos os quais são representantes da classe toda de compostos da invenção, comparado com o padrão interno ralfinamida, são reportados na Tabela 2.

Tabela 2

COMPOSTO	IC ₅₀ [μ M]
Dicloridrato de 2-[[2-[3-(3-Flúor-benzilóxi)-fenil]-etil]- (furan-2-ilmetil)amino]-N-(2-amino-2-metil-propil)- acetamida	2,9
Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]- etil]-(ciclopropilmetil)amino]-N-metil-acetamida	3,8
Cloridrato de 2-[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]- etilamino]-1-(morfolin-4-il)-2-fenil-etanona	7,1
Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]- etil]-isobutilamino]-N-metil-acetamida	3,1
Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]- etil]-benzilamino]-1-(pirrolidin-1-il)-etanona	1,6

COMPOSTO	IC ₅₀ [μM]
dicloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-benzilamino]-N-(2-amino-2-metil-propil)-acetamida	2,4
dicloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-benzilamino]-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida	1,2
Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-(ciclopropilmetil)amino]-N-etil-acetamida	1,8
(S)-2-[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etilamino]-N-metil-4-metil-valeramida	1,0
Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-(furan-3-ilmetil)amino]-N-metil-acetamida	1,7
dicloridrato de 2-[[2-[3-(3-Flúor-benzilóxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida	3,4
Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-benzilamino]-N,N-dimetil-acetamida	4,6
(S)-(+)-2-[4-(2-Flúor-benzilóxi)-benzilamino]-propanamida (ralfinamida)	26

Os dados expressos como valores de IC₅₀ na concentração em μM demonstram que os compostos da invenção interferem significativamente com canais de cálcio do Tipo L.

Exemplo 104: Ensaio do influxo do canal de sódio-TTXs

5 A linhagem de células derivadas de gânglios da raiz dorsal de rato ND7/23 expressa endogenamente uma população misturada de canais de sódio TTXs (tal como Nav1.3, Nav1.2, Nav1.1, Nav1.6). Essas células atacam os canais de sódio TTXr conforme mostrado pela ausência de seus respectivos transcritos.

10 Células ND7/23 foram crescidas em DMEM suplementado com 10% de FBS e piruvato de sódio a 1 mM. As células foram cultivadas a 50.000 células/cavidade sobre lâminas revestidas com poli-L-lisina com 96 cavidades e ainda incubadas durante 18-24h antes de uso.

15 O Kit de Ensaio de Potencial de Membrana (Molecular Devices), baseado em um corante fluorescente negativamente carregado capaz de monitorar alterações no potencial de membrana causadas pelo influxo de sódio em virtude de abertura do canal, foi usado para o ensaio.

As células foram incubadas com o carregamento de corante du-

rante 30 minutos a 25 °C. Então, 100 nM da toxina de *Anemonia sulcata* (usada como intensificador da resposta de abertura do canal) apenas ou na presença de TTX (como padrão de referência) ou composto de teste foram adicionados durante mais 15 minutos.

5 A fluorescência (comprimento de onda de excitação: 530 nm, emissão: 565 nm) foi medida antes e após (40-45 s) a injeção automática de solução de despolarização de KCl a 100 mM usando um leitor para lâmina Victor (Perkin Elmer).

10 As curvas de inibição foram calculadas a partir de 5 concentrações, cada uma em triplicata, e a IC₅₀ determinada usando uma análise de regressão linear.

Os compostos da presente invenção inibem canais de sódio TTXs com valores de IC₅₀ farmacologicamente significativos.

15 Os resultados obtidos com alguns compostos os quais são representantes da classe toda de compostos da invenção, comparado com o padrão interno ralfinamida, são reportados na Tabela 3.

Tabela 3

COMPOSTO	IC ₅₀ [μM]
Cloridrato de 2-[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etilamino]-1-(morfolin-4-il)-2-fenil-etanona	2,1
Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-benzilamino]-N-etil-acetamida	1,2
Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-ciclopropilmetil]amino]-N-metil-acetamida	3,5
2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-6-metóxi-piridin-3-ilmetil]amino]-N-metil-acetamida	2,9
Cloridrato de 2-[[2-(3-Butóxi-fenil)-etil]-tetra-hidrofuran-3-ilmetil]amino]-N,N-dimetil-acetamida	2,0
(S)-(+)-2-[4-(2-Flúor-benzilóxi)-benzilamino]-propanamida (ralfinamida)	9,5

Exemplo 105: Estudos de "patch-clamp" de inibição de correntes de cálcio

Células e métodos:

20 A inibição funcional das correntes de Ca do Tipo N foi estudada usando métodos de "patch-clamp" com células inteiras (Hamill O. P., Marty

A., Neher E., Sakmann B., Sigworth F. J. Pflugers Arch. (1981) 391: 85-100) sobre células HEK293 expressando os canais do Tipo N humanos recombinantes, obtidos após transfecção transitória de subunidades h α 1B (hCav2.2) + β 1b + α 2 δ -1.

5 As correntes na membrana foram registradas e filtradas a 5 kHz um amplificador Axon Axopatch 200B e digitalizadas com um Axon Digidata 1322A (Axon Instruments, CA, EUA). A fixação de voltagem ("voltage clamping") de potenciais de membrana e aquisição de dados foram controlados on-line com o software Axon pClamp8. Eletrodos de medição e referência
10 eram eletrodos de AgCl-Ag. As células tinham resistências à vedação iniciais de $>1 \text{ G}\Omega$ e resistências de acesso de $4,2 \pm 0,2 \text{ M}\Omega$. As células foram continuamente superfundidas com soluções extracelulares usando um Biologic RSC-200.

15 Para registro das correntes de cálcio, a solução de banho de controle continha (mM): cloreto de colina (70), MgCl_2 (1), BaCl_2 (20), TEA·Cl (50), Hepes (10), Glicose (10). A solução de pipeta interna consistia em (mM): CsCl (140), EGTA (10), MgCl_2 (2), Hepes (10), MgATP (1), GTP Tris (0,3).

20 Os compostos foram dissolvidos como soluções de estoque a 20 mM em DMSO e, então, diluídos para a concentração final nas soluções externas.

Protocolos de voltagem e análises de dados:

Um protocolo com duas etapas foi usado para determinar a dependência de voltagem do bloco:

25 Corrente do Tipo N foi ativada por um pulso gradual de 600 ms para +10 mV (pulso de teste) a partir de um potencial de pré-condicionamento de 5000 ms de -110 mV (condição em repouso) ou $-50/-55 \text{ mV}$ (metade da condição inativada em estado uniforme máxima), respectivamente.

30 A amplitude dos picos de corrente de cálcio estimulados pelos respectivos pulsos de teste em uma frequência de 0,06 Hz foi medida antes e após exposição à substância de teste. Blocos tônicos de correntes foram

calculados como a diferença entre a corrente de cálcio de pico medida ao final de um período de estabilização na solução de banho de controle externa e correntes de pico medidas ao final do período de perfusão de substância de teste (quando o estado uniforme é atingido) dividido pelos picos de controle. Curvas de concentração de fármaco-inibição foram obtidas através de plotagem dos blocos tônicos versus as concentrações de fármaco. Curvas de dose-resposta foram adaptadas aos dados de bloco tônico, de acordo com a equação logística: $y = A2 + (A1 - A2) / [1 + (x/IC_{50})^p]$. A1 e A2 são valores fixos de 0 e 1 e correspondendo a uma inibição de corrente de 0 e 100%, x é a concentração de fármaco, IC_{50} é a concentração de fármaco que resulta em 50% de inibição de corrente e p é o valor de declínio correspondente.

Os compostos da presente invenção inibem canais de cálcio do Tipo N com valores de IC_{50} farmacologicamente significativos.

Os resultados, obtidos com alguns compostos, os quais são representativos da classe toda de compostos da invenção, comparado com o padrão interno ralfinamida, são reportados na Tabela 4.

Tabela 4

COMPOSTO	IC_{50} [μ M] (Vme-tade)
Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-(ciclopropilmetil)amino]-N-metil-acetamida	5,2
Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-(tetra-hidrofuran-3-ilmetil)amino]-N-metil-acetamida	11
(S)-(+)-2-[4-(2-Flúor-benzilóxi)-benzilamino]-propanamida (ralfinamida)	15

Dados expressos como valores de IC_{50} na concentração em μ M demonstram que os compostos da invenção são altamente potentes como inibidores dos canais de cálcio do Tipo N.

Exemplo 106: Estudos de "patch-clamp" de inibição de correntes de sódio

Células e métodos:

A inibição funcional das correntes de sódio foi estudada usando métodos de "patch-clamp" com células inteiras (Hamill O. P., Marty A., Neher E., Sakmann B., Sigworth F. J. Pflugers Arch. (1981) 391: 85-100) sobre cé-

lulas HEK293 expressando canais Nav 1.3 recombinantes.

As correntes de membrana foram registradas conforme descrito no exemplo acima.

