

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**DISSOCIAÇÃO RÁPIDA DOS ANTAGONISTAS DO RECEPTOR DE DOPAMINA 2**".

Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a piridazinas-4-aril-6-piperazin-1-il-3-substituído-piridazinas que são a dissociação rápida dos antagonistas de receptor de dopamina 2, processos para preparar esses compostos, composições farmacêuticas compreendendo esses compostos como um ingrediente ativo. Os compostos encontram utilidade como remédios para tratar ou prevenir distúrbios do sistema nervoso central, por exemplo esquizofrenia, exercendo um efeito antipsicótico sem efeitos colaterais motores.

Descrição da Invenção

Esquizofrenia é uma doença mental grave e crônica que afeta aproximadamente 1% da população. Sintomas clínicos são evidentes relativamente cedo na vida, geralmente emergindo durante a adolescência ou no início da idade adulta. Os sintomas de esquizofrenia são usualmente divididos naqueles descritos como positivos, incluindo alucinações, ilusões e pensamentos desorganizados e aqueles referidos como negativos, que incluem retirada do convívio social, afeto diminuído, pobreza no falar e a incapacidade de experimentar prazer. Além disso, pacientes esquizofrênicos sofrem de déficits cognitivos, tais como atenção e memória deterioradas. A etiologia da doença é ainda desconhecida, mas ações aberrantes do neurotransmissor têm sido dadas como hipóteses para sustentar os sintomas de esquizofrenia. A hipótese dopaminérgica é uma considerada com mais frequência; ela propõe que a hiperatividade de transmissão de dopamina é responsável pelos sintomas positivos observados em pacientes esquizofrênicos. Essa hipótese é baseada na observação de que a dopamina intensifica os fármacos, tais como anfetamina ou cocaína, pode induzir psicose, e na correlação que existe entre doses clínicas de antipsicóticos e sua potência em bloquear os receptores de dopamina D2. Todos os antipsicóticos comercializados transmitem sua eficácia terapêutica contra os sintomas positivos bloqueando o receptor de dopamina D2. À parte da eficácia clínica, parece que os principais efeitos colaterais de antipsicóticos, tais como os sintomas extrapirami-

dais (EPS) e a discinésia tardia, são também relacionados ao antagonismo da dopamina. Aqueles efeitos colaterais debilitantes aparecem com mais frequência com a típica ou primeira geração de antipsicótico (por exemplo, haloperidol). Eles são menos pronunciados com a atípica ou segunda geração de antipsicótico (por exemplo, risperidona, olanzapina) e mesmo virtualmente ausente com clozapina, que é considerada o protótipo do antipsicótico atípico. Entre as diferentes teorias propostas para explicar a baixa incidência de EPS observada com antipsicóticos atípicos, uma que tem chamado bastante atenção durante os últimos quinze anos é a hipótese de multirreceptor.

Segue-se que a partir dos estudos da ligação de receptor mostrando que muitos antipsicóticos atípicos interagem com vários outros receptores de neurotransmissor em adição aos receptores de dopamina D2, em particular com os receptores de serotonina 5-HT2, embora antipsicótico típico como o haloperidol se ligue mais seletivamente aos receptores de D2. Essa teoria tem sido desafiada nos últimos anos porque todos os principais antipsicóticos atípicos ocupam totalmente os receptores de serotonina 5-HT2 em dosagens clinicamente relevantes, mas ainda diferem em indução de efeitos colaterais motores. Como uma alternativa para a hipótese do multireceptor, Kapur e Seeman ("Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis", *Am. J. Psychiatry* 2001, 158:3 p.360-369) propuseram que os antipsicóticos atípicos podem ser distinguidos dos antipsicóticos típicos através das taxas nas quais eles se dissociam de receptores de dopamina D2. A rápida dissociação do receptor D2 tornaria um antipsicótico mais acomodado à transmissão de dopamina fisiológica, permitindo um efeito antipsicótico sem efeitos colaterais motores. Esta hipótese é particularmente convincente quando a pessoa considera clozapina e quetiapina. Estes dois fármacos têm a taxa mais rápida de dissociação dos receptores de dopamina D2 e portam o mais baixo risco de indução de EPS em seres humanos. Ao contrário, os antipsicóticos atípicos associados com uma alta predominância de EPS são os mais lentos dissociadores de antagonistas de receptor de dopamina D2. Dessa maneira, identificar novos fármacos com base em sua taxa de dissociação

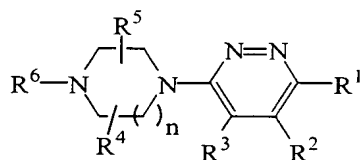
de receptor de D2 parece uma estratégia válida para prover novos antipsicóticos atípicos.

Como declarado anteriormente, antipsicóticos atípicos atuais interagem com muitos receptores de neurotransmissores diferentes. Algumas dessas interações (tais como o bloqueio de receptores de serotonina 5-HT6 e dopamina D3) podem ser benéficas quando a degradação cognitiva e os sintomas negativos são considerados. Na realidade, inúmeros dados pré-clínicos têm mostrado que o antagonismo do receptor de 5-HT6 tem efeitos positivos sobre os processos cognitivos em roedores (Mitchell and Neumaier (2005) receptores de 5-HT6: um novo alvo para intensificação cognitiva. *Pharmacology & Therapeutics* 108:320-333). O antagonismo de 5-HT6 tem sido também ligado ao apetite e à supressão da ingestão de alimentos. Adicionalmente, o antagonismo de receptor de D3 intensifica a interação social em ratos sugerindo um possível benefício nos sintomas negativos em pacientes esquizofrênicos (Joyce and Millan (2005) Dopamine D3 receptor antagonist as therapeutic agents. *Drug Discovery Today* 10: 917-925). Por outro lado, outras interações (tais como com receptores de adrenérgico  $\alpha_1$ , histamina H1 e serotonina 5-HT2C) são implicados na mediação de efeitos colaterais, incluindo hipotensão, sedação, distúrbios metabólicos e ganho de peso. Dessa maneira, um objetivo adicional é combinar as propriedades de dissociação de receptor de D2 com inibição de receptores de serotonina 5-HT6 e dopamina D3 na ausência de interações com receptores de adrenérgico  $\alpha_1$ , histamina H1 e serotonina 5-HT2C. Espera-se que tal perfil forneça novos compostos eficazes contra sintomas positivos, sintomas negativos e déficits cognitivos, enquanto tendo menos ou nenhum efeito colateral maior associado com os antipsicóticos atuais.

É objetivo da presente invenção prover novos compostos que são rápidos em dissociar antagonistas de receptor de dopamina 2 como também antagonistas de receptores de serotonina 5-HT6 e dopamina D3 que têm um perfil farmacológico vantajoso, como explicado aqui anteriormente, em particular efeitos colaterais motores reduzidos, e interações moderadas ou negligenciadas com outros receptores resultando em uma redu-

ção do risco de desenvolver distúrbios metabólicos.

Esse objetivo é alcançado através de novos compostos presentes de acordo com a Fórmula (I):



(I)

e formas estereoisoméricas dos mesmos, em que

- 5 R<sup>1</sup> é cloro, trifluorometila ou ciano;  
 R<sup>2</sup> é fenila; fenila substituída com 1, 2 ou 3 substituintes cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em halo, ciano, C<sub>1-4</sub>alquila, C<sub>1-4</sub>alquilóxi, C<sub>1-4</sub>alquilsulfonila, perfluoroC<sub>1-4</sub>alquila, perfluoroC<sub>1-4</sub>alquilóxi, diC<sub>1-4</sub>alquilamino, hidroxila, e fenila opcionalmente substituídos com 1, 2 ou  
 10 3 substituintes cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em halo, C<sub>1-4</sub>alquila e perfluoroC<sub>1-4</sub>alquila; tienila; tienila substituída com 1 ou 2 substituintes cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em halo e C<sub>1-4</sub>alquila; naftila; piridinila; pirrolila; benzotiazolila; indolila; quinolinila; C<sub>3-8</sub>cicloalquila; ou  
 15 C<sub>5-7</sub>cicloalquenila;  
 R<sup>3</sup> é hidrogênio, C<sub>1-4</sub>alquila, C<sub>1-4</sub>alquilóxi ou halo;  
 R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são cada um independentemente hidrogênio ou C<sub>1-4</sub>alquila, ou R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> juntos formam C<sub>1-4</sub>alcanodi-ila;  
 n é 1 ou 2; e  
 20 R<sup>6</sup> é hidrogênio, C<sub>1-4</sub>alquila, hidróxiC<sub>2-4</sub>alquila, C<sub>3-6</sub>cicloalquila, C<sub>3-6</sub>cicloalquil-C<sub>1-4</sub>alquila, piridinilmetila, ou fenilmetila opcionalmente substituídos em fenila com 1, 2 ou 3 substituintes cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em halo, ciano, C<sub>1-4</sub>alquila, C<sub>1-4</sub>alquilóxi, C<sub>1-4</sub>alquilsulfonila, perfluoroC<sub>1-4</sub>alquila, perfluoroC<sub>1-4</sub>alquilóxi e diC<sub>1-4</sub>alquilamino; ou R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> juntos formam C<sub>2-5</sub>alcanodi-ila;  
 25 e os sais e solvatos dos mesmos farmacologicamente aceitáveis.

Os compostos de acordo com a invenção são antagonistas de

receptor de dissociação de  $D_2$ . Além disso, os presentes compostos têm aproximadamente a mesma afinidade para receptores de dopamina  $D_3$  e serotonina 5-HT<sub>6</sub> que os receptores de dopamina  $D_2$ . Até agora, como testado, os compostos são antagonistas nos três subtipos de receptor. Essa propriedade torna os compostos, de acordo com a invenção, especialmente apropriados para uso como um remédio no tratamento ou prevenção de esquizofrenia, distúrbio esquizofreniforme, distúrbio esquizoafetivo, distúrbio delusional, distúrbio psicótico breve, distúrbio psicótico compartilhado, distúrbio psicótico devido a uma condição médica geral, distúrbio psicótico induzido por substância, distúrbio psicótico não-especificado de outra maneira; psicose associada com demência; distúrbio depressivo maior, distúrbio distímico, distúrbio disfórico pré-menstrual, distúrbio depressivo não-especificado de outra maneira, distúrbio Bipolar I, distúrbio bipolar II, distúrbio ciclotímico, distúrbio bipolar não-especificado de outra maneira, distúrbio do humor devido a uma condição médica geral, distúrbio do humor induzido por substância, distúrbio do humor não-especificado de outra maneira; distúrbio de ansiedade generalizado, distúrbio obsessivo-compulsivo, distúrbio de pânico, distúrbio de estresse agudo, distúrbio de estresse pós-traumático, retardamento mental; distúrbios desenvolvimentais invasivos; distúrbios de déficit de atenção, distúrbio de déficit de atenção/hiperatividade, distúrbios de comportamento disruptivo; distúrbio de personalidade do tipo paranoide, distúrbio de personalidade do tipo esquizoide, distúrbio de personalidade do tipo esquizotípico; distúrbios de tic, síndrome de Tourette; dependência de substância; abuso de substância; retirada de substância; tricotilomania; e condições em que a cognição é prejudicada; doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doença de Huntingdon, demência do corpúsculo de Lewy, demência devido à doença de HIV, demência devido à doença de Creutzfeldt-Jakob; distúrbios amnésicos; deterioração cognitiva suave; e declínio cognitivo relacionado à idade; e distúrbios de alimentação tais como anorexia e bulimia; e obesidade.

Uma pessoa versada pode fazer uma seleção de compostos com base nos dados experimentais providos na Parte Experimental aqui a

seguir. Qualquer seleção de compostos está compreendida dentro desta invenção.

A invenção refere-se aos compostos de Fórmula (I) e formas estereoisoméricas dos mesmos, em que

- 5  $R^1$  é cloro, trifluorometila ou ciano;  
 $R^2$  é fenila; fenila substituída com 1, 2 ou 3 substituintes cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em halo, ciano,  $C_{1-4}$ alquila,  $C_{1-4}$ alquilóxi,  $C_{1-4}$ alquilsulfonila, perfluoro $C_{1-4}$ alquila, perfluoro $C_{1-4}$ alquilóxi,  $diC_{1-4}$ alquilamino, hidroxila, e fenila substituída com 1, 2 ou 3 substituintes  
10 cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em halo,  $C_{1-4}$ alquila e perfluoro $C_{1-4}$ alquila; tienila; tienila substituída com 1 ou 2 substituintes cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em halo e  $C_{1-4}$ alquila; naftila; piridinila; pirrolila; benzotiazolila; indolila; quinolinila;  $C_{3-8}$ cicloalquila; ou  $C_{5-7}$ cicloalquenila;
- 15  $R^3$  é hidrogênio,  $C_{1-4}$ alquila ou halo;  
 $R^4$  e  $R^5$  são cada um independentemente hidrogênio ou  $C_{1-4}$ alquila, ou  $R^4$  e  $R^5$  juntos formam  $C_{1-4}$ alcanodiila;  
n é 1 ou 2; e  
 $R^6$  é hidrogênio,  $C_{1-4}$ alquila, hidróxi $C_{2-4}$ alquila,  $C_{3-6}$ cicloalquila,  $C_{3-6}$ cicloalquil $C_{1-4}$ alquila, ou fenilmetila substituída em fenila com 1, 2 ou 3 substituintes cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em  
20 halo, ciano,  $C_{1-4}$ alquila,  $C_{1-4}$ alquilóxi,  $C_{1-4}$ alquilsulfonila, perfluoro $C_{1-4}$ alquila, perfluoro $C_{1-4}$ alquilóxi e  $diC_{1-4}$ alquilamino; ou  $R^5$  e  $R^6$  juntos formam  $C_{2-5}$ alcanodiil;
- 25 e os sais e solvatos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

Por exemplo, a invenção refere-se aos compostos de Fórmula (I) e formas estereoisoméricas dos mesmos, em que

- $R^1$  é trifluorometil ou ciano;  
 $R^2$  é fenila; fenila substituída com 1, 2 ou 3 substituintes cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em halo, ciano,  $C_{1-4}$ alquila,  
30  $C_{1-4}$ alquilóxi,  $C_{1-4}$ alquilsulfonila, perfluoro $C_{1-4}$ alquila,  $diC_{1-4}$ alquilamino, hidroxila, e fenila substituída com 1, 2 ou 3 substituintes cada um independente-

mente selecionado do grupo consistindo em halo, C<sub>1-4</sub>alquila e perfluoroC<sub>1-4</sub>alquila; tienila; tienila substituída com 1 ou 2 substituintes cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em halo e C<sub>1-4</sub>alquila; naftila; piridinila; pirrolila; benzotiazolila; indolila; quinolinila; C<sub>3-8</sub>cicloalquila; ou C<sub>5-7</sub>cicloalquenila;

R<sup>3</sup> é hidrogênio;

R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são cada um independentemente hidrogênio ou C<sub>1-4</sub>alquila;

n é 1;

R<sup>6</sup> é hidrogênio, metila, etila, ciclopropila, ou fenilmetila substituído em fenila com 1, 2 ou 3 substituintes cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em halo, ciano, C<sub>1-4</sub>alquila, C<sub>1-4</sub>alquilóxi, C<sub>1-4</sub>alquilsulfonila, perfluoroC<sub>1-4</sub>alquila e diC<sub>1-4</sub>alquilamino; ou R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> formam juntos C<sub>2-5</sub>alcanodi-ila;

e os sais e solvatos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

De particular interesse são compostos de Fórmula (I) e formas estereoisoméricas dos mesmos em que

R<sup>1</sup> é trifluorometila;

R<sup>2</sup> é fenila; fenila substituída com 1, 2 ou 3 substituintes cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em halo, ciano, C<sub>1-4</sub>alquila, C<sub>1-4</sub>alquilóxi, C<sub>1-4</sub>alquilsulfonila, perfluoroC<sub>1-4</sub>alquila, diC<sub>1-4</sub>alquilamino, hidro-

xila, e fenila substituída com 1, 2 ou 3 substituintes cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em halo, C<sub>1-4</sub>alquila e perfluoroC<sub>1-4</sub>alquila; tienila; tienila substituída com 1 ou 2 substituintes cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em halo e C<sub>1-4</sub>alquila; naftila; piridinila; pirrolila; benzotiazolila; indolila; quinolinila; C<sub>3-8</sub>cicloalquila; ou C<sub>5-7</sub>cicloalquenila;

R<sup>3</sup> é hidrogênio;

R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são cada um independentemente hidrogênio ou metila;

n é 1;

R<sup>6</sup> é hidrogênio, etila ou (3,5-difluorofenila)metila; ou

R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> juntos formam 1,3-propanodi-ila;

e os sais e solvatos dos mesmos farmacologicamente aceitáveis.

