

(11) Número de Publicação: **PT 1464641 E**

(51) Classificação Internacional:

C07D 209/12 (2007.10) **C07D 209/14** (2007.10)
C07D 295/06 (2007.10) **C07D 215/22** (2007.10)
C07D 217/16 (2007.10) **A61K 31/495** (2007.10)

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

(22) Data de pedido: **2000.12.22**

(30) Prioridade(s): **1999.12.30 DK 188799**

(43) Data de publicação do pedido: **2004.10.06**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.05.14**
127/2008

(73) Titular(es):

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

(72) Inventor(es):

JAKOB FELDING DK
BENNY BANG-ANDERSEN DK
JAN KEHLER DK

(74) Mandatário:

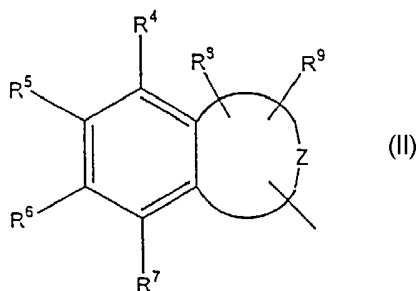
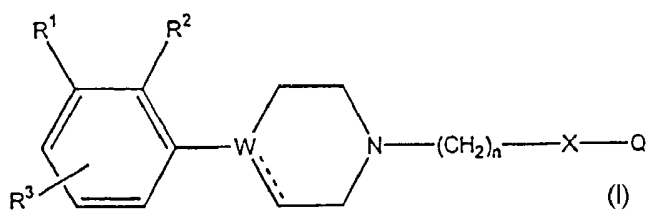
PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA
RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE 4-FENIL-1-PIPERAZINILO, -PIPERIDINILO E -TETRAHIDROPIRIDILO COMO ANTAGONISTAS DA DOPAMINA D4**

(57) Resumo:

RESUMO

"DERIVADOS DE 4-FENIL-1-PIPERAZINILO, -PIPERIDINILO E -TETRA-HIDROPIRIDILO COMO ANTAGONISTAS DA DOPAMINA D₄"



A presente invenção refere-se a derivados de 4-fenil-1-piperazinilo substituídos possuindo a fórmula I, em que W é C, CH ou N e a linha a tracejado que emana de W indica uma ligação quando W é C e nenhuma ligação quando W é N ou CH; R¹ e R² são independentemente seleccionados de hidrogénio e halogéneo, na condição de que, pelo menos, um de R¹ e R² seja um átomo de halogéneo; X é CH₂, O, S, CO, CS, SO ou SO₂; e Q é um grupo de fórmula (II), na condição de que X não seja O ou S quando o grupo Q está ligado através de um átomo de N; e qualquer um dos seus enantiómeros e seus sais de adição de ácido. Estes compostos têm afinidade elevada para os receptores D₄.

DESCRIÇÃO

"DERIVADOS DE 4-FENIL-1-PIPERAZINILO, -PIPERIDINILO E -TETRA-HIDROPIRIDILO COMO ANTAGONISTAS DA DOPAMINA D₄"

Campo da Invenção

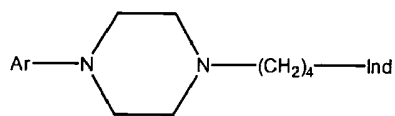
A presente invenção refere-se a uma nova classe de derivados de 4-fenil-1-piperazinilo, -piperidinilo e -tetra-hidropiridilo substituídos com halogéneo, com afinidade para os receptores D₄ e receptores D₃ de dopamina. Os compostos da invenção são considerados úteis no tratamento de determinados distúrbios psiquiátricos e neurológicos, incluindo psicose.

Antecedentes da Invenção.

A patente US N° 3188313 refere-se a determinadas 1-(1-, 2- e 3-indolilalquil)piperazinas, as quais são referidas como tendo efeito sedativo e calmante no SNC.

Outros compostos relacionados com os compostos da invenção, os quais são referidos como interagindo com o sistema da dopamina e/ou da serotonina, são conhecidos na técnica.

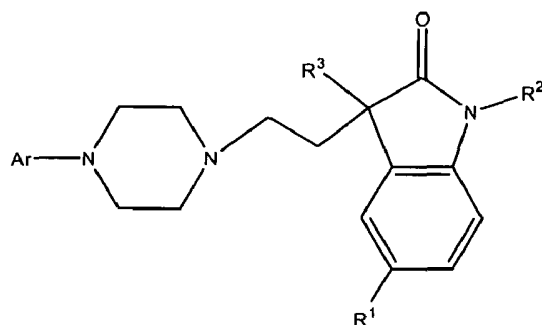
Assim, o documento EP-B1-496222, reivindica compostos possuindo a fórmula



em que Ar é um grupo fenilo, o qual pode estar substituído com halogéneo, alquilo, ciano, hidroxilo etc. e Ind é 3-indolilo, o qual pode estar substituído com ciano, aminocarbonilo e aminocarbonilamino. Os compostos descritos no documento EP-B1-496222 são referidos como sendo antagonistas e agonistas de serotonina. É também mencionado que os compostos têm efeito na acumulação de dopamina no corpo estriado e na acumulação de 5-HTP no N. Raphe. Os compostos são referidos como sendo úteis como ansiolíticos, antidepressivos, neurolépticos e anti-hipertónico.

O documento WO 99/09025 reivindica determinados derivados de 2-(4-aryl-piperazin-1-il)metil-1H-indole. Os compostos são referidos como sendo agonistas do receptor D₄ de dopamina. Além disso, o documento WO 94/24105 refere-se a derivados de 2-(2-(4-aryl-piperazin-1-il)etil-1H-indole, os quais são referidos como possuindo afinidade selectiva para o subtipo D₄ do receptor de dopamina.

O documento EP-B1-354094 refere-se a determinados oxindoles possuindo a fórmula



em que R^1 é hidrogénio, halogéneo ou alquilo, R^2 é hidrogénio ou alquilo, R^3 é hidrogénio, alquilo ou -S-alquilo e Ar pode ser clorofenilo e outros grupos arilo substituídos. Os compostos ligam-se ao receptor 5-HT_{1A} e são referidos como sendo agonistas, agonistas parciais ou antagonistas deste receptor. Alguns dos compostos são referidos como possuindo actividade nos receptores 5-HT₂.

O documento WO 98/08816 também descreve oxindoles, os quais são referidos como sendo fármacos psicotrópicos e o pedido contém dados que demonstram a actividade de alguns dos compostos no receptor D₄.

Pharmazie, **1997**, 52, 423-428 descreve derivados N-[3-(4-aril-1-piperazinil)alquilo] de indolin-2(1H)-ona, quinolin-2(1H)-ona e isoquinolin-1(2H)-ona e as suas afinidades para receptores nos receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A}. O composto 1-(3-(4-fenil-1-piperazinil)propil)indolin-2(1H)-ona é descrito como um antagonista de 5-HT_{2A} com propriedades agonistas fracas de 5-HT_{1A}. O composto é sugerido como um potencial agente antidepressivo e/ou ansiolítico.

Subramanian *et al.*, *Heterocyclic Communications* **1999**, 5, 63-68 descreve determinadas piperazinilindolilpropanonas

reivindicadas como exibindo antagonismo nos receptores D₁/D₂ de dopamina.