5 Para registro da corrente de sódio, a solução de banho de controle continha (mM): NaCl (80), cloreto de colina (38), CaCl₂ (1,3), MgCl₂ (2), KCl (2), CdCl₂ (0,4), NiCl₂ (0,3), TEA·Cl (20), Hepes (10), Glicose (10). A solução de pipeta interna consistia em (mM): EGTA (10), NaCl (10), CaCl₂ (1,3), MgCl₂ (2), Hepes (10), CsF (130), MgATP (1).

10 Os compostos foram dissolvidos como soluções de estoque a 20 mM em DMSO e, então, diluídos para a concentração final nas soluções externas.

Protocolos de voltagem e análises de dados:

Um protocolo com duas etapas foi usado para determinar a dependência de voltagem do bloco:

15 Corrente de sódio foi ativada por um pulso gradual de 30 ms para 10 mV (pulso de teste) a partir de um potencial de pré-condicionamento de 2000 ms de -100 mV (condição em repouso) ou -50 mV (metade da condição inativada em estado uniforme máxima), respectivamente.

20 A amplitude dos picos de corrente de sódio estimulados pelos respectivos pulsos de teste em uma frequência de 0,06 Hz foi medida antes e após exposição à substância de teste. Blocos tônicos de correntes foram calculados como a diferença entre a corrente de cálcio de pico medida ao final de um período de estabilização na solução de banho de controle externa e correntes de pico medidas ao final do período de perfusão de substância de teste (quando o estado uniforme é atingido) dividido pelos picos de
25 controle. Curvas de concentração de fármaco-inibição foram obtidas através de plotagem dos blocos tônicos versus as concentrações de fármaco. Curvas de dose-resposta foram adaptadas aos dados de bloco tônico, de acordo com a equação logística: $y = A2 + (A1 - A2) / [1 + (x / IC_{50})^p]$. A1 e A2 são valores
30 fixos de 0 e 1 e correspondendo a uma inibição de corrente de 0 e 100%, x é a concentração de fármaco, IC₅₀ é a concentração de fármaco que resulta em 50% de inibição de corrente e p é o valor de declínio correspondente.

Os compostos da presente invenção inibem canais de sódio com valores de IC₅₀ farmacologicamente significativos.

Os resultados, obtidos com alguns compostos, os quais são representativos da classe toda de compostos da invenção, comparado com o padrão interno ralfinamida, são reportados na Tabela 5.

Tabela 5

COMPOSTO	IC ₅₀ [µM] (Vmetade)
Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-(ciclopropilmetil)amino]-N-metil-acetamida	9,8
Cloridrato de 2-[[2-(3-Butóxi-fenil)-etil]-(tetra-hidrofuran-3-ilmetil)amino]-N,N-dimetil-acetamida	3,1
(S)-(+)-2-[4-(2-Flúor-benzilóxi)-benzilamino]-propanamida (ralfinamida)	15

Dados expressos como valores de IC₅₀ na concentração em µM demonstram que os compostos da invenção são altamente potentes como inibidores dos canais de sódio.

10 **Exemplo 107: Inibição de correntes de sódio em neurônios corticais**

Preparo e cultura de células: neurônios corticais foram preparados a partir de ratos Wistar (E17-E19). Cérebros de ratos E17/E19 foram removidos e colocados em solução gelada de Hank (solução de Hank (Life tech.14170-088) + glicose a 30% + Pen-Strep 100x (Life Tech. 15140-122) a 100U-100 µg/ml e Hapes-NaOH a 5 mM).

O córtex foi isolado, cortado em pequenas partes e lavado duas vezes com solução de Hank. A solução foi removida, exceto 1-2 ml e o tecido foi mecanicamente dissociado. Após a dissociação mecânica, a 5 ml de DMEM completo (meio de Eagle modificado de Dulbecco) (Gibco 41966-029) + FBS (Hyclone) a 10% + Glutamina (Life Tech. 25030-024) a 2 mM + Pen-Strep a 100U-100 µg/ml foram adicionados e a suspensão de células foi centrifugada durante 5 min a 1000 rpm. O sobrenadante foi removido e 5 ml de meio Neurobasal completo foram adicionados (meio Neurobasal (Life tech. 21103-049) + B27 (Life tech. 17504-044) a 2% + Glatamine a 2 mM + Pen-Strep a 100U-100 µg/ml).

As células foram contadas e diluídas em meio Neurobasal para uma concentração de 40000 células por disco de Petri tratado com 5 µg/ml de poli-D-lisina.

5 Neurônios corticais foram usados do dia 6 até o dia 11 após colocação em lâminas e uma vez por semana o meio Neurobasal foi trocado.

Registros de "*patch-clamp*" com células inteiras: Experimentos sobre neurônios cortais foram realizados usando métodos de "*patch-clamp*" com células inteiras (Hamill et al., 1981). As correntes da membrana foram registradas e filtradas a 5 kHz com um amplificador Axon Axopatch 200B e digitalizadas com um Axon Digidata 1322A (Axon Instruments, CA, EUA). O protocolo de trabalho e aquisição de dados foram controlados on-line com o software Axon pClamp8. Os eletrodos de medição e referência eram eletrodos de AgCl-Ag. Um instrumento Sutter P-87 Puller (CA, EUA) foi usado para atrair pipetas de "*patch-clamp*" com uma resistência de 2-3 MΩ em tubos de boro-silicato da Harward. As células foram continuamente superfundidas com soluções extracelulares, usando um trocador de solução Biologic RSC-200.

Soluções: A solução de banho de controle para registro da corrente de sódio continha (mM): NaCl a 60, Cl de colina a 60, CaCl₂ a 1,3, MgCl₂ a 2, KCl a 2, CdCl₂ a 0,4, NiCl₂ a 0,3, TEACl a 20, Hepes a 10, Glicose a 10. A solução de pipeta interna consistia em (mM): CsF a 65, CsCl a 65, NaCl a 10, CaCl₂ a 1,3, MgCl₂ a 2, Hepes a 10, EGTA a 10, MgATP a 1.

Protocolos de voltagem e análises de dados:

25 As células foram fixadas a -90 mV, então, um protocolo com duas etapas foi usado para determinar a dependência de voltagem do bloco. As correntes de sódio foram ativadas por um pulso gradual de 30 ms para -10 mV (pulso de teste) a partir de um potencial de pré-condicionamento de 2000 ms de -100 mV (condição em repouso) e um potencial de ~-50 mV (metade da condição inativada em estado uniforme máxima).

30 Curvas de concentração de fármaco-inibição foram obtidas através de plotagem dos blocos tônicos nas condições em repouso e despolarizada, versus as concentrações de fármaco. Curvas de dose-resposta foram

adaptadas aos dados de bloco tônico, de acordo com a equação logística: $y = A_2 + (A_1 - A_2) / [1 + (x/IC_{50})^p]$. A1 e A2 são valores fixos de 0 e 1 e correspondendo a uma inibição de corrente de 0 e 100%, x é a concentração de fármaco, IC₅₀ é a concentração de fármaco que resulta em 50% de inibição de corrente e p é o valor de declínio correspondente.

Os compostos da presente invenção inibem as correntes de sódio de neurônios corticais com valores de IC₅₀ farmacologicamente significativos.

Os resultados, obtidos com compostos os quais são representativos da classe toda de compostos da invenção, comparado com o padrão interno ralfinamida, são reportados na Tabela 6.

Tabela 6

COMPOSTO	IC ₅₀ [μM] (Vmetade)
Cloridrato de 2-[[2-(3-Butóxi-fenil)-etil]-(tetra-hidrofuran-3-ilmetil)amino]-N,N-dimetil-acetamida	0,5
(S)-(+)-2-[4-(2-Flúor-benzilóxi)-benzilamino]-propanamida (ralfinamida)	9

Exemplo 108: Ensaio de atividades de enzima MAO-A e MAO-B *in vitro*

Preparados de membrana (fração mitocondrial bruta)

Ratos machos Wistar (Harlan, Itália – 175-200 g) foram sacrificados sob anestesia leve e os cérebros foram rapidamente removidos e homogeneizados em 8 volumes de tampão de sacarose a 0,32 M gelado contendo EDTA a 0,1M, pH de 7,4. O homogenato bruto foi centrifugado a 2220 rpm durante 10 minutos e o sobrenadante recuperado. O pélete foi homogeneizado e centrifugado novamente. Os dois sobrenadantes foram empocados e centrifugados a 9250 rpm durante 10 minutos a +4 °C. O pélete foi ressuspensão em tampão fresco e centrifugado a 11250 rpm durante 10 minutos a +4 °C. O pélete resultante foi armazenado a -80°C.

Ensaio de atividades enzimáticas *in vitro*

As atividades enzimáticas foram avaliadas com um ensaio radioenzimático usando os substratos ¹⁴C-serotonina (5-HT) e ¹⁴C-feniletilamina (PEA) para MAO-A e MAO-B, respectivamente.

