

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

(22) Data de pedido: **2003.03.28**

(30) Prioridade(s): **2002.03.29 JP 2002093398**

(43) Data de publicação do pedido: **2004.12.29**

(45) Data e BPI da concessão: **2012.08.08**
221/2012

(73) Titular(es):

mitsubishi tanabe pharma corporation
2-6-18 kitahama, chuo-ku osaka-shi
osaka 541-8505 **JP**

(72) Inventor(es):

KOJI TESHIMA **JP**
MASANORI MINOGUCHI **JP**

(74) Mandatário:

ANTÓNIO INFANTE DA CÂMARA TRIGUEIROS DE ARAGÃO
RUA DO PATROCÍNIO, Nº 94 1399-019 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **MEDICAMENTO PARA DISTÚRBIOS DE SONO**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO BASEOU-SE NAS OBSERVAÇÕES DE QUE UM COMPOSTO QUE ACTUA SOBRE O RECEPTOR ORL-1 COMO UM AGONISTA, ACTUA COMO UM FACTOR DE ARRASTAMENTO NÃO FOTÓRICO E AVANÇA A FASE DO RITMO CIRCADIANO E PROPORCIONA UM NOVO AGENTE TERAPÊUTICO PARA UM DISTÚRBO DE SONO, TAL COMO O DISTÚRBO DE SONO DO RITMO CIRCADIANO, DE UM MODO MAIS PARTICULAR, UM AGENTE PARA A PROFILAXIA E/OU TRATAMENTO DE UM DISTÚRBO DE SONO QUE CONTÉM UM AGONISTA DO RECEPTOR ORL-1 E UM NOVO COMPOSTO ÚTIL COMO TAL AGENTE PARA A PROFILAXIA E/OU TRATAMENTO.

RESUMO

"MEDICAMENTO PARA DISTÚRBIOS DE SONO"

A presente invenção baseou-se nas observações de que um composto que actua sobre o receptor ORL-1 como um agonista, actua como um factor de arrastamento não fotórico e avança a fase do ritmo circadiano e proporciona um novo agente terapêutico para um distúrbio de sono, tal como o distúrbio de sono do ritmo circadiano, de um modo mais particular, um agente para a profilaxia e/ou tratamento de um distúrbio de sono que contém um agonista do receptor ORL-1 e um novo composto útil como tal agente para a profilaxia e/ou tratamento.

DESCRIÇÃO

"MEDICAMENTO PARA DISTÚRBIOS DE SONO"

Campo Técnico

A presente invenção refere-se a um medicamento contendo um agonista do receptor ORL-1 específico, que é útil para o tratamento e/ou prevenção de um distúrbio de sono, por exemplo, um distúrbio de sono do ritmo circadiano, tal como síndromes de jet-lag, um distúrbio de sono relacionado com turnos no trabalho ou síndromes de fase retardada de sono.

Técnica Antecedente

Verificou-se que o receptor ORL-1 (receptor opióide do tipo 1) (FEBS Lett. 347, 284-288, 1994, FEBS Lett. 341, 33-38, 1994) era um quarto receptor opióide próximo dos receptores δ , κ e μ em 1994. O receptor ORL-1 tem cerca de 60% de homologia de sequência de aminoácido com outros receptores opióides, mas é claramente distinguível de outros receptores opióides na medida em que naloxona, um antagonista do receptor opióide não-selectivo, não se ligar aí (FEBS Lett. 341, 33-38, 1994). O receptor ORL-1 encontra-se principalmente distribuído no sistema nervoso central, em termos gerais, e é expresso com elevada densidade, especialmente no córtex cerebral, hipocampo, amígdala e espinal medula e pensa-se que também é expresso nos órgãos periféricos, tais como intestino e baço (Eur. J. Pharmacol. 340, 1-15, 1997, Pharmacol. Rev. 53, 381-415, 2001).

Os ligandos endógenos para o receptor ORL-1 foram identificados sucessivamente pelos grupos de investigação em França e Suíça em 1995 e foram designados como nociceptina (Nature 377, 532-535, 1995) e orfanina FQ (Science 270, 792-794, 1995), respectivamente. A nociceptina tem sido relatada como um péptido consistindo de 17 aminoácidos e desempenha uma função crítica nas funções essenciais, tais como aprendizagem, memória, ansiedade e stress (Br. J. Pharmacol. 129, 1261-1283, 2000).

Especificamente, tem sido relatado que injectando uma pequena quantidade de nociceptina no hipocampo de ratos provoca um distúrbio d aprendizagem no teste de aprendizagem em labirinto de água (Eur. J. Neurosci. 9, 194-197, 1997) e os murganhos com o receptor nociceptina silenciado são mais rápidos na aquisição de conhecimentos no teste de aprendizagem em labirinto de água, comparativamente a murganhos normais (tipo selvagem) e que o potenciamento a longo termo (LTP) no hipocampo de murganhos silenciados é aumentado comparativamente a murganhos normais (Nature 394, 577-581, 1998). A nociceptina é considerada como inibidora da memória e/ou de funções de aprendizagem. Além disso tem sido relatado que se a nociceptina for administrada intraventricularmente em ratos, verifica-se que a actividade antiansiedade é quase equivalente ao diazepam no teste farmacológico comportamental, tal como um teste de conflito, um teste de caixa luz-escuro e um teste de labirinto mais elevado (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 14854-14858, 1997).