Além disso, Böttcher *et al.*, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4020-4026, descreve determinados 3-(1,2,3,6-tetra-hidro-1-piridilalquil)indoles possuindo actividade dopaminérgica.

Finalmente, *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* **1984**, *36*, 697-703 descreve o composto 1-(3-(4-(3-clorofenil)-1-piperazinil)propil)indano como possuindo propriedades serotonolíticas.

Os receptores D₄ de dopamina pertencem à subfamília D₂ de receptores de dopamina, a qual é considerada ser responsável pelos efeitos antipsicóticos dos neurolépticos. Sabe-se que os efeitos secundários de fármacos neurolépticos, os quais exercem o seu efeito principalmente através do antagonismo dos receptores D₂, são devidos ao antagonismo do receptor D₂ nas regiões estriadas do cérebro. No entanto, os receptores D₄ da dopamina estão localizados principalmente em áreas do cérebro distintas do corpo estriado, sugerindo que os antagonistas do receptor D₄ da dopamina serão desprovidos de efeitos secundários extrapiramidais. Isto é ilustrado pelo antipsicótico clozapina, o qual exerce uma maior afinidade nos receptores D₄ do que nos receptores D₂ e é desprovido de efeitos secundários extrapiramidais (Van Tol *et al.* *Nature* **1991**, *350*, 610; Hadley *Medicinal Research Reviews* **1996**, *16*, 507-526 e Sanner *Exp. Opin. Ther. Patents* **1998**, *8*, 383-393).

Foi demonstrado que um número de ligandos D₄, os quais foram considerados como sendo antagonistas selectivos do receptor D₄ (L-745879 e U-101958), possuem potencial antipsicótico (Mansbach

et al. Psychopharmacology **1998**, *135*, 194-200). No entanto foi recentemente referido que estes compostos são agonistas parciais do receptor D₄ em vários ensaios de eficácia *in vitro* (Gazi *et al. Br. J. Pharmacol.* **1998**, *124*, 889-896 e Gazi *et al. Br. J. Pharmacol.* **1999**, *128*, 613-620). Além disso, foi demonstrado que a clozapina, a qual é um antipsicótico eficaz, é um antagonista silencioso (Gazi *et al. Br. J. Pharmacol.* **1999**, *128*, 613-620).

Consequentemente, os ligandos de D₄, que são agonistas parciais ou antagonistas do receptor D₄, podem ter efeitos benéficos contra psicoses.

Os antagonistas de D₄ da dopamina também podem ser úteis para o tratamento de défices cognitivos (Jentsch *et al. Psychopharmacology* **1999**, *142*, 78-84).

Foi também sugerido que os antagonistas de D₄ de dopamina podem ser úteis para reduzir a discinesia que ocorre em resultado do tratamento da doença de Parkinson com L-dopa (Tahar *et al. Eur. J. Pharmacol.* **2000**, *399*, 183-186).

Os receptores D₃ de dopamina também pertencem à subfamília D₂ de receptores de dopamina e estão, preferencialmente, localizados nas regiões límbicas do cérebro (Sokoloff *et al. Nature* **1990**, *347*, 146-151), tal como o nucleus accumbens, onde o bloqueio do receptor de dopamina tem sido associado a actividade antipsicótica (Willner *Int. Clinical Psychopharmacology* **1997**, *12*, 297-308). Além disso foi relatado um aumento do nível de receptores D₃ na parte límbica de cérebros esquizofrénicos (Gurevich *et al. Arch. Gen. Psychiatry* **1997**, *54*, 225-32). Por conseguinte, os antagonistas do receptor D₃ podem proporcionar o potencial para uma terapia antipsicótica eficaz, sem os efeitos

secundários extrapiramidais dos fármacos antipsicóticos clássicos, os quais exercem principalmente o seu efeito pelo bloqueio dos receptores D₂ (Shafer *et al.* *Psychopharmacology* **1998**, *135*, 1-16; Schwartz *et al.* *Brain Research Reviews* **2000**, *31*, 277-287).

Além disso, o bloqueio do receptor D₃ resulta numa estimulação ligeira no córtex pré-frontal (Merchant *et al.* *Cerebral Cortex* **1996**, *6*, 561-570), o que poderia ser benéfico contra sintomas negativos e défices cognitivos associados à esquizofrenia. Além do mais, os antagonistas de D₃ de dopamina podem inverter os EPS induzidos por antagonistas de D₂ (Millan *et al.* *Eur. J. Pharmacol.* **1997**, *321*, R7-R9) e não provocam alterações na prolactina (Reavill *et al.* *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2000**, *294*, 1154-1165). Consequentemente, as propriedades antagonistas de D₃ de um fármaco antipsicótico poderiam reduzir os sintomas negativos e os défices cognitivos e resultar num perfil melhorado de efeitos secundários, no que se refere aos EPS e alterações hormonais.

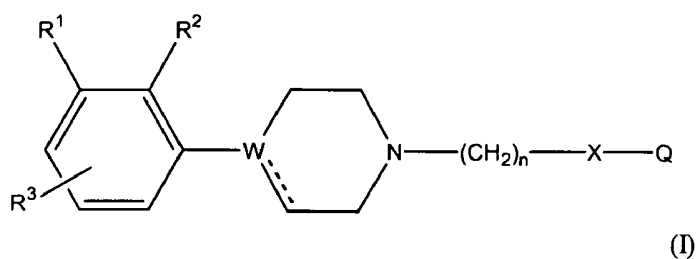
Os agonistas de D₃ de dopamina foram também considerados relevantes no tratamento de esquizofrenia (Wustow *et al.* *Current Pharmaceutical Design* **1997**, *3*, 391-404).

De acordo com a presente invenção é proporcionada uma nova classe de ligandos do receptor D₄ de dopamina. A maior parte dos compostos da invenção também têm afinidade elevada para o receptor D₃ de dopamina e, como mencionado acima, as propriedades antagonistas de D₃ de dopamina de um fármaco antipsicótico podem reduzir os sintomas negativos e os défices cognitivos da esquizofrenia e resultar num perfil melhorado de efeitos secundários.

Além do mais, alguns dos compostos da invenção têm ainda a vantagem de terem apenas um efeito muito fraco nos receptores adrenérgicos alfa-1, o que implica uma propensão baixa para provocar hipotensão ortostática.