O pélete mitocondrial (500 µg de proteína) foi ressuspenso em tampão de fosfato a 0,1 M (pH de 7,4). 500 µl da suspensão foram adicionados a 50 µl de uma solução do composto de teste ou tampão e incubados durante 30 min a 37 °C (pré-incubação), então, o substrato (50 µl) foi adicionado. A incubação foi realizada durante 30 minutos a 37 °C (¹⁴C-5-HT, 5 µM) ou durante 10 minutos a 37 °C (¹⁴C-PEA, 0,5 µM).

A reação foi cessada através da adição de 0,2 ml de HCl a 37% ou ácido perclórico. Após centrifugação, os metabólitos deaminados foram extraídos com 3 ml de dietil éter (5-HT) ou tolueno (PEA) e a fase orgânica radioativa foi medida através de espectrometria por cintilação de líquido em uma eficiência de 90%. A quantidade de metabólitos neutros e/ou ácidos formados como um resultado de atividade de MAO foi obtida através de medição da radioatividade do eluato.

A atividade de MAO na amostra, correspondendo a um percentual de radioatividade comparado com a atividade de controle na ausência do inibidor, foi expressa como nmols de substrato formado/mg de proteína/min.

Os resultados, na medida em que a inibição de MAO-B está em questão, obtidos com alguns compostos os quais são representativos da classe toda de compostos da invenção, são reportados na Tabela 7.

Tabela 7

COMPOSTO	Inibição % de MAO-B a 100 µM
Dicloridrato de 2-[[2-[3-(3-Flúor-benzilóxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-N-(2-amino-2-metil-propil)-acetamida	31
Cloridrato de 2-[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etilamino]-N,N-dimetil-2-fenil-acetamida	0
Cloridrato de 2-[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etilamino]-1-(morfolin-4-il)-2-fenil-etanona	0
Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-isobutilamino]-N-metil-acetamida	53
Cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-benzilamino]-1-(pirrolidin-1-il)-etanona	11

COMPOSTO	Inibição % de MAO-B a 100 μ M
Dicloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-benzilamino]-N-(2-amino-2-metil-propil)-acetamida	32
Dicloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-benzilamino]-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida	33
Dicloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-benzilamino]-N-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-acetamida	39
Dicloridrato de 2-[[2-[3-(3-Flúor-benzilóxi)-fenil]-etil]- (furan-2-ilmetil)amino]-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida	34
cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-benzilamino]-N,N-dimetil-acetamida	3,0
cloridrato de 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-benzilamino]-N-etil-acetamida	4,0
(S)-(+)-2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-benzilamino]-propanamida (safinamida)	100

Os dados expressos como percentual de inibição de MAO observados na presença de 100 μ M de composto demonstraram que os compostos da invenção são inibidores fracos de MAO-B, se comparado com o padrão interno safinamida.

5 Exemplo 109: Modelo de dor inflamatória crônica por adjuvante completo de Freund

10 Monoartrite foi induzida em ratos (peso de 200 g) através de uma injeção intra-plantar na pata traseira esquerda de 100 μ l de adjuvante completo de Freund (CFA) contendo Mycobacterium tuberculosis seco e morto pelo calor em uma mistura de óleo de parafina e um agente de emulsificação, mono-oleato de manídeo. A injeção de CFA produziu uma área de edema localizado e inflamação começando umas poucas horas após injeção, com uma redução progressiva no limiar de retirada mecânica.

15 Cada animal foi deixado desenvolver a artrite durante um período de 8-9 dias antes de testagem.

Alodinia Mecânica

Os limiares de alodinia mecânica foram determinados de acordo com o método de Chaplan et al. (Chaplan S. R., Bach F. W., Pogrel J. W., Chung J. M., Yaksh T. L. J Neurosci Methods (1994) 53: 55-63). Os ratos foram colocados em caixas plásticas individuais de 24 x 10 x 15 cm sobre um piso de malha de metal e deixados aclimatar durante cerca de 30 minutos antes de testagem. Uma série de fios de von Frey calibrados (Stoelting, Wood Dale, IL) com rigidez logaritmicamente crescente oscilando de 2,83 a 5,88 expressando Log_{10} de [10 x força em (mg)] indicando a força do fio de von Frey ao qual o animal reage (recolher, lambar ou agitar a pata).

Os limiares de alodinia mecânica foram medidos antes (pré-fármaco) e a 30, 60, 90, 120, 240 e 360 minutos após o tratamento. Um limiar de 24 h também foi medido.

Os compostos da invenção foram administrados em uma faixa de doses de 0,1 – 100 mg/kg.

Exemplo 110: Modelo de dor neuropática de Bennett em ratos

Os efeitos sobre a dor neuropática são testados no modelo de lesão crônica por constricção o rato (Bennett, G.J. e Xie, Y.K., A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man, Pain, 33 (1988) 87-107). Sob anestesia com pentobarbital (Nembutal, 50 mg/kg, i.p.), ligações múltiplas unilaterais são realizadas sobre ratos Sprague-Dawley (140-160 g) no nervo ciático comum direito. O nervo ciático é exposto através de dissecação às cegas ao nível da ligadura mediana e quatro ligaduras frouxas (5-0 catgut crômico) são colocadas em torno do nervo, tomando cuidado para não interromper a circulação epineural. Após operação, os animais são deixados se recuperar durante uma semana. Os animais desenvolvem uma alodinia gelada a qual é estável durante pelo menos cinco semanas. Alodina gelada é testada sobre uma placa de metal resfriada por um banho de água para uma temperatura constante de 4 °C. Os animais, aleatoriamente atribuídos a grupos de 10 para cada dose e veículo de teste, são observados durante períodos de 2 minutos antes e após aplicação de composto de teste e o número de reações de retirada rápi-

da é contado. Vários pontos de tempo após aplicação são testados. O efeito percentual máximo possível (% de MPE) e erro padrão da média (SEM) de cada ponto de tempo é determinado com o valor pré-teste usado como MPE a 100%. Os dados da área sob a curva (AUD) são calculados para o período de observação e expressos como inibição percentual de controle de veículo, conforme mostrado na Tabela 8. A significância é calculada através do t-teste emparelhado sobre os valores de AUD percentuais.

Tabela 8

COMPOSTO	Dose [mg/kg] p.o.	Alteração vs. Controle [%]
Cloridrato de 2-[[2-(3-Butóxi-fenil)-etil]-(tetra-hidrofuran-3-ilmetil)amino]-N,N-dimetil-acetamida	0,1	35,7
(S)-(+)-2-[4-(2-Flúor-benzilóxi)-benzilamino]-propanamida (ralfinamida)	1,0	23,7

Exemplo 111: Teste de eletrochoque máximo (MES) em camundongos

10 O teste de eletrochoque máximo (MES) é usado comumente na seleção de fármacos antiepiléticos em modelos com roedor.

Animais e aparelho: Camundongos CD1 machos pesando 25 g foram usados. O procedimento descrito por White et al. (White H. S., Woodhead J. H., Franklin M. R., Swinyard E. A. e Wolf H. H. Antiepileptic Drugs (1995) 4ª ed: 99-110, Raven Press, Ltda., New York) foi seguido. Um gerador eletroconvulsivo Ugo Basile (Modelo ECT UNIT 7801) foi usado para distribuir um estímulo elétrico suficiente para produzir uma resposta extensora tônica do membro traseiro em pelo menos 97% dos animais de controle. O estímulo foi distribuído intra-auralmente através dos eletrodos de fixação em camundongos (0,7 s de um choque de 40 mA, com uma série de pulsos de 80 Hz tendo uma duração de pulso de 0,4 ms). O efeito agudo de compostos administrados intraperitonealmente ou oralmente 15-60 minutos antes de indução com MES foi examinado e comparado com um grupo de controle com veículo. Dez camundongos foram estudados por grupo. Supressão completa do componente extensor tônico do membro traseiro de ataques epiléticos foi tomada como evidência de atividade anticonvulsiva.

Os compostos da invenção foram administrados i.v., oral ou intraperitonealmente em doses de 0,1 – 100 mg/kg.

Os resultados, obtidos com um composto representativo da classe química toda da invenção, administrado i.v. 5 minutos antes de teste, comparado com o padrão interno safinamida e reportados na Tabela 9, demonstram que esses compostos são ativos como fármacos anticonvulsivos.

Tabela 9

COMPOSTO	50% de proteção
Cloridrato de 2-[[2-(3-Butóxi-fenil)-etil]-(tetra-hidrofuran-3-ilmetil)amino]-N,N-dimetil-acetamida	(0,8 mg/kg/iv)
(S)-(+)-2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-benzilamino]-propanamida (safinamida)	(4,0 mg/kg/iv)

Exemplo 112: Hiperlocomoção anfetamina e clordiazepóxido-induzida em camundongos

Nesse modelo, os camundongos são tratados com uma mistura de d-anfetamina mais uma dose ansiolítica da benzodiazepina, clordiazepóxido (Rushton R, Steinberg H. Combined effects of clordiazepoxide and d-amphetamine on activity of rats in an unfamiliar environment. Nature 1966; 211:1312–3;. R. Arban, G. Maraia, K. Brackenborough, L. Winyard, A. Wilson, P. Gerrard, C. Large,. Evaluation of the effects of lamotrigine, valproate and carbamazepine in a rodent model de mania Behavioural Brain Research, 158: 123–132). O modelo foi reivindicado como imitando alguns aspectos de mania em distúrbio bipolar. De modo importante, a hiperatividade induzida pela mistura de d-anfetamina e clordiazepóxido pôde ser impedida através de prévia administração do estabilizante de humor estabelecido, lítio, bem como outros fármacos estabilizantes de humor (por exemplo, valproato de magnésio e carbamazepina). Portanto, esse modelo tem respaldo e validade prognostica como um modelo de distúrbio bipolar e representa uma ferramenta valiosa para determinar se um composto de teste poderia ser um candidato potencial a fármaco estabilizante de humor.