Além disso, tem sido relatado que a sensibilidade ao stress é aumentada e a capacidade de adaptação ao stress é inibida nos murganhos silenciados na nociceptina, comparativamente aos murganhos normais (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96, 10444-10449,

1999). Por outras palavras, a nociceptina é considerada como tendo uma acção fisiológica defensiva contra a ansiedade ou stress e o agonista do receptor ORL-1 é mais provável que mostre acções antiansiedade através de um mecanismo completamente diferente dos compostos de benzodiazepina.

A partir do acima referido, tem sido relatado que um composto com uma actividade agonística e/ou antagonística para o receptor ORL-1 é útil para o tratamento de um distúrbio mental, um distúrbio neuronal e um distúrbio fisiológico e, em particular, para melhorar a ansiedade e distúrbios de stress, depressão, um distúrbio de trauma, perda de memória devido a doença de Alzheimer ou outras demências, epilepsia e sintomas de espasmo, sintomas de dor aguda e/ou crónica, sintomas de privação de dependência de drogas, controlo do equilíbrio hídrico, excreção de Na^+ , distúrbio de pressão arterial e distúrbio alimentar, tal como obesidade e anorexia (publicações tais como JP-A-2000-26466, JP-A-11-228575, JP-A-10-212290, JP-A-2000-53686, WO00/14067, WO99/29696, EP1122257, JP-A-2001-39974, WO00/08013, WO99/36421, EP0997464, WO03/000677, WO98/54168, WO00/31061, JP-A-2001-58991, WO01/39767, WO01/39775, WO02/085291, WO02/085354, WO02/085355, WO02/085361, WO00/27815, WO00/06545, WO99/59997, WO99/48492, WO02/26714).

Por outro lado, o distúrbio de sono do ritmo circadiano é uma doença em que a queixa principal da pessoa ou sintoma principal é a falta de sono normal à noite e esta doença pode, por vezes, perturbar o comportamento social convencional. Esta doença inclui vários estados patológicos, por exemplo, uma síndrome crónica endógena, tal como síndromes de fase retardada de sonos provocadas por uma interrupção do relógio biológico e do seu mecanismo de sincronização, bem como síndromes agudas

exógenas, tais como síndromes de jet-lag e um distúrbio de sono devido a turnos no trabalho. Embora tenham sido tentadas várias terapias farmacológicas para o tratamento do distúrbio de sono do ritmo circadiano, tem sido revelado que apenas pode ser obtido um efeito terapêutico insuficiente com hipnóticos, que são tipicamente hipnóticos de benzodiazepina (para uma Revisão de estados patológicos, terapia ou outros para um distúrbio de sono do ritmo circadiano, ver, por exemplo, S. Ozaki e K. Okawa, "Sleep Disorder and Biological Rhythm", Special feature; Chronopharmacology, New Guideline of Administration, Molecular Medicine, Vol. 34(3), páginas 355-365, 1997).

Os factores de arrastamento do ritmo circadiano são classificados em dois grupos principais de luz (arrastamento fotórico) e outros factores além da luz (arrastamento não-fotórico). Os fármacos que têm sido conhecidos por causarem arrastamento não-fotórico até agora, são os agonistas da serotonina, hipnóticos de benzodiazepina e melatonina, mas não foram relatados até agora agonistas do receptor ORL-1 como causadores do arrastamento não-fotórico. Um artigo divulgou que uma pequena quantidade de nociceptina, um ligando endógeno do receptor ORL-1, foi injectado no núcleo supraquiasmático, relógio biológico do hamster, mas o artigo concluiu que a nociceptina inibe o arrastamento fotórico, mas que a nociceptina por si só não provoca o arrastamento não-fotórico (J. Neurosci., Vol. 19(6), páginas 2152-2160, 1999). Além disso, certos derivados de tetra-hidrobenzindolona substituídos na posição 2a, são conhecidos como antagonistas do receptor 5-HT₇ (documento W001/29029).

Além disso, as publicações mencionadas anteriormente e a publicação de patente, não divulga nem sugere que um composto

com uma actividade agonística e/ou antagonística para o receptor ORL-1, possa ser utilizado para o tratamento de um distúrbio de sono do ritmo circadiano.

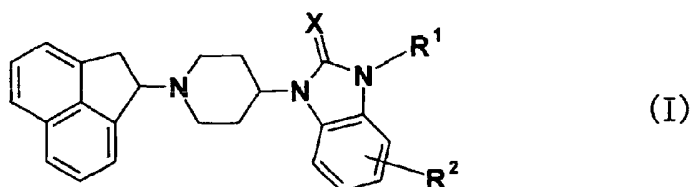
Divulgação da Invenção

Como descrito acima, a relação do receptor ORL-1 e o ritmo circadiano não foi totalmente clarificada, mas a presente requerente verificou, de um modo inesperado, que um composto com uma afinidade para o receptor ORL-1, em particular um composto que actua sobre o receptor ORL-1 como um agonista, actua como um factor de arrastamento não-fotórico e avança a fase do ritmo circadiano. Por outras palavras, a presente requerente fez extensas pesquisas com o objectivo de desenvolver um novo agente terapêutico para o distúrbio de sono do ritmo circadiano e verificou que o agonista do receptor ORL-1 pode ser um agente preventivo e/ou terapêutico para um distúrbio de sono, incluindo o distúrbio de sono do ritmo circadiano, o que resulta na conclusão da presente invenção.