Entre os compostos de Fórmula (I) e as formas estereoisoméricas dos mesmos, os de maior interesse são, por exemplo,

4-Fenil-6-piperazin-1-il-3-trifluorometil-piridazina (E1),

6-(4-Etilpiperazin-1-il)-4-fenil-3-trifluorometil-piridazina (E2),

5 6-[4-(3,5-Difluorobenzil)piperazin-1-il]-4-fenil-3-trifluorometil-piridazina (E3),

6-(3,5-Dimetilpiperazin-1-il)-4-fenil-3-trifluorometil-piridazina (E4),

2-(5-Fenil-6-trifluorometil-piridazin-3-il)-octa-hidro-pirrol[1,2-a]pirazina (E5),

4-(4-Fluorofenil)-6-piperazin-1-il-3-trifluorometil-piridazina (E6),

6-Piperazin-1-il-4-tiofen-3-il-3-trifluorometil-piridazina (E7),

10 6-Piperazin-1-il-4-o-tolil-3-trifluorometil-piridazina (E8),

4-(4'-Fluorobifenil-4-il)-6-piperazin-1-il-3-trifluorometil-piridazina (E9) e

4-Fenila-6-piperazin-1-il-piridazin-3-carbonitrila (E10)

e os sais e solvatos dos mesmos farmaceuticamente aceitáveis.

Em todo este pedido, o termo "C<sub>1-4</sub>alquila" quando usado sozinho e quando usado em combinações tais como "C<sub>1-4</sub>alquilóxi", "perfluoro-C<sub>1-4</sub>alquila", "diC<sub>1-4</sub>alquilamino", inclui, por exemplo, metila, etila, propila, butila, 1-metilpropila, 1,1-dimetiletila; o termo "perfluoroC<sub>1-4</sub>alquila" inclui por exemplo trifluorometila, pentafluoroetila, heptafluoropropila e nonafluorobutila; C<sub>3-8</sub>cicloalquila inclui ciclopropila, ciclobutila, ciclo-pentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila e ciclo-octila; C<sub>5-7</sub>cicloalquenila inclui ciclo-pentenila, ciclo-hexenila e ciclo-heptenila. O termo halo inclui flúor, cloro, bromo, e iodo.

Os sais farmaceuticamente aceitáveis são definidos para abranger as formas de sais de adição de ácido não-tóxicas terapeuticamente ativas que os compostos de acordo com a Fórmula (I) são capazes de formar.

Os ditos sais podem ser obtidos através de tratar a forma de base dos compostos de acordo com a Fórmula (I) com ácidos apropriados, por exemplo ácidos inorgânicos, por exemplo ácido hidroalco, em particular ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico e ácido fosfórico; ácidos orgânicos, por exemplo ácido acético, ácido hidroxiacético, ácido propanoico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malônico, ácido succínico, ácido maleico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido ben-

zenossulfônico, ácido *p*-toluenossulfônico, ácido ciclâmico, ácido salicílico, ácido *p*-aminossalicílico, ácido pamoico e ácido mandélico. Inversamente, as ditas formas de sais podem ser convertidas em formas livres através de tratamento com uma base apropriada.

5 O termo solvatos refere-se a hidratos e alcoolatos que os compostos de Fórmula (I) podem formar.

O termo "formas estereoquimicamente isoméricas", como usado aqui anteriormente, define todas as formas isoméricas possíveis que os compostos de Fórmula (I) podem possuir. A menos que mencionado ou indicado de outra maneira, a designação química de compostos denota a mistura de todas as formas estereoquimicamente isoméricas possíveis, as ditas misturas contendo todos os diastereômeros e enantiômeros da estrutura molecular básica. Mais em particular, os centros estereogênicos podem ter a configuração R- ou S-; substituintes nos radicais bivalentes cíclicos (parcialmente) saturados podem ter a configuração cis- ou trans-. Compostos abrangendo ligações duplas podem ter uma E ou Z-estereoquímica na dita ligação dupla. Formas estereoquimicamente isoméricas dos compostos de Fórmula (I) estão compreendidos dentro do escopo desta invenção.

Os compostos de Fórmula (I) como preparados pelos processos descritos abaixo podem ser sintetizados na forma de misturas racêmicas de enantiômeros que podem ser separadas uma da outra seguindo os procedimentos de resolução conhecidos na técnica. Os compostos racêmicos de Fórmula (I) podem ser convertidos nas formas de sais diastereoméricos correspondentes pela reação com um ácido quiral apropriado. As ditas formas de sal diastereomérico são subsequentemente separadas, por exemplo, através de cristalização seletiva ou fracional e os enantiômeros são liberados a partir do mesmo através de álcali. Uma maneira alternativa de separar formas enantioméricas dos compostos de Fórmula (I) envolve cromatografia líquida usando uma fase estacionária quiral. As ditas formas isoméricas estereoquimicamente puras podem também ser derivadas das formas isoméricas estereoquimicamente puras correspondentes dos materiais de partida apropriados, desde que a reação ocorra estereoespecificamente. Preferivel-

mente, se um estereoisômero específico é desejado, o dito composto deverá ser sintetizado por métodos estereoespecíficos de preparação. Esses métodos irão vatajosamente empregar materiais de partida enantiomericamente puros.

## 5 Farmacologia

A fim de descobrir compostos antipsicótico ativos contra sintomas positivos e negativos e deterioração cognitiva, e tendo um perfil de segurança melhorado (incidência de EPS baixa e sem distúrbios metabólicos), tem-se selecionado compostos que seletivamente interagem com o receptor de dopamina D2 e que dissociam rápido desse receptor, e ainda que têm afinidade com o receptor de dopamina D3 como também com o receptor de serotonina 5-HT-6. Os compostos foram primeiro selecionados para sua afinidade com D2 e um ensaio de ligação usando [<sup>3</sup>H]spiperona e membranas de células de receptor D2L de ser humano. Os compostos apresentando um IC<sub>50</sub> inferior a 10 µM foram testados em um ensaio indireto adaptado de um método publicado por Josee E. Leysen e Walter Gommeren, *Journal of Receptor Research*, 1984, 4(7), 817-845, para avaliar sua taxa de dissociação.

Os compostos foram ainda selecionados em um painel de mais de 50 receptores acoplados de proteína G (CEREP) e descoberto ter um perfil limpo, isto é ter baixa afinidade com os receptores testados, com exceção do receptor de dopamina D3 e o receptor de serotonina 5-HT6.

Alguns dos compostos têm sido ainda testados em modelos *in vivo* tais como "Antagonismo de teste de agitação de apomorfina induzida em ratos" e descoberto ser oralmente ativos e biodisponíveis.

Verificou-se ainda que o composto E1 é ativo no teste 'Reversal of subchronic PCP-induced attentional set shifting in rats' (J.S. Rodefer et al., *Neuropsychopharmacology* (2007), 1-10).

Tendo em vista a farmacologia dos compostos de Fórmula (I) acima mencionados, segue que eles são adequados para o uso como um medicamento, em particular para o uso como um antipsicótico. Mais especialmente, os compostos são adequados para o uso como um medicamento no tratamento ou prevenção de esquizofrenia, distúrbio esquizofreniforme,

distúrbio esquizoafetivo, distúrbio de ilusão, distúrbio psicótico breve, distúrbio psicótico dividido, distúrbio psicótico devido a uma condição médica geral, distúrbio psicótico induzido por substância, distúrbio psicótico não-especificado de outra forma; psicoses associadas à demência; distúrbio depressivo principal, distúrbio distímico, distúrbio disfórico pré-menstrual, distúrbio depressivo não-especificado de outra forma, distúrbio bipolar I, distúrbio bipolar II, distúrbio ciclotímico, distúrbio bipolar não-especificado de outra forma, distúrbio do humor devido a uma condição médica geral, distúrbio do humor induzido por substância, distúrbio do humor não-especificado de outra forma; distúrbio da ansiedade generalizada, distúrbio obsessivo-compulsivo, distúrbio do pânico, distúrbio do stress agudo, distúrbio do stress pós-traumático; retardamento mental; distúrbios do desenvolvimento difuso; distúrbios do déficit de atenção, distúrbio do déficit de atenção/hiperatividade, distúrbios do comportamento disruptivos; distúrbio de personalidade do tipo paranoide, distúrbio de personalidade do tipo esquizoide, distúrbio de personalidade do tipo esquizotípico; distúrbios de tic, síndrome de Tourette; dependência de substância; abuso de substância; retirada de substância; tricotilomania. Tendo em vista a sua atividade antagonística de 5-HT<sub>6</sub>, os compostos da presente invenção podem ainda ser úteis para o tratamento ou profilaxia de condições em que a cognição é prejudicada; doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doença de Huntington, demência do corpúsculo de Lewi, demência devido à doença causada por HIV, demência devido à doença de Creutzfeldt-Jakob; distúrbios amnésicos; prejuízo cognitivo leve; e declínio cognitivo relacionado à idade.

Para otimizar o tratamento de pacientes que estão sofrendo de um distúrbio como mencionado no parágrafo anterior, os compostos da fórmula (I) podem ser administrados junto com outros compostos psicotrópicos. Assim, no caso da esquizofrenia, os sintomas negativos e cognitivos podem ser o alvo.

A presente invenção também provê um método para o tratamento de animais de sangue quente que estão sofrendo de tais distúrbios, o dito método compreendendo a administração sistêmica de uma quantidade tera-

pêutica de um composto da fórmula (I) eficaz no tratamento dos distúrbios descritos acima.

A presente invenção também se refere ao uso dos compostos da fórmula (I) como definidos aqui acima para a produção de um medicamento, em particular um medicamento antipsicótico, mais especialmente um medicamento no tratamento ou prevenção de esquizofrenia, distúrbio esquizofreniforme, distúrbio esquizoafetivo, distúrbio de ilusão, distúrbio psicótico breve, distúrbio psicótico compartilhado, distúrbio psicótico devido a uma condição médica geral, distúrbio psicótico induzido por substância, distúrbio psicótico não-especificado de outra forma; psicoses associadas à demência; distúrbio depressivo principal, distúrbio distímico, distúrbio disfórico pré-menstrual, distúrbio depressivo não-especificado de outra forma, distúrbio bipolar I, distúrbio bipolar II, distúrbio ciclotímico, distúrbio bipolar não-especificado de outra forma, distúrbio do humor devido a uma condição médica geral, distúrbio do humor induzido por substância, distúrbio do humor não-especificado de outra forma; distúrbio da ansiedade generalizada, distúrbio obsessivo-compulsivo, distúrbio do pânico, distúrbio do stress agudo, distúrbio do stress pós-traumático; retardamento mental; distúrbios do desenvolvimento difuso; distúrbios do déficit de atenção, distúrbio do déficit de atenção/hiperatividade, distúrbios do comportamento disruptivos; distúrbio de personalidade do tipo paranoide, distúrbio de personalidade do tipo esquizoide, distúrbio de personalidade do tipo esquizotípico; distúrbios de tic, síndrome de Tourette; dependência de substância; abuso de substância; retirada de substância; tricotilomania; e condições em que a cognição é prejudicada; doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doença de Huntington, demência do corpúsculo de Lewi, demência devido à doença causada por HIV, demência devido à doença de Creutzfeldt-Jakob; distúrbios amnésicos; prejuízo cognitivo leve; e declínio cognitivo relacionado à idade.

Aqueles versados no tratamento de tais doenças poderiam determinar a quantidade diária terapêutica eficaz a partir dos resultados dos testes apresentados aqui a seguir. Uma quantidade diária terapêutica eficaz seria de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 10 mg/kg de peso corporal, mais

preferivelmente, de cerca de 0,05 mg/kg a cerca de 1 mg/kg de peso corporal.

A invenção também se refere a uma composição farmacêutica compreendendo um veículo farmacêuticamente aceitável e, como ingrediente  
5 ativo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a fórmula (I).

Para a facilidade na administração, os compostos em questão podem ser formulados em várias formas farmacêuticas para os propósitos da administração. Os compostos de acordo com a invenção, em particular os  
10 compostos de acordo com a fórmula (I), um sal de adição de ácido ou base farmacêuticamente aceitável dos mesmos, uma forma estereoquimicamente isomérica dos mesmos, uma forma de *N*-óxido dos mesmos e um pró-fármaco dos mesmos, ou qualquer subgrupo ou combinação dos mesmos podem ser formulados em várias formas farmacêuticas para os propósitos  
15 de administração. Como composições apropriadas podem ser citadas todas as composições geralmente empregadas para administrar sistemicamente os fármacos. Para preparar as composições farmacêuticas desta invenção, uma quantidade eficaz do composto particular, opcionalmente na forma do sal de adição, à medida que o ingrediente ativo é combinado em mistura íntima com um veículo farmacêuticamente aceitável, cujo veículo pode tomar  
20 uma ampla variedade de formas dependendo da forma de preparação desejada para a administração. Estas composições farmacêuticas são desejáveis em forma de dosagem unitária adequada, em particular, para administrar oralmente, retalmente, percutaneamente, por injeção parenteral ou por inalação. Por exemplo, na preparação das composições em forma de dosagem  
25 oral, qualquer um dos meios farmacêuticos usuais pode ser empregado tal como, por exemplo, água, glicóis, óleos, álcoois e os similares no caso de preparações líquidas orais tais como suspensões, xaropes, elixires, emulsões e soluções; ou veículos sólidos tais como amidos, açúcares, caulim,  
30 diluentes, lubrificantes, aglutinantes, agentes de desintegração e os similares no caso de pós, pílulas, cápsulas e comprimidos. Devido a sua facilidade na administração, os comprimidos e as cápsulas representam as formas

mais vantajosas de unidade de dosagem oral em cujo caso veículos farmacêuticos sólidos são obviamente empregados. Para composições parenterais, o veículo compreenderá geralmente água estéril, pelo menos em grande parte, apesar de outros ingredientes, por exemplo, para ajudar na solubilidade, podem estar incluídos. As soluções injetáveis, por exemplo, podem ser preparadas nas quais o veículo compreende solução salina, solução de glicose ou uma mistura de solução salina e solução de glicose. Soluções injetáveis, por exemplo, podem ser preparadas nas quais o veículo compreende solução salina, solução de glicose ou uma mistura de solução salina e solução de glicose. Soluções injetáveis contendo os compostos da fórmula (I) podem ser formuladas em um óleo para a ação prolongada. Os óleos apropriados para este propósito são, por exemplo, óleo de amendoim, óleo de gergelim, óleo de caroço de algodão, óleo de milho, óleo de soja, ésteres de glicerol sintéticos de ácidos graxos de cadeia longa e misturas destes e outros óleos. As suspensões injetáveis podem também ser preparadas em cujo caso veículos líquidos apropriados, agentes de suspensão e os similares podem ser empregados. Também incluídas são as preparações de forma sólida que são destinadas a serem convertidas, bem antes do uso, em preparações na forma líquida. Nas composições adequadas para a administração percutânea, o veículo compreende opcionalmente um agente de intensificação da penetração e/ou um agente de umectação adequado, opcionalmente combinado com aditivos adequados de qualquer natureza em proporções menores, cujos aditivos não introduzem um efeito deletério significativo na pele. Os ditos aditivos podem facilitar a administração à pele e/ou podem ser úteis para a preparação das composições desejadas. Estas composições podem ser administradas em várias maneiras, por exemplo, como um emplastro transdérmico, como "spot-on", como uma pomada. Os sais de adição de ácido ou base dos compostos da fórmula (I) devido a sua aumentada solubilidade em água sobre a forma de base ou de ácido correspondente, são muito adequados na preparação de composições aquosas.

É especialmente vantajoso formular as composições farmacêuticas acima mencionadas em forma de dosagem unitária para a facilidade na

administração e uniformidade da dosagem. A forma de dosagem unitária como usada aqui a seguir se refere a unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias, cada unidade contendo uma quantidade predeterminada de ingrediente ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado em associação com o veículo farmacêutico necessário. Exemplos de tais formas de dosagem unitárias são comprimidos (incluindo os comprimidos marcados ou revestidos), cápsulas, pílulas, pacotes de pó, pastilhas, supositórios, soluções injetáveis ou suspensões e os similares, e múltiplos segregados dos mesmos.