Anfetamina (AMP) (2,5 mg/kg) mais cloridrato de clordiazepóxido (CDZ) (3 mg/kg/ip) foram administrados a camundongos machos Al-

bino (25-32 g) em um volume de 10 ml/kg. A atividade locomotora foi registrada usando o Opto-M3 System (Columbus Instruments), o qual é um monitor de atividade com múltiplos canais. O Opto-M3 System tem 10 emissores de infravermelho e a respectiva quantidade de receptores (espaçamento de feixe de 0,5"), presos a um computador PC e calculando a atividade e contagens totais. Assim, o sistema diferencia locomoção dianteira (ambulação) de movimento tal como estereotipoide (contagens totais). Os camundongos foram pré-tratados com o composto de teste (5 mg/kg) e, 10 min depois, com AMP (2,5 mg/kg) ou AMP conjuntamente com CDZ (3 mg/kg). Após mais 30 minutos, os camundongos foram tratados novamente com a mesma dose do composto de teste e foram colocados individualmente nas gaiolas de atividade motora. A atividade locomotora (ambulação e contagem de atividade total) foi avaliada durante 30 min. Cada grupo consistia em 8-10 camundongos.

Análise estatística: os dados foram avaliados através de uma análise de variância (ANOVA) seguido, quando apropriado, por comparação individual com o controle usando um teste de Dunnett.

Administração de anfetamina-clordiazepóxido induziu a um aumento significativo na atividade locomotora.

O efeito do composto cloridrato de 2-[[2-(3-Butóxi-fenil)-etil]-(tetra-hidrofuran-3-ilmetil)amino]-N,N-dimetil-acetamida, representativo de toda a classe química da presente invenção, foi avaliado como sua capacidade de prevenção do aumento anfetamina-clordiazepóxido-induzido na atividade locomotora, conforme mostrado na Figura 1.

Exemplo 113: - Lesão cognitiva no método de esquizofrenia

Composto de teste:

Lesão cognitiva é frequentemente associada à esquizofrenia e se tornou reconhecida como um elemento central do distúrbio, com efeitos sobre a recuperação do paciente e reintegração na sociedade.

Interesse particular tem recentemente atraído um modelo farmacológico de disfunções cognitivas em esquizofrenia, o qual é baseado sobre os efeitos de antagonistas do receptor de NMDA de glutamato, tais como

fenciclidina (PCP) e cetamina (Javitt et al., 1991) os quais conferem atenção e aumento de "impulsividade" e perseverança "compulsiva" em camundongos que realizam uma tarefa complexa (Greco et al., 2005).

Materiais e Métodos

5 Animais: Camundongos machos DBA/2N (Charles River, Itália) foram usados. Os camundongos pesavam 25-30 g no início dos experimentos e foram alojados sob condições com temperatura controlada (21 °C) com um ciclo de claro de 12 horas/escuro de 12 horas (luz ligada das 7:00 da manhã - 7:00 da noite. Ração (Rieper, Itália) estava disponível *ad libitum*. Os
10 animais tinham duas horas de acesso à água ao final de cada dia de teste-
gem.

O aparelho de tarefa com tempo de reação serial com cinco escolhas: O aparelho de teste consistia em quatro câmaras de 21,6 x 17,8 x 12,7 cm (Med Associates Inc. EUA), conforme previamente descrito [Greco,
15 2005 #26]. Estímulo e registro de respostas foram gerenciados por um SmartCtrl® Package 8 In/16 Out (Med Associates Inc. EUA) com interface adicional pela MED-PC para Windows (Med Associates Inc. EUA). O programa para operar a tarefa 5-CSRT foi escrito por encomenda.

Procedimentos Comportamentais: habituar ao reforçador líquido e colocação do nariz nos orifícios. Os camundongos foram manipulados durante uma semana e seu peso corporal registrado. Eles foram, então, privados de água permitindo aos mesmos acesso de 2 horas à água a cada anoitecer até que o peso corporal estivesse estabilizado (8 dias). Então, nos próximos dois dias, os camundongos foram habituados em suas gaiolas ao reforçador (solução de sacarose a 10%) usada depois nos procedimentos operativos. Nos dois dias seguintes, os camundongos foram habituados às caixas operativas. Durante esse estágio, solução de sacarose a 10% estava disponível em uma pequena bacia colocada abaixo do orifício receptáculo da caixa. Primeiro, os camundongos tinham de aprender que a cada 5 segundos a recompensa de líquido estava disponível em um pequeno copo no orifício do receptáculo. Durante esse período, as entradas com a cabeça foram registradas. Durante o próximo período, os camundongos foram treinados

para colocar seus narizes nos orifícios iluminados. Imediatamente após uma colocação do nariz no receptáculo de água, um LED na parte de trás de um dos orifícios era acendido. Uma colocação do nariz no orifício acesso extinguiu o estímulo luminoso e o gotejador de líquido proporcionava uma recompensa de líquido de 0,01 mL no orifício do receptáculo. Qualquer resposta em um dos outros quatro orifícios não tinha consequência e não foi registrada. O estímulo luminoso foi apresentado em todos os cinco orifícios na ordem aleatória. Um camundongo era trocado para a tarefa 5-CSRT após ter completado pelo menos 50 experimentos de colocação de nariz recompensada em uma sessão de 30 minutos.

A tarefa com tempo de reação serial com cinco escolhas. O início da sessão foi sinalizado através de iluminação da luz do alojamento e a distribuição de uma recompensa de líquido de 0,01 mL. A colocação do nariz no orifício do receptáculo começou o primeiro experimento. Após um retardo fixado (o intervalo interexperimento, ITI), o LED na parte traseira de um dos orifícios ficou ligado durante um curto período. O estímulo com o LED foi apresentado o mesmo número de vezes em cada orifício durante uma sessão completa, com a ordem de apresentação aleatoriamente determinada pelo computador. Enquanto a luz estava ligada e durante um curto período depois (a manutenção limitada), as respostas no orifício que estava iluminado (resposta correta) resultaram na recompensa de líquido. As respostas nos orifícios que não tinham sido iluminados (respostas incorretas) ou falha em responder dentro da manutenção limitada (omissões) fez com que as luzes do alojamento se tornassem desligadas durante um curto período (contagem). As respostas nos orifícios enquanto a luz do alojamento estava desligada iniciaram o intervalo. Após a distribuição da recompensa de líquido ou ao final do intervalo, os camundongos começaram o próximo experimento colocando seu nariz no orifício do receptáculo. As respostas feitas nos orifícios após uma resposta correta (respostas persistentes) ou após o final do intervalo antes de colocação do nariz no orifício do receptáculo, resultou em um período de intervalo. As respostas nos orifícios durante o ITI (respostas antecipadas) também resultaram em um período de intervalo. Após as res-

postas antecipadas, uma colocação do nariz no orifício do receptáculo reiniciou o presente experimento. Cada sessão diária consistia em 100 experimentos ou 30 min de testagem, qualquer um que terminasse mais cedo, após o que todas as luzes foram desligadas e outras respostas não tinham efeito. Na primeira sessão do esquema de teste, o estímulo e manutenção limitada, cada um durante 1 minuto e, dependendo do desempenho individual, eles foram progressivamente reduzidos para 1 s. A duração do estímulo foi reduzida na seguinte sequência: 60, 30, 10, 5, 2,5, 2, 1,5 e 1 s (linha de base). O ITI e intervalo duraram 2 segundos durante a primeira sessão e o ITI foi elevado para 5 s nas sessões subsequentes; o intervalo não foi alterado. No decorrer do período de treinamento e experimentos, cada camundongo tinha uma sessão por dia na tarefa 5-CSRT.

Fármacos e esquemas de tratamento. O composto de teste foi dissolvido em água e foi administrado intraperitonealmente (IP) na dose de 10 mg/kg. Cinco minutos após tratamento, os camundongos foram injetados com veículo (solução salina) ou PCP (1,5 mg/kg) e 10 min depois eles iniciaram a sessão de teste. Em cada experimento, as várias combinações do composto de teste com veículo ou PCP foram administradas de acordo com um design Latino-quadrado. Pelo menos 48 h foram deixadas entre os dias de testagem do fármaco. Durante esses dias intervenientes, os camundongos foram testados na tarefa de 5-CSRT para reestabelecer o desempenho de linha de base e verificar quaisquer efeitos residuais dos fármacos.

