

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

|                                                      |                                                  |           |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------|
| (22) Data de pedido: <b>2005.05.10</b>               | (73) Titular(es):<br><b>SANOFI-AVENTIS</b>       |           |
| (30) Prioridade(s): <b>2004.05.11 FR 0405055</b>     | <b>174, AVENUE DE FRANCE 75013 PARIS</b>         | <b>FR</b> |
| (43) Data de publicação do pedido: <b>2007.01.31</b> | (72) Inventor(es):                               |           |
| (45) Data e BPI da concessão: <b>2008.10.15</b>      | <b>CHRISTIAN MALOIZEL</b>                        | <b>FR</b> |
| <b>012/2009</b>                                      | <b>MIREILLE SEVRIN</b>                           | <b>FR</b> |
|                                                      | <b>LAURENT DUBOIS</b>                            | <b>FR</b> |
|                                                      | <b>YANNICK EVANNO</b>                            | <b>FR</b> |
|                                                      | (74) Mandatário:                                 |           |
|                                                      | <b>PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA</b>              |           |
|                                                      | <b>RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA</b> | <b>PT</b> |

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE CARBAMATO DE 2H- OU 3H-BENZO[E]INDAZOL-1-IL, SUA PREPARAÇÃO E SUA APLICAÇÃO EM TERAPIA**

(57) Resumo:

## DESCRIÇÃO

### "DERIVADOS DE CARBAMATO DE 2H- OU 3H-BENZO[E]INDAZOL-1-ILO, SUA PREPARAÇÃO E SUA APLICAÇÃO EM TERAPIA"

Derivados de carbamato de 2H- ou 3H-benzo[e]indazol-1-ilo, sua preparação e sua aplicação em terapia.

A invenção tem, como objectivo, compostos derivados de carbamato de 2H- ou 3H-benzo[e]indazol-1-ilo que apresentam uma afinidade *in vitro* e *in vivo* para os receptores do tipo periférico para as benzodiazepinas (loais p ou PBR).

São conhecidos, na técnica anterior, compostos que apresentam uma afinidade para os PBR, por exemplo, derivados de isoquinolinas (documentoW099/58117; Lloyd *et al.*, 1990 J. of Pharm and Experimental Therapeutics.), imidazo-benzimidazoles (documento EP0607076), imidazo-pirrolbenzimidazoles (documento FR2741073), 2-aril-8-oxodi-hidropurinas (documento EP1036794), 2-aril-pirazolo-quinolinonas (Yokoyama *et al.* 1982 J. of Med. Chem.), imidazopiridina e pirrolopirazina (Weissman *et al.* 1990 Eur. J. of Pharmacol.; Piperaki *et al.*, 1996 J. of Chromatography; Olivier *et al.* 1997 Bioorg. and Med. Chem Letters), derivados de benzotieno-piridazin-3-ona-7-óxido (Nakao *et al.* 1992 Chem, and Pharm. Bull.) ou de indolacetamida (Rao *et al.* 1997 Eur. J. of Pharmacol.).

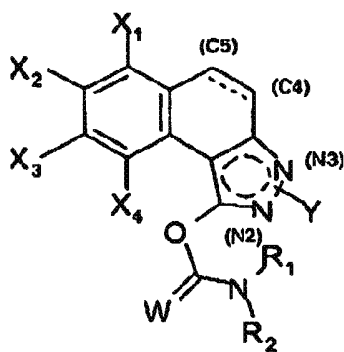
No entanto, verifica-se, ainda, uma necessidade de encontrar compostos com afinidade para os PBR.

Um primeiro objectivo da invenção refere-se a compostos correspondentes à fórmula geral (I), abaixo.

Um outro objectivo da invenção refere-se a métodos de preparação de compostos de fórmula geral (I).

Um outro objectivo da invenção refere-se às utilizações dos compostos de fórmula geral (I), nomeadamente, em medicamentos ou composições farmacêuticas.

Os compostos da invenção correspondem à fórmula geral (I);



em que

W representa um átomo de oxigénio ou de enxofre;

X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> e X<sub>4</sub> representam, cada, independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo ciano, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcóxilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalcóxilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

Y está na posição (N2) ou (N3);

quando Y está na posição (N2), Y representa um grupo alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo compreendendo entre 6 e

10 átomos de carbono ou heteroarilo compreendendo de 5 a 6 ligações e compreendendo entre 1 e 2 heteroátomos;

quando Y está na posição (N3), Y representa um grupo arilo ou heteroarilo;

estando os grupos arilo ou heteroarilo eventualmente substituídos com um ou mais átomos ou grupos seleccionados entre átomos de halogéneo, grupos alquilo- $C_1-C_6$ , alcoxilo- $C_1-C_6$ , alquiltio- $C_1-C_6$ , alquil- $C_1-C_6-S(O)-$ , alquil- $C_1-C_6-S(O)_2-$ , fluoroalquilo- $C_1-C_6$ ; a ligação na posição C4-C5 é dupla ou simples;

$R_1$  e  $R_2$  representam, cada, independentemente um do outro, um grupo arilo compreendendo entre 6 e 10 átomos de carbono, benzilo ou alquilo- $C_1-C_6$ ; ou, então,  $R_1$  e  $R_2$  formam, com o átomo de azoto que os contém, um heterociclo compreendendo de 4 a 7 ligações e compreendendo um átomo de azoto e eventualmente um outro heteroátomo eventualmente substituído com um ou mais grupos alquilo- $C_1-C_6$  ou benzilo.

Dentro do âmbito da presente invenção entende-se por:

- $C_t-C_z$ , em que t e z podem tomar os valores de 1 a 6, uma cadeia carbonada que pode ter de t a z átomos de carbono, por exemplo,  $C_{1-3}$  é uma cadeia carbonada que pode ter de 1 a 3 átomos de carbono;
- alquilo: um grupo alifático saturado, linear ou ramificado. A título de exemplo, pode-se referir os grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, etc.;

- fluoroalquilo: um grupo alquilo, em que um ou mais átomos de hidrogénio foram substituídos com um átomo de flúor;
- alcoxilo: um radical -O-alquilo, em que o grupo alquilo é tal como anteriormente definido;
- fluoroalcoxilo: um grupo alcoxilo em que um ou mais átomos de hidrogénio foram substituídos com um átomo de flúor;
- alquiltio: um radical -S-alquilo, em que o grupo alquilo é tal como anteriormente definido;
- heterociclo: um grupo cíclico compreendendo de 4 a 7 ligações e compreendendo um átomo de azoto e eventualmente um outro heteroátomo, tais como azoto, oxigénio ou enxofre. A título de exemplo de heterociclos, pode-se referir os grupos azetidínio, pirrolidínio, piperidínio, morfolínio, tiomorfolínio, azepínio, piperazínio ou homopiperazínio;
- arilo: um grupo aromático cíclico compreendendo entre 6 e 10 átomos de carbono. A título de exemplo de grupos arilo, pode-se referir os grupos fenilo ou naftilo;
- heteroarilo: um grupo aromático cíclico compreendendo de 5 a 6 ligações e compreendendo entre 1 e 2 heteroátomos, tais como azoto, oxigénio ou enxofre. A título de exemplo de grupos heteroarilo, pode-se referir os grupos piridínio, tienilo, furanilo, pirimidínio, pirazínio ou piridazínio;
- ligação: num grupo cíclico, representa uma ligação entre dois átomos adjacentes;

- átomo de halogéneo: flúor, cloro; bromo ou iodo.

Os compostos da fórmula geral (I) podem conter um ou mais carbonos assimétricos. Estes podem estar presentes sob a forma de enantiómeros ou de diastereoisómeros. Estes enantiómeros e diastereoisómeros, assim como as suas misturas, incluindo as misturas racémicas, fazem parte da invenção.

Os compostos de fórmula (I) podem estar presentes no estado de bases ou de sais de adição a ácidos. Esses sais de adição fazem parte da invenção.

Esses sais são, vantajosamente, preparados com ácidos farmacêuticamente aceitáveis, mas fazem, igualmente, parte da invenção os sais de outros ácidos úteis, por exemplo, para a purificação ou o isolamento de compostos de fórmula (I).

Os compostos de fórmula geral (I) podem encontrar-se sob a forma de hidratos ou de solvatos, nomeadamente, sob a forma de associações ou de combinações com uma ou mais moléculas de água ou com um solvente. Esses hidratos e solvatos fazem, igualmente, parte da invenção.

De entre os compostos de fórmula (I) objectos da invenção, um primeiro sub-grupo de compostos é constituído pelos compostos para os quais:

W representa um átomo de oxigénio ou de enxofre; e/ou

$X_1$ ,  $X_2$  e  $X_3$  representam, cada, independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio ou de halogéneo, mais

particularmente de flúor, cloro ou bromo ou um grupo ciano, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, mais particularmente metilo, alcoxilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, mais particularmente metoxilo; e/ou

X<sub>4</sub> representa um átomo de hidrogénio; e/ou

Y está na posição (N2) ou (N3);

quando Y está na posição (N2), Y representa um grupo alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, mais particularmente metilo ou etilo, fluoroalquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, mais particularmente trifluoroetilo, arilo compreendendo entre 6 e 10 átomos de carbono, mais particularmente fenilo ou heteroarilo compreendendo de 5 a 6 ligações e compreendendo entre 1 e 2 heteroátomos, mais particularmente piridinilo ou pirazinilo;

quando Y está na posição (N3), Y representa um grupo arilo, mais particularmente fenilo ou heteroarilo, mais particularmente piridinilo ou pirimidinilo;

estando os grupos arilo ou heteroarilo eventualmente substituídos com um ou mais átomos ou grupos, mais particularmente por um ou dois átomos ou grupos seleccionados entre átomos de halogéneo, mais particularmente de flúor e cloro, grupos alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, mais particularmente metilo e alcoxilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, mais particularmente metoxilo;

e/ou

a ligação na posição C4-C5 é dupla ou simples; e/ou

R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> representam, cada, independentemente um do outro, um grupo arilo compreendendo entre 6 e 10 átomos de carbono, mais particularmente fenilo, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, mais particularmente metilo, etilo, n-propilo, t-butilo, isopropilo; ou, então, R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> formam, com o átomo de azoto que os contém, um heterociclo compreendendo de 4 a 7 ligações e compreendendo um átomo de azoto e eventualmente um outro heteroátomo, mais particularmente pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo ou piperazinilo eventualmente substituído com um ou dois grupos alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, mais particularmente metilo.

De entre os compostos de fórmula (I), objectos da invenção, um segundo sub-grupo de compostos é constituído pelos compostos para os quais:

W representa um átomo de oxigénio ou de enxofre; e/ou

X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> e X<sub>3</sub> representam, cada, independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio ou de halogéneo, mais particularmente de flúor, cloro ou bromo ou um grupo alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, mais particularmente metilo e alcóxilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, mais particularmente metóxilo; e/ou

X<sub>4</sub> representa um átomo de hidrogénio; e/ou

Y está na posição (N2) ou (N3) e representa um grupo arilo compreendendo entre 6 e 10 átomos de carbono, mais particularmente fenilo ou heteroarilo compreendendo de 5 a 6 ligações e compreendendo entre 1 e 2 heteroátomos, mais particularmente piridinilo, pirazinilo ou pirimidinilo;



estando os grupos arilo ou heteroarilo eventualmente substituídos com um ou mais átomos ou grupos, mais particularmente por um ou dois átomos ou grupos seleccionados entre átomos de halogéneo, mais particularmente de flúor e cloro, grupos alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, mais particularmente metilo e alcoxilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, mais particularmente metoxilo;

e/ou

a ligação na posição C4-C5 é dupla ou simples; e/ou

R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> representam, cada, independentemente um do outro, um grupo arilo compreendendo entre 6 e 10 átomos de carbono, mais particularmente fenilo, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, mais particularmente metilo, etilo, n-propilo, t-butilo, isopropilo; ou, então, R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> formam, com o átomo de azoto que os contém, um heterociclo compreendendo de 4 a 7 ligações e compreendendo um átomo de azoto e eventualmente um outro heteroátomo, mais particularmente pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo ou piperazinilo eventualmente substituído com um ou dois grupos alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, mais particularmente metilo.