Sumário da Invenção

Por conseguinte, a presente invenção refere-se aos novos compostos de fórmula I



em que W é C, CH ou N e a linha a tracejado que emana de W indica uma ligação quando W é C e nenhuma ligação quando W é CH ou N;

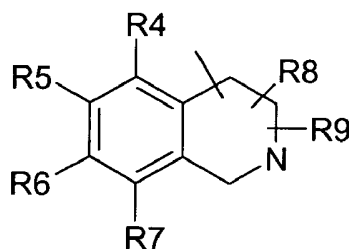
R¹ e R² são ambos um átomo de halogéneo;

R³ é seleccionado de hidrogénio, halogéneo, alquilo-C₁₋₆, alcenilo-C₂₋₆, alcinilo-C₂₋₆, trifluorometilo, alcoxilo-C₁₋₆, ariloxilo, aralcoxilo, hidroxilo, amino, alquil-C₁₋₆-amino, di(alquil-C₁₋₆)amino, nitro e ciano

n é 2, 3, 4 ou 5;

X é CO; e

Q é um grupo de fórmula



R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ e R⁹ são independentemente seleccionados de hidrogénio, halogéneo, trifluorometilo, nitro, ciano, alquilo-C₁₋₆, alcenilo-C₂₋₆, alcinilo-C₂₋₆, alcoxilo-C₁₋₆, alquil-C₁₋₆-tio, alquil-C₁₋₆-sulfonilo, hidroxilo, hidroxialquiloC₁₋₆, amino, alquil-C₁₋₆-amino, di(alquil-C₁₋₆)amino, acilo, aminocarbonilo, alquil-C₁₋₆-aminocarbonilo e di(alquil-C₁₋₆)aminocarbonilo;

e qualquer um dos seus enantiómeros e seus sais de adição de ácido.

De acordo com uma forma de realização preferida da invenção, R¹ e R² são ambos halogéneo, em particular cloro.

Noutra forma de realização particular da invenção W é N.

Em particular, Q está não substituído ou substituído com halogéneo.

R³ é, de um modo preferido, hidrogénio ou halogéneo e se R³ for halogéneo ele está, de um modo preferido, ligado na posição para no anel de fenilo.

Foi constatado que os compostos da invenção mostram uma afinidade elevada para os receptores D₄ de dopamina e receptores D₃ de dopamina, em determinados casos associada a um efeito muito fraco nos receptores adrenérgicos alfa-1.

Os compostos da invenção são, por conseguinte, considerados úteis para o tratamento de psicose, incluindo os sintomas positivos e negativos da esquizofrenia.

Além do mais, alguns dos compostos têm ainda a vantagem de terem apenas um efeito muito fraco nos receptores adrenérgicos alfa-1, o que implica uma propensão baixa para provocar hipotensão ortostática.

Alguns dos compostos interagem com receptores serotoninérgicos centrais, e. g. os receptores 5-HT_{1A} ou 5-HT_{2A} e/ou actuam como inibidores da recaptção de 5-HT.

Por conseguinte, estes compostos da invenção também podem ser úteis para o tratamento de distúrbios provocados por desequilíbrios no sistema serotoninérgico, incluindo distúrbios afectivos tais como distúrbio de ansiedade generalizada, distúrbio de pânico e distúrbio obsessivo-compulsivo, depressão e agressividade.

Em particular, os compostos com efeitos associados nos receptores D₄ e 5-HT de dopamina e/ou no transportador de 5-HT podem ter a vantagem de um efeito melhorado sobre outros sintomas psiquiátricos associados à esquizofrenia, tais como sintomas depressivos e de ansiedade.

Assim, noutro aspecto, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo, pelo menos, um composto de Fórmula I como definido acima, ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, em combinação com um ou dois veículos ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis.

A invenção também se refere à utilização de um composto da invenção para o fabrico de um medicamento útil no tratamento de psicose, incluindo os sintomas positivos e negativos de esquizofrenia, distúrbios afectivos tais como distúrbio de ansiedade generalizada, distúrbio de pânico e distúrbio obsessivo-compulsivo, depressão, agressividade, distúrbios cognitivos e discinesia induzida por tratamento com L-dopa.

Descrição Pormenorizada da Invenção

Alguns dos compostos de Fórmula geral I existem como os seus isómeros ópticos e tais isómeros ópticos também estão abrangidos pela invenção.

O termo alquilo-C₁₋₆ refere-se a um grupo alquilo ramificado ou não ramificado possuindo desde um até seis átomos de carbono inclusive, tais como metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo e 2-metil-1-propilo.

Os termos alcoxilo-C₁₋₆, alquil-C₁₋₆-tio, alquil-C₁₋₆-amino, di(alquil-C₁₋₆)amino etc. designam grupos nos quais o grupo alquilo é alquilo-C₁₋₆ como definido acima.

O termo arilo refere-se a um grupo aromático carbocíclico, tais como fenilo, naftilo, em particular fenilo, incluindo naftilo ou fenilo substituído com metilo.

O termo aralquilo significa aril-alquilo-C₁₋₆, em que arilo e alquilo-C₁₋₆ são como definidos acima.

Os termos aralcoxilo e ariloxilo significam aril-alquil-C₁₋₆-O- e aril-O- em que arilo e alquilo-C₁₋₆ são como definidos acima.

Halogéneo significa fluoro, cloro, bromo ou iodo.

Os compostos preferidos da invenção são os compostos seleccionados de

3-[4-(2,3-Diclorofenil)piperazin-1-il]-1-(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-propan-1-ona,

4-[4-(2,3-Diclorofenil)piperazin-1-il]-1-(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-butan-1-ona,

5-[4-(2,3-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-1-(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-pentan-1-ona,

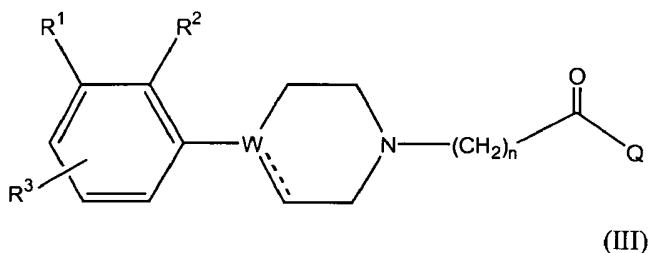
e os seus sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis.

Os sais de adição de ácido dos compostos da invenção podem ser sais farmacologicamente aceitáveis preparados com ácidos não tóxicos. São exemplificativos de tais sais orgânicos aqueles com os ácidos maleico, fumárico, benzóico, ascórbico, succínico, oxálico, bis-metilenossalicílico, metanossulfónico,

etanodissulfônico, acético, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucônico, láctico, málico, mandélico, cinâmico, citracônico, aspártico, esteárico, palmítico, itacônico, glicólico, p-aminobenzóico, glutâmico, benzenossulfônico e teofilina acético, assim como as 8-haloteofilinas, por exemplo 8-bromoteofilina. São exemplificativos de tais sais inorgânicos aqueles com os ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico, sulfâmico, fosfórico e nítrico.