Análise estatística: As principais variáveis dependentes selecionadas para análise foram: (a) o percentual de respostas corretas (total de respostas corretas/total de corretas + total de respostas incorretas x 100); (b) percentual de omissões (total de omissões/ total de respostas corretas + total de respostas incorretas + total de omissões x 100); (c) o número de respostas antecipadas nos orifícios durante o ITI; (d) o número de respostas persistentes nos orifícios após uma resposta correta. Respostas corretas e omissões, como percentuais, foram transformadas de acordo com a fórmula $2\arcsin(\text{SQRT}(\%X/100))$, para normalizar as distribuições de acordo com o modelo ANOVA (Winer, 1971).

Os efeitos do composto de teste (n = 12) sobre os déficits PCP-induzidos na tarefa 5-CSRT foram analisados independentemente por um ANOVA individual 2 x 2 ANOVA com fatores de Fármaco (composto de teste) e PCP. subseqüentemente, as médias do grupo de tratamento foram comparadas usando um teste *post-hoc* de Tukey-Kramer. O software estatístico (SAS Institute Inc., EUA) foi operado em um computador Micro VAX 3500 (Digital, EUA).

Conforme mostrado na Tabela 10, PCP causou um efeito profundo sobre o desempenho de atenção de camundongos DBA/2N conforme mostrado por uma resposta persistente e antecipadas aumentada. Um composto representativo de nossa invenção, administrado a 10 mg/kg i.p., pode reverter o aumento PCP-induzido nas respostas antecipadas e persistente. Esses resultados sustentam o uso desse tipo de compostos para o tratamento de distúrbios psiquiátricos.

15 Tabela 10

	Nº de respostas antecipadas	Nº de respostas persistentes
Ve+ve	1,8 ± 0,5	19,3 ± 14
Cloridrato de 2-[[2-(3-Butóxi-fenil)-etil]-(tetra-hidrofuran-3-ilmetil)amino]-N,N-dimetil-acetamida 10 mg/Kg	3,3 ± 0,7	20,9 ± 1,3
Ve+PCP	10,2 ± 2,8*	31,2 ± 5,8*
Cloridrato de 2-[[2-(3-Butóxi-fenil)-etil]-(tetra-hidrofuran-3-ilmetil)amino]-N,N-dimetil-acetamida 10 mg/Kg +PCP	3,7 ± 1,6 #	15,7 ± 3,1#

Exemplo 114: Teste de sensibilização comportamental cocaína-induzida

Vício em fármacos é um comportamento patológico caracterizado por busca e ingestão compulsiva de fármacos. Um modelo com animais dessas alterações comportamentais é o aumento de longa duração na atividade locomotora induzida pela administração repetida de fármacos psicoestimulantes em roedores (Robinson T. E. e Berridge K.C. Brain Res. Brain Res. Rev. (1993) 18, 247-91) conhecido como sensibilização comportamental fármaco-induzido. O efeito dos compostos de teste foi avaliado em um

modelo de sensibilização comportamental cocaína-induzida em ratos.

Aparelho de atividade locomotora: Ratos machos Wistar pesando 200-250 g quando de chegada foram usados. A atividade locomotora foi medida em dezesseis gaiolas de pendurar de arame de metal idênticas, medindo 36 cm (C) x 25 cm (L) x 20 cm (A). Cada gaiola continha dois conjuntos de fotocélulas emissoras-detectoras de infravermelho posicionadas ao longo do eixo longo 1 cm acima do piso da grade e 8 cm da frente e parte de trás da gaiola. Ruído de interferência foi proporcionado através de um gerador de ruído branco. O movimento dentro das gaiolas produziu interrupções na fotocélula, as quais foram automaticamente registradas por um computador IBM-compatível.

Procedimento de sensibilização e tratamento: Os animais foram habituados às câmaras de atividade locomotora durante 2-3 dias consecutivos antes do experimento. Os ratos receberam 5 injeções i.p. diariamente de cocaína (15 mg/kg) ou solução salina e o composto de teste (0,1-100 mg/kg) ou seu veículo e a atividade locomotora foi registrada durante 3 horas. Dez dias após a última injeção de cocaína ou solução salina (dia 15), os animais foram estimulados com 15 mg/kg de cocaína na ausência do composto de teste e a atividade locomotora foi novamente monitorada durante 3 horas.

Pelo quinto dia de tratamento com cocaína, os animais pré-tratados i.p. com veículo mostraram uma resposta locomotora aumentada (20% maior, então, o primeiro dia, $p < 0,05$). Dez dias após a última injeção de cocaína ou solução salina, os animais foram estimulados com 15 mg/kg de cocaína na ausência do composto de teste e a atividade locomotora foi novamente monitorada durante 3 h. Espera-se que os ratos previamente tratados com cocaína e que não tinham recebido o composto de teste mostrem uma resposta de atividade locomotora aumentada à cocaína (30% maior, então, primeiro dia, $p < 0,05$). Se os ratos que tinham sido pré-tratados com o composto de teste durante o tratamento de 5 dias com cocaína não mostram um aumento na atividade locomotora, o composto de teste é considerado como tendo um efeito na prevenção de vício em fármacos psicoestimulantes. (Koob G. F., Sanna P. P., Bloom F. E. *Neuron* (1998) 21: 467-

476; Robinson T. E., Berridge K. C. Brain Res Brain Res Rev (1993) 18: 247-291).

Análise estatística: Os dados (número total de surtos em 3 horas) foram analisados usando um ANOVA com duas vias com medições repetidas sobre um fator, incluindo os quatro grupos experimentais (isto é, solução/veículo, solução salina/composto de teste, cocaína/veículo e cocaína/composto teste) e dois pontos de teste (dia 1 e dia 5) seguido por uma análise de efeitos simples. Um segundo ANOVA com duas vias com medições repetidas sobre um fator foi usado para comparar o dia 1 e o dia do estímulo seguido por um teste *post hoc* de Newman-Keuls.

Exemplo 115: Irritação aguda da bexiga por ácido acético em ratos

Experimentos foram realizados usando ratos Sprague Dawley fêmeas adultos (170-200 g). um cateter (PE-50) foi inserido via uma incisão abdominal na linha mediana na bexiga através do domo da bexiga e, então, pressão intravesical foi medida para monitorar a atividade da bexiga durante infusão contínua de ácido acético a 0,15%. Infusão intravesical contínua de ácido acético irrita a bexiga e reduz os intervalos intercontração (ICI) em ratos anestesiados. ICIs, a pressão de contração máxima e limiares de pressão que induzem à contração por reflexo da bexiga foram medidos uma vez e após infusão intravesical de ácido acético em ratos tratados com compostos da invenção.

Exemplo 116: Irritação intermediária da bexiga através de ciclofosfamida (CYP) em ratos

Experimentos foram realizados usando ratos Sprague Dawley fêmeas adultos conscientes e anestesiados (170-200 g). Cistite química foi induzida por CYP, a qual é metabolizada em acroleína, um irritante eliminado na urina. CYP (150 mg/kg/i.p.) foi administrada um dia antes do experimento. Pré-tratamento com CYP causa irritação na bexiga e cada micção frequente com um ICI de cerca de 150-200 segundos entre as micções.

Compostos ativos aumentam o ICI em ratos conscientes e anestesiados usados nesse modelo experimental.

Exemplo 117: Teste de enxaqueca em ratos

Animais e cirurgia: Ratos macho Wistar (250-350 g) foram anestesiados com pentobarbital de sódio (50 mg/kg i.p.) dissolvido em solução salina.

5 Uma cânula foi inserida na traqueia e artéria femoral para ventilação artificial (55 pancadas/min) e para medição da pressão sanguínea média (MBP), respectivamente. Uma cânula foi inserida na veia femoral para a administração intravenosa de agentes de teste.

10 A temperatura corporal foi mantida a 37-38 °C através de controle automático de uma almofada de aquecimento. Os animais foram colocados em uma rede esterotóxica e uma incisão longitudinal foi feita no escalpo. Um orifício foi perfurado no crânio e um eletrodo bipolar de aço inoxidável (Plastic One MS 306) foi inserido no ramo oftálmico esquerdo do gânglio trigeminal (3,8 mm dorsal ao bregma, 2,5 mm lateral da linha mediana e 9,5 mm abaixo da superfície dorsal) e preso com cimento dental. Colocação correta do eletrodo foi confirmada por uma breve estimulação elétrica, a qual causa movimento da mandíbula em virtude de ativação da fibra trigeminal. Após remoção do cérebro, a posição correta do eletrodo na fibra foi visualmente verificada ao final de cada experimento.

20 Um segundo orifício foi perfurado ipsilateral ao eletrodo (1,5 mm rostral ao bregma e 1,5 mm lateral da sutura sagital) e uma sonda com agulha (diâmetro da ponta de 0,8 mm) de um fluxímetro de Doppler a laser foi fixada apontando com sua ponta para um ramo da artéria cerebral mediana (MCA) e a alteração do Fluxo de Sangue Cerebral (CBF) registrada on-line pelo sistema PeriFlux 4001 Laser Doppler.