Dos compostos de fórmula (I), objectos da invenção, um terceiro sub-grupo de compostos é constituído pelos compostos para os quais:

W representa um átomo de oxigénio ou de enxofre; e/ou

X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> e X<sub>3</sub> representam, cada, independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio ou de halogéneo, mais

particularmente de flúor, cloro ou bromo ou um grupo alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, mais particularmente metilo, alcoxilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, mais particularmente metoxilo;

e/ou

X<sub>4</sub> representa um átomo de hidrogénio; e/ou

Y está na posição (N3) e representa um grupo arilo; compreendendo entre 6 e 10 átomos de carbono, mais particularmente fenilo, ou heteroarilo compreendendo de 5 a 6 ligações e compreendendo entre 1 e 2 heteroátomos, mais particularmente piridinilo ou pirimidinilo;

estando os grupos arilo ou heteroarilo eventualmente substituídos com um ou mais átomos ou grupos, mais particularmente por um ou dois átomos ou grupos seleccionados entre átomos de halogéneo, mais particularmente de flúor e cloro, grupos alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, mais particularmente metilo, e alcoxilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, mais particularmente metoxilo;

e/ou

a ligação na posição C4-C5 é dupla ou simples; e/ou

R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> representam, cada, independentemente um do outro, um grupo arilo compreendendo entre 6 e 10 átomos de carbono, mais particularmente fenilo, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, mais particularmente metilo, etilo, t-butilo, isopropilo; ou, então, R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> formam, com o átomo de azoto que os contém, um heterociclo compreendendo de 4 a 7 ligações e

compreendendo um átomo de azoto e eventualmente um outro heteroátomo, mais particularmente piperidinilo eventualmente substituído com um ou dois grupos alquilo- $C_1-C_6$ , mais particularmente metilo.

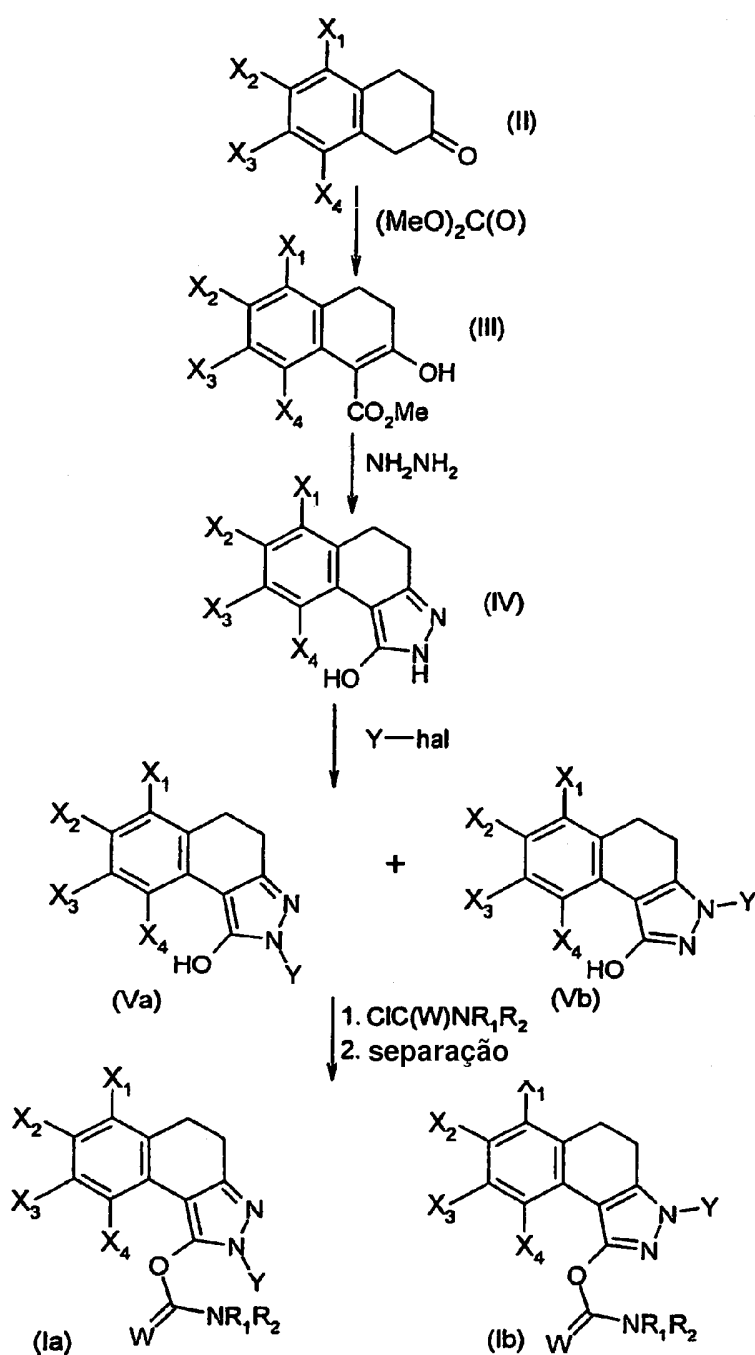
Os compostos de fórmula geral (I), podem ser preparados pelos processos ilustrados nos esquemas seguintes.

De acordo com uma primeira via de preparação (esquema 1), um composto de fórmula geral (II), na qual  $X_1$ ,  $X_2$  e  $X_4$  são tal como definidos na fórmula geral (I), é colocado em reacção com carbonato de metilo, na presença de uma quantidade catalítica de uma base, tais como metanolato de sódio ou hidreto de sódio, para obter o cétoester de fórmula geral (III). A condensação do cétoester (III) com hidrazina, por exemplo, num solvente polar tais como DMF ou ácido acético, permite isolar o pirazole de fórmula geral (IV). Este é, seguidamente, substituído em N, não selectivamente, por acção de um halogeneto de arilo ou de heteroarilo de fórmula geral Y-hal, em que Y é tal como definido na fórmula geral (I) e hal é um átomo de halogéneo, tais como iodo ou bromo, na presença de uma base, tais como carbonato de potássio ou de cézio ou trifosfato de potássio, de uma quantidade catalítica de um sal de cobre e de uma diamina (S. L. Buchwald, J Am. Chem. Soc., 2001, 123, 7727).

A mistura resultante, constituída por isómeros de posição de fórmula geral (Va) e (Vb), em que o grupo Y está, respectivamente, na posição 2 e 3 do anel pirazole, é, seguidamente, derivatizada por acção de um derivado de cloreto de carbamoílo de fórmula geral  $CIC(W)NR_1R_2$ , em que W,  $R_1$  e  $R_2$  são tais como definidos na fórmula geral (I), na presença de uma base, tal como carbonato de potássio, hidreto de sódio ou

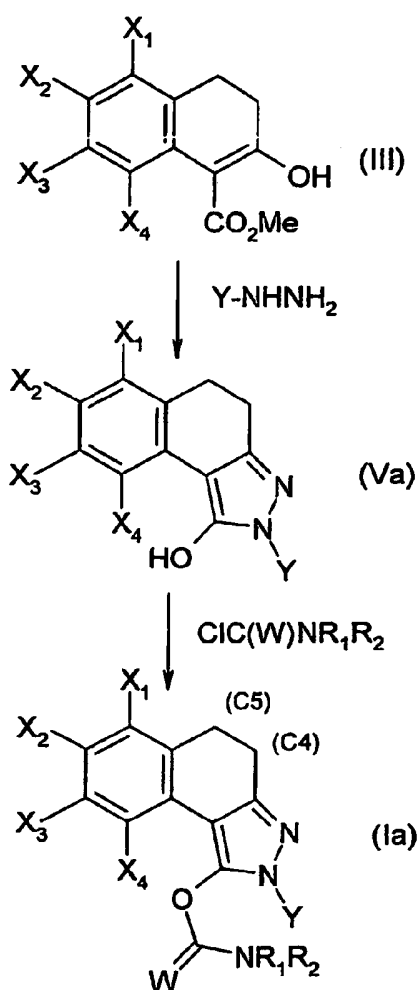
triethylamina, para obter carbamatos de fórmulas gerais (Ia) e (Ib), que são separados, nesta etapa, pelos métodos conhecidos do especialista na técnica, tal como a cromatografia em coluna de sílica.

Esquema 1



Alternativamente, uma segunda via de preparação permite preparar os compostos de fórmula geral (Ia) (esquema 2).

Esquema 2



Esta consiste na condensação do cetoéster de fórmula geral (III), tal como acima definido, com uma hidrazina de fórmula geral  $\text{Y-NH-NH}_2$ , em que Y é tal como definido na fórmula geral (I), por exemplo, num solvente polar, tal como DMF ou ácido acético e permite isolar o pirazole de fórmula geral (Va), tal como acima definido. Este último é, seguidamente, acilado por acção de um derivado de cloreto de carbamoílo de fórmula geral  $\text{ClC(W)NR}_1\text{R}_2$ , tal como acima definido, na presença de uma base,

tal como, carbonato do potássio, hidreto de sódio ou trietilamina, para obter o carbamato de fórmula geral (Ia).

A ligação simples na posição C4-C5 dos compostos de fórmula geral (I) pode ser eventualmente desidrogenada, para formar uma ligação dupla, de acordo com um método conhecido do especialista na técnica, por exemplo, por analogia com o método descrito por Kozo, Shishido *et al.*, Tetrahedron. 1989, 45, 18, 5791-5804. Alternativamente, os compostos de fórmula geral (I), contendo uma ligação simples na posição C4-C5, podem ser desidrogenados por reacção com um agente halogenante, tal como N-bromossuccinimida, na presença de um iniciador, tal como 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo). Nestas condições, o composto de fórmula geral (I) contendo uma ligação simples na posição C4-C5 é imediatamente halogenado, seguidamente, o intermediário resultante sofre uma reacção de eliminação, para originar o composto (I), contendo uma ligação dupla na posição C4-C5.

Nos esquemas 1 e 2, os reagentes, quando o seu modo de preparação não é descrito, estão disponíveis comercialmente ou descritos na literatura ou podem ser preparados de acordo com os métodos que aí estão descritos ou que são conhecidos do especialista na técnica.

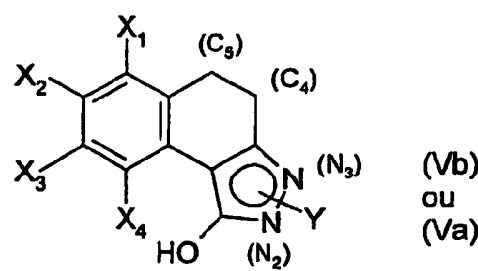
Os compostos de fórmula geral (II) podem ser obtidos a partir de fontes comerciais ou ser preparados, utilizando métodos descritos na literatura (Sims, J. J. *et al.* Tetrahedron Lett. 1971, 951).

A invenção, de acordo com um outros dos seus aspectos tem, igualmente, como objecto compostos de fórmulas (Va) e (Vb).

Estes compostos podem ser úteis como intermediários de síntese de compostos de fórmula (I).

A tabela 1 que se segue ilustra as estruturas químicas e as propriedades físicas de alguns compostos de fórmulas gerais (Va) e (Vb) da invenção. A coluna "PF" fornece os pontos de fusão dos produtos.

**Tabela 1**

|  |                |                |                |                |                    |         |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|---------|
| n°                                                                                  | X <sub>1</sub> | X <sub>2</sub> | X <sub>3</sub> | X <sub>4</sub> | Y                  | PF (°C) |
| Va.1                                                                                | H              | H              | H              | H              | 2-(4-metilfenilo)  | 221-222 |
| Vb.1                                                                                | H              | Me             | H              | H              | 3-(piridin-4-ilo)  | 315-316 |
| Va.2                                                                                | H              | F              | H              | H              | 2-(4-fluorofenilo) | 220-221 |
| Vb.2                                                                                | H              | Cl             | H              | H              | 3-(piridin-4-ilo)  | 336-342 |
| Va.3                                                                                | H              | Cl             | H              | H              | 2-(piridin-4-ilo)  | 190-216 |

Os exemplos seguintes descrevem a preparação de alguns compostos de acordo com a invenção. Estes exemplos não são limitantes e ilustram, apenas, a presente invenção. Os números dos compostos exemplificados referem-se aos fornecidos nas tabelas 1 e 2. As microanálises elementares, as análises LC-MS (cromatografia líquida ligada a espectrometria de massa), os

espectros IR e RMN confirmam as estruturas dos compostos obtidos.

### **Exemplo 1 (Composto N° 1)**

N,N-dietilcarbamato de 7-fluoro-2-(4-fluorofenil)-4,5-dihidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo

1.1 6-Fluoro-2-hidroxi-3,4-di-hidro-naftalen-1-iloato de metilo

São introduzidas 12,66 g (316 mmoles) de hidreto de sódio a 60% em óleo, 900 mL de tolueno e 17,69 mL (210 mmoles) de dimetilcarbonato, num reactor de 2 L. A mistura de reacção é agitada durante 1 h, sob refluxo. É, seguidamente, adicionada uma solução de 19 g (115 mmoles) de 6-fluoro-3,4-di-hidro-1*H*-naphtalen-2-ona em 350 mL de tolueno. A mistura de reacção é aquecida sob refluxo, durante 24 h. A mistura de reacção é, seguidamente, arrefecida a 0 °C e é, depois, acidificada pela adição de 114 mL de ácido acético. São adicionados 114 mL de água e a fase orgânica separada é decantada, é lavada com duas vezes 150 mL de água e, seguidamente, com 100 mL de uma solução aquosa saturada em cloreto de sódio. A fase orgânica é, seguidamente, seca sobre sulfato de magnésio e é, depois, concentrada sob pressão reduzida, para originar 26,1 g de um produto que é utilizado, como tal, na etapa seguinte.