A presente invenção refere-se a um novo composto com uma acção agonista do receptor ORL-1, a um medicamento contendo o referido composto que é útil para a prevenção e/ou tratamento de um distúrbio de sono, por exemplo, um distúrbio de sono do ritmo circadiano, tal como síndromes de jet-lag, um distúrbio de sono devido a turnos no trabalho ou síndromes de fase retardada de sono, e

Especificamente, a presente invenção proporciona o seguinte.

1. Um composto representado pela fórmula (I)



em que

R^1 é (1) hidrogénio, (2) alquilo C_{1-6} , (3) alcenilo C_{2-6} , (4) $-C(O)-$ alquilo C_{1-6} , (5) $-C(O)O-$ alquilo C_{1-6} , (6) $-C(O)-$ fenilo (o grupo fenilo pode ser substituído com alquilo C_{1-6} , halogéneo, alcoxilo C_{1-6} , fenoxilo ou benziloxilo), (7) alquil C_{1-6} -carboxilo, (8) alquil $C_{1-6}-C(O)-$ fenilo (o grupo fenilo pode ser substituído com alquilo C_{1-6} , halogéneo, alcoxilo C_{1-6} , fenoxilo ou benziloxilo), (9) alquil $C_{1-6}-C(O)O-$ alquilo C_{1-6} , (10) alcenil $C_{2-6}-C(O)O-$ alquilo C_{1-6} , (11) alquil $C_{1-6}-O-$ alquilo C_{1-6} , (12) alquil $C_{1-6}-C(O)NR^3R^4$, (13) $-S(O)_2-$ alquilo C_{1-6} , (14) $-S(O)_2-$ fenilo (o grupo fenilo pode ser substituído com alquilo C_{1-6} , halogéneo, alcoxilo C_{1-6} , fenoxilo ou benziloxilo), (15) alquil $C_{1-6}-S-$ alquilo C_{1-6} (16) alquil $C_{1-6}-S(O)-$ alquilo C_{1-6} , (17) alquil $C_{1-6}-S(O)_2-$ alquilo C_{1-6} , (18) alquil $C_{1-6}-S(O)_2NR^3R^4$, (19) fenilo (o grupo fenilo pode ser substituído com alquilo C_{1-6} , halogéneo, alcoxilo C_{1-6} , fenoxilo ou benziloxilo) ou (20) benzilo (o grupo fenilo pode ser substituído com alquilo C_{1-6} , halogéneo, alcoxilo C_{1-6} , fenoxilo ou benziloxilo),

R^2 é hidrogénio, alquilo C_{1-6} , halogéneo, alcoxilo C_{1-6} , fenoxilo, benziloxilo, trifluorometilo, nitro, amino ou ciano,

R^3 e R^4 podem ser iguais ou diferentes, e cada um é hidrogénio, alquilo C_{1-6} ou alcenilo C_{2-6} ou R^3 e R^4 podem-se ligar com um átomo de azoto adjacente para formar um anel hétero contendo azoto saturado (o anel hetero pode ser substituído com alquilo C_{1-6} , halogéneo, alcoxilo C_{1-6} , fenoxilo ou benziloxilo), e

X é O ou S,

uma sua mistura racémica, um seu enantiómero correspondente, ou

um seu sal farmaceuticamente aceitável.

2. O composto como descrito em 1 mencionado acima, em que R^1 é hidrogénio, $-C(O)-$ alquilo C_{1-6} ou alquil $C_{1-6}-C(O)NR^3R^4$ (R^3 ou R^4 é hidrogénio) ou alquil $C_{1-6}-C(O)NR^3R^4$ (R^3 e R^4 ligam-se com um átomo de azoto adjacente para formar um anel hetero contendo azoto saturado (o anel hetero pode ser substituído com alquilo C_{1-6} , halogéneo, alcoxilo C_{1-6} , fenoxilo ou benziloxilo)), R^2 é hidrogénio e X é O, uma sua mistura racémica, um seu enantiómero correspondente ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

3. O composto como descrito em 1 mencionado acima, em que R^1 é alquil $C_{1-6}-C(O)NR^3R^4$ (R^3 ou R^4 é hidrogénio), R^2 é hidrogénio e X é O, uma sua mistura racémica, um seu enantiómero correspondente ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

4. O composto do 1 mencionado acima, que é (R)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-di-hidro-2-oxo-benzoimidazol-1-il}-N-metilacetamida ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

5. O composto do 1 a 4 mencionado acima, uma sua mistura racémica, um seu enantiómero correspondente ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para utilização no tratamento de um distúrbio de sono.

6. O composto para utilização no tratamento de um distúrbio de sono do 5 mencionado acima, em que o distúrbio de sono é um distúrbio de sono do ritmo circadiano.

7. O composto para utilização no tratamento de um distúrbio de sono do 6 mencionado acima, em que o distúrbio de sono do ritmo circadiano é uma síndrome de jet-lag.

8. O composto para utilização no tratamento de um distúrbio de sono do 6 mencionado acima, em que o distúrbio de sono do ritmo circadiano é um distúrbio de sono devido a turnos no trabalho.