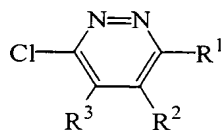
10 Visto que os compostos de acordo com a invenção são compostos oralmente administrados potentes, composições farmacêuticas compreendendo os ditos compostos para a administração oral são, especialmente, vantajosas.

15 A fim de aumentar a solubilidade e/ou a estabilidade dos compostos da fórmula (I) em composições farmacêuticas, pode ser vantajoso empregar  $\alpha$ -,  $\beta$ - ou  $\gamma$ -ciclodextrinas ou seus derivados, in particular ciclodextrinas substituídas por hidroxialquila, por exemplo, 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina. Também cossolventes tais como álcoois podem melhorar a solubilidade e/ou estabilidade dos compostos de acordo com a invenção em

20 composições farmacêuticas.

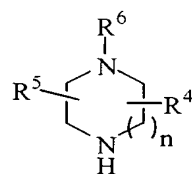
#### Preparação

Compostos da fórmula (I), em que  $R^1$  é cloro ou trifluorometila e  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  e  $n$  são como definidos antes, podem ser preparados pela reação de um composto da fórmula (II)



(II)

25 em que  $R^1$  é cloro ou trifluorometila e  $R^2$  e  $R^3$  são como definidos antes, com um composto da fórmula (III)

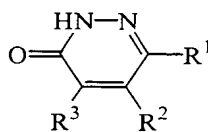


(III)

em que  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  e  $n$  são como definidos antes, na presença de uma base adequada, tal como di-isopropiletilamina, em um solvente adequado, tal como acetonitrila e sob condições de reação adequadas, tais como uma temperatura conveniente, seja por aquecimento convencional ou sob irradiação de micro-ondas por um período de tempo para assegurar a conclusão da reação.

Compostos da fórmula (II), em que  $R^1$  é cloro e  $R^2$  e  $R^3$  são como definidos antes, podem ser preparados por procedimentos similares àqueles descritos no WO-2005/013907.

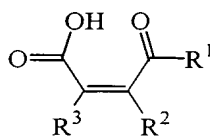
Compostos da fórmula (II), em que  $R^1$  é trifluorometila e  $R^2$  e  $R^3$  são como definidos antes, podem ser preparados pela reação de um composto da fórmula (IV)



(IV)

em que  $R^1$  é trifluorometila e  $R^2$  e  $R^3$  são como definidos antes com oxicloreto de fósforo, em um solvente adequado, tal como acetonitrila, sob condições de reação adequadas, tais como uma temperatura conveniente, seja por aquecimento convencional ou sob irradiação de micro-ondas por um período de tempo para assegurar a conclusão da reação.

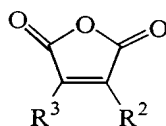
Compostos da fórmula (IV), em que  $R^1$  é trifluorometila e  $R^2$  e  $R^3$  são como definidos antes, podem ser preparados pela reação de um composto da fórmula (V)



(V)

em que  $R^1$  é trifluorometila e  $R^2$  e  $R^3$  são como definidos antes, com hidrato de hidrazina, na presença de um catalisador adequado, tal como ácido acético, em um solvente adequado, tal como acetonitrila, sob condições de reação adequadas, tais como uma temperatura conveniente, seja por aquecimento convencional ou sob irradiação de micro-ondas por um período de tempo para assegurar a conclusão da reação.

Compostos da fórmula (V), em que  $R^1$  é trifluorometila e  $R^2$  e  $R^3$  são como definidos antes, podem ser preparados pela reação de um composto da fórmula (VI)

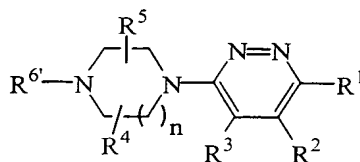


(VI)

em que  $R^2$  e  $R^3$  são como definidos antes, com  $CF_3SiMe_3$  (VII), na presença de um catalisador adequado, tal como fluoreto de céscio, em um solvente adequado, tal como acetonitrila, sob condições de reação adequadas, tais como temperaturas baixas, tipicamente variando entre  $-78^\circ C$  e  $0^\circ C$ .

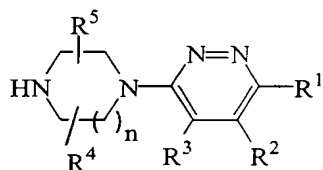
Compostos da fórmula (VI), em que  $R^2$  e  $R^3$  são como definidos antes, podem ser obtidos comercialmente ou por procedimentos similares àqueles descritos em Dean, W. D.; Bum, D. M. J. Org. Chem. 1993, 58, 7916-7917.

Compostos da fórmula (I-a),



(I-a)

em que  $R^6$  é  $R^6$  como definido antes mas não hidrogênio,  $R^1$  é cloro ou trifluorometila e  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  e  $n$  são como definidos antes, podem ser também preparados pela reação dos compostos da fórmula (I-b)

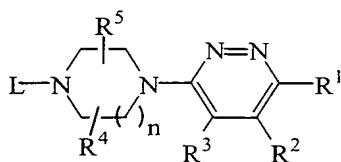


(I-b)

em que  $R^1$  é cloro ou trifluorometila e  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  e  $n$  são como definidos antes, com um reagente de  $R^6$ -W em que  $R^6$  é  $R^6$  como definido antes mas não hidrogênio e W representa um grupo de saída tal como halo, por exemplo, cloro, bromo ou iodo, ou um grupo sulfonilóxi, por exemplo, metilsulfonilóxi, trifluorometilsulfonilóxi, ou metilfenilsulfonilóxi na presença de uma base tal como di-isopropiletilamina, em um solvente adequado tal como acetonitrila e sob condições de reação adequadas, tais como uma temperatura conveniente, seja por aquecimento convencional ou sob irradiação de micro-ondas por um período de tempo para assegurar a conclusão da reação.

Alternativamente, os compostos da fórmula (I-a), em que  $R^6$  é  $R^6$  como definido antes mas não hidrogênio,  $R^1$  é cloro ou trifluorometila e  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  e  $n$  são como definidos antes, podem ser também preparados a partir de um composto da fórmula (I-b), em que  $R^1$  é cloro ou trifluorometila e  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  e  $n$  são como definidos antes, por *N*-alquilação redutiva com uma cetona ou aldeído apropriado na presença de um agente de redução adequado tal como triacetoxiboro-hidreto de sódio em um solvente adequado tal como tetra-hidrofurano.

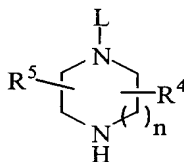
Compostos da fórmula (I-b), em que  $R^1$  é cloro ou trifluorometila e  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  e  $n$  são como definidos antes, podem ser preparados por desproteção do grupo de proteção em um intermediário da fórmula (VIII)



(VIII)

em que L representa um grupo de proteção adequado, tal como *tert*-butiloxicarbonila, R<sup>1</sup> é cloro ou trifluorometila e R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> e n são como definidos antes, sob condições adequadas, tais como ácido trifluoroacético em diclorometano ou resina de troca de íon Amberlist<sup>®</sup> 15, forma ácida em metanol quando L representa um grupo *tert*-butiloxicarbonila.

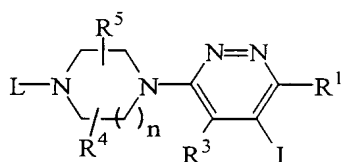
Compostos da fórmula (VIII), em que R<sup>1</sup> é cloro ou trifluorometila e R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> e n são como definidos antes, podem ser preparados pela reação de um composto da fórmula (II), em que R<sup>1</sup> é cloro ou trifluorometila e R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são como definidos antes, com um composto da fórmula (IX)



(IX)

em que L representa um grupo de proteção adequado, tal como *tert*-butiloxicarbonila e R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> e n são como definidos antes, na presença de uma base adequada, tal como di-isopropiletilamina, em um solvente adequado, tal como acetonitrila e sob condições de reação adequadas, tais como uma temperatura conveniente, seja por aquecimento convencional ou sob irradiação de micro-ondas por um período de tempo para assegurar a conclusão da reação.

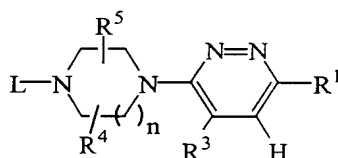
Compostos da fórmula (VIII), em que R<sup>1</sup> é trifluorometila e R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> e n são como definidos antes e L representa um grupo de proteção adequado, tal como *tert*-butiloxicarbonila, podem também ser preparados pela reação de um composto da fórmula (X)



(X)

em que R<sup>1</sup> é trifluorometila e R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> e n são como definidos antes e L representa um grupo de proteção adequado, tal como *tert*-butiloxicarbonila, com um ácido arilborônico correspondente R<sup>2</sup>-B(OH)<sub>2</sub> na presença de um catalisador adequado tal como dicloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaládio (II), diclorometano na presença de ligante  
5 adequado tal como 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno e uma base tal como fosfato de potássio em um solvente inerte adequado tal como dioxano a uma temperatura elevada.

Compostos da fórmula (X), em que R<sup>1</sup> é trifluorometila e R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>,  
10 R<sup>5</sup> e n são como definidos antes e L representa um grupo de proteção adequado, tal como *tert*-butiloxicarbonila, podem ser preparados pela reação de um composto da fórmula (XI)



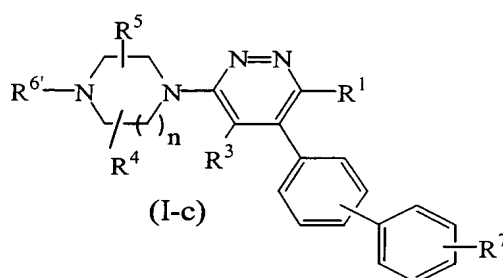
(XI)

em que R<sup>1</sup> é trifluorometila, e R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> e n são como definidos antes e L representa um grupo de proteção adequado, tal como *tert*-butiloxicarbonila, com iodo na presença de uma base adequada tal como uma mistura de butil-lítio e 2,2,6,6-tetrametilpiperidina em um solvente inerte adequado tal como tetra-hidrofurano a temperaturas baixas, tipicamente variando de -78°C a 0°C.  
15

Compostos da fórmula (XI), em que R<sup>1</sup> é trifluorometila, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>,  
20 R<sup>5</sup> e n são como definidos antes e L representa um grupo de proteção adequado, tal como *tert*-butiloxicarbonila, pode ser preparado pela reação de 6-cloro-3-trifluorometilpiridazina (preparado ao seguir o procedimento descrito em Goodman, A.J.; Stanforth, S.P; Tarbit B. Tetrahedron 1999, 55, 15067-

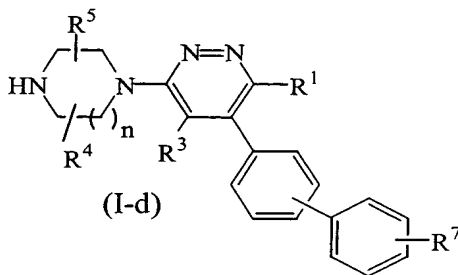
15070) com 1-piperazinacarboxilato de *terc*-butila na presença de uma base adequada tal como di-isopropiletilamina em um solvente adequado tal como acetonitrila a uma temperatura conveniente, seja por aquecimento convencional ou sob irradiação de micro-ondas por um período de tempo para assegurar a conclusão da reação.

Compostos da fórmula (I-c), em que  $R^{6'}$  é  $R^6$  como definido antes, mas não hidrogênio,  $R^1$  é trifluorometila,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^7$  e  $n$  são como definidos antes,



podem ser preparados pela reação de um composto da fórmula

10 (I-d)



em que  $R^1$  é trifluorometila,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^7$  e  $n$  são como definidos antes, com um reagente da fórmula  $R^{6'}-W$  em que  $R^{6'}$  e  $R^6$  como definido antes, mas não hidrogênio e  $W$  representa um grupo de saída tal como halo, por exemplo, cloro, bromo ou iodo, ou um grupo sulfonilóxi, por exemplo, metilsulfonilóxi, trifluorometilsulfonilóxi ou metilfenilsulfonilóxi na presença de uma base tal como di-isopropiletilamina, em um solvente adequado tal como acetonitrila e sob condições de reação adequadas, tais como uma temperatura conveniente, seja por aquecimento convencional ou sob irradiação de micro-ondas por um período de tempo para assegurar a conclusão da reação.

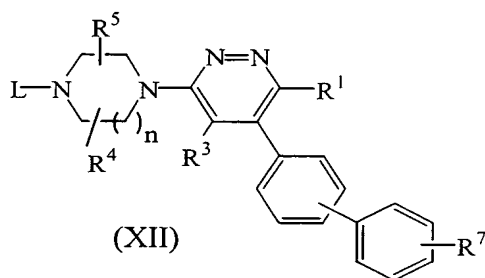
20

Alternativamente, os compostos da fórmula (I-c), em que R<sup>6'</sup> é R<sup>6</sup> como definido antes, mas não hidrogênio, R<sup>1</sup> é trifluorometila, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> e n são como definidos antes, podem ser preparados de um composto da fórmula (I-d), em que R<sup>1</sup> é trifluorometila, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> e n são como defini-

5 dos antes, por N-alquilação reductiva com uma cetona ou aldeído apropriado na presença de um agente de redução adequado tal como triacetoxiboro-hidreto de sódio em um solvente adequado tal como tetra-hidrofurano.

Compostos da fórmula (I-d), em que R<sup>1</sup> é trifluorometila, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> e n são como definidos antes, podem ser preparados por desproteção

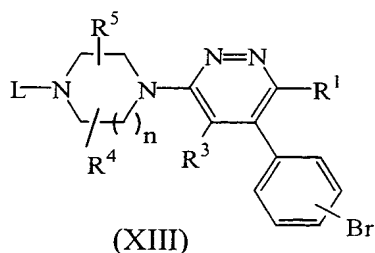
10 do grupo de proteção em um intermediário da fórmula (XII)



em que R<sup>1</sup> é trifluorometila, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> e n são como definidos antes e L representa um grupo de proteção adequado, tal como *tert*-butiloxicarbonila, sob condições adequadas, tais como ácido trifluoroacético em diclorometano ou resina de troca de íon Amberlist<sup>®</sup> 15, forma ácida em metanol quando L representa um grupo *tert*-butiloxicarbonila.

15

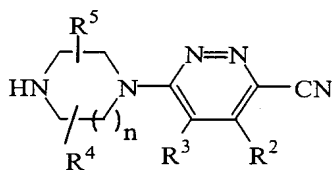
Compostos da fórmula (XII), em que R<sup>1</sup> é trifluorometila, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> e n são como definidos antes e L representa um grupo de proteção adequado, tais como *tert*-butiloxicarbonila, podem ser preparados pela reação de um composto da fórmula (XIII)



20 em que R<sup>1</sup> é trifluorometila, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> e n são como definidos antes e L representa um grupo de proteção adequado, tal como *tert*-

butiloxicarbonila, com um ácido arilborônico correspondente na presença de um catalisador adequado tal como *trans*-Pd(OAc)<sub>2</sub>(Cy<sub>2</sub>NH)<sub>2</sub> (preparado seguindo o procedimento descrito em Tao, B.; Boykin, D.W. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 7993-7996) na presença de base adequada tal como fosfato de potássio em um solvente inerte adequado tal como dioxano, sob condições de reação adequadas, tais como uma temperatura conveniente, seja por aquecimento convencional ou sob irradiação de micro-ondas por um período de tempo para assegurar a conclusão da reação.

Compostos da fórmula (I), em que R<sup>1</sup> é ciano, R<sup>6</sup> é como definido antes, mas não hidrogênio, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> e n são como descritos antes, podem ser preparados pela reação de um composto da fórmula (I-e)



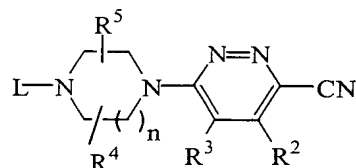
(I-e)

em que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> e n são como descritos antes, com um reagente da fórmula R<sup>6</sup>-W em que R<sup>6</sup> é R<sup>6</sup> como definido antes, mas não hidrogênio e W representa um grupo de saída tal como halo, por exemplo cloro, bromo ou iodo, ou um grupo sulfonilóxi, por exemplo metilsulfonilóxi, trifluorometilsulfonilóxi ou metilfenilsulfonilóxi na presença de uma base tal como di-isopropiletilamina, em um solvente adequado tal como acetonitrila e sob condições de reação adequadas, tais como uma temperatura conveniente, seja por aquecimento convencional ou sob irradiação de micro-ondas por um período de tempo para assegurar a conclusão da reação.