1.2 7-fluoro-2-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazole (Va.2)

Introduzem-se 2 g (9 mmoles) do produto obtido na etapa 1.1 e 2,73 g (16,8 mmoles) de cloridrato de 4-fluorofenil-hidrazina, num reactor de 100 mL. A mistura é solubilizada em 100 mL de ácido acético e é aquecida sob refluxo, durante 4 h. A mistura de reacção é, seguidamente, arrefecida e é, depois, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é retomado em 150 mL de acetato de etilo e 100 mL de água. A fase orgânica é decantada, é lavada, duas vezes, com 100 mL de água e, seguidamente, uma vez, com 100 mL de uma solução aquosa saturada em cloreto de sódio. A fase orgânica é, seguidamente, seca sobre sulfato de magnésio e é, depois, concentrada sob pressão reduzida, para originar 3,5 g do composto esperado.

Ponto de fusão: 220 - 221 °C

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO  $\text{D}_6$ ):  $\delta(\text{ppm})$ : 2,72 (dxd, 2H), 2,95 (dxd, 2H), 7,01 (m, 2H), 7,3 (m, 2H), 7,75 (m, 3H).

1.3 N,N-dietilcarbamato de 7-fluoro-2-(4-fluorofenil)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo (Composto nº 1)

Introduzem-se 3,5 g (9 mmoles) do produto obtido na etapa 1.2, 3,48 g (25 mmoles) de carbonato de potássio e 2,66 mL (21 mmoles) de cloreto de N,N-dietilcarbamoílo, num reactor de 500 mL. A mistura de reacção é aquecida durante 24 h, sob refluxo e é, seguidamente, concentrada sob pressão reduzida. O produto resultante é retomado em 100 mL de acetato de etilo. A fase orgânica é lavada, duas vezes, com 100 mL de água e,

seguidamente, uma vez, com 100 mL de uma solução aquosa saturada em cloreto de sódio. A fase orgânica é, seguidamente, seca sobre sulfato de magnésio e é, depois, concentrada sob pressão reduzida, para originar 5,96 g do produto bruto. A mistura é purificada por cromatografia numa coluna de sílica, eluindo com uma mistura de ciclo-hexano e acetato de etilo. São, deste modo, isoladas e recristalizadas em isopropanol 2,2 g do produto esperado, para obter 1,5 g (3,77 mmoles) de produto final.

Ponto de fusão: 141-142 °C

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm})$ : 1,95 (t, 3H), 2,6 (t, 3H), 2,97 (t, 2H), 3,98 (t, 2H), 3,4 (q, 2H), 3,52 (q, 2H), 7,00 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,32 (m, 1 H), 7,56 (m, 2H).

### **Exemplo 2 (Composto N° 2)**

N,N-dietilcarbamato de 7-fluoro-2-(4-fluorofenil)-2H-benzo[e]indazol-1-ilo

É agitada uma solução de 0,7 g (1,76 mmoles) de N,N-dietilcarbamato de 7-fluoro-2-(4-fluorofenil)-4,5-di-hidro-2H-benzo[e]indazol-1-ilo, obtida na etapa 1.3 do exemplo 1 e 1,2 g (5,2 mmoles) de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona em 25 mL de tolueno, durante 2 h, sob refluxo e é, seguidamente, arrefecida. A mistura é vertida em 100 mL de acetato de etilo. Esta fase orgânica é lavada com duas vezes 100 mL de uma solução aquosa saturada em hidrogenocarbonato de sódio, com 100 mL de água e, seguidamente, com 100 mL de uma solução aquosa saturada em cloreto de sódio. A fase orgânica é separada por decantação, seguidamente, é seca sobre sulfato de magnésio e é concentrada

sob pressão reduzida. Após purificação por cromatografia em coluna de sílica (eluente: mistura de cloreto de metileno e de acetato de etilo) e recristalização em isopropanol, são obtidas 500 mg (1,26 mmoles) do produto esperado.

Ponto de fusão: 159 - 160 °C

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO):  $\delta$ (ppm): 1,04 (t, 3H), 1,21 (t, 3H), 3,28 (q, 2H), 3,55 (q, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,7 (m, 5H), 7,9 (dxd, 1 H).

### **Exemplo 3 (Compostos n° 3 e 4).**

Cloridrato de N,N-dietilcarbamato de 7-cloro-2-(piridin-4-il)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo (Composto n° 3) e cloridrato de N,N-dietilcarbamato de 7-cloro-3-(piridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-benzo[e]indazol-1-ilo (Composto n° 4)

#### **3.1 6-cloro-2-hidroxi-3,4-di-hidro-naftalen-1-iloato de metilo**

São introduzidas 10,1 g (252 mmoles) de hidreto de sódio a 60% em óleo, 621 mL de tolueno e 14,18 mL (163 mmoles) de dimetilcarbonato, num reactor de 2 L. A mistura de reacção é agitada durante 1 h, sob refluxo. É, seguidamente, adicionada uma solução de 15,2 g (84 mmoles) de 6-cloro-3,4-di-hidro-1*H*-naphtalen-2-ona em 268 mL de tolueno. A mistura de reacção é aquecida sob refluxo, durante 24 h. A mistura de reacção é, seguidamente, arrefecida a 0 °C e é, depois, acidificada por adição de 92 mL de ácido acético. São adicionados 114 mL de água e a fase orgânica separada é decantada, é lavada com três vezes

150 mL de água, seguida de 100 mL de uma solução aquosa saturada em cloreto de sódio. A fase orgânica é, seguidamente, seca sobre sulfato de magnésio e é, depois, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia em coluna de sílica (eluindo com uma mistura de ciclo-hexano e diclorometano), para originar 12,8 g (53,6 mmoles) do produto esperado, utilizado como tal na etapa seguinte.

### 3.2 7-cloro-1-hidroxi-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazole

Introduzem-se 28 g (117 mmoles) do produto obtido na etapa 3.1 e 28,6 mL (586,6 mmoles) de mono-hidrato de hidrazina, num reactor de 2 L. A mistura é solubilizada em 782 mL de ácido acético, é aquecida sob refluxo, durante 4 h. A mistura de reacção é, seguidamente, arrefecida e é, depois, concentrada sob pressão reduzida. O produto resultante é retomado em 300 mL de acetato de etilo e 300 mL de água. A fase orgânica é decantada, é lavada, duas vezes, com 200 mL de água e, seguidamente, uma vez, com 200 mL de uma solução aquosa saturada em cloreto de sódio. A fase orgânica é, seguidamente, seca sobre sulfato de magnésio e é, depois, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido é triturado em 200 mL de éter etílico e é, depois, filtrado, para originar 25 g (113,3 mmoles) do produto esperado.

Ponto de fusão: 232 - 233 °C.

3.3 7-cloro-1-hidroxi-2-(piridin-4-il)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazole e 7-cloro-1-hidroxi-3-(piridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-benzo[e]indazole.

São introduzidas 15,2 g (68,8 mmoles) do produto obtido na etapa 3.2, 16,95 g (82,66 mmoles) de 4-iodopiridina, 4,14 mL (34,44 mmoles) de trans-1,2-diaminociclo-hexano, 1,31 g (6,89 mmoles) de iodeto de cobre e 36,55 g (172,2 mmoles) de fosfato de potássio, sob atmosfera inerte, num reactor de 2 L. A mistura de reacção é colocada em suspensão em 690 mL de dioxano, é levada a refluxo durante 24 h e é, depois, arrefecida. A mistura é concentrada sob pressão reduzida e é, depois, retomada em 200 mL de água. Esta fase aquosa é acidificada a pH 5 por adições sucessivas de ácido acético. A suspensão é agitada durante 30 minutos e, seguidamente, o precipitado obtido é filtrado, lavado com água e é, depois, seco sob pressão reduzida, para obter 16,6 g (55,7 mmoles) do produto de N-arilação esperado, sob a forma de uma mistura de isómeros.

LC-MS: 2 picos de 60,4% e de 38%, correspondentes a  $[MH]^+=298$ .

3.4 Cloridrato de N,N-dietilcarbamato de 7-cloro-2-(piridin-4-il)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo (Composto n° 3) e cloridrato de N,N-dietilcarbamato de 7-cloro-3-(piridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-benzo[e]indazol-1-ilo (Composto n° 4)

São introduzidas 13 g (43,66 mmoles) da mistura de isómeros obtida na etapa 3.3, 18,1 g (131 mmoles) de carbonato de potássio finamente triturado e 11,07 mL (87,32 mmoles) de cloreto de N,N-dietilcarbamoílo, sob atmosfera inerte, num

reactor de 2 L. A mistura de reacção é colocada em suspensão em 1 L de acetonitrilo, é levada a refluxo durante 24 h e é, depois, arrefecida. A mistura de reacção é concentrada sob pressão reduzida. O produto resultante é retomado em 300 mL de acetato de etilo e 300 mL de água. A fase orgânica é decantada, é lavada, duas vezes, com 200 mL de água e, seguidamente, uma vez, com 200 mL de uma solução aquosa saturada em cloreto de sódio. A fase orgânica é, seguidamente, seca sobre sulfato de magnésio e é, depois, concentrada sob pressão reduzida. O produto resultante contém dois isómeros de posição (compostos nº 3 e 4). Estes são separados por cromatografia em coluna (300 g de sílica Merck 15 - 40 micron, eluentes: mistura de heptano e de acetato de etilo).

Cloridrato de N,N-dietilcarbamato de 7-cloro-2-(piridin-4-il)-4,5-di-hidro-2H-benzo[e]indazol-1-ilo (Composto nº 3)

O produto nº 3, isolado deste modo, é transformado em cloridrato por solubilização em solução de ácido clorídrico 0,1 N em isopropanol. A solução é concentrada até à secura sob pressão reduzida. Após trituração em éter etílico, filtração e secagem sob pressão reduzida, são obtidas 2,3 g (5,79 mmoles) de produto final.

Ponto de fusão: 250 - 251 °C

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO):  $\delta$ (ppm): 1,08 (t, 3H), 1,31 (t, 3H), 2.98 (m, 4H), 3,3 (q, 2H), 3,68 (q, 3H), 7,27 (d, 1 H), 7,38 (dxd, 1 H), 7,46 (dxd, 1 H), 7,92 (d, 2H), 8,87 (d, 2H).

Cloridrato de N,N-dietilcarbamato de 7-cloro-3-(piridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-benzo[e]indazol-1-ilo (Composto n° 4)

O produto n° 4, assim isolado, é transformado em cloridrato por solubilização em solução de ácido clorídrico 0,1 N em isopropanol. A solução é concentrada até à secura sob pressão reduzida. Após trituração em éter etílico, filtração e secagem sob pressão reduzida, são obtidas 6,2 g (15,62 mmoles) de produto final.

Ponto de fusão: 224 - 226°C

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO): δ(ppm): 1,18 (t, 3H), 1,29 (t, 3H), 3,02 (t, 2H), 3,31 (m, 4H), 3,51 (q, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,32 (dxd, 1H), 7,45 (d, 1H), 8,08 (d, 2H), 8,98 (d, 2H).

#### **Exemplo 4 (Composto n° 5)**

Cloridrato de N,N-dietilcarbamato de 8-metoxi-3-(piridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-benzo[e]indazol-1-ilo

4.1 6-metoxi-2-hidroxi-3,4-di-hidro-naftalen-1-iloato de metilo

São introduzidas 3,4 g (85,12 mmoles) de hidreto de sódio a 60% em óleo, 180 mL de tolueno e 4,78 mL (56,75 mmoles) de dimetilcarbonato, num reactor de 1 L. A mistura de reacção é agitada durante 1 h, sob refluxo. É, seguidamente, adicionada uma solução de 5 g (28,37 mmoles) de 7-metoxi-3,4-di-hidro-1*H*-naphtalen-2-ona em 100 mL de tolueno. A mistura de reacção é aquecida sob refluxo, durante 24 h. A mistura de reacção é,

seguidamente, arrefecida a 0 °C e é, depois, acidificada pela adição de 30 mL de ácido acético. São adicionados 30 mL de água e a fase orgânica separada é decantada, é lavada com duas vezes 50 mL de água e, seguidamente, com 50 mL de uma solução aquosa saturada em cloreto de sódio. A fase orgânica é, seguidamente, seca sobre sulfato de magnésio e é, depois, concentrada sob pressão reduzida. Após purificação por cromatografia em coluna de sílica (eluente: mistura de cloreto de metileno e heptano), são obtidas 3,9 g (16,64 mmoles) do produto esperado e são utilizadas como tal na etapa seguinte.