25 Defeitos da leitura do Doppler de laser durante estimulação elétrica do gânglio trigeminal em virtude de movimentos musculares foram impedidos por um bolo de injeção i.v. do bloqueador neuromuscular brometo de pancurônio (0,6 mg/kg i.v.).

30 Anestesia e bloqueio neuromuscular foram mantidos durante todo o experimento com uma infusão de pentobarbital de sódio e pancurônio (12,5 mg/kg/h + 2,4 mg/kg/h, respectivamente).

Protocolo experimental: ao final da cirurgia, uma pausa de trinta

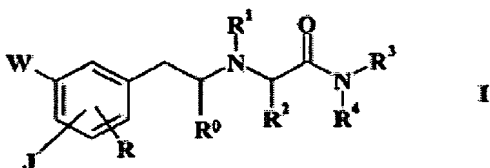
minutos foi tomada de forma a estabilizar os parâmetros medidos.

CBF em repouso foi aumentado através de estimulação elétrica com pulso retangular de 0,5 ms de comprimento, 1-10 Hz, 0,5-1 mA durante períodos de 30 s. Após duas estimulações pré-fármaco em média, veículo ou fármacos foram administrados.

Compostos ativos reduzem o aumento no fluxo sanguíneo induzido por estimulação trigeminal.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula geral I:



em que:

5

(a)

J é um grupo $A-[(CH_2)_n-O]_r-$ na posição *para* com relação à cadeia de etilamino, em que:

n é zero ou 1; e

r é 1;

10

A é trifluorometila; ou fenila opcionalmente substituída por um grupo halo;

W é (C₁-C₄)alcóxi;

R é hidrogênio;

R⁰ é hidrogênio; ou (C₁-C₂)alquila;

15

R¹ é hidrogênio; (C₁-C₄)alquila opcionalmente substituída por um grupo hidróxi; ciclopropilmetila; 2-propin-1-ila; benzila opcionalmente substituída por um ou dois grupos (C₁-C₂)alcóxi sobre o anel de benzeno; tiazolila; uma heterociclila saturada de 5 a 6 elementos contendo um átomo de nitrogênio, opcionalmente substituída por um grupo (C₁-C₂)alquila; ou heterociclil metila, em que o grupo heterociclila é uma heterociclila de 5 a 6 elementos contendo 1 a 3 heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, opcionalmente substituída por um ou dois grupos selecionados de (C₁-C₂)alquila, hidróximetila e (C₁-C₂)alcóxi;

20

R² é hidrogênio; (C₁-C₄)alquila; ou fenila;

25

R³ é hidrogênio; ou (C₁-C₄)alquila; e

R⁴ é hidrogênio; (C₁-C₄)alquila opcionalmente substituída por um grupo selecionado de amino, (C₁-C₄)alquilamino, di-(C₁-C₄)alquilamino, imidazolila e pirrolidinila, em que o grupo imidazolila e pirrolidinila são opcio-

nalmente substituídos por um grupo (C₁-C₂)alquila; ou benzila; ou

R³ e R⁴, tomados junto com o átomo de nitrogênio adjacente, formam um anel de pirrolidinila, morfolinila ou piperazinila opcionalmente substituído por um grupo (C₁-C₂)alquila;

5 ou

(b)

J é hidrogênio;

W é um grupo A-[(CH₂)_n-O]_r, em que:

n é zero, 1 ou 2; e

10 r é zero ou 1;

A é (C₁-C₄)alquila, trifluorometila; ciclopropila; ciclopentila; fenila opcionalmente substituída por um grupo selecionado de halo, metila, metóxi, trifluorometila, acetilamino e dimetilaminometila; tienila opcionalmente substituída por um grupo cloro; furanila; isoxazolila opcionalmente substituída por um ou dois grupos metila; piperidinila; morfolinila; piridinila ou pirimidinila, o anel de piridinila e pirimidinila sendo opcionalmente substituídos por um ou dois grupos metóxi;

R é hidrogênio; ou flúor;

R⁰ é hidrogênio; ou (C₁-C₂)alquila;

20 R¹ é ciclopropilmetila; furanilmetila; tetra-hidrofuranila; ou tetra-hidrofuranilmetiol;

R² é hidrogênio; ou (C₁-C₄)alquila;

R³ é hidrogênio; ou (C₁-C₄)alquila; e

25 R⁴ é hidrogênio; (C₁-C₄)alquila opcionalmente substituída por um grupo selecionado de (C₁-C₂)alcóxi, amino, (C₁-C₄)alquilamino e di-(C₁-C₄)alquilamino; ou heterociclila, em que a heterociclila é selecionada de isoxazolila, pirazolila, imidazolila, tiazolila e 1,3,4 tiadiazolila e pode ser opcionalmente substituída por um grupo (C₁-C₂)alquila; ou

30 R³ e R⁴, tomados junto com o átomo de nitrogênio adjacente, formam um anel de pirrolidina;

contanto que, quando A for (C₁-C₄)alquila, trifluorometila, ciclopropila ou ciclopentila, então, r seja 1; em qualquer caso, quer como um úni-

co enantiômero ou diastereoisômero ou mistura dos mesmos e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

2. Composto do grupo (a) de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

5 J é um grupo $A-[(CH_2)_n-O]_r-$ na posição *para* com relação à cadeia de etilamino, em que:

n é 1; e

r é 1;

10 A é trifluorometila; fenila; ou fenila substituída por um grupo flúor ou cloro;

W é metóxi;

R é hidrogênio;

R⁰ é hidrogênio;

15 R¹ é hidrogênio; (C₁-C₄)alquila; hidroxietila; ciclopropilmetila; 2-propin-1-ila; benzila opcionalmente substituída por um ou dois grupos metóxi sobre o anel de benzeno; piperidinila opcionalmente substituída por um grupo metila; tiazolila; ou heterociclilmetila, em que o grupo heterociclila é selecionado de isoxazolila opcionalmente substituída por um grupo metila ou metóxi, imidazolila opcionalmente substituída por um grupo metila, furanila
20 opcionalmente substituída por um grupo hidroximetila, tetra-hidrofuranila, 1,2,3-tiadiazolila, pirazolila opcionalmente substituída por um ou dois grupos metila, piridinila opcionalmente substituída por um grupo metóxi, tienila e tiazolila;

R² é hidrogênio; (C₁-C₄)alquila; ou fenila;

25 R³ é hidrogênio; ou (C₁-C₄)alquila; e

R⁴ é hidrogênio; (C₁-C₄)alquila opcionalmente substituída por um grupo selecionado de amino, dimetilamino, imidazolila e pirrolidinila, em que a pirrolidinila é opcionalmente substituída por um grupo metila; ou benzila;
ou

30 R³ e R⁴, tomados junto com o átomo de nitrogênio adjacente, formam um anel de pirrolidinila, piperazinila ou morfolinila opcionalmente substituído por um grupo metila;

em qualquer caso, quer como um único enantiômero ou diastereoisômero ou mistura dos mesmos e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

3. Composto do grupo (a) de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

5 J é um grupo $A-[(CH_2)_n-O]_r-$ na posição para com relação à cadeia de etilamino, em que:

n é 1; e

r é 1;

A é fenila; ou fenila substituída por um grupo flúor;

10 W é metóxi;

R é hidrogênio;

R^0 é hidrogênio;

15 R^1 é hidrogênio; (C_1-C_4)alquila; ciclopropilmetila; benzila; heterocicliometila, em que o grupo heterocicliometila é selecionado de furanila, tetra-
hidrofuranila e piridinila opcionalmente substituída por um grupo metóxi;

R^2 é hidrogênio; ou (C_1-C_4)alquila; ou fenila;

R^3 é hidrogênio; ou (C_1-C_4)alquila; e

20 R^4 é hidrogênio; (C_1-C_4)alquila opcionalmente substituída por um grupo selecionado de amina, dimetilamino, e pirrolidinila, em que a pirrolidinila é opcionalmente substituída por um grupo metila; ou

R^3 e R^4 , tomados junto com o átomo de nitrogênio adjacente, formam um anel de pirrolidinila ou morfolinila;

em qualquer caso, quer como um único enantiômero ou diastereoisômero ou mistura dos mesmos e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

25 4. Composto do grupo (b) de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

J é hidrogênio;

W é um grupo $A-[(CH_2)_n-O-]_r-$ em que:

n é zero, 1 ou 2;

30 r é zero ou 1;

A é (C_1-C_4)alquila; trifluorometila; ciclopropila; ciclopentila; fenila opcionalmente substituída por um grupo selecionado de flúor, cloro, metila,

metóxi, trifluorometila, acetilamino e dimetilaminometila; tienila opcionalmente substituída por um grupo cloro; furanila; isoxazolila opcionalmente substituída por um ou dois grupos metila; piperidinila; morfolinila; piridinila ou pirimidinila, os grupos piridinila e pirimidinila sendo opcionalmente substituídos por um ou dois grupos metóxi;