Alternativamente, os compostos da fórmula (I), em que R<sup>1</sup> é ciano, R<sup>6</sup> é R<sup>6</sup> mas outro que não hidrogênio, e R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> e n são como descritos antes, podem ser preparados de um composto da fórmula (I-e), em que R<sup>1</sup> é ciano, R<sup>6</sup> é hidrogênio, e R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> e n são como descritos antes, por N-alquilação redutiva com uma cetona ou aldeído apropriado na presença de um agente de redução adequado em um solvente adequado.

Compostos da fórmula (I), em que R<sup>1</sup> é ciano, R<sup>6</sup> é como defini-

do antes, e  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  e  $n$  são como descritos antes, podem ser preparados por desproteção do grupo de proteção em um intermediário da fórmula (XIV)



(XIV)

em que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  e  $n$  são como descritos antes e L representa um grupo de proteção adequado, tal como *tert*-butiloxicarbonila, sob condições adequadas, tais como ácido trifluoroacético em diclorometano ou resina de troca de íon Amberlist® 15, forma ácida em metanol quando L representa um grupo *tert*-butiloxicarbonila.

Compostos da fórmula (XIV), em que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  e  $n$  são como descritos antes e L representa um grupo de proteção adequado, tal como *tert*-butiloxicarbonila, foram preparados pela reação de um composto da fórmula (VIII), em que  $R^1$  é cloro, e  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  e  $n$  são como descritos antes e L representa um grupo de proteção adequado, tal como *tert*-butiloxicarbonila, com cianeto de zinco na presença de um catalisador adequado, tal como tetracis(trifenilfosfina)paládio (0) em um solvente adequado, tal como *N,N*-dimetilformamida sob condições de reação adequadas, tais como uma temperatura conveniente, seja por aquecimento convencional ou sob irradiação de micro-ondas por um período de tempo para assegurar a conclusão da reação.

## 20 Parte Experimental

### Química

As reações assistidas por micro-ondas foram realizadas em reator de modo único: reator de micro-ondas Emrys® Optimizer (Personal Chemistry A.B., atualmente Biotage).

25 Purificação final dos Exemplos (E1 – E 39) foi realizada seja por cromatografia em coluna sobre sílica-gel usando o eluente descrito ou por HPLC preparativa de fase reversa em uma coluna Hiperprep RP 18 BDS

(Shandon) (8  $\mu$ m, 200 mm, 250 g). Três fases móveis (fase móvel A: 90%, 0,5% de acetato de amônio + 10% de acetonitrila; fase móvel B: metanol; fase móvel C: acetonitrila) foram usadas para executar um método de gradiente partindo de 75% de A e 25% de B com uma taxa de fluxo de 40 ml/min, mantida por 0,5 minuto nas mesmas condições seguidas com um aumento da taxa de fluxo para 80 ml/min em 0,01 minuto a 50% de B e 50% de C em 41 minutos, a 100% de C em 20 minutos e mantida nestas condições por 4 minutos.

$^1\text{H}$  espectros foram gravados em um espectrômetro DPX 360, DPX 400 ou um Bruker AV-500. As mudanças químicas são expressas em ppm em relação a tetrametilsilano.

A determinação do ponto de fusão foi realizada em um aparelho Mettler FP62.

### LCMS

#### 15 Método geral de LCMS A:

A medição por HPLC foi realizada usando um HP 1100 de Agilent Technologies compreendendo uma bomba quaternária com desgaseificador, um autoamostrador, um forno de coluna (ajustado a 40°C exceto para o Método 4 em que a temperatura foi ajustada a 60°C), um detector de disposição de diodo (DAD) e uma coluna como especificado nos respectivos métodos abaixo. O fluxo a partir da coluna foi dividido para um detector de MS. O detector de MS foi configurado com uma fonte de ionização por eletropulverização. O nitrogênio foi usado como o gás nebulizador. A temperatura da fonte foi mantida a 140°C. A aquisição dos dados foi realizada com o software MassLynx-Openlynx.

#### 25 Método geral de LCMS B:

A medição por HPLC foi realizada usando módulo Agilent 1100 compreendendo uma bomba, um detector de disposição de diodo (DAD) (comprimento de onda usado 220 nm), um aquecedor de coluna e uma coluna como especificado nos respectivos métodos abaixo. O fluxo a partir da coluna foi dividido para um Agilent MSD Série G1946C e G1956A. O detector de MS foi configurado com API-ES (ionização por eletropulverização com

pressão atmosférica). Os espectros de massa foram adquiridos pelo escaneamento de 100 a 1000. A voltagem da agulha capilar foi de 2500 V para o modo de ionização positiva e 3000 V para o modo de ionização negativa. A voltagem de fragmentação foi de 50 V. A temperatura do gás de secagem  
5 foi mantida a 350°C a um fluxo de 10 l/min,

#### Método de LCMS 1

Em adição ao método geral de LCMS A: a fase reversa de H-PLC foi realizada em uma coluna ACE-C18 (3,0 µm, 4,6 x 30 mm) de Advanced Chromatography Technologies, com uma taxa de fluxo de 1,5  
10 ml/min, As condições de gradiente usadas são: 80% de A (0,5 g/l de solução de acetato de amônio), 10% de B (acetonitrila), 10% de C (metanol) a 50% de B e 50% de C em 6,5 minutos, a 100% de B a 7 minutos e equilibradas a condições iniciais a 7,5 minutos até 9,0 minutos. Volume de injeção de 5 µl. Os espectros de alta resolução de massa (Tempo de vôo, TOF) foram adquiridos apenas no modo de ionização positiva por escaneamento de 100 a 750  
15 em 0,5 segundo usando um tempo de residência de 0,1 segundo. A voltagem da agulha capilar foi de 2,5 kV para o modo de ionização positiva e a voltagem do cone foi de 20 V. Leucina-Encefalina foi a substância-padrão usada para a calibração de massa-chave.

#### Método de LCMS 2

Em adição ao método de LCMS geral A: A fase reversa de H-PLC foi realizada em uma coluna ACE-C18 (3,0 µm, 4,6 x 30 mm) de Advanced Chromatography Technologies, com uma taxa de fluxo de 1,5  
25 ml/min, As condições de gradiente usadas são: 80% de A (0,5 g/l de solução de acetato de amônio), 10% de B (acetonitrila), 10% de C (metanol) a 50% de B e 50% de C em 6,5 minutos, a 100% de B a 7 minutos e equilibradas a condições iniciais a 7,5 minutos até 9,0 minutos. Volume de injeção de 5 µl. Os espectros de alta resolução de massa (Tempo de vôo, TOF) foram adquiridos por escaneamento de 100 a 750 em 0,5 segundo usando um tempo de  
30 residência de 0,3 segundo. A voltagem da agulha capilar foi de 2,5 kV para o modo de ionização positiva e 2,9 kV para o modo de ionização negativa. A voltagem do cone foi de 20 V para ambos os modos de ionização positivo e

negativo. Leucina-Encefalina foi a substância-padrão usada para a calibração de massa-chave.

#### Método de LCMS 3

5 O mesmo que o Método de LCMS 1 usando 10  $\mu$ l do volume de injeção.

#### Método de LCMS 4

10 Em adição ao método geral de LCMS A: A fase reversa de H-PLC foi realizada em um cartucho XDB-C18 (1,8  $\mu$ m, 2,1 x 30 mm) de Agilent, com uma taxa de fluxo de 1 ml/min, As condições de gradiente usadas são: 90% de A (0,5 g/l de solução de acetato de amônio), 5% de B (acetonitrila), 5% de C (metanol) a 50% de B e 50% de C em 6,5 minutos, a 100% de B a 7,0 minutos e equilibradas a condições iniciais a 7,5 minutos até 9,0 minutos. Volume de injeção de 2  $\mu$ l. Os espectros de alta resolução de massa (Tempo de voo, TOF) foram adquiridos apenas no modo de ionização positiva por escaneamento de 100 a 750 em 0,5 segundo usando um tempo de residência de 0,1 segundo. A voltagem da agulha capilar foi de 2,5 kV e a voltagem do cone foi de 20 V. Leucina-Encefalina foi a substância-padrão usada para a calibração de massa-chave.

#### Método de LCMS 5

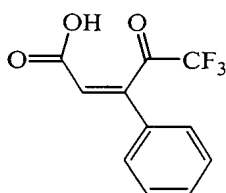
20 Em adição ao método geral de LCMS A: A fase reversa de H-PLC foi realizada em uma coluna ACE-C18 (3,0  $\mu$ m, 4,6 x 30 mm) de Advanced Chromatography Technologies, com uma taxa de fluxo de 1,5 ml/min, As condições de gradiente usadas são: 80% de A (1 g/l de solução de bicarbonato de sódio), 10% de B (acetonitrila), 10% de C (metanol) a 50% de B e 50% de C em 6,5 minutos, a 100% de B a 7 minutos e equilibradas a condições iniciais a 7,5 minutos até 9,0 minutos. Volume de injeção de 5  $\mu$ l. Os espectros de alta resolução de massa (Tempo de voo, TOF) foram adquiridos apenas no modo de ionização positiva por varredura de 100 a 750 em 0,5 segundos usando um tempo de residência de 0,1 segundo. A voltagem da agulha capilar foi de 2,5 kV para o modo de ionização positiva e a voltagem do cone foi de 20 V. Leucina-Encefalina foi a substância-padrão usada para a calibração de massa-chave.

Método de LCMS 6

Em adição ao método geral de LCMS B: A fase reversa de HPLC foi realizada em uma coluna de YMC-Pack ODS-AQ, 50x2,0 mm de 5  $\mu\text{m}$  com uma taxa de fluxo de 0,8 ml/min, Duas fases móveis (fase móvel A: água com 0,1% de TFA; fase móvel B: acetonitrila com 0,05% de TFA) foram usadas. Primeiro, 100% de A foram mantidos por 1 minuto. A seguir um gradiente foi aplicado a 40% de A e 60% de B em 4 minutos e mantido por 2,5 minutos. Os volumes de injeção típicos de 2  $\mu\text{l}$  foram usados. A temperatura do forno foi de 50°C. (polaridade de MS: positiva)

10 Método de LCMS 7

Em adição ao método geral de LCMS B: A fase reversa de HPLC foi realizada em uma coluna de YMC-Pack ODS-AQ, 50x2,0 mm de 5  $\mu\text{m}$  com uma taxa de fluxo de 0,8 ml/min, Duas fases móveis (fase móvel A: água com 0,1% de TFA; fase móvel B: acetonitrila com 0,05% de TFA) foram usados. Primeiro, 90% de A e 10% de B foram mantidos por 0,8 minutos. A seguir, um gradiente foi aplicado a 20% de A e 80% de B em 3,7 minutos e mantido por 3 minutos. Os volumes de injeção típicos de 2  $\mu\text{l}$  foram usados. A temperatura do forno foi de 50°C. (polaridade de MS: positiva)

Descrição 120 Ácido 5,5,5-trifluor-4-oxo-3-fenil-pent-2-enoico (D1)

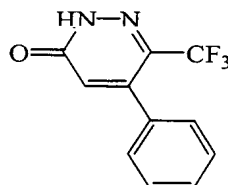
A uma solução agitada de anidrido fenilmaleico (18,7 g, 0,107 mol) em acetonitrila (180 ml) a 0°C (banho de gelo/água/cloreto de sódio - temperatura do banho -10°C), foi adicionado CsF (18,6 g, 0,127 mol), seguido por adição em gotas de  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$  (18,58 ml, 0,127 mol), sob nitrogênio.

25 A mistura de reação foi agitada por uma hora, e foi a seguir diluída com dietil éter e extraída com hidróxido de sódio a 2M (200 ml). A camada aquosa separada foi acidificada até pH = 1 pela adição de ácido clorídrico concentrado. Esta mistura foi extraída com diclorometano. A camada orgânica separada

foi seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), e o solvente foi evaporado *in vacuo* para render **D1** (22,6 g, 86%) como uma mistura de isômeros (razão de 80/11 por LCMS).  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{F}_3\text{O}_3$  requer 244; Encontrado 243 (M-H<sup>-</sup>).

### Descrição 2

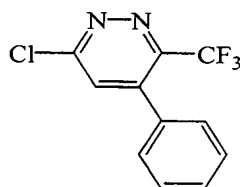
#### 5 5-Fenil-6-trifluorometil-2H-piridazina-3-ona (D2)



A uma solução agitada de ácido 5,5,5-trifluor-4-oxo-3-fenil-pent-2-enoico (D1) (22,6 g, 0,084 mol) em uma mistura de acetonitrila (150 ml) e ácido acético (15 ml), foi adicionado hidrato de hidrazina (7,75 ml, 0,148 mol). A mistura de reação foi aquecida a refluxo por 16 horas, resfriada até a temperatura ambiente, diluída com diclorometano e a seguir extraída com ácido clorídrico a 0,5 M (150 ml). A camada orgânica foi separada, seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e o solvente evaporado *in vacuo* para render **D2** (20,7 g, 100%) como uma mistura de isômeros (75/5 razão por LCMS).  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$  requer 240; Encontrado 239 (M-H<sup>-</sup>).

### 15 Descrição 3

#### 6-Cloro-4-fenil-3-trifluorometil-piridazina (D3)

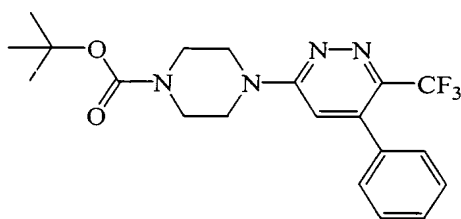


A uma solução agitada de 5-fenil-6-trifluorometil-2H-piridazina-3-ona (D2) (20,66 g, 0,086 mol) em acetonitrila (150 ml) foi adicionado oxicloreto de fósforo (20 ml, 0,215 mmol) e a reação aquecida a refluxo por uma hora. Após este período, a mistura de reação foi derramada em uma solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio, gelo e diclorometano. Ainda hidrogeno carbonato de sódio sólido foi a seguir adicionado até que a evolução de gás tivesse cessado. A camada orgânica foi a seguir separada, seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e os solventes evaporados *in vacuo*. O resíduo bruto foi a seguir

filtrado através de sílica-gel, eluindo com diclorometano, a fim de remover o isômero menor. Após a evaporação do solvente, o produto bruto foi a seguir repurificado por cromatografia em coluna (sílica; 0 – 25% de acetato de etila/heptano) para render **D3** (7,1 g, 32%).  $C_{11}H_6ClF_3N_2$  requer 258; Encontrado 259 ( $MH^+$ ).

#### Descrição 4

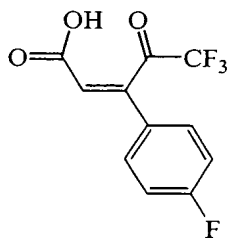
#### Terc-butil éster de ácido 4-(5-fenil-6-trifluorometil-piridazin-3-il)-piperazina-1-carboxílico (D4)



A uma solução agitada de 6-cloro-4-fenil-3-trifluorometil-piridazina (D3) (7,1 g, 0,0274 mol) e *N*-Boc-piperazina (5,62g, 0,0302 mol) em acetonitrila (150 ml) foi adicionada di-isopropiletilamina (5,1 ml, 0,0302 mol) e a mistura aquecida a 150°C por 20 min, sob irradiação por micro-ondas. Após este período, a mistura de reação foi diluída com diclorometano e extraída com água. A camada orgânica foi separada, seca ( $MgSO_4$ ) e os solventes evaporados *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (sílica; 20% de acetato de etila em heptano, seguido por 10% de acetato de etila em diclorometano). Após a evaporação do solvente, o produto bruto foi cristalizado de heptano para render **D4** (10,4 g, 93%).  $C_{20}H_{23}F_3N_4O_2$  requer 408; Encontrado 409 ( $MH^+$ ).