9. O composto para utilização no tratamento de um distúrbio de sono do 6 mencionado acima, em que o distúrbio de sono do ritmo circadiano é uma síndrome de fase de sono retardado.

10. O composto para utilização no tratamento de um distúrbio de sono do 5 mencionado acima, em que o distúrbio

de sono é um distúrbio geriátrico de sono do ritmo circadiano.

11. Uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz do composto do 1 a 4 mencionado acima, uma sua mistura racémica, um seu enantiómero correspondente ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e um veículo farmaceuticamente aceitável.

12. A composição farmacêutica do 11 mencionado acima, em que a referida composição é para utilizar no tratamento de um distúrbio de sono.

13. A composição farmacêutica do 11 mencionado acima, em que a referida composição é para utilizar em terapia de luz intensa.

Breve Descrição das Figuras

A Fig. 1 mostra os resultados de um teste de ligação ao receptor ORL-1.

A Fig. 2 mostra os resultados de um ensaio de AMPc.

A Fig. 3 mostra um exemplo típico de uma alteração de fase de um ritmo circadiano em ratos, pelos compostos de teste A, B e C, como os agonistas do receptor ORL-1.

A Fig. 4 mostra acções de um composto de teste D, um antagonista do receptor ORL-1 no ritmo circadiano de fase

avançada em ratos, pelos compostos de teste A e B, como agonistas do receptor ORL-1.

A Fig. 5 mostra as acções de um composto de teste C como um agonista do receptor ORL-1 no re-arrastamento após um avanço de 6 horas de um ciclo de luz-escuro. A: uma alteração do ciclo de luz-escuro e um tempo de administração, B: um exemplo típico de um re-arrastamento do ritmo de temperatura corporal e C: sumário dos resultados dos exemplos 4.

Descrição Detalhada da Invenção

Um “agonista do receptor ORL-1” na presente invenção refere-se a um composto representado pela fórmula (I), como definido no 1. a 4. acima, com uma actividade agonística para um receptor ORL-1. O agonista do receptor ORL-1 é, de um modo preferido, um composto com uma afinidade de 1000 nmol/L ou inferior de um valor de IC_{50} para o receptor ORL-1 e inibe também o aumento de AMPc provocado por um indutor de AMPc (monofosfato cíclico de adenosina), tal como a forskolina e isoproterenol, em 50% ou superior, a uma concentração de 1000 nmol/L ou inferior. A presente invenção compreende um agonista total e um agonista parcial para o receptor ORL-1.

As definições de cada símbolo na fórmula (I) são como se seguem. Na presente descrição, as definições aplicam-se independentemente de cada um dos termos surgir individualmente ou em combinação.

“AlquiloC₁₋₆” significa um grupo alquilo linear ou ramificado contendo 1 a 6 átomos de carbono, por exemplo, metilo, etilo,

propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundário, butilo terciário, pentilo e hexilo. O alquiloC₁₋₆ é, de um modo preferido, um grupo alquilo linear ou ramificado, contendo 1 a 4 átomos de carbono.

"AlceniloC₂₋₆" significa alcenilo linear ou ramificado contendo 2 a 6 átomos de carbono, por exemplo, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo e 3-butenilo. O alceniloC₂₋₆ é, de um modo preferido, um grupo alcenilo linear ou ramificado contendo 2 a 4 átomos de carbono.

"Halogéneo" significa cloro, iodo, flúor e bromo. Halogéneo é, de um modo preferido, flúor.

"AlcoxiloC₁₋₆" significa um grupo alcoxilo linear ou ramificado, contendo 1 a 6 átomos de carbono, por exemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo e butoxilo. O alcoxiloC₁₋₆ é, de um modo preferido, um grupo alcoxilo linear ou ramificado contendo 1 a 4 átomos de carbono.

Um "anel hetero contendo azoto saturado formado por ligação com um átomo de azoto adjacente", significa um anel com 5 ou 6 membros que pode ainda conter 1 a 3 heteroátomos selecionados de um átomo de azoto, um átomo de oxigénio e um átomo de enxofre, por exemplo, piperidina, pirrolidina, morfolina, tiomorfolina, piperadina e piperadina de metilo. A piperadina e a morfolina são preferidas.

"-C(O)-" significa um grupo carbonilo.

"-S(O)-" significa um grupo sulfinilo.

“-S(O)₂-“ significa um grupo sulfonilo.

Um “sal farmaceuticamente aceitável” compreende um sal de adição de ácido com um ácido inorgânico e um ácido orgânico, tal como ácido clorídrico, ácido oxálico e fumárico e um sal com uma base inorgânica, tal como sódio, potássio, cálcio e magnésio.

Se o grupo fenilo e o anel hetero contendo azoto saturado, formado por ligação com um átomo de azoto adjacente na fórmula (I), são substituídos com um alquiloC₁₋₆, halogéneo, alcoxiloC₁₋₆, fenoxilo ou benziloxilo, o número do substituinte é, de um modo preferido, 1 a 3.