#### 4.2 1-hidroxi-8-metoxi-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazole

Introduzem-se 3,9 g (16,65 mmoles) do produto obtido na etapa 4.1 e 4,06 mL (83,24 mmoles) de mono-hidrato de hidrazina num reactor de 0,5 L. A mistura é solubilizada em 166 mL de ácido acético e é aquecida sob refluxo, durante 4 h. A mistura de reacção é, seguidamente, arrefecida e é, depois, concentrada sob pressão reduzida. O produto resultante é retomado em 100 mL de acetato de etilo e 100 mL de água. A fase orgânica é decantada, é lavada, duas vezes, com 100 mL de água e, seguidamente, uma vez, com 100 mL de uma solução aquosa saturada em cloreto de sódio. A fase orgânica é, seguidamente, seca sobre sulfato de magnésio e é, depois, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido é triturado em 50 mL de éter etílico e é, seguidamente, filtrado para originar 2,4 g (11,1 mmoles) do produto esperado.



#### 4.3 1-hidroxi-8-metoxi-3-(piridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-benzo[e]indazole

São introduzidas 1,2 g (5,55 mmoles) do produto obtido na etapa 4.2, 1,36 g (6,66 mmoles) de 4-iodopiridina, 0,33 mL (2,77 moles) de trans-1,2-diaminociclo-hexano, 0,105 g (0,55 mmoles) de iodeto de cobre e 2,94 g (13,87 mmoles) de fosfato de potássio, sob atmosfera inerte, num reactor de 0,1 L. A mistura de reacção é colocada em suspensão em 55 mL de dioxano, é levada a refluxo durante 24 h e é, depois, arrefecida. A mistura é, seguidamente, retomada em 1 L de uma mistura 1/1 de água e acetato de etilo. A fase orgânica é decantada e é, seguidamente, lavada com água (50 mL). Esta fase aquosa é acidificada a pH 5 por adições sucessivas de ácido acético. O precipitado obtido é filtrado e é lavado com água e é, depois, seco sob pressão reduzida, para obter 0,2 g (0,68 mmoles) do produto de N-arilação esperado. A fase orgânica é seca sobre sulfato de magnésio e é, depois, concentrada sob pressão reduzida. O produto resultante é purificado por cromatografia em coluna de sílica (eluentes: mistura de diclorometano e metanol) para obter 0,57 g (1,94 mmoles) suplementares do produto de N-arilação esperado.

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO  $\text{D}_6$ ):  $\delta$ (ppm): 2,89 (dxd, 2H), 3,09 (dxd, 2H), 3,73 (s, 3H), 6,2 (dxd, 1H), 7,1 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 8,6 (m, 2H).

4.4 N,N-dietilcarbamato de 8-metoxi-3-(piridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-benzo[e]indazol-1-ilo (Composto n° 5)

São introduzidas 0,77 g (2,63 mmoles) do produto obtido na etapa 4.3, 1,09 g (7,88 mmoles) de carbonato de potássio finamente triturado e 0,67 mL (5,25 mmoles) de cloreto de N,N-dietilcarbamoílo, sob atmosfera inerte, num reactor de 0,1 L. A mistura de reacção é colocada em suspensão em 30 mL de acetonitrilo, é levada a refluxo durante 24 h e é, depois, arrefecida. A mistura de reacção é concentrada sob pressão reduzida. O produto resultante é retomado em 100 mL de acetato de etilo e 100 mL de água. A fase orgânica é decantada, é lavada, duas vezes, com 50 mL de água e, seguidamente, uma vez, com 50 mL de uma solução aquosa saturada em cloreto de sódio. A fase orgânica é, seguidamente, seca sobre sulfato de magnésio e é, depois, concentrada sob pressão reduzida. O produto resultante é purificado por cromatografia em coluna (90 g sílica Merck 15 - 40 micron, eluentes: mistura de heptano e de acetato de etilo). O composto isolado deste modo, é recristalizado em isopropanol e é, seguidamente, ressolubilizado numa solução de ácido clorídrico 0,1 N em isopropanol. A solução é concentrada até à secura sob pressão reduzida. Após trituração em éter etílico, filtração e secagem sob pressão reduzida, são obtidas 234 mg (0.59 mmole) do composto esperado. Ponto de fusão: 225 - 227 °C

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO):  $\delta$ (ppm): 1,15 (t, 3H), 1,3 (t, 3H), 2.92 (t, 2H), 3,2 - 3,4 (m, 4H), 3,51 (q, 2H), 3,71 (s, 3H), 6,8 (m, 2H), 7,2 (d, 1 H), 7,98 (d, 2H), 8,82 (d, 2H).

### **Exemplo 5 (Composto nº 82)**

Cloridrato de N,N-di-isopropilcarbamato de 7-cloro-4,5-di-hidro-3-(piridin-4-il)-3*H*-benzo[e]indazol-1-ilo

Adicionam-se 2,3 g (7,72 mmoles) da mistura de isômeros obtida na etapa 3.3 do exemplo 3, em solução em 30 mL de dimetilformamida, a uma suspensão de 0,4 g (10,04 mmoles) de hidreto de sódio em 17 mL de dimetilformamida, sob atmosfera inerte, gota a gota e a 0 °C, num reactor de 1 L. Após 1 hora de agitação à temperatura ambiente são adicionadas, gota a gota, 1,39 g (8,5 mmoles) de cloreto de N,N-di-isopropilcarbamoílo em 30 mL de dimetilformamida. A mistura de reacção é agitada durante 18 h à temperatura ambiente e é, seguidamente concentrada sob pressão reduzida. O produto resultante é retomado em 300 mL de acetato de etilo e 300 mL de água. A fase aquosa é levada a pH 5 por adição de ácido acético. A fase orgânica é decantada, é lavada, duas vezes, com 200 mL de água e, seguidamente, uma vez, com 200 mL de uma solução aquosa saturada em cloreto de sódio. A fase orgânica é, seguidamente, seca sobre sulfato de magnésio e é, depois, concentrada sob pressão reduzida. O produto resultante é purificado por cromatografia em coluna (sílica 300 g Merck 15 - 40 micron, eluentes: mistura de diclorometano e de acetato de etilo).

O produto assim isolado, é transformado em cloridrato, por solubilização em solução de ácido clorídrico 0,1 N em isopropanol. A solução é concentrada até à secura sob pressão reduzida. Após trituração em éter etílico, filtração e secagem sob pressão reduzida, são obtidas 1,2 g (2,6 mmoles) de produto final.

Ponto de fusão: 237 - 269 °C

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO):  $\delta$ (ppm): 1,29 (m, 12H), 3.02 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 7,2 (d, 1 H), 7,35 (dxd, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,6 (d, 2H), 8,7 (d, 2H).

### **Exemplo 6 (Composto nº 84)**

Cloridrato de N,N-di-isopropilcarbamato de 7-cloro-3-(piridin-4-il)-3*H*-benzo[e]indazol-1-ilo

Adicionam-se 1,65 g (3,38 mmoles) de N,N-di-isopropilcarbamato de 7-cloro-4,5-di-hidro-3-(piridin-4-il)-3*H*-benzo[e]indazol-1-ilo, preparado de acordo com o método descrito no exemplo 5, 1,105 g (6,21 mmoles) de N-bromossuccinimida e 0,127 g (0,78 mmole) de 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo), num reactor de 100 mL. A mistura, colocada em solução em 40 mL de tetracloreto de carbono, é agitada durante 24 h, sob refluxo e é, seguidamente, concentrada, sob pressão reduzida. O produto resultante é retomado em 300 mL de diclorometano e 2 mL de uma solução aquosa de amónia concentrada. A fase orgânica é separada, é lavada com 200 mL de água e, seguidamente, com 200 mL de uma solução aquosa saturada em cloreto de sódio. A fase orgânica é, seguidamente, seca sobre sulfato de magnésio e é, depois, concentrada sob pressão reduzida. O produto resultante é purificado por cromatografia numa coluna de alumina (eluentes: mistura de diclorometano e metanol) e, seguidamente, numa coluna de sílica (eluentes: mistura de diclorometano e de acetato de etilo). O produto isolado é, deste modo, transformado em cloridrato, por solubilização numa solução de ácido clorídrico 0,1 N em

isopropanol. A solução é concentrada até à secura sob pressão reduzida. Após trituração em éter etílico, filtração e secagem sob pressão reduzida, são obtidas 1,2 g (2,6 mmoles) de produto final.

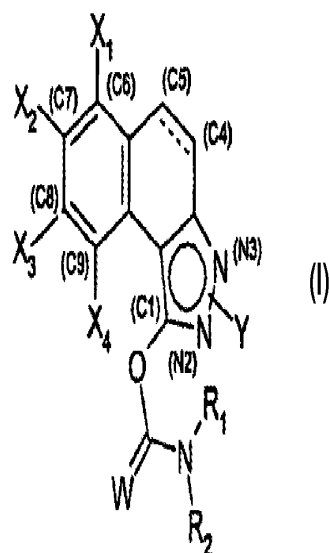
Ponto de fusão: 234 - 248 °C

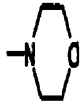
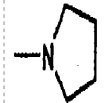
RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO):  $\delta$ (ppm): 1,42 (m, 12H), 4.02 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 7,6 (dxd, 1H), 7,8 (m, 3H), 7,92 (d, 2H), 8,15 (d, 1H), 8,79 (d, 2H).

A tabela 2 seguinte ilustra as estruturas químicas e as propriedades físicas de alguns compostos de fórmula geral (I), de acordo com a invenção.

Na coluna "Sal" desta tabela, "HCl" designa um cloridrato, "-"designa um composto no estado de base. As proporções molares ácido : base estão indicadas ao lado. A coluna "PF" fornece os pontos de fusão dos produtos, sendo os compostos amorfos caracterizados pelos seus resultados de análise por espectrometria de massa (MS).

Tabela 2



| n° | X <sub>1</sub> | X <sub>2</sub> | X <sub>3</sub>   | X <sub>4</sub> | w | NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>                                                      | Ligação C4-C5 | Y                  | Sal     | PF (°C) |
|----|----------------|----------------|------------------|----------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------|--------------------|---------|---------|
| 1  | H              | F              | H                | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                    | simples       | 2-(4-fluorofenilo) | -       | 141-142 |
| 2  | H              | F              | H                | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                    | dupla         | 2-(4-fluorofenilo) | -       | 159-160 |
| 3  | H              | Cl             | H                | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                    | simples       | 2-(piridin-4-ilo)  | HCl 1:1 | 250-251 |
| 4  | H              | Cl             | H                | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                    | simples       | 3-(piridin-4-ilo)  | HCl 1:1 | 224-226 |
| 5  | H              | H              | OCH <sub>3</sub> | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                    | simples       | 3-(piridin-4-ilo)  | HCl 1:1 | 225-227 |
| 6  | H              | H              | H                | H              | O | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                                    | simples       | 2-(4-metilfenilo)  | -       | 130-131 |
| 7  | H              | H              | H                | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                    | simples       | 2-(4-clorofenilo)  | -       | 148-149 |
| 8  | H              | H              | H                | H              | O |  | simples       | 2-(3-clorofenilo)  | -       | 150-151 |
| 9  | H              | H              | H                | H              | O | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                                    | simples       | 2-(3-clorofenilo)  | -       | 128-129 |
| 10 | H              | H              | H                | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                    | simples       | 2-(3-clorofenilo)  | -       | 111-113 |
| 11 | H              | H              | H                | H              | O |  | simples       | 2-(3-clorofenilo)  | -       | 155-157 |