#### Descrição 5

#### Ácido 5,5,5-trifluór-3-(4-fluorofenil)-4-oxo-pent-2-enoico (D5)

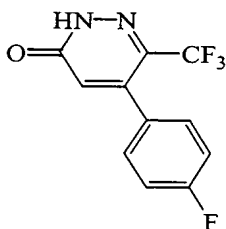


A uma solução agitada de anidrido 4-fluorofenilmaleico (1,42 g, 7,39 mmols) (preparado por procedimentos similares àqueles descritos em

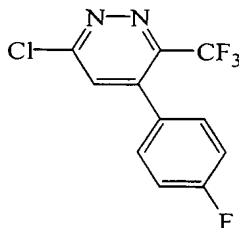
Dean, W. D.; Bum, D. M. J. Org. Chem. 1993, 58, 7916-7917), em acetonitrila (15 ml) a 0°C (banho de gelo/água/cloreto de sódio - temperatura do banho -10°C), foi adicionado CsF (1,1 g, 7,39 mmols), seguido por adição em gotas de CF<sub>3</sub>SiMe<sub>3</sub> (1 ml, 7,39 mmols), sob nitrogênio. A mistura de reação  
 5 foi agitada por uma hora, e a seguir diluída com dietil éter e extraída com hidróxido de sódio a 2M (200 ml). A camada orgânica foi removida e a camada aquosa acidificada até o pH = 1 pela adição de ácido clorídrico concentrado. A mistura foi extraída com diclorometano e a camada orgânica removida, seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e o solvente evaporado *in vacuo* para render **D5**  
 10 (1,4 g, 72 %) como uma mistura de isômeros. C<sub>11</sub>H<sub>6</sub>F<sub>4</sub>O<sub>3</sub> requer 262 Encontrado 261 (M-H).

#### Descrição 6

#### 5-(4-Fluorofenil)-6-trifluorometil-2H-piridazina-3-ona (D6)



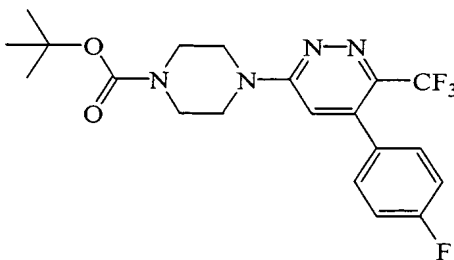
A uma solução agitada de Ácido 5,5,5-trifluor-3-(4-fluorofenil)-4-oxo-pent-2-enoico (D5) (1,4 g, 5,3 mmols) em uma mistura de etanol (10 ml) e ácido acético (1 ml), foi adicionado hidrato de hidrazina (0,49 ml, 9,33 mmols). A mistura de reação foi aquecida a refluxo por 16 horas, resfriada até a temperatura ambiente, diluída com diclorometano e a seguir extraída com ácido clorídrico a 0,5 M (150 ml). A camada orgânica foi separada, seca  
 15 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e o solvente evaporado *in vacuo* para render **D6** (0,96 g, 70%) como uma mistura de isômeros. C<sub>11</sub>H<sub>6</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O requer 258; Encontrado 259 (MH<sup>+</sup>).  
 20

Descrição 76-Cloro-4-(4-fluorofenil)-3-trifluorometil-piridazina (D7)

A uma solução agitada de 5-(4-fluorofenil)-6-trifluorometil-2H-piridazina-3-ona (D6) (0,96 g, 3,7 mmols) em acetonitrila (10 ml) foi adicionado oxicloreto de fósforo (0,866 ml, 9,3 mmols) e a reação foi agitada a 180°C por 30 min, sob irradiação por micro-ondas. Após este período, a mistura de reação foi derramada em uma solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio, gelo e diclorometano. Ainda hidrogeno carbonato de sódio sólido foi a seguir adicionado até que a evolução de gás tivesse cessado. A camada orgânica foi a seguir separada, seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e os solventes evaporados *in vacuo* para render **D7** (0,81 g, 79%). Apenas traços do isômero não desejado foram detectados após o procedimento. C<sub>11</sub>H<sub>5</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>2</sub> requer 276; Encontrado 277 (MH<sup>+</sup>).

Descrição 8

15 Terc-butil éster de ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-trifluorometil-piridazin-3-il]-piperazina-1-carboxílico (D8)



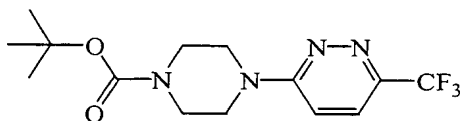
A uma solução agitada de 6-cloro-4-(4-fluorofenil)-3-trifluorometil-piridazina (D7) (0,81 g, 2,93 mmols) e *N*-Boc-piperazina (0,818 g, 4,39 mmols) em acetonitrila (10 ml) foi adicionada di-isopropiletilamina (1 ml, 5,9 mmols) e a mistura foi agitada a 80°C por 30 min, sob irradiação por micro-ondas. Após este período, a mistura de reação foi diluída com diclorometano e extraída com água. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>) e os

solventes evaporados *in vacuo* para render **D8** (1,27 g, 62%).  $C_{20}H_{22}F_4N_4O_2$  requer 426; Encontrado 427 ( $MH^+$ ).

Descrição 9

Terc-butil éster de ácido 4-(6-trifluorometil-piridazin-3-il)-piperazina-1-carboxílico (D9)

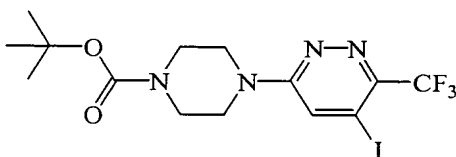
5



A mistura de 6-cloro-3-trifluorometilpiridazina (0,666 g, 5,09 mmols) (preparado seguindo o procedimento descrito em Goodman, A.J.; Stanfort, S.P; Tarbit B. Tetrahedron 1999, 55, 15067-15070), *N*-Boc-piperazina (1,138 g, 6,11 mmols) e di-isopropiletilamina (1,95 ml, 1,12 mmol) em acetonitrila (10 ml) foi agitada a 180°C por 30 min, sob irradiação por micro-ondas. O solvente foi evaporado *in vacuo* e, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel; hexano/acetato de etila) para render **D9** (1,67 g, 99%) como um sólido amarelo-claro.  $C_{14}H_{19}F_3N_4O_2$  requer 332; Encontrado 333 ( $MH^+$ ).

15 Descrição 10

Terc-butil éster de ácido 4-(5-iodo-6-trifluorometil-piridazin-3-il)-piperazina-1-carboxílico (D10)



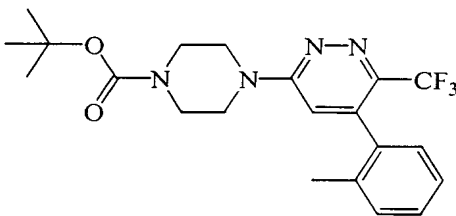
A uma mistura de butil-lítio (em hexanos a 2,5 M) (6,31 ml, 15,79 mmols) em tetra-hidrofurano (125 ml) a 0°C, foi adicionado 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (3,808 ml, 22,56 mmols). A mistura de reação foi a seguir agitada à temperatura ambiente por uma hora. A mistura foi resfriada até -78°C e a seguir uma solução de terc-butil éster de ácido 4-(6-trifluorometil-piridazin-3-il)-piperazina-1-carboxílico (D9) (2,5 g, 7,52 mmols) em tetra-hidrofurano (20 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada por uma hora a -78°C antes de adicionar uma solução de iodo (2,29 g, 9,024 mmols) em tetra-hidrofurano (10 ml). A mistura foi agitada a -78°C por uma hora e a

25

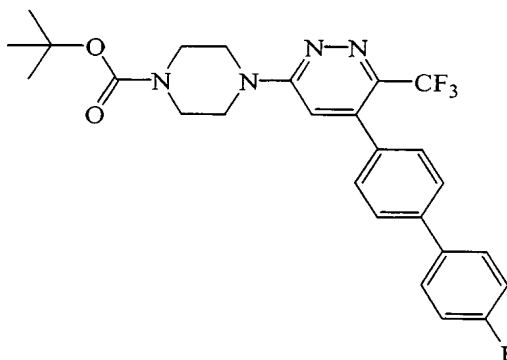
seguir diluída com uma solução a 10% de ácido acético em tetra-  
hidrofurano. A mistura foi a seguir deixada alcançar a temperatura ambiente  
e a seguir o solvente foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi diluído com diclo-  
rometano e extraído com água. A camada orgânica foi separada, seca (Mg-  
5 SO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente evaporado *in vacuo*. O resíduo foi precipitado de  
dietil éter para render **D10** (2,81 g, 82%) como um sólido amarelo-claro.  
C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> requer 458; Encontrado 459 (MH<sup>+</sup>).

### Descrição 11

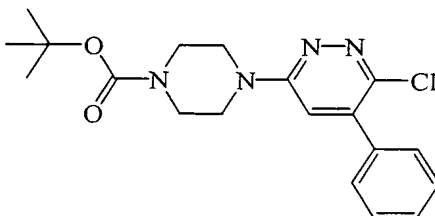
10 Terc-butil éster de ácido 4-[5-(2-tolil)-6-trifluorometil-piridazin-3-il]-piperazina-  
1-carboxílico (D11)



A mistura de terc-butil éster de ácido 4-(5-iodo-6-trifluorometil-  
piridazin-3-il)-piperazina-1-carboxílico (D10) (0,20 g, 0,436 mmol), ácido o-  
tolilborônico (0,071 g, 0,523 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaládio  
(II). Dicloreto, diclorometano (0,022 g, 0,026 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)-  
15 ferroceno (0,015 g, 0,026 mmol) e fosfato de potássio (0,138 g, 0,654 mmol)  
em dioxano (8,5 ml) foi agitada a 80°C por 16 horas e a seguir a 110°C por 2  
dias. A mistura foi a seguir filtrada através de um chumaço de terra diatomá-  
cea e o solvente foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia  
em coluna (sílica-gel; diclorometano/metanol a 70/30) para render  
20 **D11** (0,089 g, 48%) como um sólido amarelo. C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> requer 422; En-  
contrado 423 (MH<sup>+</sup>).

Descrição 12Terc-butil éster de ácido 4-[5-(4'-fluorobifenil-4-il)-6-trifluorometil-piridazin-3-il]-piperazina-1-carboxílico (D12)

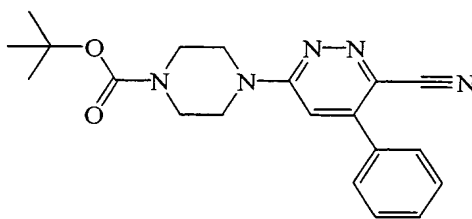
A mistura de terc-butil éster de ácido 4-[5-(4-bromofenil)-6-trifluorometil-piridazin-3-il]-piperazina-1-carboxílico (0,2 g, 0,41 mmol) (preparado por procedimentos similares àqueles descritos por **D8**), ácido 4-fluorobenzenoborônico (0,069 g, 0,49 mmol), *trans*-Pd(OAc)<sub>2</sub>(C<sub>12</sub>NH)<sub>2</sub> (0,015 g, 0,026 mmol), preparado seguindo o procedimento descrito em Tao, B.; Boikin, D.W. Tetrahedron Lett. 2003, 44, 7993-7996, e fosfato de potássio (0,261 g, 1,23 mmol) em dioxano (3 ml) foi agitada a 80°C durante a noite. A mistura de reação foi a seguir diluída com diclorometano e extraída com uma solução saturada de carbonato de sódio. As camadas orgânicas foram separadas, secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtradas e o solvente evaporado *in vacuo*. O resíduo foi a seguir purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel; diclorometano/heptano 3:7 a 10:0). As frações desejadas foram coletadas e evaporadas *in vacuo* para render **D12** (0,115 g, 56%). C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> requer 502; Encontrado 503 (MH<sup>+</sup>).

Descrição 13Terc-butil éster de ácido 4-(6-cloro-5-fenil-piridazin-3-il)-piperazina-1-carboxílico (D13)

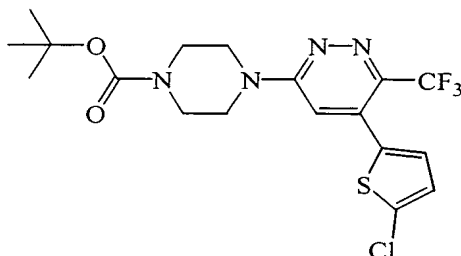
A mistura de 3,6-dicloro-4-fenil-piridazina (0,41g, 1,82 mmol), preparada seguindo o procedimento descrito em WO-2005/013907, *N*-Boc-piperazina (0,509 g, 2,73 mmols) e di-isopropiletilamina (0,634 ml, 3,64 mmols) em acetonitrila (7,5 ml) foi agitada a 180°C por 40 min, sob irradiação por micro-ondas, e a seguir por um adicional de 30 min, Após este período, as quantidades adicionais de di-isopropiletilamina (0,1 ml, 0,57 mmol) e *N*-Boc-piperazina (0,1 g, 0,54 mmol) foram adicionadas e a mistura resultante foi agitada a 180°C por 40 min. O solvente foi evaporado *in vacuo* e a seguir, diclorometano e uma solução saturada de cloreto de amônio foram adicionados. A camada orgânica foi separada, seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente evaporado *in vacuo*. O resíduo foi a seguir purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel; diclorometano e heptano/acetato de etila 8:2 a 7:3). As frações desejadas foram coletadas e evaporadas *in vacuo* para render **D13** (0,137 g, 20%) como um sólido branco. C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> requer 374; Encontrado 375 (MH<sup>+</sup>).

#### Descrição 14

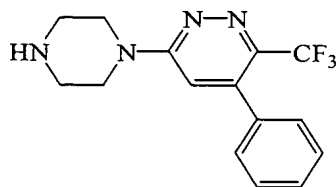
Terc-butil éster de ácido 4-(6-ciano-5-fenil-piridazin-3-il)-piperazina-1-carboxílico (D14)



A uma mistura de cianeto de zinco (0,077 g, 0,66 mmol) e tetraquis (trifenilfosfina) paládio (0) (0,1 g, 0,09 mmol) foi adicionada uma solução de terc-butil éster de ácido 4-(6-cloro-5-fenil-piridazin-3-il)-piperazina-1-carboxílico (D13) (0,137 g, 0,36 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (3,5 ml). A mistura resultante foi agitada a 160°C por 30 min, sob irradiação por micro-ondas. O solvente foi evaporado *in vacuo* para render **D14** (0,133 g, 25 quant.). C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> requer 365; Encontrado 366 (MH<sup>+</sup>).

Descrição 15Terc-butil éster de ácido 4-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-6-trifluorometil-piridazin-3-il]-piperazina-1-carboxílico (D15)

A mistura de terc-butil éster de ácido 4-(5-iodo-6-trifluorometil-  
 5 piridazin-3-il)-piperazina-1-carboxílico (D10) (0,20 g, 0,436 mmol), ácido 5-  
 clorotiofeno-2-borônico (0,082 g, 0,51 mmol), tetracis (trifenilfosfina) paládio  
 (0) (0,024 g, 0,021 mmol) e carbonato de sódio (0,103 g, 0,96 mmol) em di-  
 metoxietano (3 ml) e água (0,75 ml) foi agitada em um tubo vedado a 110°C  
 10 tomácea e o solvente foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por  
 cromatografia em coluna (sílica-gel; diclorometano/10% de amônia em me-  
 tanol (a 7M) em diclorometano 97/3) para render **D15** (0,152 g, 67%) como  
 um xarope amarelo. C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S requer 448; Encontrado 449 (MH<sup>+</sup>).

Exemplo 115 4-Fenil-6-piperazin-1-il-3-trifluorometil-piridazina (E1)

A uma solução de terc-butil éster de ácido 4-(5-fenil-6-  
 trifluorometil-piridazin-3-il)-piperazina-1-carboxílico (D4) (1,8 g, 0,0044 mol)  
 em metanol (125 ml) foi adicionada resina de troca de íon Amberlist® 15,  
 forma ácida (4,1 mmols/g) (5,3 g, 0,022 mol) e a mistura de reação foi agita-  
 20 da à temperatura ambiente por 18 horas. Após este período, a mistura foi  
 filtrada e a seguir uma solução saturada de amônia em metanol foi adiciona-  
 da. A mistura foi agitada por uma hora, filtrada e o filtrado evaporado *in va-  
 cuo*. O produto bruto foi cristalizado de éter/heptano para render **E1** (1,3 g,

96%).  $C_{15}H_{15}F_3N_4$  requer 308; Encontrado 309 ( $MH^+$ ).