O composto é, de um modo preferido, um composto em que R¹ é hidrogénio, alquiloC₁₋₆, -C(O)-alquiloC₁₋₆, alquilC₁₋₆-carboxilo, alquilC₁₋₆-C(O)O-alquilC₁₋₆ ou alquilC₁₋₆-C(O)NR³R⁴ ou -S(O)₂-alquiloC₁₋₆, R² é hidrogénio ou halogéneo, R³ e R⁴ são hidrogénio ou alquiloC₁₋₆ ou R³ e R⁴ ligam-se com um átomo de azoto adjacente para formar um anel hetero contendo azoto saturado (o anel hetero pode ser substituído com alquiloC₁₋₆, halogéneo, alcoxiloC₁₋₆, fenoxilo ou benziloxilo) e X é O ou S. Exemplos de um composto preferido são como se segue.

[1] (RS)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-1,3-di-hidro-2H-benzoimidazol-2-ona,

[2] (RS)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-1,3-di-hidro-5-fluoro-2H-benzoimidazol-2-ona,

[3] (RS)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-1,3-di-hidro-6-fluoro-2H-benzoimidazol-2-ona,

[4] (RS)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-di-hidro-2-oxo-benzoimidazol-1-il}acetato de etilo,

[5] Ácido (RS)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-di-hidro-2-oxo-benzoimidazol-1-il}acético,

[6] Dicloridrato de (RS)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-3-(2-oxo-2-piperazin-1-iletíl)-1,3-di-hidro-2H-benzoimidazol-2-ona,

[7] Dicloridrato de (RS)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxoetil]-1,3-di-hidro-2H-benzoimidazol-2-ona,

[8] Cloridrato de (RS)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-3-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-1,3-di-hidro-2H-benzoimidazol-2-ona,

[9] (RS)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-1,3-di-hidro-2H-benzoimidazole-2-tiona,

[10] (RS)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-1,3-di-hidro-3-metil-2H-benzoimidazole-2-tiona,

[11] (R)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-1,3-di-hidro-2H-benzoimidazol-2-ona,

[12] (S)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-1,3-di-hidro-2H-benzoimidazol-2-ona,

[13] (R)-3-acetil-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-1,3-di-hidro-2H-benzoimidazol-2-ona,

[14] (R)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-3-metano-sulfonil-1,3-di-hidro-2H-benzoimidazol-2-ona,

[15] (R)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-di-hidro-2-oxo-benzoimidazol-1-il}acetato de etilo,

[16] Ácido (R)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-di-hidro-2-oxo-benzoimidazol-1-il}acético,

[17] Cloridrato de (R)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-3-(2-oxo-2-piperazin-1-iletil)-1,3-di-hidro-2H-benzoimidazol-2-ona,

[18] (R)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-di-hidro-2-oxo-benzoimidazol-1-il}-N-metilacetamida,

[19] (R)-2-(3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-di-hidro-2-oxo-benzoimidazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida, e

[20] (R)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-di-hidro-2-oxo-benzoimidazol-1-il}acetamida.

O composto particularmente preferido é um composto, em que R^1 é hidrogénio, $-C(O)-alquiloC_{1-6}$ ou $alquilC_{1-6}-C(O)NR^3R^4$ (quer R^3 ou R^4 é hidrogénio) ou $alquilC_{1-6}-C(O)NR^3R^4$ (R^3 e R^4 ligam-se com um átomo de azoto adjacente para formar um anel hetero contendo azoto saturado (o anel hetero pode ser substituído com $alquiloC_{1-6}$, halogéneo, alcoxilo C_{1-6} , fenoxilo ou benziloxilo)), R^2 é hidrogénio e X é O. Exemplos de um composto especialmente preferido são como se segue.

(RS)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-1,3-di-hidro-2H-benzo-imidazol-2-ona,

(R)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-1,3-di-hidro-2H-benzoimidazol-2-ona,

(S)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-1,3-di-hidro-2H-benzo-imidazol-2-ona,

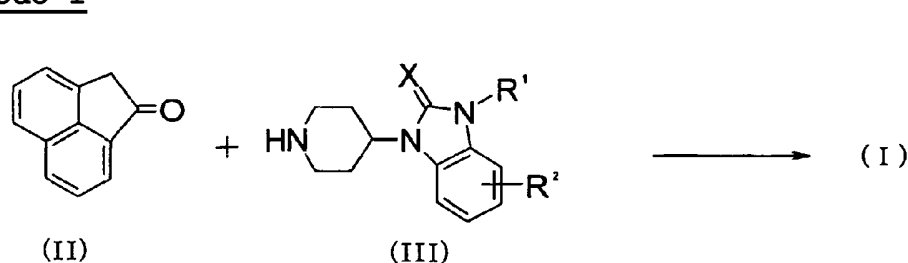
(R)-3-acetil-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-1,3-di-hidro-2H-benzoimidazol-2-ona,

(R)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-di-hidro-2-oxo-benzoimidazol-1-il}-N-metilacetamida e

(R)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-3-(2-oxo-2-piperadin-1-iletil)-1,3-di-hidro-2H-benzoimidazol-2-ona.

O composto da fórmula (I) pode ser preparado, por exemplo, através dos seguintes métodos.

Método 1

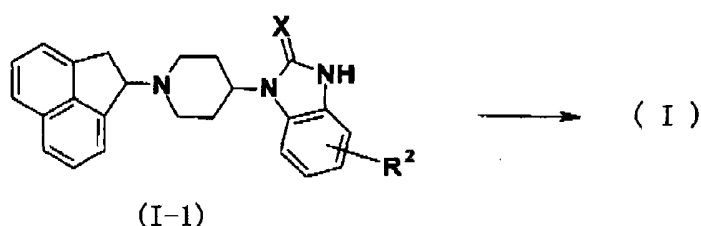


em que cada símbolo é como definido acima.