5

R é hidrogênio; ou flúor;

R⁰ é hidrogênio;

R¹ é ciclopropilmetila; furanilmetila; tetra-hidrofuranila; ou tetra-hidrofuranilmetila;

10

R² é hidrogênio; ou metila;

R³ é hidrogênio; ou (C₁-C₄)alquila; e

R⁴ é hidrogênio; (C₁-C₄)alquila opcionalmente substituída por um grupo selecionado de metóxi, amino, metilamino e dimetilamino; isoxazolila opcionalmente substituída por um grupo metila; pirazolila; imidazolila; tiazolila; ou 1,3,4 tiazolila; ou

15

R³ e R⁴, tomados junto com o átomo de nitrogênio adjacente, formam um anel de pirrolidina;

contanto que, quando A for (C₁-C₄)alquila, trifluorometila, ciclopropila ou ciclopentila, então, r é 1;

20

em qualquer caso, quer como um único enantiômero ou diastereoisômero ou mistura dos mesmos e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

5. Composto de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que:

J é hidrogênio;

25

W é um grupo A-[(CH₂)_n-O]_r- em que:

n é 1 ou 2;

r é 1;

30

A é (C₁-C₄)alquila; trifluorometila; ciclopropila; ciclopentila; fenila opcionalmente substituída por um grupo selecionado de flúor, cloro, metila, metóxi e trifluorometila; tienila opcionalmente substituída por um grupo cloro; isoxazolila opcionalmente substituída por um ou dois grupos metila; piridinila; piperidinila; ou morfolinila;

R é hidrogênio; ou flúor;

R⁰ é hidrogênio;

R¹ é ciclopropilmetila; furanilmetila; tetra-hidrofuranila; ou tetra-hidrofuranilmetila;

5 R² é hidrogênio;

R³ é hidrogênio; ou (C₁-C₄)alquila; e

R⁴ é hidrogênio; (C₁-C₄)alquila opcionalmente substituída por um grupo selecionado de metóxi, amino, metilamino e dimetilamino; isoxazolila opcionalmente substituída por um grupo metila; pirazolila; imidazolila; tiazolila; ou 1,3,4 tiazolila; ou

10 R³ e R⁴, tomados junto com o átomo de nitrogênio adjacente, formam um anel de pirrolidina;

em qualquer caso, quer como um único enantiômero ou diastereoisômero ou mistura dos mesmos e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

15 6. Composto de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que:

J é hidrogênio;

W é um grupo A-[(CH₂)_n-O]_r, em que:

20 n é zero;

r é 1;

A é ciclopentila; ou fenila opcionalmente substituída por um grupo flúor;

R é hidrogênio;

25 R¹ é furanilmetila;

R² é hidrogênio;

R³ é hidrogênio; ou (C₁-C₄)alquila; e

R⁴ é hidrogênio; ou (C₁-C₄)alquila;

em qualquer caso, quer como um único enantiômero ou diastereoisômero ou mistura dos mesmos e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

30 7. Composto de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que:

J é hidrogênio;

W é um grupo $A-[(CH_2)_n-O]_r-$, em que:

n é zero;

r é zero;

5 A é fenila opcionalmente substituída por um grupo selecionado de flúor, metóxi, acetilamino e dimetilaminometila; tienila; furanila; isoxazolila opcionalmente substituída por um ou dois grupos metila; piperidinila; piridinila ou pirimidinila, os grupos piridinila e pirimidinila sendo opcionalmente substituídos por um ou dois grupos metóxi;

10 R é hidrogênio;

R^0 é hidrogênio;

R^1 é furanilmetila; ou tetra-hidrofuranilmetila;

R^2 é hidrogênio;

R^3 é hidrogênio; ou (C₁-C₄)alquila; e

15 R^4 é hidrogênio; ou (C₁-C₄)alquila;

em qualquer caso, quer como um único enantiômero ou diastereoisômero ou mistura dos mesmos e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

8. Composto de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que:

20 J é hidrogênio;

W é um grupo $A-[(CH_2)_n-O]_r-$ em que:

n é 1;

r é 1;

A é (C₁-C₄)alquila;

25 R é hidrogênio;

R^0 é hidrogênio;

R^1 é furanilmetila; ou tetra-hidrofuranilmetila;

R^2 é hidrogênio;

R^3 é hidrogênio; ou (C₁-C₄)alquila; e

30 R^4 é (C₁-C₄)alquila;

quer como um enantiômero simples ou, em qualquer caso, diastereoisômero, ou mistura dos mesmos e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

9. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado de:

2-[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etilamino]-*N*-metil-acetamida;

5 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-isobutilamino]-*N*-metil-acetamida;

2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-(tetra-hidrofuran-3-ilmetil)amino]-*N*-metil-acetamida;

10 2-[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etilamino]-*N,N*-dimetil-acetamida;

2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-benzilamino]-*N,N*-dimetil-acetamida;

2-[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etilamino]-*N,N*-dimetil-propionamida;

15 2-[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etilamino]-*N,N*-dimetil-2-fenil-acetamida;

2-[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etilamino]-1-(morfolin-4-il)-2-fenil-etanona;

20 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-benzilamino]-acetamida;

2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-benzilamino]-1-(pirrolidin-1-il)-etanona;

2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-benzilamino]-*N*-(2-amino-2-metil-propil)-acetamida;

25 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-benzilamino]-*N*-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;

2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-benzilamino]-*N*-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-acetamida;

30 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-(ciclopropilmetil)amino]-*N*-etil-acetamida;

2-[[2-[4-(Benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-(ciclopropilmetil)amino]-*N*-metil-acetamida;

- 2-[[2-(3-Benzilóxi-fenil)-etil]-(ciclopropilmetil)amino]-*N*-metil-acetamida;
- 2-[[2-(3-Benzilóxi-fenil)-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-*N*-metil-acetamida;
- 5 2-[[2-[3-(2-Flúor-benzilóxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-*N*-metil-acetamida;
- 2-[[2-[3-(3-Flúor-benzilóxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-acetamida;
- 2-[[2-[3-(3-Flúor-benzilóxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-*N*-(2-
10 dimetilamino-etil)-acetamida;
- 2-[[2-[3-(3-Flúor-benzilóxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-*N*-(2-amino-2-metil-propil)-acetamida;
- 2-[[2-(3-Benzilóxi-fenil)-etil]-(ciclopropilmetil)amino]-*N*-metil-propionamida;
- 15 2-[[2-[3-Metóxi-4-(2,2,2-trifluoro-etóxi)-fenil]-etil]-(ciclopropilmetil)amino]-*N*-metil-acetamida;
- 2-[[2-(3'-Flúor-bifenil-3-il)-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-*N*-metil-acetamida;
- 2-[[2-(3-Benzilóxi-fenil)-etil]-(tetra-hidrofuran-3-ilmetil)amino]-
20 *N,N*-dimetil-acetamida;
- 2-[[2-[(3-Butóxi-fenil)]-etil]-(tetra-hidrofuran-3-ilmetil)amino]-*N,N*-dimetil-acetamida;
- 2-[[2-(3-Butóxi-fenil)-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-*N*-metil-acetamida;
- 25 2-[[2-[4-Flúor-3-(2,2,2-trifluoro-etóxi)-fenil]-etil]-(tetra-hidrofuran-3-ilmetil)amino]-*N,N*-dimetil-acetamida;
- 2-[[2-[3-(2,2,2-Trifluoro-etóxi)-fenil]-etil]-(tetra-hidrofuran-3-ilmetil)amino]-*N,N*-dimetil-acetamida;
- 2-[[2-[3-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-fenil]-etil]-(tetra-hidrofuran-3-
30 il)amino]-*N,N*-dimetil-acetamida;
- 2-[[2-(3-Piperidin-1-il-fenil)-etil]-(tetra-hidrofuran-3-ilmetil)amino]-*N,N*-dimetil-acetamida;

2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-
(ciclopropilmetil)amino]-*N*-metil-acetamida;

(*S*)-2-[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etilamino]-*N*-metil-4-
metil-valeramida;

5 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-(furan-3-
ilmetil)amino]-*N*-metil-acetamida ;

2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-benzilamino]-*N*-
etil-acetamida; e

10 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-(6-metóxi-piridin-3-
ilmetil)amino]-*N*-metil-acetamida;

em qualquer caso, quer como um único enantiômero ou mistura
dos mesmos e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

10. Composto de acordo com a reivindicação 9, caracterizado
pelo fato de que é selecionado de

15 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-isobutilamino]-*N*-
metil-acetamida;

2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-(tetra-hidrofuran-3-
ilmetil)amino]-*N*-metil-acetamida;

20 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-benzilamino]-*N,N*-
dimetil-acetamida;

2-[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etilamino]-*N,N*-dimetil-
2-fenil-acetamida;

2-[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etilamino]-1-(morfolin-4-
il)-2-fenil-etanona;

25 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-benzilamino]-1-
(pirrolidin-1-il)-etanona;