(continuação)

| n° | X <sub>1</sub> | X <sub>2</sub> | X <sub>3</sub> | X <sub>4</sub> | w | NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>                                                      | Ligação C4-C5 | Y                          | Sal | PF (°C) |
|----|----------------|----------------|----------------|----------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------|-----|---------|
| 12 | H              | H              | H              | H              | O | N(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>                                  | simples       | 2-(3-clorofenilo)          | -   | 116-118 |
| 13 | H              | H              | H              | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                    | simples       | 2-fenilo                   | -   | 124-125 |
| 14 | H              | Cl             | H              | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                    | simples       | 2-fenilo                   | -   | 114-116 |
| 15 | H              | H              | H              | H              | O | N(CH <sub>3</sub> )Ph                                                               | simples       | 2-(3-clorofenilo)          | -   | 75-78   |
| 16 | H              | H              | H              | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                    | simples       | 2-(2-clorofenilo)          | -   | 396*    |
| 17 | H              | H              | H              | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                    | simples       | 2-etilo                    | -   | 60-61   |
| 18 | H              | H              | H              | H              | O | N(CH <sub>3</sub> )Ph                                                               | simples       | 2-etilo                    | -   | 348*    |
| 19 | H              | H              | H              | H              | O | N(CH <sub>3</sub> )Ph                                                               | simples       | 2-(2,2',2"-trifluoroetilo) | -   | 402*    |
| 20 | H              | H              | H              | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                    | simples       | 2-(4-fluorofenilo)         | -   | 132-133 |
| 21 | H              | H              | H              | H              | O | N(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>                                  | simples       | 2-(4-fluorofenilo)         | -   | 95-96   |
| 22 | H              | H              | H              | H              | O | N(CH <sub>3</sub> )Ph                                                               | simples       | 2-(4-fluorofenilo)         | -   | 197-198 |
| 23 | H              | H              | H              | H              | O |  | simples       | 2-(4-fluorofenilo)         | -   | 211-212 |
| 24 | H              | H              | H              | H              | O |  | simples       | 2-(4-fluorofenilo)         | -   | 174-175 |
| 25 | H              | H              | H              | H              | O |  | simples       | 2-(4-fluorofenilo)         | -   | 175-176 |
| 26 | H              | H              | H              | H              | O | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                                    | simples       | 2-(4-clorofenilo)          | -   | 211-212 |
| 27 | H              | H              | H              | H              | O | N(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>                                  | simples       | 2-(4-clorofenilo)          | -   | 203-204 |
| 28 | H              | H              | H              | H              | O | N(CH <sub>3</sub> )Ph                                                               | simples       | 2-(4-clorofenilo)          | -   | 202-203 |
| 29 | H              | H              | H              | H              | O |  | simples       | 2-(4-clorofenilo)          | -   | 212-213 |

(continuação)

| n° | X <sub>1</sub> | X <sub>2</sub>   | X <sub>3</sub> | X <sub>4</sub> | w | NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>                                                      | Ligação C4-C5 | Y                          | Sal     | PF (°C) |
|----|----------------|------------------|----------------|----------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------|---------|---------|
| 30 | H              | H                | H              | H              | O |    | simples       | 2-(4-clorofenilo)          | -       | 200-201 |
| 31 | H              | H                | H              | H              | O |    | simples       | 2-(4-clorofenilo)          | -       | 185-186 |
| 32 | H              | H                | H              | H              | O |    | simples       | 2-(4-clorofenilo)          | -       | 157-158 |
| 33 | H              | H                | H              |                | O | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                                    | simples       | 2-(4-fluorofenilo)         | -       | 216-217 |
| 34 | H              | H                | H              | H              | O |    | simples       | 2-(4-fluorofenilo)         | -       | 167-168 |
| 35 | H              | H                | H              | H              | O | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                                    | simples       | 2-fenilo                   | -       | 158-159 |
| 36 | H              | H                | H              | H              | O | N(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>                                  | simples       | 2-fenilo                   | -       | 146-147 |
| 37 | H              | H                | H              | H              | O | N(CH <sub>3</sub> )Ph                                                               | simples       | 2-fenilo                   | -       | 169-170 |
| 38 | H              | H                | H              | H              | O |  | simples       | 2-fenilo                   | -       | 176-177 |
| 39 | H              | Cl               | H              | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                    | simples       | 2-(4-fluorofenilo)         | -       | 155-156 |
| 40 | H              | H                | H              | H              | O | N(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                  | simples       | 2-(4-fluorofenilo)         | -       | 143-144 |
| 41 | H              | H                | H              | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                    | simples       | 2-(3-cloro-4-metilfenilo)  | -       | 99-101  |
| 42 | H              | H                | H              | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                    | simples       | 2-(3-cloro-4-fluorofenilo) | -       | 148-150 |
| 43 | H              | Cl               | H              | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                    | simples       | 2-(3-cloro-4-metilfenilo)  | -       | 131-133 |
| 44 | H              | Cl               | H              | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                    | simples       | 2-(2,4-difluorofenilo)     | -       | 78-80   |
| 45 | H              | H                | H              | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                    | simples       | 2-(piridin-4-ilo)          | HCl 1:1 | 298-299 |
| 46 | H              | Cl               | H              | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                    | simples       | 2-(piridin-2-ilo)          | -       | 108-110 |
| 47 | H              | OCH <sub>3</sub> | H              | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                    | simples       | 2-(4-fluorofenilo)         | -       | 161-162 |



(continuação)

| n° | X <sub>1</sub> | X <sub>2</sub>   | X <sub>3</sub> | X <sub>4</sub> | w | NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>                                     | Ligação C4-C5 | Y                          | Sal     | PF (°C)  |
|----|----------------|------------------|----------------|----------------|---|--------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------|---------|----------|
| 48 | H              | Br               | H              | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                   | simples       | 2-(4-fluorofenilo)         | -       | 162-163  |
| 49 | H              | Cl               | H              | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                   | simples       | 2-(3-cloro-4-fluorofenilo) | -       | 108-110  |
| 50 | H              | Cl               | H              | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                   | simples       | 2-metilo                   | -       | 117-118  |
| 51 | H              | H                | H              | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                   | dupla         | 2-(3-clorofenilo)          | -       | 125-126  |
| 52 | H              | H                | H              | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                   | dupla         | 2-(4-fluorofenilo)         | -       | 125-126  |
| 53 | H              | H                | H              | H              | O | N(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | dupla         | 2-(4-fluorofenilo)         | -       | 154-155. |
| 54 | H              | H                | H              | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                   | dupla         | 2-(3-cloro-4-fluorofenilo) | -       | 412*     |
| 55 | H              | H                | H              | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                   | dupla         | 2-(3-cloro-4-metilfenilo)  | -       | 118-120  |
| 56 | H              | Cl               | H              | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                   | dupla         | 2-(4-fluorofenilo)         | -       | 151-153  |
| 57 | H              | Cl               | H              | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                   | dupla         | 2-(3-cloro-4-fluorofenilo) | -       | 141-143  |
| 58 | H              | Cl               | H              | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                   | dupla         | 2-(3-cloro-4-metilfenilo)  | -       | 141-143  |
| 59 | H              | Cl               | H              | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                   | dupla         | 2-(2,4-difluorofenilo)     | -       | 144-146  |
| 60 | H              | OCH <sub>3</sub> | H              | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                   | simples       | 3-(piridin-4-ilo)          | HCl 1:1 | 208-220  |
| 61 | H              | CH <sub>3</sub>  | H              | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                   | simples       | 3-(piridin-4-ilo)          | HCl 1:1 | 222-225  |
| 62 | H              | Cl               | H              | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                   | simples       | 3-(piridin-3-ilo)          | HCl 1:1 | 194-197  |
| 63 | H              | Cl               | H              | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                   | simples       | 2-(piridin-3-ilo)          | HCl 1:1 | 155-157  |
| 64 | H              | F                | H              | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                   | simples       | 2-(piridin-4-ilo)          | HCl 1:1 | 324-326  |
| 65 | H              | F                | H              | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                   | simples       | 3-(piridin-4-ilo)          | HCl 1:1 | 233-242  |
| 66 | H              | Cl               | H              | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                   | simples       | 3-(4-fluorofenilo)         | -       | 131-132  |
| 67 | H              | Cl               | H              | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                   | simples       | 3-(piridin-2-ilo)          | HCl 1:1 | 122-123  |
| 68 | H              | Cl               | H              | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                   | simples       | 2-(3-fluorofenilo)         | -       | 128-130  |
| 69 | H              | Cl               | H              | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                   | simples       | 3-(3-fluorofenilo)         | -       | 124-126  |
| 70 | H              | Br               | H              | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                   | simples       | 2-(piridin-4-ilo)          | HCl 1:1 | 300-310  |

(continuação)

| n° | X <sub>1</sub>   | X <sub>2</sub> | X <sub>3</sub> | X <sub>4</sub> | w | NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>                                                      | Ligação C4-C5 | Y                  | Sal     | PF (°C) |
|----|------------------|----------------|----------------|----------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------|--------------------|---------|---------|
| 71 | H                | Br             | H              | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                    | simples       | 3-(piridin-4-ilo)  | HCl 1:1 | 233-238 |
| 72 | H                | Cl             | H              | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                    | simples       | 3-(4-metilfenilo)  | -       | 155-159 |
| 73 | H                | Cl             | H              | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                    | simples       | 2-(4-metilfenilo)  | -       | 118-121 |
| 74 | H                | Cl             | H              | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                    | simples       | 2-(2-fluorofenilo) | -       | 414*    |
| 75 | H                | Cl             | H              | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                    | simples       | 3-(4-clorofenilo)  | -       | 177-178 |
| 76 | H                | Cl             | H              | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                    | simples       | 2-(4-clorofenilo)  | -       | 148-149 |
| 77 | H                | Cl             | H              | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                    | simples       | 2-(4-metoxifenilo) | -       | 131-132 |
| 78 | H                | Cl             | H              | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                    | simples       | 3-(4-metoxifenilo) | -       | 185-187 |
| 79 | H                | Cl             | H              | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                    | dupla         | 3-(3-fluorofenilo) | -       | 142-144 |
| 80 | H                | Cl             | H              | H              | O | N(CH <sub>3</sub> )Ph                                                               | simples       | 3-(piridin-4-ilo)  | -       | 213-215 |
| 81 | H                | Cl             | H              | H              | O | N(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>                                  | simples       | 2-(piridin-4-ilo)  | -       | 184-185 |
| 82 | H                | Cl             | H              | H              | O | N(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>                                  | simples       | 3-(piridin-4-ilo)  | -       | 146-148 |
|    |                  |                |                |                |   |                                                                                     |               |                    | HCl 1:1 | 237-269 |
| 83 | OCH <sub>3</sub> | H              | H              | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                    | simples       | 3-(piridin-4-ilo)  | HCl 1:1 | 238-240 |
| 84 | H                | Cl             | H              | H              | O | N(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>                                  | dupla         | 3-(piridin-4-ilo)  | HCl 1:1 | 234-248 |
| 85 | H                | Cl             | H              | H              | O |  | simples       | 2-(piridin-4-ilo)  | HCl 1:1 | 153-173 |
| 86 | H                | Cl             | H              | H              | O |  | simples       | 3-(piridin-4-ilo)  | HCl 1:1 | 243-248 |
| 87 | H                | Cl             | H              | H              | O | N(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>                                  | simples       | 2-(piridin-3-ilo)  | HCl 1:1 | 243-260 |
| 88 | H                | Cl             | H              | H              | O | N(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>                                  | simples       | 3-(piridin-3-ilo)  | HCl 1:1 | 209-213 |
| 89 | H                | Cl             | H              | H              | S | N(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>                                  | simples       | 3-(piridin-4-ilo)  | HCl 1:1 | 290-318 |

(continuação)

| n°                  | X <sub>1</sub> | X <sub>2</sub> | X <sub>3</sub> | X <sub>4</sub> | w | NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>                                                    | Ligação C4-C5 | Y                   | Sal     | PF (°C) |
|---------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------|---------|---------|
| 90                  | H              | Cl             | H              | H              | O |  | simples       | 3-(piridin-4-ilo)   | HCl 1:1 | 228-252 |
| 91                  | H              | Cl             | H              | H              | O | NCH <sub>3</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                                 | simples       | 2-(piridin-4-ilo)   | HCl 1:1 | 350-360 |
| 92                  | H              | Cl             | H              | H              | O | N(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>                                | dupla         | 3-(piridin-3-ilo)   | HCl 1:1 | 238-240 |
| 93                  | H              | Cl             | H              | H              | O | N(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>                                | simples       | 3-(piridin-2-ilo)   | -       | 193-195 |
| 94                  | H              | F              | H              | H              | O | N(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>                                | simples       | 3-(piridin-4-ilo)   | HCl 1:1 | 255-260 |
| 95                  | H              | Cl             | H              | H              | O | N(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>                                | simples       | 3-(pirimidin-2-ilo) | -       | 220-222 |
| 96                  | H              | Cl             | H              | H              | O | N(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>                                | simples       | 2-(pirazin-2-ilo)   | -       | 175-176 |
| 97                  | H              | F              | H              | H              | O | N(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>                                | dupla         | 3-(piridin-4-ilo)   | HCl 1:1 | 272-280 |
| 98                  | H              | Cl             | H              | H              | O | N(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>                                | dupla         | 3-(piridin-2-ilo)   | -       | 213-215 |
| 99                  | H              | Cl             | H              | H              | O | N(CH <sub>3</sub> ) (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )                           | simples       | 3-(piridin-4-ilo)   | HCl 1:1 | 411*    |
| 100                 | H              | Cl             | H              | H              | O | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                  | dupla         | 3-(piridin-4-ilo)   | HCl 1:1 | 227-229 |
| 101                 | H              | Cl             | H              | H              | O | N(CH <sub>3</sub> ) Ph                                                            | dupla         | 3-(piridin-4-ilo)   | HCl 1:1 | 248-268 |
| *[M-H] <sup>+</sup> |                |                |                |                |   |                                                                                   |               |                     |         |         |

Os compostos da invenção foram submetidos a ensaios farmacológicos que revelaram o seu interesse como substâncias com actividades terapêuticas.