Um composto da fórmula (II) é aminado redutivamente por um composto da fórmula (III), para obter um composto da fórmula (I). O composto da fórmula (II) e o composto da fórmula (III) são compostos conhecidos. O composto da fórmula (II) pode ser preparado através do método descrito em J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 1160, 1973 e o composto da fórmula (III) pode ser preparado através do método descrito em J. Med. Chem., 2001, 44, 3378.

A aminação redutora de um composto ceto da fórmula (II) com uma amina, tal como o composto da fórmula (III), é descrita em J. Org. Chem., 55, 2552-54, 1990. A presente reacção de acordo com este método é efectuada pela reacção da cetona com a amina na presença de Ti(IV)-isopropóxido e cianoboro-hidreto de sódio num solvente, tal como tetra-hidrofurano (THF), metanol ou etanol ou uma mistura de álcool adequado e THF. A temperatura reaccional é cerca de -78 a 100 °C e o tempo reaccional é de dezenas de minutos a 2 dias.

Método 2

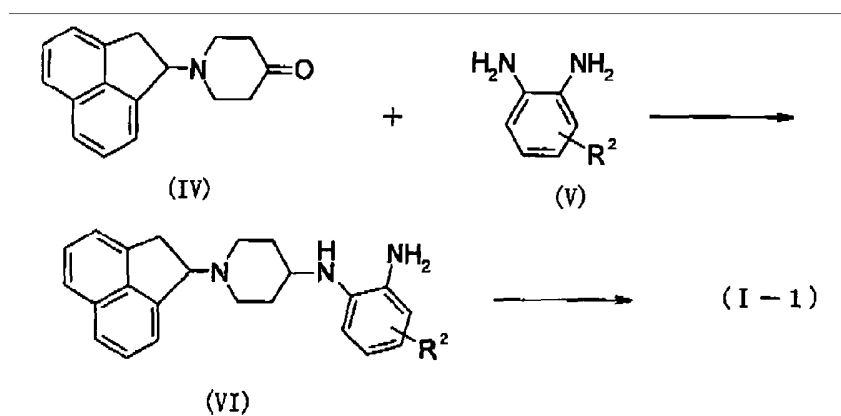


em que cada símbolo é como defino acima.

O composto da fórmula (I-1), em que R¹ é hidrogénio, é submetido a alquilação, alcenilação, fenilação, benzilação ou acilação, para preparar um composto da fórmula (I).

O composto da fórmula (I-1), em que R^1 é hidrogénio, pode ser submetido a alquilação, alcenilação, fenilação, benzilação ou acilação, de acordo com um método convencional, por exemplo, na presença de halogeneto de alquilo correspondente, alcenil-halogeneto, benzil-halogeneto ou acil-halogeneto, tal como iodeto de metilo, brometo de alilo, brometo de benzilo, brometo de etilo, cloreto de acetilo e bromoacetato de etilo. Esta reacção é efectuada na presença de hidreto de metal, tal como hidreto de sódio, a uma temperatura de cerca de -78 a 100 °C, para uma reacção de dezenas de minutos a 2 dias.

Método 3



em que cada símbolo é como definido acima.

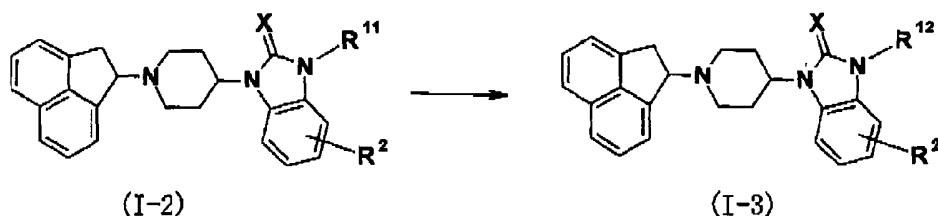
O composto da fórmula (IV) é tratado com fenilenodiamina representada pela fórmula (V) para produzir um composto da fórmula (VI), que é ciclizada para obter um composto da fórmula (I-1), em que R^1 é hidrogénio.

A aminação redutora de um composto ceto de fórmula (IV), com fenilenodiamina da fórmula (V), é efectuada na presença de um complexo de hidreto de metal (por exemplo, triacetoxi

boro-hidreto de sódio, cianoboro-hidreto de sódio, boro-hidreto sódio, boro-hidreto de lítio e hidreto de alumínio e lítio) em N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, piridina, dioxano, tetra-hidrofurano, acetonitrilo, clorofórmio, cloreto de metileno, dicloroetano, metanol, etanol e éter dietílico ou um seu solvente misto. A temperatura reaccional é de cerca de -78 a 100 °C e o tempo reaccional é dezenas de minutos a 2 dias. Além disso, a diamina de fenileno da fórmula (V) e o composto ceto da fórmula (IV) são compostos conhecidos. Por exemplo, a fenilenodiamina da fórmula (V) pode ser preparada pelo método descrito em J. Org. Chem., 2001, 66, 919 ou em Org. Synth., 1943, 501 e o composto ceto de fórmula (IV) pode ser preparado pelo método descrito em Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1999, 9, 2343.