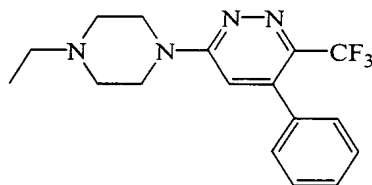
Ponto de fusão (éter/heptano): 130,7°C

$^1H$  RMN (500 MHz, clorofórmio-*d*)  $\delta$  ppm: 1,71 (bs, 1 H), 3,01 (t,  $J=5,20$  Hz, 4 H), 3,77 (t,  $J=5,20$  Hz, 4 H), 6,71 (s, 1 H), 7,29 - 7,37 (m, 2 H),  
5 7,42 - 7,49 (m, 3 H),

$^{13}C$  RMN (126 MHz, clorofórmio-*d*)  $\delta$  ppm: 45,72 (s, 2  $CH_2$ ), 45,76 (s, 2  $CH_2$ ), 112,73 (s, CH), 122,48 (q,  $J=581$  Hz, C), 128,19 (s, CH), 128,36 (s, 2 CH), 129,01 (s, CH), 135,66 (s, C), 140,55 (s, C), 141,03 (s, C), 160,22 (s, C).

## 10 Exemplo 2

### 6-(4-Etilpiperazin-1-il)-4-fenil-3-trifluorometil-piridazina (E2)



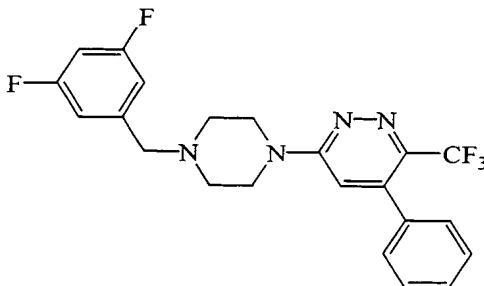
A uma mistura de 4-fenil-6-piperazin-1-il-3-trifluorometil-piridazina (E1) (0,15 g, 0,49 mmol) em tetra-hidrofurano (5 ml), foi adicionado acetaldeído (55 ml, 0,97 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 30 min, e a seguir triacetoxiboro-hidreto de sódio (0,154 g, 0,73 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 horas. A seguir, mais acetaldeído (55 ml, 0,97 mmol) e triacetoxiboro-hidreto de sódio (0,154 g, 0,73 mmol) foram adicionados e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas. Diclorometano foi a seguir adicionado e a mistura foi extraída com uma solução saturada de cloreto de amônio. A fase orgânica foi separada, seca ( $Na_2SO_4$ ), filtrada e o solvente evaporado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel; acetato de etila/10% de amônia em metanol (a 7M) em diclorometano 10:0 a 8:2). As frações desejadas foram coletadas, o solvente evaporado *in vacuo*, o resíduo dissolvido em acetonitrila e convertido em seu sal de ácido clorídrico pela adição de uma solução saturada de ácido clorídrico em dietil éter. O sólido branco obtido foi filtrado e seco rendendo **E2** (0,039 g, 21%).  $C_{17}H_{19}F_3N_4 \cdot HCl$ ; a base livre requer 336; Encontrado 337 ( $MH^+$ ).

Ponto de fusão: 281,9°C

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1,28 (t,  $J=7,22$  Hz, 3 H), 2,98 - 3,22 (m, 4 H), 3,48 - 3,64 (m, 4 H), 4,73 (d,  $J=13,58$  Hz, 2 H), 7,32 - 7,46 (m, 3 H), 7,46 - 7,60 (m, 3 H), 11,26 (br. s., 1 H).

5 Exemplo 3

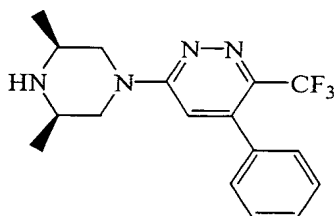
6-[4-(3,5-Difluorobenzil) piperazin-1-il]-4-fenil-3-trifluorometil-piridazina (E3)



A mistura de 4-fenil-6-piperazin-1-il-3-trifluorometil-piridazina (E1) (0,050 g, 0,16 mmol), brometo de 3,5-difluorobenzila (0,031 ml, 0,24 mmol) e di-isopropiletilamina (0,056 ml, 0,32 mmol) em acetonitrila (2 ml) foi agitada a 100°C por 10 min, sob irradiação por micro-ondas. O solvente foi evaporado *in vacuo* e a seguir, diclorometano e cloreto de amônio (10% de solução aquosa) foram adicionados. A mistura foi filtrada através de um cartucho de terra diatomácea. O solvente foi a seguir evaporado *in vacuo* e o resíduo foi purificado por CC-TLC (cromatografia de camada fina circular centrífuga) em um cromatotron (uma cromatografia de camada fina, radial, centrifugamente acelerada preparativa). O produto bruto foi cristalizado de dietil éter/heptano para render **E3** (0,037 g, 52%) como um sólido.  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{N}_4$  requer 434; Encontrado 435 ( $\text{MH}^+$ ).

Ponto de fusão: 138,8°C

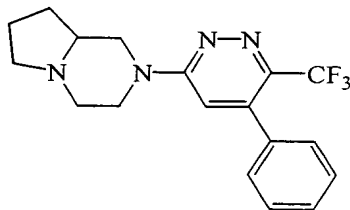
20  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, clorofórmio - $d$ )  $\delta$  ppm: 2,56 - 2,62 (m, 4 H), 3,54 (s, 2 H), 3,78 - 3,85 (m, 4 H), 6,72 (tt,  $J=8,91, 2,28$  Hz, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 6,86 - 6,95 (m, 2 H), 7,28 - 7,35 (m, 2 H), 7,41 - 7,51 (m, 3 H).

Exemplo 4Cis-6-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)-4-fenil-3-trifluorometil-piridazina (E4)

A mistura de 6-cloro-4-fenil-3-trifluorometil-piridazina (D3) (0,15 g, 0,58 mmol), 2,6-cis-dimetilpiperazina (0,097 g, 0,87 mmol) e diisopropiletilamina (0,202 ml, 1,16 mmol) em acetonitrila (3 ml) foi agitada a 180°C por 30 min, sob irradiação por micro-ondas. O solvente foi evaporado *in vacuo* e a seguir diclorometano e uma solução saturada de cloreto de amônio foram adicionados. A mistura foi filtrada e o solvente evaporado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel; de 1 a 3% de amônia em metanol (a 7M)/diclorometano). As frações desejadas foram coletadas e evaporadas *in vacuo*. O produto assim obtido foi tratado com uma solução de ácido clorídrico em dietil éter (a 2M) para render o sal correspondente **E4** (0,058 g, 27%; CIS) como um sólido marrom-pálido. C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>·HCl; a base livre requer 336; Encontrado 337 (MH<sup>+</sup>).

Ponto de fusão (éter): 285,4°C

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 1,32 (d, *J*=6,63 Hz, 6 H), 3,08 (dd, *J*=13,99, 11,51 Hz, 2 H), 3,30 - 3,41 (m, 2 H), 4,76 (d, *J*=13,27 Hz, 2 H), 7,36 - 7,43 (m, 3 H), 7,49 - 7,55 (m, 3 H), 9,16 - 9,27 (m, 1 H), 9,60 (d, *J*=9,74 Hz, 1 H).

20 Exemplo 52-(5-Fenil-6-trifluorometil-piridazin-3-il)-octa-hidro-pirrolo [1,2-a] pirazina (E5)

A mistura de 6-cloro-4-fenil-3-trifluorometil-piridazina (D3) (0,10 g, 0,39 mmol), octa-hidro-pirrolo (1,2-a) pirazina, mistura racêmica,

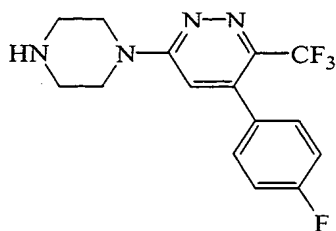
(0,053 g, 0,42 mmol) e di-isopropiletilamina (0,103 ml, 0,585 mmol) em acetonitrila (3 ml) foi agitada a 150°C por 30 min, sob irradiação por microondas. A mistura de reação foi a seguir diluída com diclorometano (25 ml) e extraída com uma solução saturada de carbonato de sódio (12 ml). As camadas orgânicas foram separadas, secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtradas e o solvente evaporado *in vacuo*. O resíduo foi a seguir purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel; de 0 a 2,5% de amônia em metanol (a 7M)/diclorometano). As frações desejadas foram coletadas e evaporadas *in vacuo*. O resíduo foi precipitado de acetonitrila/heptano. O produto obtido foi tratado com uma solução de ácido clorídrico em dietil éter (a 2M) para render o sal correspondente **E5** (0,081 g, 54%) como um sólido branco. C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>·HCl; a base livre requer 348; Encontrado 349 (MH<sup>+</sup>).

Ponto de fusão: 104,2°C

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 1,71 - 2,25 (m, 3,5 H), 2,88 - 3,01 (m, 0,5 H), 3,06 - 3,19 (m, 0,5 H), 3,19 - 3,60 (m, 4,5 H), 3,65 (d, *J*=11,85 Hz, 0,5 H), 3,83 - 3,98 (m, 2 H), 4,26 - 4,37 (m, 0,5 H), 4,86 (d, *J*=14,16 Hz, 0,5 H), 5,00 (d, *J*=13,29 Hz, 0,5 H), 7,28 (s, 0,5 H), 7,37 - 7,46 (m, 2,5 H), 7,47 - 7,57 (m, 3 H), 11,74 (s, 0,5 H), 11,87 (s, 0,5 H).

### Exemplo 6

#### 4-(4-Fluorofenil)-6-piperazin-1-il-3-trifluorometil-piridazina (E6)



A uma solução de terc-butil éster de ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-trifluorometil-piridazin-3-il]-piperazina-1-carboxílico (D8) (1,25 g, 2,93 mmols) em metanol (50 ml) foi adicionada resina de troca de íon Amberlist<sup>®</sup> 15, forma ácida (4,1 mmols/g) (3,6 g, 14,64 mmols) e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas. Após este período, a mistura foi filtrada e a seguir uma solução saturada de amônia em metanol foi adicionada. A mistura foi agitada por uma hora, filtrada e o filtrado evaporado *in va-*

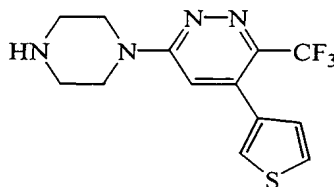
cuo. O produto bruto foi purificado por HPLC. As frações desejadas foram coletadas e evaporadas *in vacuo* para render **E6** (0,507 g, 53%).  $C_{15}H_{14}F_4N_4$  requer 326; Encontrado 327 ( $MH^+$ ).

Ponto de fusão: 137,4°C

5  $^1H$  RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$  ppm: 1,67 (br, s, 1 H), 2,99 - 3,05 (m, 4 H), 3,74 - 3,82 (m, 4 H), 6,68 (s, 1 H), 7,15 (t,  $J=8,71$  Hz, 2 H), 7,31 (dd,  $J=8,50, 5,39$  Hz, 2 H).

### Exemplo 7

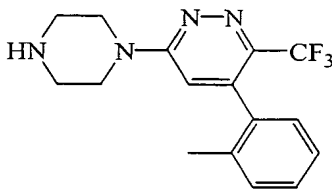
#### 6-Piperazin-1-il-4-tiofen-3-il-3-trifluorometil-piridazina (E7)



10 A uma solução de terc-butil éster de ácido 4-[5-(3-tienil)-6-trifluorometil-piridazin-3-il]-piperazina-1-carboxílico (0,074 g, 0,18 mmol), preparada por procedimentos similares àqueles descritos para D8, em metanol (5 ml) foi adicionada resina de troca de íon Amberlist<sup>®</sup> 15, forma ácida (4,1 mmols/g) (0,218 g, 0,89 mmol) e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas. Após este período, a mistura foi filtrada e a seguir uma solução saturada de amônia em metanol foi adicionada. A mistura foi agitada por uma hora, filtrada e o filtrado evaporado *in vacuo*. O produto bruto foi cristalizado de éter/heptano para render **E7** (0,049 g, 87%).  $C_{13}H_{13}F_3N_4S$  requer 314; Encontrado 315 ( $MH^+$ ).

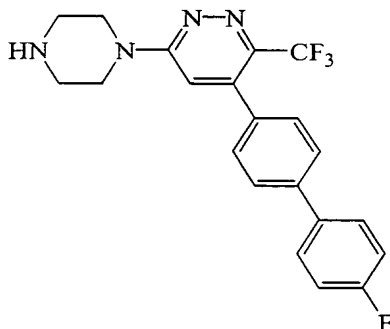
20 Ponto de fusão (éter/heptano): 244,3°C

$^1H$  RMN (400 MHz, clorofórmio-*d*)  $\delta$  ppm: 1,68 (br, s, 1 H), 2,98 - 3,05 (m, 4 H), 3,73 - 3,81 (m, 4 H), 6,78 (s, 1 H), 7,14 - 7,21 (m, 1 H), 7,36 - 7,45 (m, 2 H).

Exemplo 86-Piperazin-1-il-4-o-tolil-3-trifluorometil-piridazina (E8)

A uma solução de terc-butil éster de ácido 4-[5-(2-tolil)-6-trifluorometil-piridazin-3-il]-piperazina-1-carboxílico (D11) (0,089 g, 0,21  
 5 mmol) em metanol (7 ml) foi adicionada resina de troca de íon Amberlist® 15, forma ácida (4,1 mmols/g) (0,257 g, 1,05 mmol) e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas. Após este período, a mistura foi filtrada e a seguir uma solução saturada de amônia em metanol foi adicionada. A mistura foi agitada por uma hora, filtrada e o filtrado evaporado *in*  
 10 *vacuo*. O resíduo foi purificado por HPLC e as frações desejadas foram coletadas e evaporadas *in vacuo* para render **E8** (0,026 g, 50%) como um sólido branco. C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub> requer 322; Encontrado 323 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 2,05 (s, 3 H), 2,74 - 2,83  
 (m, 4 H), 3,37 (br, s, 1 H), 3,62 - 3,72 (m, 4 H), 7,15 (t, *J*=3,63 Hz, 2 H), 7,26  
 15 (td, *J*=7,26, 1,66 Hz, 1 H), 7,31 - 7,38 (m, 2 H).

Exemplo 94-(4'-Fluorobifenil-4-il)-6-piperazin-1-il-3-trifluorometil-piridazina (E9)

A mistura de terc-butil éster de ácido 4-[5-(4'-fluorobifenil-4-il)-6-trifluorometil-piridazin-3-il]-piperazina-1-carboxílico (D12) (0,115 g, 0,23 mmol)  
 20 e ácido trifluoroacético (2 ml) em diclorometano (8 ml) foi agitada à temperatura ambiente por duas horas. O solvente foi evaporado *in vacuo* e a seguir,

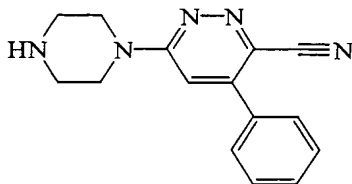
diclorometano e uma solução saturada de carbonato de sódio foram adicionados. As camadas orgânicas foram separadas, secas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtradas e o solvente evaporado *in vacuo*. O resíduo foi a seguir purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel; de 1 a 3% de amônia em metanol (a 7M)/diclorometano). As frações desejadas foram coletadas e evaporadas *in vacuo* para render **E9** (0,084 g, 91%).  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_4$  requer 402; Encontrado 403 ( $\text{MH}^+$ ).

Ponto de fusão: 161,9°C

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, clorofórmio-*d*)  $\delta$  ppm: 1,72 (br, s., 1 H), 2,99 - 3,05 (m, 4 H), 3,75 - 3,82 (m, 4 H), 6,74 (s, 1 H), 7,13 - 7,20 (m, 2 H), 7,40 (d,  $J=8,29$  Hz, 2 H), 7,57 - 7,64 (m, 4 H).

#### Exemplo 10

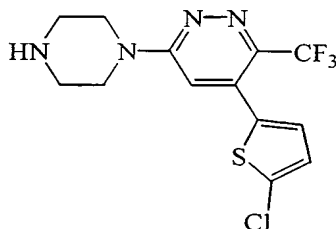
#### 4-Fenil-6-piperazin-1-il-piridazina-3-carbonitrila (E10)



A uma solução de terc-butil éster de ácido 4-(6-ciano-5-fenil-piridazin-3-il)-piperazina-1-carboxílico (D14) (0,133 g, 0,37 mmol) em metanol (10 ml) foi adicionada resina de troca de íon Amberlist<sup>®</sup> 15, forma ácida (4,1 mmols/g) (1,3 g, 5,3 mmols) e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas. Após este período, a mistura foi filtrada e a seguir uma solução saturada de amônia em metanol foi adicionada. A mistura foi agitada por uma hora, filtrada e o filtrado evaporado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por HPLC. As frações desejadas foram coletadas e evaporadas *in vacuo* para render **E10** (0,06989 g, 72%) como um sólido branco.  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5$  requer 265; Encontrado 266 ( $\text{MH}^+$ ).