Os compostos da invenção apresentam, igualmente, características da solubilidade em água, que favorecem uma boa actividade *in vivo*.

Estudo da ligação [3H]Ro5-4864 aos receptores do tipo periférico para as benzodiazepinas (locais p ou PBR)

Foi determinada a afinidade dos compostos da invenção para locais p ou PBR (locais de ligação do tipo periférico para as benzodiazepinas). Os receptores locais p podem ser marcados selectivamente em membranas do rim de rato, incubadas na presença de [3H]Ro5-4864. Os compostos da invenção foram objecto de um estudo *in vitro* da sua afinidade para estes receptores. Os animais utilizados são ratos Sprague Dawley do sexo masculino (Iffa Credo) com 180 a 300 mg. Após decapitação, o rim é retirado e o tecido é homogeneizado a 4 °C, utilizando um homogeneizador PolytronTM, durante 2 min, a 6/10 da velocidade máxima, em 35 volumes de tampão fosfato Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 50 mM, a um pH ajustado para 7,5 com NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. O homogeneizado membranar é filtrado com gaze e é diluído 10 vezes com tampão.

O [3H]Ro5-4864 é incubado (Actividade específica: 70-90 Ci/mmol; New England Nuclear), a uma concentração de 0,5 nM, na presença de 100 mL da homogeneizado membranar, num volume final de 1 mL de tampão contendo o composto a testar. Após uma incubação de 3 h a 0 °C, as membranas são recuperadas por filtração em filtros Whatman GF/BTM lavados com 2 vezes

4,5 mL de tampão de incubação frio (0 °C). A quantidade da radioactividade retida pelo filtro é medida por cintigrafia líquida.

Para cada concentração do composto estudado, é determinada a percentagem da inibição da ligação de [3H]Ro5-4864 e, seguidamente, a concentração CI50, a concentração que inibe 50% da ligação específica.

As CI50 dos compostos mais activos da invenção apresentam valores que vão de 0,5 nM a 300 nM. Nomeadamente os compostos nº 14, 20 e 56 da tabela 2 apresentam CI50 respectivos de 1,6 nM; 2,8 nM e 1,4 nM.

Os compostos da invenção são, consequentemente, ligandos com afinidade para os receptores do tipo periférico para as benzodiazepinas.

#### Estudo da actividade neuroprotectora

##### Teste de sobrevivência dos motoneurónios após a secção do nervo facial em ratos com 4 dias de idade

Após a lesão do nervo facial de ratos imaturos, os motoneurónios do núcleo facial sofrem uma morte neuronal por apoptose. A avaliação da sobrevivência neuronal é realizada utilizando métodos histológicos e contagem neuronal. São anestesiados ratos imaturos com 4 dias com pentobarbital (3 mg/kg por via i. p.). O nervo facial direito é exposto e é dividido, na sua saída do forâmen estilomastóideo. Após o despertar, os ratos jovens são devolvidos à sua mãe e são tratados, durante 7

dias, com uma ou duas administrações diárias, por via oral ou intraperitoneal, com doses que vão de 1 a 10 mg/kg.

Os animais são decapitados, 7 dias após a lesão e os cérebros são congelados em isopentano a -40 °C. O núcleo facial é cortado num criostato, em secções de 10 mm, na sua totalidade. Os motoneurónios são corados com violeta de cresilo e são contados, utilizando o programa informático HistoTM (BiocomTM).

Neste modelo, os compostos da invenção aumentam a sobrevivência neuronal de 38 para 78%. A tabela 3, abaixo, apresenta os resultados do teste de sobrevivência dos motoneurónios para os compostos n ° 14, 20 e 56 da tabela.

**Tabela 3**

| n°                                                          | 14  | 20  | 56  |
|-------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| % do aumento da sobrevivência dos neurónios<br>(10mg/kg po) | 38% | 59% | 74% |

Os resultados dos ensaios mostram que os compostos mais activos da invenção favorecem a neuroprotecção.

Os compostos da invenção podem ser, consequentemente, utilizados para a preparação de medicamentos, nomeadamente, para a preparação de um medicamento destinado a prevenir ou a tratar uma patologia na qual estão envolvidos os receptores do tipo periférico para as benzodiazepinas.

Deste modo, de acordo com um outro dos seus aspectos, a invenção tem como objectivo medicamentos que compreendem um

composto de fórmula (I) ou um sal de adição deste último a um ácido farmacêuticamente aceitável ou, ainda, um hidrato ou um solvato.

Estes medicamentos encontram a sua utilização em terapia, nomeadamente, na prevenção e/ou no tratamento de neuropatias periféricas de diferentes tipos, como as neuropatias traumáticas ou isquémicas, neuropatias infecciosas, alcoólicas, diabéticas, medicamentosas ou genéticas, assim como afecções do motoneurónio, tal como as amiotrofias espinais e a esclerose lateral amiotrófica. Estes medicamentos encontrarão, igualmente, uma aplicação no tratamento das doenças neurodegenerativas do sistema nervoso central, quer do tipo agudo, como os acidentes vasculares cerebrais e o traumatismo craniano e medular, quer do tipo crónico, como as doenças autoimunitárias (esclerose múltipla), doença de Alzheimer, doença de Parkinson e qualquer outra doença em que se suponha que a administração de factores neuroprotectores/neurotróficos tenha um efeito terapêutico.

Os compostos da invenção podem, igualmente, ser utilizados na preparação de medicamentos destinados à prevenção e/ou ao tratamento de ansiedade, epilepsia e distúrbios de sono. De facto, os ligandos dos locais p ou PBR estimulam a produção de neurosteróides, tais como pregnenolona, desidroepiandrosterona e 3-alfa-hidroxi-5-alfapregnan-20-ona, favorecendo a transferência do colesterol do exterior para o interior da membrana mitocondrial. Estes neurosteróides modulam a actividade do complexo macromolecular GABA<sub>A</sub>-canal de cloreto e, deste modo, podem produzir actividades ansiolíticas, anti-convulsivas e sedativas.

Os compostos da invenção podem ser, também, utilizados nos tratamentos da insuficiência renal aguda ou crónica, glomerulonefrite, nefropatia diabética, isquemia e insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio, isquemia dos membros inferiores, vasospasmo coronário, angina do peito, patologias associadas às válvulas cardíacas, doenças cardíacas inflamatórias, efeitos secundários devidos a medicamentos cardiotóxicos ou em consequência de uma cirurgia cardíaca, aterosclerose e suas complicações trombo-embólicas, restenose, rejeições de enxertos, patologias relacionadas com uma proliferação ou uma migração incorrecta das células musculares lisas.

Além disso, os dados recentes da literatura indicam que o receptor do tipo periférico para as benzodiazepinas pode desempenhar um papel fundamental na regulação da proliferação celular e dos processos de cancerização. De um modo geral e por comparação com os tecidos normais, é observada uma densidade aumentada de receptores do tipo periférico para as benzodiazepinas, em vários tipos de tumores e cancros.

Nos astocitomas humanos, o nível da expressão do receptor do tipo periférico para as benzodiazepinas está correlacionado com o grau de malignidade do tumor, o índice de proliferação e a sobrevivência dos doentes. Nos tumores cerebrais humanos, o aumento do número de receptores do tipo periférico para as benzodiazepinas é utilizado como uma indicação de diagnóstico em imagem médica e como um alvo terapêutico para conjugados formados por um ligando do receptor do tipo periférico para as benzodiazepinas e um fármaco citostático. É, igualmente, observada uma densidade elevada de receptores do tipo periférico para as benzodiazepinas em carcinomas ováricos e em cancros da mama. No que se refere a estes últimos, foi demonstrado que o



nível de expressão dos receptores do tipo periférico para as benzodiazepinas está ligado ao potencial agressivo do tumor; para além disso, a presença de uma agonista do receptor do tipo periférico para as benzodiazepinas estimula o crescimento de uma linha do cancro mamário.

O conjunto destes resultados, que sugere uma função adversa do receptor do tipo periférico para as benzodiazepinas nos processos de cancerização, constitui uma base relevante para a pesquisa de ligandos sintéticos, específicos para o receptor do tipo periférico para as benzodiazepinas, capaz de bloquear os seus efeitos.

Os compostos podem ser, conseqüentemente, utilizados para o tratamento dos tumores e cancros.

Os receptores do tipo periférico para as benzodiazepinas estão, igualmente, presentes ao nível da pele e, por esse motivo, os compostos utilizáveis de acordo com a invenção podem ser utilizados para a profilaxia ou para o tratamento do stress cutâneo.

Por stress cutâneo, entendem-se várias situações que podem provocar danos, em particular, ao nível da pele, independentemente do agente que provoca este stress. Este agente pode ser interno e/ou externo ao organismo, como um agente químico ou radicalar ou, então, externo, como uma radiação ultravioleta.

Deste modo, os compostos utilizáveis de acordo com a invenção são destinados a prevenir e combater as irritações cutâneas, crostas, eritemas, sensações disestésicas, sensações

do aquecimento, pruridos da pele e/ou das mucosas, envelhecimento e podem ser, também, utilizados nos distúrbios cutâneos, tais como, por exemplo, psoríase, doenças pruriginosas, herpes, fotodermatoses, dermatites atópicas, dermatites de contacto, líquenes, prurigos, pruridos, picadas de insectos, em fibroses e outros distúrbios da maturação dos colagénios, nos distúrbios imunológicos ou, ainda, em afecções dermatológicas como o eczema.

Os compostos da invenção podem ser, igualmente, utilizados na prevenção e no tratamento das doenças inflamatórias crónicas, nomeadamente, poliartrite reumatóide e doenças inflamatórias pulmonares.

De acordo com um outro dos seus aspectos, a presente invenção refere-se a composições farmacêuticas compreendendo, como princípio activo, um composto de acordo com a invenção. Estas composições farmacêuticas contêm uma dose eficaz de, pelo menos, um composto de acordo com a invenção ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, um hidrato ou solvato do referido composto, assim como, pelo menos, um excipiente aceitável.

Os referidos excipientes são seleccionados de acordo com a forma farmacêutica e o modo de administração pretendidos, de entre os excipientes habituais, que são conhecidos do Especialista na técnica.

Nas composições farmacêuticas da presente invenção, para administração oral, sublingual, subcutânea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica ou rectal, o princípio activo de fórmula (I), acima ou o seu eventual sal, solvato ou hidrato, pode ser administrado

sob forma unitária de administração, em mistura com excipientes farmacêuticos normais, a animais e a seres humanos, para profilaxia ou tratamento dos distúrbios ou das doenças acima.

As formas unitárias de administração adequadas compreendem as formas por via oral, tais como comprimidos, cápsulas moles ou rígidas, pós, grânulos e soluções ou suspensões orais, as formas da administração sublingual, bucal, intratraqueal, intra-ocular, intranasal, por inalação, as formas de administração tópica, transdérmica, subcutânea, intramuscular ou intravenosa, as formas da administração rectal e os implantes. Para a aplicação tópica, podem-se utilizar os compostos de acordo com a invenção em cremes, géis, pomadas ou loções.

A título de exemplo, uma forma unitária de administração de um composto de acordo com a invenção sob a forma de comprimido pode compreender os componentes seguintes:

|                                   |           |
|-----------------------------------|-----------|
| Composto de acordo com a invenção | 50,0 mg   |
| Manitol                           | 223,75 mg |
| Croscarmellose sódica             | 6,0 mg    |
| Amido de milho                    | 15,0 mg   |
| Hidroxipropil-metilcelulose       | 2,25 mg   |
| Estearato de magnésio             | 3,0 mg    |

As referidas formas unitária são doseadas para permitir uma administração diária de 0,001 a 20 mg do princípio activo por kg de peso corporal, de acordo com a forma galénica.

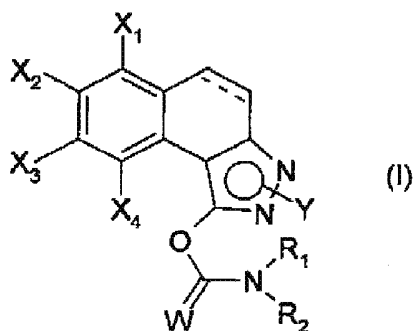
Podem ocorrer casos particulares em que são adequadas dosagens mais elevadas ou mais baixas; essas dosagens não saem do âmbito da invenção. De acordo a prática habitual, a dosagem

adequada a cada doente é determinada pelo médico, de acordo com o modo da administração, o peso e a resposta do referido doente.