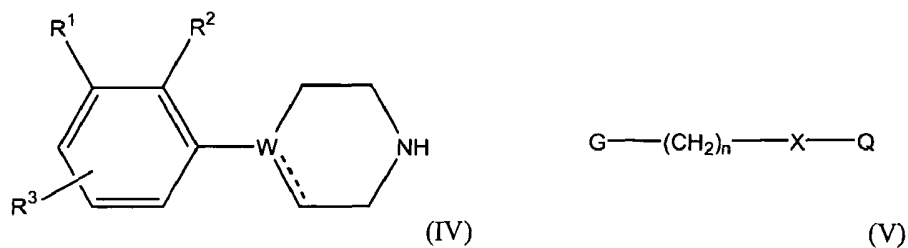
Os compostos da invenção podem ser preparados como se segue:

a) Redução do grupo carbonilo de um composto de fórmula III



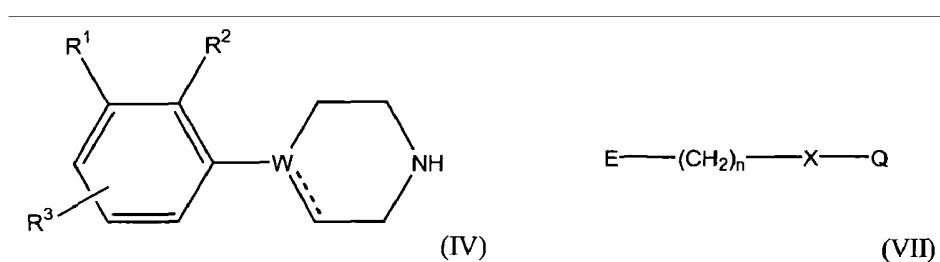
em que R^1 , R^2 , R^3 , W , n , Q e a linha a tracejado são como anteriormente definidos;

b) alquilação de uma amina de fórmula IV com um reagente de fórmula V



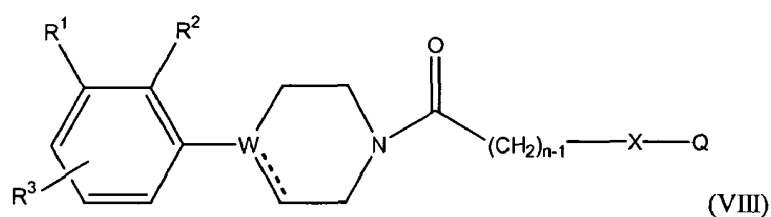
em que R^1 , R^2 , R^3 , X , W , n , Q e a linha a tracejado são como anteriormente definidos, e G é um grupo de saída adequado, tais como halogéneo, mesilato ou tosilato;

c) alquilação redutiva de uma amina da fórmula IV com um reagente de fórmula VII



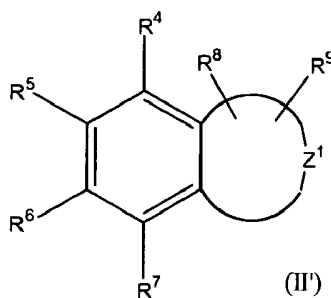
em que R^1 , R^2 , R^3 , X , n , W , Q e a linha a tracejado são como anteriormente definidos, e E é um aldeído ou um grupo ácido carboxílico activado;

d) redução do grupo amida de um composto de fórmula VIII

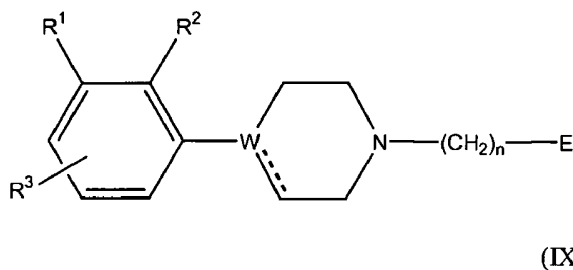


em que R^1 , R^2 , R^3 , X , n , W , Q e a linha a tracejado são como anteriormente definidos;

e) acilação ou alquilação redutiva de uma amina da fórmula II'

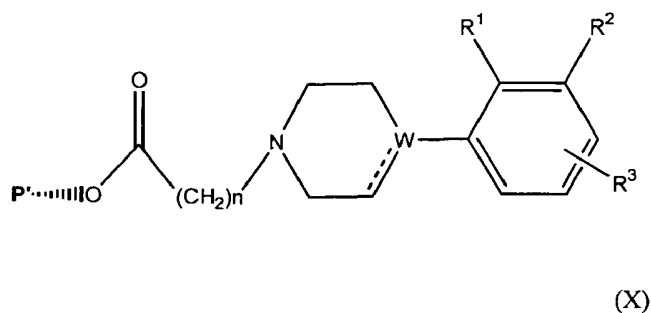


em que Z^1 é uma cadeia de 3 até 4 membros da cadeia, em que os membros da cadeia são seleccionados de C, CH, CH_2 , CO e NH, na condição de que um dos membros da cadeia seja NH, e a referida cadeia possua, opcionalmente, uma ou duas ligações duplas, com um reagente de fórmula IX



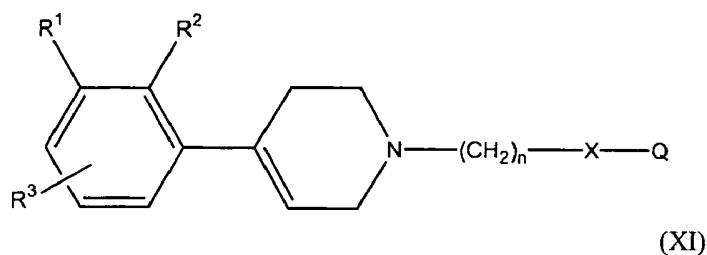
em que R^1 , R^2 , R^3 , n , W e a linha a tracejado são como anteriormente definidos, e E é um aldeído ou um grupo ácido carboxílico activado

f) dissociação catalisada por ácido de Lewis de um éster ligado a resina de fórmula X com uma amina da fórmula Q'



em que R^1 , R^2 , R^3 , Q' , W , n e a linha a tracejado são como anteriormente definidos, ou

g) redução da ligação dupla de um composto de fórmula XI



em que R^1 , R^2 , R^3 , n , X e Q são como anteriormente definidos, após o que o composto de fórmula I é isolado como a base livre ou um seu sal de adição de ácido.

A redução de acordo com o método a) é, de um modo preferido, realizada num solvente orgânico inerte, tais como éter dietílico ou tetra-hidrofurano na presença de alano ou hidreto de alumínio-lítio, desde 0 °C até à temperatura de refluxo. O método b) pode ser utilizado para preparar materiais de partida de fórmula III.

A alquilação de acordo com método b) é, convenientemente, realizada num solvente orgânico inerte, tais como um álcool ou

cetona, adequadamente em ebulição, de um modo preferido, na presença de uma base orgânica ou inorgânica (carbonato de potássio, diisopropiletilamina ou trietilamina), à temperatura de refluxo. Alternativamente, a alquilação pode ser realizada a uma temperatura fixa, a qual é diferente do ponto de ebulição, num dos solventes supramencionados ou em dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO) ou *N*-metilpirrolidin-2-ona (NMP), de um modo preferido, na presença de uma base.