O composto da fórmula (VI) preparado na presente reacção pode ser carbonilado ou tiocarbonilado por um método conhecido (Ver, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1996, 6, 1641, Chem. Pharm. Bull., 1989, 37, 962, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1999, 9, 1537), para produzir um composto da fórmula (I-1).

Método 4



em que R^{11} é alquilo inferior-carboxilo e R^{12} é alquilo inferior- $C(O)NR^3R^4$. R^3 , R^4 e X são como definido acima.

Um composto de ácido carbónico representado pela fórmula (I-2) ou um seu derivado reactivo é feito reagir com amina para obter um composto da fórmula (I-3). O derivado reactivo de um composto de ácido carbónico inclui halogeneto ácido, tal como ácido clorídrico, anidrido ácido, anidrido ácido misto formado a partir de cloroformato de etilo, éster tais como éster metílico e éster etílico e um derivado reactivo formado a partir de carbodiimida, tal como WSC·HCl (cloridrato de carbodiimida solúvel em água) e DCC (diciclo-hexilcarbodiimida). A reacção é efectuada num solvente orgânico, tais como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dioxano, tetra-hidrofurano, acetonitrilo, clorofórmio, cloreto de metileno, dicloroetano e tolueno. A temperatura reaccional é cerca de -78 a 100 °C e o tempo reaccional é dezenas de minutos a 2 dias. Além disso, se necessário, é utilizada uma base orgânica, tais como piridina, trietilamina e diisopropiletilamina como um desoxidante. Os compostos assim sintetizados da fórmula (I) podem ser obtidos como um racemato e a mistura racémica pode ser convertida num seu componente enantiomérico para produzir um composto opticamente puro. Além disso, o enantiómero do composto da fórmula (I), pode também ser produzido utilizando materiais opticamente activos.

Se necessário, o composto obtido da fórmula (I) é convertido num sal farmaceuticamente aceitável. A formação do sal é conhecida *per se* e é, depois efectuada pelo método bem conhecido à temperatura ambiente. Um sal com um ácido orgânico é também considerado como um sal com ácido inorgânico e para um composto

com um grupo carboxilo, é também considerado um sal com base inorgânica. Exemplos de tais sais são um sal de adição de ácido, tal como cloridrato, oxalato e um fumarato, um sal de sódio, um sal de potássio, um sal de cálcio e um sal de magnésio.

O agonista do receptor ORL-1 que é um ingrediente activo de um agente preventivo e/ou terapêutico para um distúrbio de sono da presente invenção, não está limitado se tiver uma actividade agonística para o receptor ORL-1, mas é, de um modo preferido, um composto com uma afinidade de 1000 nmol/L ou inferior de um valor de IC₅₀ para um receptor ORL-1 e que iniba ainda o aumento do AMPc provocado por um indutor de AMPc, em 50% ou mais, a uma concentração de 1000 nmol/L ou inferior. Exemplos do indutor de AMPc incluem forskolina e isoproterenol.

O composto com uma actividade agonística para o receptor ORL-1 é um composto da fórmula (I), como definido em 1. a 4. acima. entre estes, exemplos específicos são

(RS)-8-(acenaften-1-il)-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-ona,

8-(deca-hidro-naftalen-2-il)-3-metil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-ona,

(1S,3aS)-8-(2,3,3a,4,5,6-hexa-hidro-1H-fenaleno-1-il)-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-ona,

1-(1-ciclooctilmetil-4-piperidinil)-2-(4-metilpiperadinil)-1H-benzoimidazole.

Os efeitos da presente invenção serão explicados em detalhe na secção de testes farmacológicos abaixo. A presente requerente investigou inicialmente se os compostos com várias estruturas químicas tinham uma actividade agonística e/ou antagonística para o receptor ORL-1 e, depois, administrou os compostos com uma actividade agonística ou antagonística para o receptor ORL-1 a ratos e, como um resultado, verificou que um composto da fórmula (I), como definido em 1. a 4. acima, com uma actividade agonística para o receptor ORL-1 mostraram também o efeito de avanço de fase.

Uma vez que a presente invenção é caracterizada pelas verificações de que um agonista do receptor ORL-1 mostra o efeito de avanço de fase, a força dos seus efeitos não afecta a utilidade da presente invenção.

O distúrbio de sono que é o tema para o agente preventivo e/ou terapêutico da presente invenção inclui, por exemplo, um distúrbio de sono do ritmo circadiano, tais como síndromes de jet-lag, um distúrbio de sono devido a turnos no trabalho ou síndromes de fase retardada de sono. O distúrbio de sono do ritmo circadiano inclui também o distúrbio peculiar dos mais velhos (um distúrbio geriátrico de sono do ritmo circadiano).