Lisboa, 6 de Janeiro de 2009

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto correspondente à fórmula (I)



em que

W representa um átomo de oxigénio ou de enxofre;

X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> e X<sub>4</sub> representam, cada, independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo ciano, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalcoxilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

Y está na posição (N2) ou (N3);

quando Y está na posição (N2), Y representa um grupo alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo compreendendo entre 6 e 10 átomos de carbono ou heteroarilo compreendendo de 5 a 6 ligações e compreendendo entre 1 e 2 heteroátomos;

quando Y está na posição (N3), Y representa um grupo arilo ou heteroarilo;

estando os grupos arilo ou heteroarilo eventualmente substituídos com um ou mais átomos ou grupos seleccionados entre átomos de halogéneo, grupos alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcóxilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-S(O)-, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-S(O)<sub>2</sub>-, fluoroalquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

a ligação na posição C4-C5 é dupla ou simples;

R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> representam, cada, independentemente um do outro, um grupo arilo compreendendo de entre 6 e 10 átomos de carbono, benzilo ou alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; ou, então, R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> formam, com o átomo de azoto que os contém, um heterociclo compreendendo de 4 a 7 ligações e compreendendo um átomo de azoto e eventualmente um outro heteroátomo eventualmente substituído com um ou mais grupos alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou benzilo;

no estado de base ou de sal de adição a um ácido, assim como no estado de hidrato ou de solvato.

2. Composto de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por

W representar um átomo de oxigénio ou de enxofre;

X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> e X<sub>3</sub> representarem, cada, independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo ciano, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcóxilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

X<sub>4</sub> representar um átomo de hidrogénio;

Y estar na posição (N2) ou (N3);

quando Y está na posição (N2), Y representar um grupo alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo compreendendo entre 6 e 10 átomos de carbono ou heteroarilo compreendendo de 5 a 6 ligações e compreendendo entre 1 e 2 heteroátomos;

quando Y está na posição (N3), Y representa um grupo arilo ou heteroarilo;

estarem os grupos arilo ou heteroarilo eventualmente substituídos com um ou mais átomos ou grupos seleccionados entre átomos de halogéneo, grupos alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e alcóxido-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

a ligação na posição C4-C5 ser dupla ou simples;

R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> representarem, cada, independentemente um do outro, um grupo arilo compreendendo entre 6 e 10 átomos de carbono, ou alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; ou, então, R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> formarem, com o átomo de azoto que os contém, um heterociclo compreendendo de 4 a 7 ligações e compreendendo um átomo de azoto e eventualmente um outro heteroátomo eventualmente substituído com um ou dois grupos alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; no estado de base ou de sal de adição a um ácido, assim como no estado de hidrato ou solvato.

3. Composto de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado por

W representar um átomo de oxigénio ou de enxofre;

X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> e X<sub>3</sub> representarem, cada, independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

X<sub>4</sub> representar um átomo de hidrogénio;

Y estar na posição (N2) ou (N3) e representar um grupo arilo compreendendo entre 6 e 10 átomos de carbono ou heteroarilo compreendendo de 5 a 6 ligações e compreendendo entre 1 e 2 heteroátomos;

estarem os grupos arilo ou heteroarilo eventualmente substituídos com um ou mais átomos ou grupos seleccionados entre átomos de halogéneo, grupos alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e alcoxilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; a ligação na posição C4-C5 ser dupla ou simples;

R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> representarem, cada, independentemente um do outro, um grupo arilo compreendendo entre 6 e 10 átomos de carbono, ou alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; ou, então, R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> formarem, com o átomo de azoto que os contém, um heterociclo compreendendo de 4 a 7 ligações e compreendendo um átomo de azoto e eventualmente um outro heteroátomo eventualmente substituído com um ou dois grupos alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

no estado de base ou de sal de adição a um ácido, assim como no estado de hidrato ou de solvato.

4. Composto de fórmula (I), de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3, caracterizado por

W representar um átomo de oxigénio ou de enxofre;



X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> e X<sub>3</sub> representarem, cada, independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

X<sub>4</sub> representar um átomo de hidrogénio;

Y estar na posição (N3) e representar um grupo arilo compreendendo entre 6 e 10 átomos de carbono ou heteroarilo compreendendo de 5 a 6 ligações e compreendendo entre 1 e 2 heteroátomos;

estando os grupos arilo ou heteroarilo eventualmente substituído com um ou mais átomos ou grupos seleccionados entre átomos de halogéneo, grupos alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e alcoxilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; a ligação na posição C4-C5 ser dupla ou simples;

R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> representam, cada, independentemente um do outro, um grupo arilo compreendendo entre 6 e 10 átomos de carbono, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; ou, então, R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> formarem, com o átomo de azoto que os contém, um heterociclo compreendendo de 4 a 7 ligações e compreendendo um átomo de azoto e eventualmente um outro heteroátomo eventualmente substituído com um ou dois grupos alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

no estado de base ou de sal de adição a um ácido, assim como no estado de hidrato ou solvato.

5. Composto de fórmula (I), de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizado por ser seleccionado de entre:

*N,N*-Dietilcarbamato de 7-fluoro-2-(4-fluorofenil)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N,N*-Dietilcarbamato de 7-fluoro-2-(4-fluorofenil)-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

Cloridrato de *N,N*-dietilcarbamato de 7-cloro-2-(piridin-4-il)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

Cloridrato de *N,N*-dietilcarbamato de 7-cloro-3-(piridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

Cloridrato de *N,N*-dietilcarbamato de 8-metoxi-3-(piridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N,N*-Dimetilcarbamato de 2-(4-metilfenil)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N,N*-Dietilcarbamato de 2-(4-clorofenil)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

Morfolinil-4-carboxilato de 2-(3-clorofenil)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N,N*-Dimetilcarbamato de 2-(3-clorofenil)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

1*N,N*-Dietilcarbamato de 2-(3-clorofenil)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

Pirrolidinil-1-carboxilato de 2-(3-clorofenil)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N,N*-Di-isopropilcarbamato de 2-(3-clorofenil)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N,N*-Dietilcarbamato de 2-fenil-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N,N*-Dietilcarbamato de 7-cloro-2-fenil-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N*-metil-*N*-fenilcarbamato de 2-(3-clorofenil)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N,N*-Dietilcarbamato de 2-(2-clorofenil)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N,N*-Dietilcarbamato de 2-etil-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N*-metil-*N*-fenilcarbamato de 2-etil-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N*-metil-*N*-fenilcarbamato de 2-(2,2',2''-trifluoroetil)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N,N*-Dietilcarbamato de 2-(4-fluorofenil)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N,N*-Di-isopropilcarbamato de 2-(4-fluorofenil)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N*-metil-*N*-fenilcarbamato de 2-(4-fluorofenil)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

Pirrolidinil-1-carboxilato de 2-(4-fluorofenil)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

Piperidinil-1-carboxilato de 2-(4-fluorofenil)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

Morfolinil-4-carboxilato de 2-(4-fluorofenil)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N,N*-Dimetilcarbamato de 2-(4-clorofenil)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N,N*-Di-isopropilcarbamato de 2-(4-clorofenil)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N*-metil-*N*-fenilcarbamato de 2-(4-clorofenil)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

Pirrolidinil-1-carboxilato de 2-(4-clorofenil)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

Piperidinil-1-carboxilato de 2-(4-clorofenil)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

Morfolinil-4-carboxilato de 2-(4-clorofenil)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

4-Metil-piperazinil-1-carboxilato de 2-(4-clorofenil)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N,N*-Dimetilcarbamato de 2-(4-fluorofenil)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

4-Metil-piperazinil-1-carboxilato de 2-(4-fluorofenil)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N,N*-Dimetilcarbamato de 2-fenil-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N,N*-Disopropilcarbamato de 2-fenil-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N*-Metil-*N*-fenilcarbamato de 2-fenil-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

Pirrolidinil-1-carboxilato de 2-fenil-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N,N*-Dietilcarbamato de 7-cloro-2-(4-fluorofenil)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N*-metil-*N*-propilcarbamato de 2-(4-fluorofenil)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N,N*-Dietilcarbamato de 2-(3-cloro-4-metilfenil)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N,N*-Dietilcarbamato de 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N,N*-Dietilcarbamato de 7-cloro-2-(3-cloro-4-metilfenil)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N,N*-Dietilcarbamato de 7-cloro-2-(2,4-difluorofenil)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

Cloridrato de *N,N*-dietilcarbamato de 2-(piridin-4-il)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N,N*-Dietilcarbamato de 7-cloro-2-(piridin-2-il)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N,N*-Dietilcarbamato de 7-metoxi-2-(4-fluorofenil)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N,N*-Dietilcarbamato de 7-bromo-2-(4-fluorofenil)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N,N*-Dietilcarbamato de 7-cloro-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N,N*-Dietilcarbamato de 7-cloro-2-metil-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N,N*-Dietilcarbamato de 2-(3-clorofenil)-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N,N*-Dietilcarbamato de 2-(4-fluorofenil)-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N*-Metil-*N*-propilcarbamato de 2-(4-fluorofenil)-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N,N*-Dietilcarbamato de 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N,N*-Dietilcarbamato de 2-(3-cloro-4-metilfenil)-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N,N*-Dietilcarbamato de 7-cloro-2-(4-fluorofenil)-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N,N*-Dietilcarbamato de 7-cloro-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N,N*-Dietilcarbamato de 7-cloro-2-(3-cloro-4-metilfenil)-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N,N*-Dietilcarbamato de 7-cloro-2-(2,4-difluorofenil)-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

Cloridrato de *N,N*-dietilcarbamato de 7-metoxi-3-(piridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

Cloridrato de *N,N*-dietilcarbamato de 7-metil-3-(piridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

Cloridrato de *N,N*-dietilcarbamato de 7-cloro-3-(piridin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

Cloridrato de *N,N*-dietilcarbamato de 7-cloro-2-(piridin-3-il)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

Cloridrato de *N,N*-dietilcarbamato de 7-fluoro-2-(piridin-4-il)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

Cloridrato de *N,N*-dietilcarbamato de 7-fluoro-3-(piridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N,N*-Dietilcarbamato de 7-cloro-3-(4-fluorofenil)-4,5-di-hidro-3*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

Cloridrato de *N,N*-dietilcarbamato de 7-cloro-3-(piridin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N,N*-Dietilcarbamato de 7-cloro-2-(3-fluorofenil)-4,5-di-hidro-2*H* benzo[e]indazol-1-ilo;

*N,N*-Dietilcarbamato de 7-cloro-3-(3-fluorofenil)-4,5-di-hidro-3*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

Cloridrato de *N,N*-dietilcarbamato de 7-bromo-2-(piridin-4-il)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

Cloridrato de *N,N*-dietilcarbamato de 7-bromo-3-(piridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N,N*-Dietilcarbamato de 7-cloro-3-(4-metilfenil)-4,5-di-hidro-3*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N,N*-Dietilcarbamato de 7-cloro-2-(4-metilfenil)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N,N*-Dietilcarbamato de 7-cloro-2(2-fluorofenil)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;



*N,N*-Dietilcarbamato de 7-cloro-3-(4-clorofenil)-4,5-di-hidro-3*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N,N*-Dietilcarbamato de 7-cloro-2-(4-clorofenil)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N,N*-Dietilcarbamato de 7-cloro-2-(4-metoxifenil)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N,N*-Dietilcarbamato de 7-cloro-3-(4-metoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N,N*-Dietilcarbamato de 7-cloro-3-(3-fluorofenil)-3*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N*-Metil-*N*-fenilcarbamato de 7-cloro-3-(piridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N,N*-Di-isopropilcarbamato de 7-cloro-2-(piridin-4-il)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

Cloridrato de *N,N*-di-isopropilcarbamato de 7-cloro-4,5-di-hidro-3-(piridin-4-il)-3*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

Cloridrato de *N,N*-dietilcarbamato de 6-metoxi-3-(piridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

Cloridrato de *N,N*-di-isopropilcarbamato de 7-cloro-3-(piridin-4-il)-3*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

Cloridrato de piperidinil-1-carboxilato de 7-cloro-2-(piridin-4-il)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

Cloridrato de piperidinil-1-carboxilato de 7-cloro-3-(piridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

Cloridrato de *N,N*-di-isopropilcarbamato de 7-cloro-2-(piridin-3-il)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

Cloridrato de *N,N*-di-isopropilcarbamato de 7-cloro-3-(piridin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

Cloridrato de *N,N*-di-isopropiltiocarbamato de 7-cloro-3-(piridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

Cloridrato de cis-2,6-dimetil-piperidinil-1-carboxilato de 7-cloro-3-(piridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

Cloridrato de *N*-metil-*N*-terc-butil-carbamato de 7-cloro-2-(piridin-4-il)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

Cloridrato de *N,N*-di-isopropilcarbamato de 7-cloro-3-(piridin-3-il)-3*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N,N*-Di-isopropilcarbamato de 7-cloro-3-(piridin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

Cloridrato de *N,N*-di-isopropilcarbamato de 7-fluoro-3-(piridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N,N*-Di-isopropilcarbamato de 7-cloro-3-(pirimidin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N,N*-Di-isopropilcarbamato de 7-cloro-2-(pirazin-2-il)-4,5-di-hidro-2*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

Cloridrato de *N,N*-di-isopropilcarbamato de 7-fluoro-3-(piridin-4-il)-3*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

*N,N*-Di-isopropilcarbamato de 7-cloro-3-(piridin-2-il)-3*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

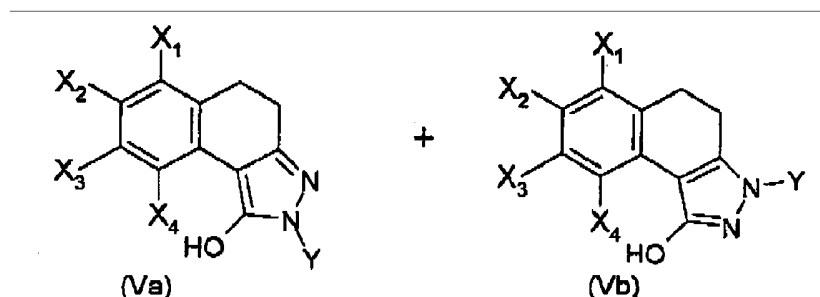
Cloridrato de *N*-metil-*N*-terc-butil-carbamato de 7-cloro-3-(piridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

Cloridrato de *N,N*-dietilcarbamato de 7-cloro-3-(piridin-4-il)-3*H*-benzo[e]indazol-1-ilo;

Cloridrato de *N*-metil-*N*-fenilcarbamato de 7-cloro-3-(piridin-4-il)-3*H*-benzo[e]indazol-1-ilo.