As aminas de fórmula IV estão comercialmente disponíveis ou são conhecidas da literatura (e. g. Oshiro *et al.* *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2014-2023, Oshiro *et al.* *J. Med. Chem.* 1998, *41*, 658-667, e Oshiro *et al.* *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 177-189). Os reagentes de alquilação de fórmula V são conhecidos da literatura, ou eles podem ser preparados por métodos óbvios a um químico especialista na técnica, por uma sequência sintética análoga. Deste modo, intermediários chave tais como halo-(2,3-di-hidro-1*H*-indol-1-il)alcan-1-ona são preparados pela adição de um cloreto de haloalcanoílo a um 2,3-di-hidro-1*H*-indole na presença de base. De modo semelhante, a halo-(3,4-di-hidro-1*H*-isoquinolin-2-il)alcan-1-ona pode ser preparada de um cloreto de haloalcanoílo e uma 3,4-di-hidro-1*H*-isoquinolina. Os 2,3-di-hidro-1*H*-indoles estão comercialmente disponíveis ou são preparados dos 1*H*-indoles correspondentes por redução do 1*H*-indole com e. g. cianoboro-hidreto de sódio em ácido acético ou em ácido trifluoroacético enquanto as 3,4-di-hidro-1*H*-isoquinolinas estão comercialmente disponíveis ou são descritas na literatura. Os haloalquil-1*H*-indoles alquilantes foram preparados por métodos da literatura (Benghiat *et al.* *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 1470-1477) ou análogos a métodos descritos na literatura (Brodfuehrer *et al.* *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9192 e documento WO 00/35872). Os 3-haloalquilindanos alquilantes ou

outros tipos de alquilindanos alquilantes podem ser preparados de ácidos indanilalcanocarboxílicos conhecidos (Mukhopadhyay *et al. J. Indian Chem. Soc.* **1985**, *62*, 690-692 e Tanaka *et al. J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2071-2078) por processos bem conhecidos. A 1-(haloalquil)-3,4-di-hidroquinolin-2(1H)-ona alquilante pode ser preparada como descrito no documento EP-B1-512525.

A alquilação redutiva de acordo com os métodos c) e e) pode ser realizada em dois passos, e. g. acoplamento de amins de fórmula VI/II' com um reagente de fórmula VII/IX por métodos correntes através do cloreto de ácido carboxílico, ésteres activados ou pela utilização de ácidos carboxílicos em combinação com reagentes de acoplamento tais como e. g. carbodiimida de diciclo-hexilo seguida de redução da amida resultante com hidreto de alumínio-lítio ou alano. A reacção também pode ser realizada por um processo corrente de um recipiente, e. g. pela utilização de aminação redutiva de amins de fórmula VI/II' com aldeídos de fórmula VII/IX. Os ácidos carboxílicos ou aldeídos de fórmula VII estão comercialmente disponíveis ou são descritos na literatura. Deste modo, intermediários chave foram descritos na literatura, tais como os ácidos indanilalcanocarboxílico (Mukhopadhyay *et al. J. Indian Chem. Soc.* **1985**, *62*, 690-692 e Tanaka *et al. J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2071-2078), ácidos 3-(1H-indol-3-il)propiónicos substituídos (Carbonnelle *et al. Tetrahedron* **1998**, *39*, 4471-4472) e ácidos (2,3-di-hidro-1H-indol)alcanocarboxílicos (documento WO 98/28293 e Ly *et al. Tetrahedron Letts.* **1999**, *40*, 2533-2536). Outros ácidos (1H-indol-3-il)alcanocarboxílicos substituídos podem ser preparados por alongamento da cadeia de cloretos de 3-indoleglioxililo prontamente acessíveis (Speeter *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 6208-6210 e Nichols *et al. Synthesis* **1999**, *6*, 935-938). Os cloretos de 3-indoleglioxililo podem ser

preparados de 1*H*-indoles comercialmente disponíveis. Vários ácidos (1*H*-indol-3-ilsulfanil)alcanocarboxílicos substituídos podem ser preparados de um modo análogo ao descrito para os aminoalquilsulfanil-1*H*-indoles (Zelesko *et al.* *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 230-237 ou documento WO 91/04973) por alquilação *in situ* de 3-indoliltiolato de sódio substituído com haloalcanoatos de alquilo e hidrólise subsequente do grupo éster.

A redução de grupos amida de acordo com o método d) é muito convenientemente realizada com hidreto de alumínio-lítio ou alano num solvente orgânico inerte tal como *e. g.* tetra-hidrofurano ou éter dietílico desde 0 °C até à temperatura de refluxo.

A acilação de acordo com método e) pode ser realizada por métodos correntes da literatura, *e. g.* acoplamento de aminas de fórmula Q' com um reagente de fórmula IX por métodos correntes através do cloreto de ácido carboxílico, ésteres activados ou pela utilização de ácidos carboxílicos em combinação com reagentes de acoplamento, tais como, *e. g.*, carbodiimida de dicitclo-hexilo.

A conversão, catalisada por ácido de Lewis, de um éster numa amida de acordo com o método f) pode ser realizada por métodos correntes da literatura (Barn *et al.* *Tet. Lett.* **1996**, 37, 3213-3216). O éster X ligado a resina também pode ser sintetizado de acordo com a literatura (ver *e. g.* Barn *et al.* *Tet. Lett.* **1996**, 37, 3213-3216).

A redução da ligação dupla de acordo com o método g) é geralmente realizada por hidrogenação catalítica a pressão baixa (< 3 atm.) num aparelho de Parr, ou utilizando agentes de

redução tais como diborano ou derivados hidrobóricos como produzidos *in situ* de NaBH_4 em ácido trifluoroacético em solventes inertes tal como tetra-hidrofurano (THF), dioxano ou éter dietílico.

Secção Experimental

Os pontos de fusão foram determinados num aparelho Büchi B-535 e são não corrigidos. Os espectros de massa foram obtidos num sistema Quattro MS-MS de VG Biotech, Fisons Instruments ou num Sciex API 150EX de Perkin Elmer. Os espectros foram obtidos em dois conjuntos de condições funcionais pela utilização de ionização por electropulverização ou ACPI: um conjunto para obter informação sobre a massa molecular e o outro conjunto para induzir padrões de fragmentação. Os espectros de RMN de ^1H foram registados a 250,13 MHz num Bruker AC 250 ou a 500,13 MHz num Bruker DRX 500. Foi utilizado clorofórmio (99,8% D) ou dimetilsulfóxido (99,9% D) deuterado como solvente. Foi utilizado TMS como um padrão de referência interna. Os desvios químicos são expressos como valores em ppm. São utilizadas as seguintes abreviaturas para a pluralidade dos sinais de RMN: s=singuleto, d=duplete, t=triplete, q=quarteto, qv=quinteto, h=hepteto, dd=duplete de dupletos, dt=duplete de triplete, dq=duplete de quarteto, tt=triplete de tripletos, m=multiplete, l=largo. Os sinais de RMN correspondentes aos protões ácidos estão de algum modo omissos. O teor de água nos compostos cristalinos foi determinado por titulação de Karl-Fischer. Para cromatografia em coluna foi utilizada sílica gel de tipo Kieselgel 60, malha 40-60 ASTM.

Preparação de intermediários

A. Reagentes de alquilação

3-Cloro-1-(2,3-di-hidro-1*H*-indol-1-il)propan-1-ona

Uma mistura de 2,3-di-hidro-1*H*-indole (50 g), trietilamina (132 g) e tetra-hidrofurano (1000 mL) foi arrefecida até 10 °C, seguida da adição (ao longo de um período de 60 min) de uma solução de cloreto de 3-cloropropanoílo (55 g) em tetra-hidrofurano (400 mL). A mistura foi filtrada e a solução remanescente foi evaporada *in vacuo* até à secura. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (eluente: acetato de etilo/heptano 1:3) dando o composto em epígrafe como um material branco cristalino (31 g).