Ponto de fusão: 271,6°C

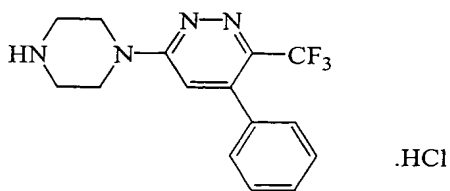
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 2,77 – 2,84 (m, 4 H), 3,34 (br. s., 1 H), 3,71 – 3,80 (m, 4 H), 7,29 (s, 1 H), 7,55 – 7,61 (m, 3 H), 7,66 – 7,72 (m, 2 H).

Exemplo 274-(5-Cloro-tiofen-2-il)-6-piperazin-1-il-3-trifluorometil-piridazina (E27)

A uma solução de terc-butil éster de ácido 4-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-6-trifluorometil-piridazin-3-il]-piperazina-1-carboxílico (**D15**) (0,114 g, 0,25 mmol) em metanol (10 ml) foi adicionada resina de troca de íon Amberlist® 15, forma ácida (4,1 mmols/g) (0,305 g, 1,25 mmol) e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas. Após este período, a mistura foi filtrada e a seguir uma solução saturada de amônia em metanol foi adicionada. A mistura foi agitada por uma hora, filtrada e o filtrado evaporado *in vacuo*. O resíduo foi a seguir purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel; 3% de amônia em metanol (a 7M)/diclorometano). As frações desejadas foram coletadas e evaporadas *in vacuo*. O produto bruto foi dissolvido em uma solução de ácido clorídrico a 2 M em dietil éter e a mistura agitada à temperatura ambiente por 16 horas. O solvente foi evaporado *in vacuo*. O sólido obtido foi triturado de dietil éter para render **E27** (0,062 g, 87%).  $C_{13}H_{12}ClF_3N_4S$  requer 348; Encontrado 349 ( $MH^+$ ).

Ponto de fusão: Decompõe

$^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 3,24 (br. s., 4 H) 4,07 (d,  $J=5,2$  Hz, 4 H) 7,23 (d,  $J=3,8$  Hz, 1 H) 7,26 (d,  $J=3,8$  Hz, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 9,45 (br. s., 2 H).

Exemplo 40Monocloridrato de 4-fenil-6-piperazin-1-il-3-trifluorometil-piridazina (E40)

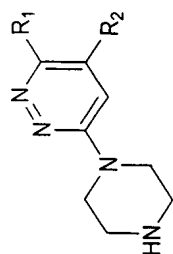
A uma solução de **E1** (16 g, 51,90 mmols) em 2-butanona (400

ml) aquecida a 50°C foi adicionado em gotas, ácido clorídrico em 2-propanol (a 6N, 51,90 mmols). A mistura foi aquecida à temperatura de refluxo por 90 minutos e a seguir agitada por duas horas a 50°C e ainda durante a noite à temperatura ambiente. Os cristais precipitados foram filtrados e secos sob  
5 vácuo a 45°C, para render **E40** (10,4 g, 58%).

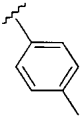
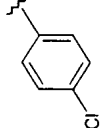
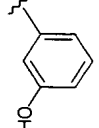
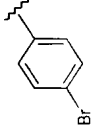
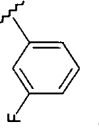
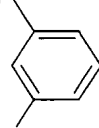
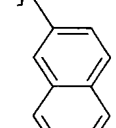
Ponto de fusão: > 185°C (decompõe).

Os seguintes Exemplos (E11 - E19) foram preparados por procedimentos similares àqueles descritos por exemplo (E6). Exemplo (E20) foi preparado por desproteção da Descrição (D13) de acordo com um procedi-  
10 mento análogo àquele relatado, por exemplo, (E1). Exemplo (E28) foi preparado em analogia a (E27), mas usando carbonato de potássio como base e 1,4-dioxano como solvente. Exemplos (E29) (tolueno/etanol/H<sub>2</sub>O), (E30) (tolueno/etanol/H<sub>2</sub>O), (E31) (1,4-dioxano/H<sub>2</sub>O), (E32) (1,4-dioxano/H<sub>2</sub>O), (E33) (1,4-dioxano/H<sub>2</sub>O), (E34) (1,4-dioxano/H<sub>2</sub>O) e (E35) (1,4-dioxano/H<sub>2</sub>O) foram  
15 preparados por procedimentos similares àqueles descritos, por exemplo, (E27), mas usando os solventes especificados para cada caso respectivamente. Exemplos (E18, E27, E28, E31, E32, E33 e E34) foram isolados como sais de ácido clorídrico.

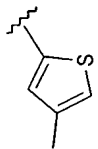
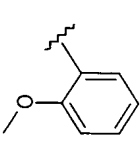
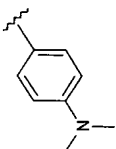
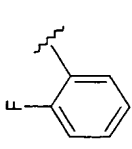
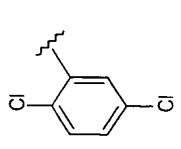
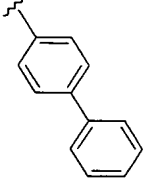
O valor na coluna Peso molecular base livre, é a massa exata  
20 calculada usando massas da maioria dos isótopos abundantes.



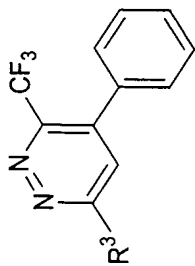
Ex.	R <sup>1</sup> —	R <sup>2</sup> —	Ponto de fusão (°C)	Fórmula molecular	Peso molecular Base livre	MH+	TR (min)	Método LCMS	por
E1	CF <sub>3</sub>		130,7	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub>	308	309	3,13	1	
E6	CF <sub>3</sub>		137,4	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> F <sub>4</sub> N <sub>4</sub>	326	327	3,39	1	
E7	CF <sub>3</sub>		244,3	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> S	314	315	2,92	1	
E8	CF <sub>3</sub>		nd	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub>	322	323	3,37	2	
E9	CF <sub>3</sub>		161,9	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> F <sub>4</sub> N <sub>4</sub>	402	403	4,65	1	
E10	CN		271,6	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub>	265	266	2,07	1	

Ex.	R <sup>1</sup> —	R <sup>2</sup> —	Ponto de fusão (°C)	Fórmula molecular	Peso molecular Base livre	MH+	TR (min)	Método LCMS	por
E11	CF <sub>3</sub>		110,6	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub>	322	323	3,67	1	
E12	CF <sub>3</sub>		198,2	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>4</sub>	342	343	3,74	1	
E13	CF <sub>3</sub>		nd	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O	324	325	2,26	1	
E14	CF <sub>3</sub>		138,2	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> BrF <sub>3</sub> N <sub>4</sub>	386	387	3,99	1	
E15	CF <sub>3</sub>		144,7	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> F <sub>4</sub> N <sub>4</sub>	326	327	3,32	3	
E16	CF <sub>3</sub>		178,8	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>4</sub>	342	343	3,66	1	
E17	CF <sub>3</sub>		128,1	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub>	358	359	4,01	1	

Ex.	R <sup>1</sup> —	R <sup>2</sup> —	Ponto de fusão (°C)	Fórmula molecular	Peso molecular Base livre	MH+	TR (min)	Método por LCMS
E18	CF <sub>3</sub>		281,8	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> ·HCl	358	359	3,75	1
E19	CF <sub>3</sub>		112,6	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> S	314	315	2,83	1
E20	Cl		173,9	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>4</sub>	274	275	2,29	4
E27	CF <sub>3</sub>		decompõe	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>4</sub> S·HCl	348	349	3,55	4
E28	CF <sub>3</sub>		decompõe	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> F <sub>4</sub> N <sub>4</sub> ·HCl	340	341	3,39	4
E29	CF <sub>3</sub>		101,0	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> S	328	329	3,07	4

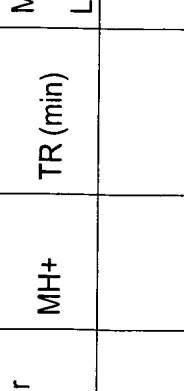
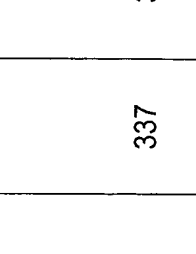
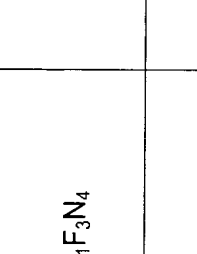
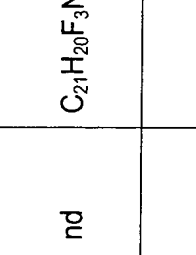
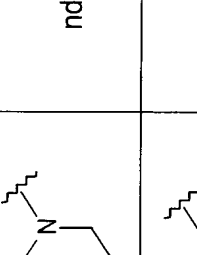
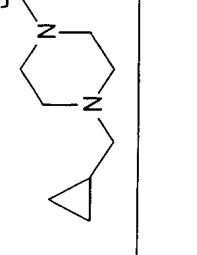
Ex.	R <sup>1</sup> —	R <sup>2</sup> —	Ponto de fusão (°C)	Fórmula molecular	Peso molecular Base livre	MH+	TR (min)	Método por LCMS
E30	CF <sub>3</sub>		98,1	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> S	328	329	3,30	4
E31	CF <sub>3</sub>		287,7	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O·HCl	338	339	4,39	6
E32	CF <sub>3</sub>		198,7	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> ·HCl	351	352	4,13	6
E33	CF <sub>3</sub>		decompõe	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> F <sub>4</sub> N <sub>4</sub> ·HCl	326	327	4,41	6
E34	CF <sub>3</sub>		286,3	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> ·HCl	376	377	4,83	6
E35	CF <sub>3</sub>		199,1	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub>	384	385	4,00	7

Exemplo (E21) foi preparado por um procedimento similar ao descrito para (E3), exemplos (E22, E24 e E25) foram preparados por procedimentos similares àqueles descritos para (E2), (E23) foi preparado de (E1) por aminação redutiva com (1-etoxiciclopropóxi) trimetilsilano seguindo o procedimento descrito em Gillaspi, M.L.; Lefker, B.A; Hada, W.A.; Hoover, D.J. Tetrahedron Letters 1995, 36, 7399-7402, E(26) foi preparado por um procedimento similar a um que aqueles decreveram para (E4) e exemplos (E36, E37, E38 e E39) foram preparados por procedimentos similares a (E2) mas usando o sal de ácido clorídrico de E1 como um material de partida, diclorometano como solvente e trietil amina, respectivamente. Exemplos (E2), (E4), (E5), (E22) e (E26) foram isolados como sais de ácido clorídrico. Exemplos (E5) e (E26) (trans) foram obtidos como misturas racêmicas.



Ex.	R <sup>3</sup>	Ponto de fusão (°C)	Fórmula molecular	Peso molecular Base livre	MH+	TR (min)	Método por LCMS
E2		281,9	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> ·HCl	336	337	4,23	1
E3		138,8	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> F <sub>5</sub> N <sub>4</sub>	434	435	5,57	1
E4		285,4	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> ·HCl	336	337	4,05	5
E5		104,2	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> ·HCl	348	349	4,38	1



Ex.		Ponto de fusão (°C)	Fórmula molecular	Peso molecular Base livre	MH+	TR (min)	Método por LCMS
E26		273,0	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> ·HCl	336	337	3,99	5
MISTURA DE TRANS							
E36		nd	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub>	398	399	3,83	7
E37		nd	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub>	399	400	4,49	6
E38		nd	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub>	399	400	4,77	6
E39		nd	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub>	362	363	4,69	6

## Farmacologia

### Afinidade de ligação *In vitro* ao receptor D2<sub>L</sub> humano

Membranas congeladas de células CHO transfectadas com o receptor de Dopamina D2<sub>L</sub> humano foram curtidas, brevemente homogeneizadas usando um homogeneizador Ultra-Turrax T25 e diluídas em tampão de ensaio Tris-HCl contendo NaCl, CaCl<sub>2</sub>, MgCl<sub>2</sub>, KCl (50, 120, 2, 1, e 5 mM respectivamente, ajustados a pH 7,7 com HCl) a uma concentração de proteína apropriada otimizada por ligação específica e não específica. Radioligante [<sup>3</sup>H] Spiperone (NEN, atividade específica ~70 Ci/mmol) foi diluído em um tampão de ensaio a uma concentração de 2 nmol/L. O radioligante preparado (50 µl), junto com 50 µl de 10% de DMSO controle, Butaclamol (10<sup>-6</sup> mol/l concentração final), ou composto de interesse, foi a seguir incubado (30 min, 37°C) com 400 µl da solução de membrana preparada. A atividade ligada à membrana foi filtrada através de um coletor Packard Filtermate sobre GF/B Unifilterplates e lavada com tampão de gelo-tampão de Tris-HCl frio (a 50 mM; pH 7,7; 6 x 0,5 ml). Os filtros foram deixados secar antes de adicionar o fluido de cintilação e contra em um contador de cintilação Topcount. A percentagem específica ligada e as curvas de ligação de competição foram calculadas usando software S-Plus (Insightful). A maioria dos compostos tinha um valor de pIC<sub>50</sub> > 5,0.

### Dissociação Rápida

Os compostos mostrando uma IC<sub>50</sub> menor do que 10 µM foram testados em um ensaio indireto adaptado de um método publicado por Josee E. Leisen e Walter Gommeren, *Journal of Receptor Research*, 1984, 4(7), 817-845, para avaliar sua taxa de dissociação. Os compostos em uma concentração de 4 vezes sua IC<sub>50</sub> foram primeiro incubados por uma hora com membranas de célula receptora D2L humanas em um volume de 2 ml a 25°C, a seguir filtradas sobre filtro de fibra de vidro sob sucção usando um *multividor* de 40 poços. Imediatamente após, o vácuo foi liberado. 0.4 ml de tampão pré-aquecido (25°C) contendo [<sup>3</sup>H] espiperona a 1 nM foi adicionado sobre o filtro por 5 minutos. A incubação foi interrompida iniciando o vácuo e enxaguando imediatamente com 2 x 5 ml de tampão de gelo frio. A radioati-

vidade ligada por filtro foi medida em um espectrômetro de cintilação líquida. O princípio do ensaio é baseado no pressuposto de que quanto mais rápido um composto se dissocia do receptor D2, mais rápido [<sup>3</sup>H] espiperona se liga ao receptor D2. Por exemplo, quando os receptores D2 são incubados com clozapina na concentração de 1850 nM (4 x IC<sub>50</sub>), a ligação de [<sup>3</sup>H] espiperona é equivalente a de 60 a 70% da sua capacidade de ligação total (medida na ausência de fármaco) após 5 min de incubação sobre o filtro. Quando incubado com outros antipsicóticos, a ligação de [<sup>3</sup>H] espiperona varia entre 20 e 50%. Visto que a clozapina foi incluída em cada procedimento de filtração, os compostos testados foram considerados antagonistas de dissociação rápida D2 se eles estavam se dissociando tão rápido quanto ou mais rápido do que a clozapina. A maioria dos compostos testados tinha uma taxa de dissociação mais rápida do que aquela da clozapina, isto é, > 50%.

#### Afinidade de ligação *In vitro* ao receptor D3 humano

As membranas congeladas das células CHO transfectadas com o receptor de Dopamina D3 humano foram curtidas, brevemente homogeneizadas usando um homogeneizador Ultra-Turrax T25 e diluídas em tampão de ensaio de Tris-HCl a 50 mM contendo NaCl a 120 mM, CaCl<sub>2</sub> a 2 mM, MgCl<sub>2</sub> a 1 mM, KCl a 5 mM e 0,1% de BSA (ajustado a pH 7,4 com HCl) em uma concentração de proteína apropriada otimizada para uma ligação específica e não específica. O radioligante [<sup>125</sup>I] Iodossulprida (Amersham, atividade específica ~2000 Ci/mmol) foi diluído em um tampão de ensaio a uma concentração de 2 nM. O radioligante (20 µl), junto com 40 µl de 10% de DMSO controle, Risperidona (concentração final a 10<sup>-6</sup> M), ou composto de interesse, foi a seguir incubado com 70 µl da solução de membrana preparada e 70 µl de WGA revestido com contas PVT (0.25 mg/concentração de final do poço). Após agitar por 24 horas a TA, as placas foram contadas em um contador de cintilação Topcount<sup>®</sup>. A percentagem de ligação específica e as curvas de ligação de competição foram calculadas usando software S-Plus (*Insightful*).