2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-benzilamino]-*N*-(2-
amino-2-metil-propil)-acetamida;

30 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-benzilamino]-*N*-(2-
dimetilamino-etil)-acetamida;

2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-benzilamino]-*N*-[2-
(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-acetamida;

2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-
(ciclopropilmetil)amino]-*N*-etil-acetamida;

2-[[2-[3-(3-Flúor-benzilóxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-
acetamida;

5 2-[[2-[3-(3-Flúor-benzilóxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-*N*-(2-
amino-2-metil-propil)-acetamida;

2-[[2-[(3-Butóxi-fenil)]-etil]-(tetra-hidrofuran-3-ilmetil)amino]-*N,N*-
dimetil-acetamida;

10 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-
(ciclopropilmetil)amino]-*N*-metil-acetamida;

(*S*)-2-[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etilamino]-*N*-metil-4-
metil-valeramida;

2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-(furan-3-
ilmetil)amino]-*N*-metil-acetamida ;

15 2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-benzilamino]-*N*-
etil-acetamida; e

2-[[2-[4-(3-Flúor-benzilóxi)-3-metóxi-fenil]-etil]-(6-metóxi-piridin-3-
ilmetil)amino]-*N*-metil-acetamida;

20 em qualquer caso, quer como um único enantiômero ou mistura dos mes-
mos e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

11. Composto de acordo com a reivindicação 10, caracterizado
pelo fato de que é 2-[[2-(3-Butóxi-fenil)-etil]-(tetra-hidrofuran-3-ilmetil)amino]-
N,N-dimetil-acetamida e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

25 12. Composto de acordo com a reivindicação 11, caracterizado
pelo fato de que é um enantiômero simples tendo um $[\alpha]_D = -10^\circ$, $c = 0,1$,
MeOH (20 °C) ou o enantiômero simples tendo $[\alpha]_D = +10^\circ$, $c = 0,1$, MeOH
(20 °C) ou uma mistura dos mesmos em qualquer proporção e seus sais
farmaceuticamente aceitáveis.

30 13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1
a 12, caracterizado pelo fato de que o sal farmaceuticamente aceitável é o
cloridrato.

14. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1

a 13, caracterizado pelo fato de ser para uso como um medicamento.

5 15. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de ser para uso como um medicamento ativo como modulador do canal de cálcio e/ou sódio contra distúrbios causados por disfunções dos canais de cálcio e/ou sódio voltagem-estimulados.

16. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de ser para uso como um medicamento para o tratamento de dor neuropática, dor crônica e/ou dor aguda.

10 17. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de ser para uso como um medicamento para o tratamento de distúrbios neurológicos, tal como dores de cabeça.

18. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de ser para uso como um medicamento para o tratamento de condições neurológicas, tal como epilepsia.

15 19. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de ser para uso como um medicamento para o tratamento de distúrbios cognitivos e/ou psiquiátricos.

20 20. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de ser para uso como um medicamento para o tratamento de distúrbios causados por disfunções dos canais de cálcio e/ou sódio voltagem-estimulados tais como processos inflamatórios que afetam quaisquer sistemas do corpo, os distúrbios do trato gastrointestinal, os distúrbios do trato genito-urinário, as doenças oftálmicas, as doenças hepáticas, os distúrbios cardiovasculares e/ou neurodegenerativos.

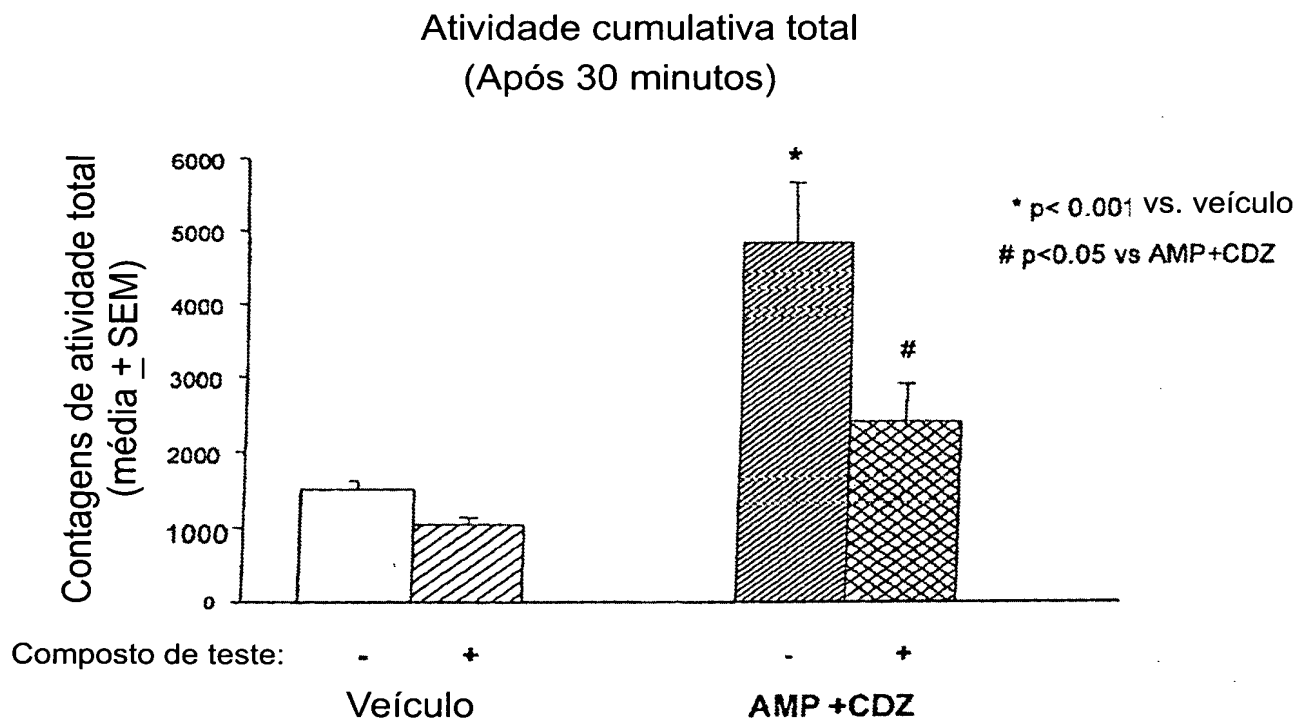
25 21. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de ser para uso como um medicamento ativo como modulador do canal de cálcio e/ou sódio contra distúrbios causados por disfunções dos canais de cálcio e/ou sódio voltagem-estimulados, caracterizado pelo fato de que a dosagem do dito composto, o qual é eficaz no
30 tratamento de um paciente que sofre de afecções causadas por disfunções dos canais de cálcio e/ou sódio voltagem-estimulados, não exibe qualquer atividade MAO inibitória ou exibe uma significativa redução da atividade MAO

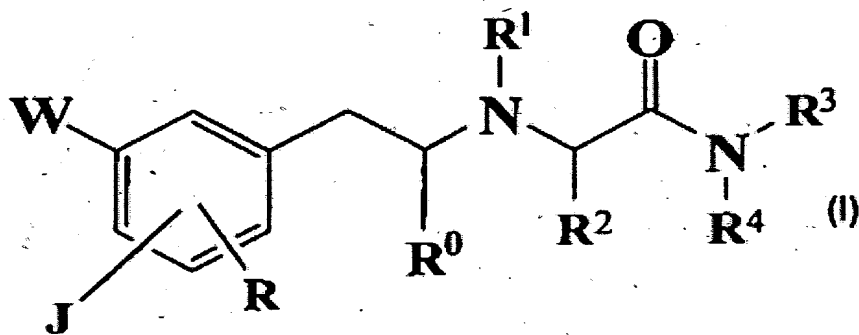
inibitória.

22. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que contém um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13 como ingrediente ativo junto com um excipiente farmacêuticamente aceitável.

23. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 22, caracterizada pelo fato de que contém ainda outro agente terapêutico.

FIG. 1





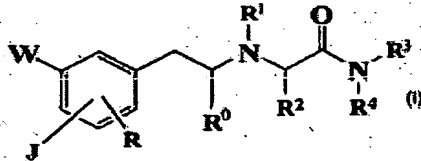
P0620239-0

2062039-0

RESUMO

Patente de Invenção: "DERIVADOS DE 2-FENILETILAMINO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO OS MESMOS".

5 A presente invenção refere-se a derivados de 2-feniletilamino carboxamida-substituídos de fórmula I:



em que:

J, W, R, R⁰, R¹, R², R³ e R⁴ têm os significados conforme definidos na especificação e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, composições farmacêuticas contendo os mesmos como ingrediente ativo e seu uso como moduladores do canal de sódio e/ou cálcio úteis em prevenção, alívio e cura de uma ampla faixa de patologias, incluindo doenças neurológicas, psiquiátricas, cardiovasculares, inflamatórias, oftálmicas, urológicas e gastrointestinais onde os mecanismos acima tenham sido descritos como exercendo um papel patológico.

10