Os compostos seguintes foram preparados de um modo semelhante

4-Cloro-1-(2,3-di-hidro-1*H*-indol-1-il)butan-1-ona

a partir de 2,3-di-hidro-1*H*-indole e cloreto de 4-clorobutanoílo

5-Bromo-1-(2,3-di-hidro-1*H*-indol-1-il)pentan-1-ona

a partir de 2,3-di-hidro-1*H*-indole e cloreto de 5-bromopentanoílo

Os dois compostos seguintes foram preparados como descrito em Benghiat *et al. J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 1470-1477

3-(3-Bromopropil)-1H-indole

3-(4-Bromobutil)-1H-indole

3-(3-Cloropropil)-5-fluoro-1H-indole

O composto 5-cloropentan-1-ol (16,2 mL) foi dissolvido em 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-iloxilo (tempo) 5 mM frio em diclorometano (240 mL) e foi arrefecido até 0 °C com um banho de gelo. Foi adicionado brometo de potássio (0,5 M em água, 24 mL) e este foi seguido da adição (numa única porção, a 5 °C, sob agitação vigorosa) de uma solução de hidrogenocarbonato de sódio (24 g) em hipoclorito de sódio aquoso (0,3 M, 500 mL). A mistura resultante foi agitada a 5 °C durante 20 min, e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (200 mL) e as fases orgânicas combinadas foram evaporadas *in vácuo*, dando 5-cloropentanal como um óleo transparente (16 g). Subsequentemente, o 5-cloropentanal foi suspenso em água (100 mL) seguido da adição de cloridrato de 4-fluorofenilhidrazina (19,5 g) e tolueno (800 mL) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 15 min. Foi adicionado ácido fosfórico (85%, 100 mL) e a mistura foi levada à ebulição, sob refluxo, durante 2 h. A mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente e as fases foram separadas. A fase orgânica foi lavada com hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado, seca (MgSO₄) e evaporada *in vacuo* para produzir um óleo laranja. O produto em bruto foi purificado por cromatografia flash sobre sílica gel

(eluente: acetato de etilo/heptano 1:4), para dar o composto em epígrafe como um óleo laranja (14 g).

O composto seguinte foi preparado de um modo semelhante

3-(4-Clorobutil)-5-fluoro-1H-indole

a partir de 6-cloro-hexan-1-ol e cloridrato de 4-fluorofenil-hidrazina

6-Cloro-3-(3-iodopropil)-1H-indole

O álcool 2-(6-cloro-1H-indol-3-il)etanol (25 g, preparado de modo análogo aos compostos descritos em Demerson *et al. J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 391-395 a partir de 6-cloro-1H-indole e cloreto de oxalilo) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (300 mL) seguido da adição de trietilamina (17,7 mL). A mistura resultante foi arrefecida até 5-6 °C, seguida da adição de uma solução de cloreto do ácido metanossulfônico (14,6 g) em tetra-hidrofurano (100 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h, filtrada e evaporada até à secura *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em acetona seguida da adição de iodeto de sódio (96,2 g) e a mistura resultante foi levada à ebulição sob refluxo durante 4 h. A mistura foi vertida para solução aquosa saturada de cloreto de sódio e a fase aquosa foi extraída com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram secas (MgSO₄), filtradas e concentradas *in vacuo* (38,2 g). O resíduo (30 g) foi dissolvido em dimetilsulfóxido (DMSO, 200 mL) e adicionado, gota a gota, a uma suspensão de NaCN (15 g) e DMSO (250 mL) a 80 °C. A mistura resultante foi agitada

a 100 °C durante 1 h, arrefecida até à temperatura ambiente e vertida para solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A fase aquosa foi extraída com éter dietílico e a fase orgânica combinada foi seca (MgSO_4), filtrada e concentrada *in vacuo* para produzir o intermediário em bruto (22,5 g). O resíduo foi dissolvido em metanol (750 mL) e foi adicionada uma mistura de HCl/metanol o que resultou numa solução combinada de HCl, aproximadamente, 1 M em metanol. A mistura foi agitada à temperatura ambiente, durante 24 h seguida de aquecimento a 40 °C durante mais 3 h. O solvente foi eliminado *in vacuo*, e o resíduo foi dissolvido numa mistura de éter dietílico e água. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 30 min. e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída mais duas vezes com éter dietílico e a fase orgânica combinada foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca (MgSO_4), filtrada e concentrada *in vacuo* (18,2 g). O resíduo foi dissolvido em tetra-hidrofurano (300 mL) e adicionado, gota a gota, a uma suspensão de LiAlH_4 (11,6 g) em tetra-hidrofurano (1000 mL). A mistura resultante foi levada à ebulição sob refluxo durante 3 h, arrefecida até 10 °C e processada pela utilização de uma quantidade equivalente de água. A fase orgânica foi seca (MgSO_4), filtrada e concentrada *in vacuo* (16,6 g). O resíduo (8 g) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (100 mL) e trietilamina (3,9 g) e arrefecido até 10 °C seguido da adição de uma solução de cloreto do ácido metanossulfónico (4,4 g) em tetra-hidrofurano (50 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h e depois evaporada até à secura *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em acetona seguida da adição de NaI (28,6 g), e a mistura resultante foi levada à ebulição sob refluxo for 3 h. A mistura foi vertida para solução aquosa saturada de cloreto de sódio e a fase aquosa foi extraída com

tetra-hidrofurano. A fase orgânica combinada foi seca (MgSO₄), filtrada e concentrada *in vacuo* (17,4 g).

O composto seguinte foi preparado de um modo semelhante

Metanossulfonato de 4-(indan-1-il)butilo

a partir de ácido 4-(indan-1-il)butanóico preparado como descrito por Mukhopadhyay *et al.* *J. Indian Chem. Soc.* **1985**, *62*, 690-692.

1-(4-Bromobutil)-3,4-di-hidroquinolin-2(1H)-ona

Uma suspensão de hidreto de sódio (6,8 g, dispersão a 60% em óleo mineral) e dimetilformamida (200 mL) foi mantida a 20-30 °C seguida da adição de uma solução de 3,4-di-hidroquinolin-2(1H)-ona (25 g) em dimetilformamida (100 mL). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente, durante 30 min seguida da adição de uma solução de 1,4-dibromobutano (184 g) em dimetilformamida (200 mL) a uma temperatura de 20-40 °C. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente, durante 30 min e evaporada *in vacuo*. O óleo remanescente foi vertido para água gelada e extraído com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, tratadas com carvão, secas (MgSO₄) e evaporadas *in vacuo*. O óleo remanescente foi purificado por cromatografia flash (eluente: acetato de etilo/heptano 1:1) dando o composto em epígrafe como um óleo vermelho (36 g).