6. Processo de preparação de um composto de fórmula (I), de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 5, caracterizado por se fazer reagir

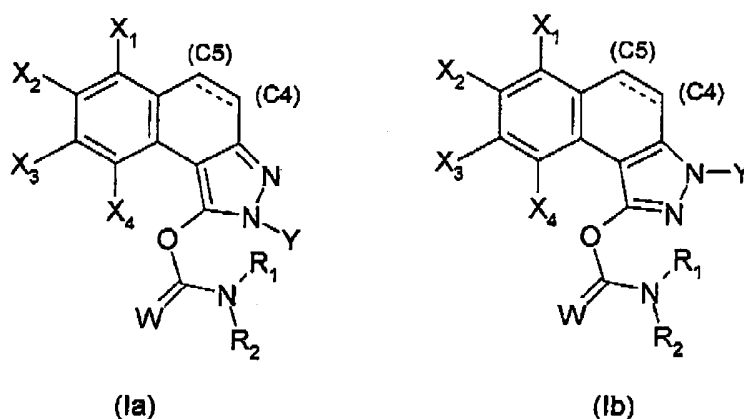
uma mistura constituída por isómeros de posição de fórmulas gerais (Va) e (Vb),



em que  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$  e  $Y$  são tais como definidos na fórmula geral (I), de acordo com a reivindicação 1, e em que o grupo  $Y$  está, respectivamente, na posição (N2) e (N3) do anel pirazole,

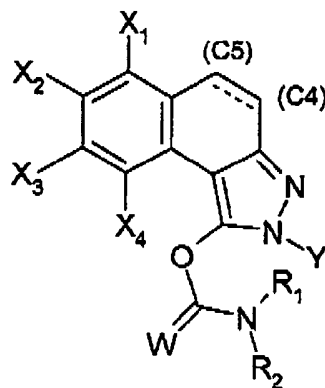
com um derivado de cloreto de carbamoílo de fórmula geral  $\text{ClC(W)NR}_1\text{R}_2$ , em que  $R_1$  e  $R_2$  são tais como definidos na fórmula geral (I), de acordo com a reivindicação 1, na presença de uma base,

para obter, após separação, os compostos de fórmulas gerais (Ia) e (Ib),



sendo a ligação simples na posição C4-C5 seguidamente eventualmente desidrogenada, para formar uma ligação dupla.

7. Processo de preparação de um composto de fórmula (Ia)



(Ia)

em que

W representa um átomo de oxigénio ou de enxofre;

X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> e X<sub>4</sub> representam, cada, independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo ciano, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcóxilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalcóxilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

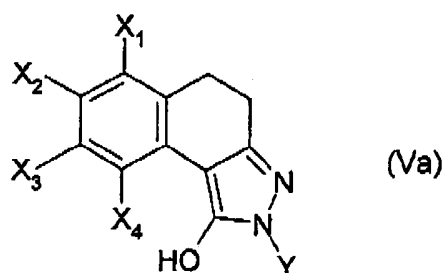
Y está na posição (N2) e representa um grupo alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo compreendendo entre 6 e 10 átomos de carbono ou heteroarilo compreendendo de 5 a 6 ligações e compreendendo entre 1 e 2 heteroátomos;

estando os grupos arilo ou heteroarilo eventualmente substituídos com um ou mais átomos ou grupos seleccionados entre átomos de halogéneo, grupos alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcóxilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-S(O)-, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-S(O)<sub>2</sub>-, fluoroalquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

a ligação na posição C4-C5 é dupla ou simples;

$R_1$  e  $R_2$  representam, cada, independentemente um do outro, um grupo arilo compreendendo entre 6 e 10 átomos de carbono, benzilo ou alquilo- $C_1-C_6$ ; ou, então,  $R_1$  e  $R_2$  formam, com o átomo de azoto que os contém, um heterociclo compreendendo de 4 a 7 ligações e compreendendo um átomo de azoto e eventualmente um outro heteroátomo eventualmente substituído com um grupo alquilo- $C_1-C_6$  ou benzilo;

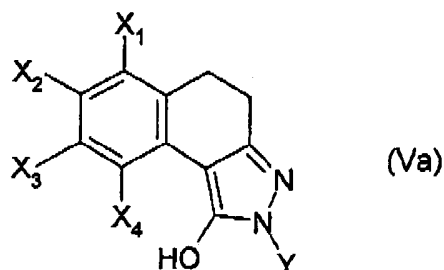
caracterizado por se fazer reagir o composto de fórmula geral (Va),



em que  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$  e  $Y$  são tais como definidos na fórmula geral (Ia) acima, com um derivado de cloreto de carbamoílo de fórmula geral  $ClC(W)NR_1R_2$ , em que  $W$ ,  $R_1$  e  $R_2$  são tais como definidos na fórmula geral (Ia) acima, na presença de uma base,

sendo a ligação simples na posição C4-C5 seguidamente eventualmente desidrogenada, para formar uma ligação dupla.

8. Composto de fórmula (Va)

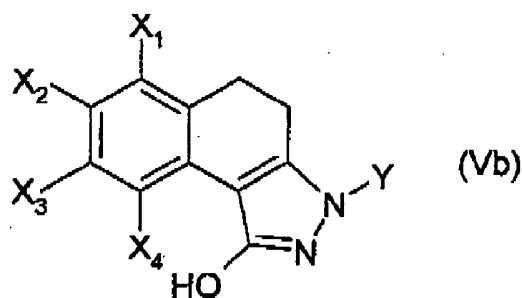


em que  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  e  $X_4$  representam, cada, independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo ciano, alquilo- $C_1-C_6$ , fluoroalquilo- $C_1-C_6$ , alcóxilo- $C_1-C_6$ , fluoroalcóxilo- $C_1-C_6$ ;

$Y$  representa um grupo alquilo- $C_1-C_6$ , fluoroalquilo- $C_1-C_6$ , arilo compreendendo entre 6 e 10 átomos de carbono ou heteroarilo compreendendo de 5 a 6 ligações e compreendendo entre 1 e 2 heteroátomos;

estando os grupos arilo ou heteroarilo eventualmente substituído com um ou mais átomos ou grupos seleccionados entre átomos de halogéneo, grupos alquilo- $C_1-C_6$ , alcóxilo- $C_1-C_6$ , alquiltio- $C_1-C_6$ , alquil- $C_1-C_6-S(O)-$ , alquil- $C_1-C_6-S(O)_2-$ , fluoroalquilo- $C_1-C_6$ .

9. Composto de fórmula (Vb)



em que

X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> e X<sub>4</sub> representam, cada, independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo ciano, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalcoxilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

Y representa um grupo arilo compreendendo entre 6 e 10 átomos de carbono ou heteroarilo compreendendo de 5 a 6 ligações e compreendendo entre 1 e 2 heteroátomos;

estando os grupos arilo ou heteroarilo eventualmente substituídos com um ou mais átomos ou grupos seleccionados entre átomos de halogéneo, grupos alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-S(O)-, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-S(O)<sub>2</sub>-, fluoroalquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

10. Medicamento, caracterizado por este compreender um composto de fórmula (I), de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 5 ou um sal de adição deste composto a um ácido farmaceuticamente aceitável, ou um hidrato ou solvato do composto de fórmula (I).
11. Composição farmacêutica, caracterizada por esta compreender um composto de fórmula (I), de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 5 ou um sal farmaceuticamente aceitável, um hidrato ou solvato deste composto, assim como, pelo menos, um excipiente farmaceuticamente aceitável
12. Utilização de um composto de fórmula (I), de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 5, para a preparação de um medicamento destinado a prevenir ou a tratar neuropatias periféricas, afecções do motoneurónio, doenças



neurodegenerativas do sistema nervoso central, ansiedade, epilepsia, distúrbios de sono, insuficiência renal aguda ou crónica, glomerulonefrite, nefropatia diabética, isquemia e insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio, isquemia dos membros inferiores, vasospasmo coronário, angina de peito, patologia associadas às válvulas cardíacas, doenças cardíacas inflamatórias, efeitos secundários devidos a medicamentos cardiotóxicos ou em consequência de uma cirurgia cardíaca, aterosclerose e suas complicações trombo-embólicas, restenose, rejeições de enxertos, patologias relacionadas com uma proliferação ou uma migração incorrecta das células musculares lisas, tumores e cancros, stress cutâneo, doenças inflamatórias crónicas, nomeadamente poliartrite reumatóide e doenças inflamatórias pulmonares.

13. Utilização de um composto de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 12, em que as neuropatias periféricas são seleccionadas entre neuropatias traumáticas ou isquémicas, neuropatias infecciosas, alcoólicas, diabéticas, medicamentosas ou genéticas.
14. Utilização de um composto de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 12, em que as afecções do motoneurónio são seleccionadas entre amiotrofias espinais e esclerose lateral amiotrófica.
15. Utilização de composto de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 12, em que as doenças neurodegenerativas do sistema nervoso central são seleccionadas entre acidentes vasculares cerebrais, traumatismos cranianos e medulares,

esclerose múltipla, doença de Alzheimer ou doença de Parkinson.

Lisboa, 6 de Janeiro de 2009

## RESUMO

### **"DERIVADOS DE CARBAMATO DE 2H OU 3H-BENZO[E]INDAZOL-1-IL, SUA PREPARAÇÃO E SUA APLICAÇÃO EM TERAPIA"**

A invenção refere-se a compostos de fórmula geral (I): em que W representa um átomo de oxigénio ou de enxofre;  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  e  $X_4$  representam, cada, independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo ciano, alquilo- $C_1-C_6$ , fluoroalquilo- $C_1-C_6$ , alcoxilo- $C_1-C_6$ , fluoroalcoxilo- $C_1-C_6$ ; Y está na posição (N2) ou (N3); quando Y está na posição (N2), Y representa um grupo alquilo- $C_1-C_6$ , fluoroalquilo- $C_1-C_6$ , arilo ou heteroarilo; quando Y está na posição (N3), Y representa um grupo arilo ou heteroarilo; estando os grupos arilo ou heteroarilo substituídos eventualmente com um ou mais átomos ou grupos seleccionados entre átomos de halogéneo, grupos alquilo- $C_1-C_6$ , alcoxilo- $C_1-C_6$ , alquiltio- $C_1-C_6$ , alquil- $C_1-C_6-S(O)$ , alquil- $C_1-C_6-S(O)_2$ -, fluoroalquilo- $C_1-C_6$ ; a ligação na posição C4-C5 é dupla ou simples;  $R_1$  e  $R_2$  representam, cada, independentemente um do outro, um grupo arilo, benzilo ou alquilo- $C_1-C_6$ ; ou, então,  $R_1$  e  $R_2$  formam, com o átomo de azoto que os contém, um heterociclo eventualmente substituído com um grupo alquilo- $C_1-C_6$  ou benzilo; no estado de base ou de sal de adição um ácido, assim como no estado de hidrato ou de solvato. Processo de preparação e aplicação em terapêutica.