#### Afinidade de ligação *In vitro* para o receptor 5HT6 humano

As membranas congeladas das células HEK transfectadas com

o receptor de Serotonina 5HT6 humano foram curtidas, brevemente homogeneizadas usando um homogeneizador Ultra-Turrax T25 e diluídas em tampão de ensaio de Tris-HCl a 50 mM contendo  $MgCl_2$  a 10 mM, EDTA a 1 mM e Pargiline a 10  $\mu M$  (ajustado a pH 7,4 com HCl) a uma concentração de

5 proteína apropriada otimizada para a ligação específica e não específica. O radioligante dietilamida de ácido [ $^3H$ ] Lisérgico (Perkin Elmer, atividade específica ~80 Ci/mmol) foi diluído em um tampão ensaio em uma concentração de 20 nM. O radioligante (20  $\mu l$ ), junto com 40  $\mu l$  de 10% controle de

10 DMSO, Metiotepina (concentração final a  $10^{-5}M$ ), ou composto de interesse, foram então incubados com 70  $\mu l$  da solução de membrana preparada e 70  $\mu l$  de contas de PVT revestidas de WGA (concentração final de 0,25 mg/poço). Após agitar por 24 horas a TA, as placas foram contadas em um contador de cintilação Topcount<sup>®</sup>. A percentagem de ligação específica e as

15 curvas de ligação de competição foram calculadas usando o software S-Plus (*Insightful*).

Ex.	Ligação de D2 <sub>L</sub> pIC <sub>50</sub>	Dissociação de D2	Ligação de 5-HT6 pIC <sub>50</sub>	Ligação de D3 pIC <sub>50</sub>
E20	5.85	n.d.	5.36	6.82
E21	5.70	n.d.	>5	5.83
E1	5.96	75%	6.23	7.18
E3	6.21	n.d.	>5	< 5
E6	6.43	55%	6.67	7.44
E13	5.29	n.d.	5.45	< 5
E4	5.42	n.d.	5.07	< 5
E26	5.22	n.d.	5.64	< 5
E14	5.39	n.d.	5.37	< 5
E11	5.90	n.d.	6.13	7.05
E7	6.06	81%	5.81	< 5
E10	5.25	86%	5.34	< 5
E15	5.24	n.d.	5.81	6.2
E22	6.11	79%	5.90	7.41
E2	6.69	80.5%	5.50	7.60

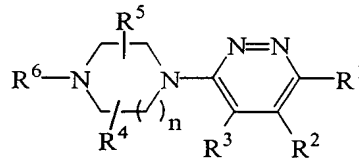
Ex.	Ligação de D2 <sub>L</sub> pIC <sub>50</sub>	Dissociação de D2	Ligação de 5-HT6 pIC <sub>50</sub>	Ligação de D3 pIC <sub>50</sub>
E12	5.44	n.d.	5.76	6.46
E23	5.73	n.d.	< 5	6.56
E16	5.32	n.d.	6.61	6.26
E17	5.10	n.d.	6.36	6.40
E19	5.86	n.d.	5.71	6.83
E18	5.11	n.d.	6.80	< 5
E8	6.00	78.5%	6.58	< 5
E9	6.10	48%	5.74	7.32
E5	5.90	84%	5.99	< 5
E25	7.16	47%	5.57	8.58
E24	7.17	n.d.	5.27	< 5
E27	5.82	n.d.	6.10	< 5
E28	6.43	n.d.	6.61	7.32
E29	5.45	n.d.	6.27	< 5
E30	6.12	82%	6.25	7.27
E36	7.48	n.d.	5.18	< 5
E37	6.25	n.d.	< 5	6.75
E38	6.55	n.d.	< 5	7.06
E39	7.22	n.d.	5.41	< 5
E31	< 5	n.d.	5.95	6.32
E32	< 5	n.d.	6.01	5.89
E33	5.91	n.d.	5.89	7.28
E34	5.33	n.d.	6.10	7.06
E35	5.57	n.d.	5.82	6.97

n.d.: não-determinado

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula

(I):



(I)

ou a forma estereoisomérica do mesmo,

5 na qual

R<sup>1</sup> é cloro, trifluorometila ou ciano;

R<sup>2</sup> é fenila; fenila substituída com 1, 2 ou 3 substituintes cada um independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, ciano, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub> alquilóxi, C<sub>1-4</sub> alquilsulfonila, perfluoroC<sub>1-4</sub>alquila, perfluoroC<sub>1-4</sub>alquilóxi,

10 C<sub>1-4</sub> dialquilamino, hidroxila, e fenila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes cada um independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, C<sub>1-4</sub>alquila e perfluoroC<sub>1-4</sub>alquila; tienila; tienila substituída com 1 ou 2 substituintes cada um independentemente selecionado do grupo que consiste em halo e C<sub>1-4</sub>alquila; naftila; piridinila; pirrolila; benzotiazolila; indolila; quinolinila; C<sub>3-8</sub>cicloalquila; ou C<sub>5-7</sub>cicloalquenila;

R<sup>3</sup> é hidrogênio, C<sub>1-4</sub>alquila, C<sub>1-4</sub>alquilóxi ou halo;

R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são cada um independentemente hidrogênio ou C<sub>1-4</sub>alquila, ou R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> juntos formam C<sub>1-4</sub>alcanodi-ila;

n é 1 ou 2; e

20 R<sup>6</sup> é hidrogênio, C<sub>1-4</sub>alquila, hidróxiC<sub>2-4</sub>alquila, C<sub>3-6</sub>cicloalquila, C<sub>3-6</sub>cicloalquila-C<sub>1-4</sub>alquila, piridinilmetila, ou fenilmetila opcionalmente substituída na fenila com 1, 2 ou 3 substituintes cada um independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, ciano, C<sub>1-4</sub>alquila, C<sub>1-4</sub>alquilóxi, C<sub>1-4</sub>alquilsulfonila, perfluoroC<sub>1-4</sub>alquila, perfluoroC<sub>1-4</sub>alquilóxi e C<sub>1-4</sub>dialquilamino; ou R<sup>5</sup>

25 e R<sup>6</sup> juntos formam C<sub>2-5</sub>alcanodi-ila;

ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado

pelo fato de que:

$R^1$  é cloro, trifluorometila ou ciano;

$R^2$  é fenila; fenila substituída com 1, 2 ou 3 substituintes cada um independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, ciano,  $C_{1-4}$ alquila,  $C_{1-4}$ alquilóxi,  $C_{1-4}$ alquilsulfonila, perfluoro $C_{1-4}$ alquila, perfluoro $C_{1-4}$ alquilóxi,  $C_{1-4}$  dialquilamino, hidroxila, e fenila substituída com 1, 2 ou 3 substituintes cada um independentemente selecionado do grupo que consiste em halo,  $C_{1-4}$ alquila e perfluoro $C_{1-4}$ alquila; tienila; tienila substituída com 1 ou 2 substituintes cada um independentemente selecionado do grupo que consiste em halo e  $C_{1-4}$ alquila; naftila; piridinila; pirrolila; benzotiazolila; indolila; quinolinila;  $C_{3-8}$  cicloalquila; ou  $C_{5-7}$  cicloalquenila;

$R^3$  é hidrogênio,  $C_{1-4}$ alquila ou halo;

$R^4$  e  $R^5$  são cada um independentemente hidrogênio ou  $C_{1-4}$ alquila, ou  $R^4$  e  $R^5$  juntos formam  $C_{1-4}$ alcanodi-ila;

$n$  é 1 ou 2; e

$R^6$  é hidrogênio,  $C_{1-4}$ alquila, hidróxi $C_{2-4}$ alquila,  $C_{3-6}$ cicloalquila,  $C_{3-6}$ cicloalquil- $C_{1-4}$ alquila, ou fenilmetila substituída na fenila com 1, 2 ou 3 substituintes cada um independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, ciano,  $C_{1-4}$ alquila,  $C_{1-4}$ alquilóxi,  $C_{1-4}$ alquilsulfonila, perfluoro $C_{1-4}$ alquila, perfluoro $C_{1-4}$ alquilóxi e  $C_{1-4}$ dialquilamino; ou  $R^5$  e  $R^6$  juntos formam  $C_{2-5}$  alcanodi-ila;

ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo

fato de que:

$R^1$  é trifluorometila ou ciano;

$R^2$  é fenila; fenila substituída com 1, 2 ou 3 substituintes cada um independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, ciano,  $C_{1-4}$ alquila,  $C_{1-4}$ alquilóxi,  $C_{1-4}$ alquilsulfonila, perfluoro $C_{1-4}$ alquila,  $C_{1-4}$ dialquilamino, hidroxila, e fenila substituída com 1, 2 ou 3 substituintes cada um independentemente selecionado do grupo que consiste em halo,  $C_{1-4}$ alquila e perfluoro- $C_{1-4}$ alquila; tienila; tienila substituída com 1 ou 2 substituintes cada um independentemente selecionado do grupo que consiste em halo e  $C_{1-4}$ alquila;

naftila; piridinila; pirrolila; benzotiazolila; indolila; quinolinila; C<sub>3-8</sub> cicloalquila; ou C<sub>5-7</sub> cicloalquenila;

R<sup>3</sup> é hidrogênio;

R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são cada um independentemente hidrogênio ou C<sub>1-4</sub>alquila;

5 n é 1;

R<sup>6</sup> é hidrogênio, metila, etila, ciclopropila, ou fenilmetila substituída na fenila com 1, 2 ou 3 substituintes cada um independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, ciano, C<sub>1-4</sub>alquila, C<sub>1-4</sub>alquilóxi, C<sub>1-4</sub>alquilsulfonila, perfluoroC<sub>1-4</sub>alquila e C<sub>1-4</sub>dialquilamino; ou R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> juntos formam C<sub>2-5</sub> alcanodi-ila; ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

10 4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

R<sup>1</sup> é trifluorometila;

15 R<sup>2</sup> é fenila; fenila substituída com 1, 2 ou 3 substituintes cada um independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, ciano, C<sub>1-4</sub>alquila, C<sub>1-4</sub>alquilóxi, C<sub>1-4</sub>alquilsulfonila, perfluoroC<sub>1-4</sub>alquila, C<sub>1-4</sub>dialquilamino, hidroxila, e fenila substituída com 1, 2 ou 3 substituintes cada um independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, C<sub>1-4</sub>alquila e perfluoroC<sub>1-4</sub>alquila; tienila; tienila substituída com 1 ou 2 substituintes cada um independentemente selecionado do grupo que consiste em halo e C<sub>1-4</sub>alquila; naftila; piridinila; pirrolila; benzotiazolila; indolila; quinolinila; C<sub>3-8</sub>cicloalquila; ou C<sub>5-7</sub>cicloalquenila;

20 R<sup>3</sup> é hidrogênio;

R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são cada um independentemente hidrogênio ou metila;

n é 1;

25 R<sup>6</sup> é hidrogênio, etila ou (3,5-difluorofenil) metila; ou R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> juntos formam 1,3-propanodi-ila;

ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser 4-fenil-6-piperazin-1-il-3-trifluorometil-piridazina.

30 6. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser monoclórato de 4-fenil-6-piperazin-1-il-3-trifluorometil-piridazina.

7. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido na reivindicação 1.

5 8. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser para o uso como um medicamento.

9. Composto de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de ser para uso como um antipsicótico.

10 10. Composto de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de ser para o uso como um medicamento no tratamento ou prevenção de esquizofrenia, distúrbio esquizofreniforme, distúrbio esquizoafetivo, distúrbio de ilusão, distúrbio psicótico breve, distúrbio psicótico dividido, distúrbio psicótico devido a uma condição médica geral, distúrbio psicótico induzido por substância, distúrbio psicótico não-especificado de outra forma; psicoses associadas à demência; distúrbio depressivo principal, distúrbio  
15 distímico, distúrbio disfórico pré-menstrual, distúrbio depressivo não-especificado de outra forma, distúrbio bipolar I, distúrbio bipolar II, distúrbio ciclotímico, distúrbio bipolar não-especificado de outra forma, distúrbio do humor devido a uma condição médica geral, distúrbio do humor induzido por substância, distúrbio do humor não-especificado de outra forma; distúrbio da  
20 ansiedade generalizada, distúrbio obsessivo-compulsivo, distúrbio do pânico, distúrbio do stress agudo, distúrbio do stress pós-traumático; retardamento mental; distúrbios do desenvolvimento difuso; distúrbios do déficit de atenção, distúrbio do déficit de atenção/hiperatividade, distúrbios do comportamento disruptivos; distúrbio de personalidade do tipo paranoide, distúrbio de  
25 personalidade do tipo esquizoide, distúrbio de personalidade do tipo esquizotípico; distúrbios de tic, síndrome de Tourette; dependência de substância; abuso de substância; retirada de substância; tricotilomania. Tendo em vista a sua atividade antagonística de 5-HT<sub>6</sub>, os compostos da presente invenção podem ainda ser úteis para o tratamento ou profilaxia de condições em que  
30 a cognição é prejudicada; doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doença de Huntingdon, demência do corpúsculo de Lewi, demência devido à doença causada por HIV, demência devido à doença de Creutzfeldt-Jakob;

distúrbios amnésicos; prejuízo cognitivo leve; e declínio cognitivo relacionado à idade e distúrbios de alimentação tais como anorexia e bulimia; e obesidade.

5 11. Uso do composto como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para tratamento ou prevenção de esquizofrenia, distúrbio esquizofreniforme, distúrbio esquizoafetivo, distúrbio de ilusão, distúrbio psicótico breve, distúrbio psicótico dividido, distúrbio psicótico devido a uma condição médica geral, distúrbio psicótico induzido por substância, distúrbio psicótico não-especificado de  
10 outra forma; psicoses associadas à demência; distúrbio depressivo principal, distúrbio distímico, distúrbio disfórico pré-menstrual, distúrbio depressivo não-especificado de outra forma, distúrbio bipolar I, distúrbio bipolar II, distúrbio ciclotímico, distúrbio bipolar não-especificado de outra forma, distúrbio do humor devido a uma condição médica geral, distúrbio do humor induzido  
15 por substância, distúrbio do humor não-especificado de outra forma; distúrbio da ansiedade generalizada, distúrbio obsessivo-compulsivo, distúrbio do pânico, distúrbio do stress agudo, distúrbio do stress pós-traumático; retardamento mental; distúrbios do desenvolvimento difuso; distúrbios do déficit de atenção, distúrbio do déficit de atenção/hiperatividade, distúrbios do comportamento disruptivos; distúrbio de personalidade do tipo paranóide, distúrbio  
20 de personalidade do tipo esquizóide, distúrbio de personalidade do tipo esquizotípico; distúrbios de tique, síndrome de Tourette; dependência de substância; abuso de substância; retirada de substância; tricotilomania, e condições em que a cognição é prejudicada; doença de Alzheimer, doença  
25 de Parkinson, doença de Huntingdon, demência do corpúsculo de Lewi, demência devido à doença causada por HIV, demência devido à doença de Creutzfeldt-Jakob; distúrbios amnésicos; prejuízo cognitivo leve; e declínio cognitivo relacionado à idade e distúrbios de alimentação tais como anorexia e bulimia; e obesidade.

## RESUMO

Patente de Invenção: "DISSOCIAÇÃO RÁPIDA DOS ANTAGONISTAS DO RECEPTOR DE DOPAMINA 2".

A presente invenção refere-se a piridazinas 4-aril-6-piperazin-1-il-3-substituídas que são antagonistas do receptor 2 de dopamina de rápida dissociação, processos para a preparação destes compostos, composições farmacêuticas compreendendo estes compostos como um ingrediente ativo. Os compostos encontram utilidade como medicamentos para o tratamento ou prevenção de distúrbios do sistema nervoso central, por exemplo, esquizofrenia, por exercer um efeito psicótico sem efeitos colaterais motores.