B. Reagente de acilação

Ácido (6-cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)acético

Os compostos 6-cloro-1*H*-indole (15,1 g) e tiourea (7,6 g) foram dissolvidos em metanol (150 mL) seguido da adição de uma solução de iodo/iodeto de potássio (1 M, 100 mL) sob agitação. A solução foi agitada à temperatura ambiente, durante 2 h e depois evaporada *in vacuo* para dar um óleo. Foi adicionado hidróxido de sódio (1,5 M, 200 mL) e a solução foi aquecida a 90 °C durante 90 min. Esta solução foi arrefecida até à temperatura ambiente e extraída com éter dietílico (rejeitado). À fase aquosa foi adicionado éter dietílico (100 mL) e cloroacetato de etilo (10 mL) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h. As fases foram separadas, e a fase aquosa foi extraída com éter dietílico. As fases orgânicas combinadas foram recolhidas e secas (MgSO₄). A suspensão foi filtrada e a fase orgânica foi evaporada até à *secura* para dar um óleo castanho (18,1 g). O óleo foi dissolvido em etanol (50 mL) seguido da adição de uma solução de água (50 mL) e hidróxido de potássio (4,0 g). A mistura resultante foi levada à ebulição sob refluxo durante 2 h e arrefecida até à temperatura ambiente. O pH da mistura foi ajustado até 3-4 pela adição de ácido clorídrico (1 M). Foi adicionada água (100 mL) e a fase aquosa foi extraída com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram secas (MgSO₄), filtradas e evaporadas *in vacuo* para dar o composto em epígrafe como um óleo (12,3 g).

Preparação dos compostos da invenção

Exemplo 7

7a, 3-[4-(2,3-Diclorofenil)piperazin-1-il]-1-(5-fluoro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)propan-1-ona (Este composto não faz parte da invenção)

Cloreto de 3-bromopropanoílo (1 g em 10 mL de diclorometano anidro) foi adicionado, sob agitação a 0 °C, a uma suspensão de 1 g de resina de Wang (Rapp polymere, carga 0,95 mmol/g) em 10 mL de diclorometano anidro contendo 5 equivalentes de diisopropiletilamina. A mistura foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente, filtrada e lavada com diclorometano anidro (6 × 100 mL). Foi adicionada uma solução de 1-(2,3-diclorofenil)piperazina (2,5 equivalentes) em acetonitrilo seco contendo diisopropiletilamina (5 equivalentes) à resina seca e a mistura foi aquecida até 70 °C durante 3 horas. A mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente e a resina lavada com acetonitrilo e diclorometano anidros e seca. Foi adicionada uma solução de AlCl₃ (1,1 equivalentes) em acetonitrilo anidro (5 mL) à resina seguida de uma solução de 5-fluoro-2,3-di-hidro-1H-indole (3 equivalentes) em acetonitrilo anidro (5 mL) e a mistura foi agitada durante 3 horas. A reacção foi parada através da adição de NaOH 2N (1,2 equivalentes), filtrada e o produto foi purificado por cromatografia de troca iónica em fase sólida (colunas Varian SCX) utilizando Gilson ASPEC 232 XL. Foi efectuada outra purificação num equipamento PE Sciex API 150EX munido com uma fonte de pulverização iónica e um sistema Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC. As condições de LC (50 × 20 mm YMC ODS-A com 5 µm de tamanho de partícula) foram eluição de gradiente linear com água/acetonitrilo/ácido

trifluoroacético (80:20:0,05) até água/acetonitrilo/ácido trifluoroacético (10:90:0,03) em 7 min a 22,7 mL/min. A recolha da fracção foi realizada por detecção de MS com divisão de caudal. A pureza foi determinada por integração do perfil de UV (254 nm). Os tempos de retenção TR são expressos em minutos.

LC/MS (m/z) 422 (MH+), TR = 2,49, pureza: 70,57%

Os compostos seguintes foram preparados de um modo semelhante

7d, 3-[4-(2,3-Diclorofenil)piperazin-1-il]-1-(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-propan-1-ona: LC/MS (m/z) 418 (MH+), TR = 2,43, pureza: 72,99%

7e, 4-[4-(2,3-Diclorofenil)piperazin-1-il]-1-(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-butan-1-ona: LC/MS (m/z) 432 (MH+), TR = 2,49, pureza: 81,86%

7f, 5-[4-(2,3-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-1-(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-pentan-1-ona: LC/MS (m/z) 446 (MH+), TR = 2,49, pureza: 98,39%

Ensaaios Farmacológicos

Os compostos da invenção foram testados pela utilização de métodos bem reconhecidos e fiáveis. Os ensaios foram os seguintes:

Inibição da ligação de [³H]YM-09151-2 aos receptores D₄ de dopamina humanos

Através deste método é determinada a inibição, pelos fármacos, da ligação de [³H]YM-09151-2 (0,06 nM) às membranas de receptores D_{4.2} de dopamina humanos clonados, expressos em células CHO *in vitro*. Método modificado de NEN Life Science Products, Inc., certificado de dados técnicos PC2533-10/96. Os resultados são dados no Quadro 1 seguinte como valores de IC₅₀.

Inibição da ligação de [³H]Espiperona aos receptores D₃ humanos

Através deste método é determinada a inibição, pelos fármacos, da ligação de [³H]Espiperona (0,3 nM) às membranas de receptores D₃ de dopamina humanos clonados, expressos em células CHO *in vitro*. Método modificado de MacKenzie *et al. Eur. J. Pharm.-Mol. Pharm. Sec.* **1994**, *266*, 79-85. Os resultados são dados no Quadro 1 seguinte.

Inibição da ligação de [³H]Prazosina aos receptores alfa-1 de rato

Através deste método é determinada a inibição, pelos fármacos, da ligação de [³H]Prazosina (0,25 nM) aos receptores alfa-1 em membranas de cérebro de rato *in vitro*. Método modificado de Hyttel *et al. J. Neurochem.* **1985**, *44*, 1615-1622. Os resultados são dados no Quadro 1 seguinte.

Nº Comp.	Ligação D ₄	Ligação D ₃	Alfa-1
7d	6,0	85%	44%
7e	10	94%	31%
7f	26	95%	34%

Quadro 1: Dados de Ligação (valores de IC₅₀ em nM ou como % de inibição da ligação a 100 nM)

Os compostos foram também avaliados no ensaio seguinte:

Inibição da ligação de [³H]Espiropéridol aos receptores D₂

Os compostos foram avaliados em relação à afinidade para o receptor D₂ de dopamina pela determinação da sua capacidade para inibir a ligação de [³H]-espiropéridol aos receptores D₂ pelo método de Hyttel *et al.* *J. Neuroche.* **1985**, 44, 1615.

Duma maneira geral, constatou-se que os compostos da invenção têm afinidade elevada para os receptores D₄ da dopamina e receptores D₃ de dopamina. Os compostos têm apenas uma afinidade fraca ou nenhuma afinidade para o receptor D₂ de dopamina.

Um efeito importante do bloqueio do receptor adrenérgico alfa-1 é a hipotensão postural resultante de uma queda na tensão venosa central devido à dilatação de vasos de pequena capacitância. Este efeito pode ser ainda acompanhado por uma diminuição na saída cardíaca. Determinados compostos da invenção têm ainda a vantagem de ter apenas um efeito muito fraco nos

receptores adrenérgicos alfa-1 o que implica uma propensão baixa para provocar hipotensão ortostática.

Alguns dos compostos interagem com os receptores serotoninérgicos centrais, tais como os receptores 5-HT_{1A} e/ou 5-HT_{2A} e/ou eles actuam como inibidores da recaptação de 5-HT.

Por conseguinte, os compostos da invenção são considerados úteis no tratamento de psicose incluindo os sintomas positivos e negativos de esquizofrenia, distúrbios afectivos tais como distúrbio de ansiedade generalizada, distúrbio de pânico e distúrbio obsessivo-compulsivo, depressão, agressividade, distúrbios cognitivos e discinesia induzida por tratamento com L-dopa.

As composições farmacêuticas desta invenção ou aquelas que são fabricadas de acordo com esta invenção podem ser administradas por qualquer via adequada, por exemplo, por via oral na forma de comprimidos, cápsulas, pós, xaropes, etc., ou por via parentérica na forma de soluções para injeção. Para preparar tais composições podem ser utilizados métodos bem conhecidos na técnica e podem ser utilizados quaisquer veículos, diluentes, excipientes farmacêuticamente aceitáveis ou outros aditivos normalmente utilizados na técnica.

De modo conveniente, os compostos da invenção são administrados numa forma de dosagem unitária contendo os referidos compostos numa quantidade de cerca de 0,01 até 100 mg.

A dose diária total situa-se habitualmente na gama de cerca de 0,05 - 500 mg e, de um modo muito preferido, de cerca de 0,1 até 50 mg de composto activo da invenção.

Exemplos de Formulação

As formulações farmacêuticas da invenção podem ser preparadas por métodos convencionais na técnica.

Por exemplo: Os comprimidos podem ser preparados misturando o ingrediente activo com adjuvantes e/ou diluentes usuais e prensando, subsequentemente, a mistura numa máquina de comprimidos convencional. Exemplos de adjuvantes ou diluentes compreendem: amido de milho, amido de batata, talco, estearato de magnésio, gelatina, lactose, gomas e semelhantes. Podem ser utilizados quaisquer outros adjuvantes ou aditivos habitualmente utilizados para esses fins, tais como corantes, aromatizantes, conservantes etc., desde que eles sejam compatíveis com os ingredientes activos.

As soluções para injeção podem ser preparadas dissolvendo o ingrediente activo e aditivos aceitáveis, numa parte do solvente para preparação injectável, de um modo preferido, água estéril, ajustando a solução ao volume desejado, esterilizando a solução e enchendo em ampolas ou frascos adequados. Pode ser adicionado qualquer aditivo adequado, convencionalmente utilizado na técnica, tais como agentes de tonicidade, conservantes, antioxidantes, etc.

Os exemplos típicos de composições para a formulação da invenção são como se segue:

1) Comprimidos contendo 5,0 mg de composto activo calculado como base livre:

Composto de fórmula I	5,0 mg
Lactose	60 mg
Amido de milho	30 mg
Hidroxipropilcelulose	2,4 mg
Celulose microcristalina	19,2 mg
Croscarmelose de Sódio de Tipo A	2,4 mg
Estearato de magnésio	0,84 mg

2) Comprimidos contendo 0,5 mg de composto activo calculado como base livre:

Composto de fórmula I	0,5 mg
Lactose	46,9 mg
Amido de milho	23,5 mg
Povidona	1,8 mg
Celulose microcristalina	14,4 mg
Croscarmelose de Sódio de Tipo A	1,8 mg
Estearato de magnésio	0,63 mg

3) Xarope contendo por mililitro:

Composto de fórmula i	25 mg
Sorbitol	500 mg
Hidroxipropilcelulose	15 mg
Glicerol	50 mg
Metil-parabeno	1 mg
Propil-parabeno	0,1 mg
Etanol	0,005 mL
Aroma	0,05 mg
Sacarina de sódio	0,5 mg

Água qb 1 mL

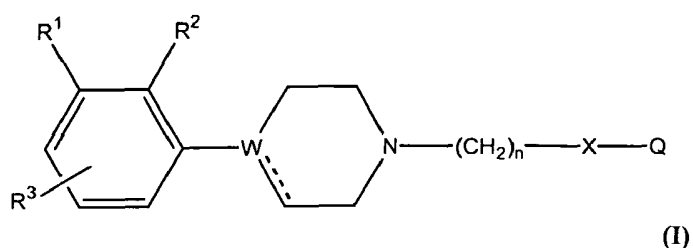
4) Solução para injeção contendo por mililitro:

Composto de fórmula I	0,5 mg
Sorbitol	5,1 mg
Ácido Acético	0,05 mg
Sacarina de Sódio	0,5 mg
Água	qb 1 mL

Lisboa, 19 de Junho de 2008

REIVINDICAÇÕES

1. Derivado de 4-fenil-1-piperazinilo substituído com halogéneo de fórmula I



em que W é C, CH ou N e a linha a tracejado que emana de W indica uma ligação quando W é C e nenhuma ligação quando W é N ou CH;

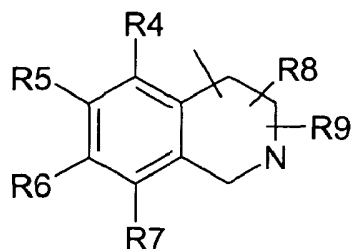
R¹ e R² são ambos um átomo de halogéneo;

R³ é seleccionado de hidrogénio, halogéneo, alquilo-C₁₋₆, alcenilo-C₂₋₆, alcinilo-C₂₋₆, trifluorometilo, alcoxilo-C₁₋₆, ariloxilo, aralcoxilo, hidroxilo, amino, alquil-C₁₋₆-amino, di(alquil-C₁₋₆)amino, nitro e ciano

n é 2, 3, 4 ou 5;

X é CO; e

Q é um grupo de fórmula



em que R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ e R⁹ são independentemente seleccionados de hidrogénio, halogéneo, trifluorometilo, nitro, ciano, alquilo-C₁₋₆, alcenilo-C₂₋₆, alcinilo-C₂₋₆, alcoxilo-C₁₋₆, alquil-C₁₋₆-tio, alquil-C₁₋₆-sulfonilo, hidroxilo, hidroxil-alquilo-C₁₋₆, amino, alquil-C₁₋₆-amino, di(alquil-C₁₋₆)amino, acilo, aminocarbonilo, alquil-C₁₋₆-aminocarbonilo e di(alquil-C₁₋₆)aminocarbonilo; e qualquer um dos seus enantiómeros e seus sais de adição de ácido.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1 em que R¹ e R² são ambos cloro.
3. Composto de acordo com as reivindicações 1-2 em que W é N.
4. Composto de acordo com as reivindicações 1 a 3 em que Q está não substituído ou substituído com halogéneo.
5. Composto de acordo com a reivindicação 1 seleccionado de
 - 3-[4-(2,3-Diclorofenil)piperazin-1-il]-1-(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-propan-1-ona;
 - 4-[4-(2,3-Diclorofenil)piperazin-1-il]-1-(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-butan-1-ona; e

5-[4-(2,3-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-1-(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-pentan-1-ona.

6. Composição farmacêutica caracterizada por compreender um composto de qualquer uma das reivindicações 1 a 5, numa quantidade terapêuticamente eficaz, em conjunto com um ou mais veículos ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis.
7. Utilização de um composto de qualquer uma das reivindicações 1 a 5, para o fabrico de um medicamento útil no tratamento de psicose incluindo os sintomas positivos e negativos de esquizofrenia, distúrbios afectivos, tais como distúrbio de ansiedade generalizada, distúrbio de pânico e distúrbio obsessivo-compulsivo, depressão, agressividade, distúrbios cognitivos e discinesia induzida por tratamento com L-dopa.

Lisboa, 19 de Junho de 2008