Além disso, o agente preventivo e/ou terapêutico da presente invenção pode ser utilizado, de um modo adequado. para uma terapia de luz intensa. Um composto com uma actividade agonística do receptor ORL-1 (um agonista do receptor ORL-1) de fórmula (1), como definido em 1. a 4. acima na presente invenção. Pode ser administrado oralmente ou não oralmente. A forma de dosagem inclui comprimido, cápsula, grânulo, pó, injeção, unguento e supositório. Estes podem ser formulados

utilizando, geralmente, técnicas combinando o agonista do receptor ORL-1 e vários aditivos farmacologicamente aceitáveis (um excipiente, um diluente, um lubrificante, um ligante, um desintegrante, um agente de revestimento, um agente de película, uma base, um solvente). Por exemplo, uma formulação oral tal como um comprimido, uma cápsula, um grânulo e um pó podem ser preparados utilizando um diluente, tais como a lactose, celulose cristalina, amido e óleo vegetal, um lubrificante, tais como estearato de magnésio e talco, um ligante, tais como hidroxipropilcelulose e polivinilpirrolidona, um desintegrante tais como carboximetilcelulose de cálcio e hidroxipropilmetilcelulose pouco substituída, um agente de revestimento, tais como hidroxipropilmetilcelulose, macrogol e resina de silício, um agente de película, tal como película de gelatina, como desejado. Pode ser preparado um unguento utilizando uma base utilizada normalmente, tal como vaselina branca e parafina líquida.

A quantidade de um agonista do receptor ORL-1 de fórmula (I), como definido em 1. a 4. acima, um ingrediente activo nestas formulações é 0,1 a 100% em peso, adequadamente, 1 a 50% em peso. Além disso, a dose pode ser adequadamente seleccionada dependendo dos sintomas, idade e forma de dosagem. Para a formulação oral, a dose é, normalmente, 0,1 a 5000 mg, de um modo preferido, 1 a 1000 mg por dia e pode ser administrada numa dose individual ou doses divididas.

Além disso, a presente invenção proporciona uma embalagem comercial compreendendo o agente preventivo e/ou terapêutico descrito acima, contendo um agonista do receptor ORL-1 de fórmula (I), como definido em 1. a 4. acima e um documento descrevendo que o agente preventivo e/ou terapêutico pode ser ou

poderá ser utilizado para prevenir e/ou tratar um distúrbio de sono.

Os resultados dos Exemplos, Exemplos de Formulação e Exemplos Farmacológicos são apresentados de seguida, que servem para uma melhor compreensão da presente invenção.

Exemplo 1

(RS)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-1,3-di-hidro-2H-benzoimidazol-2-ona

(1) O ácido 1-naftilacético (100 g, 530 mmol) foi dissolvido em diclorometano (15 mL). O cloreto de tionilo (158 g, 1,32 mol) foi adicionado sob arrefecimento com gelo e a mistura foi aquecida sob refluxo durante 1 h. O solvente foi evaporado e foi adicionado 1,2-dicloroetano (500 mL) ao resíduo obtido para dissolução. Foi adicionado cloreto de alumínio (150 g, 1,12 mol) sob arrefecimento com gelo e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. A mistura reaccional foi vertida em água gelada e a mistura foi extraída com diclorometano. O extracto foi lavado com água e solução salina saturada, seco sob sulfato de magnésio e concentrado, para proporcionar acenaften-1-ona (80 g), como cristais amarelos.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ_{TMS} : 3,79 (s, 2H), 7,43 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,57 (t, J=6,8 Hz, 1H), 7,68 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,93 (d, J=6,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J=6,8 Hz, 1H).

FAB-MS (M+H) $^+$: 169

(2) A acenaften-1-ona (1,68 g, 10 mmol) foi dissolvida em tetra-hidrofurano (THF, 15 mL). A 4-(2-ceto-1-benzoimidazolinil)piperidina (2,17 g, 10 mmol) e tetraisopropilortotitanato (3,4 g, 12 mmol) foram adicionados e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 20 h. O solvente foi evaporado e foi adicionado um solvente misto (15 mL) de THF/etanol (1:2), ao resíduo obtido para dissolução. Foi adicionado cianoboro-hidreto de sódio (2,1 mmol) a esta solução e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante um dia. Foi adicionada água e o precipitado foi removido por filtração com celite e lavado com etanol. O filtrado foi extraído com clorofórmio e lavado com água e solução salina saturada. O extracto foi seco sobre sulfato de sódio e concentrado. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (clorofórmio/metanol), para proporcionar o composto do título (0,68 g) como cristais amarelos.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ_{TMS} : 1,74-1,82 (m, 2H), 2,36-2,60 (m, 4H), 2,81 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 3,42 (d, $J=5,6$ Hz, 2H), 4,29-4,36 (m, 1H), 4,98 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,01 (m, 3H), 7,28-7,31 (m, 2H), 7,43-7,53 (m, 3H), 7,60-7,62 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 9,77 (brs, 1H).

FAB-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 370

Exemplo 2

(RS)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-1,3-di-hidro-5-fluoro-2H-benzoimidazol-2-ona

O composto do título foi obtido como cristais amarelo pálido de acordo com o Exemplo 1 e utilizando 4-(5-fluoro-2-ceto-1-benzoimidazolinil)piperidina.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ_{TMS} : 1,72-1,85 (m, 2H), 2,38-2,56 (m, 4H), 2,86 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,42 (d, $J=5,6$ Hz, 2H), 4,30-4,36 (m, 1H), 4,98 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 6,68 (dd, $J=13,2, 7,8$ Hz, 1H), 7,28-7,31 (m, 2H), 7,46-7,53 (m, 3H), 7,60 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 9,66 (brs, 1H)

FAB-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 388

Exemplo 3

(RS)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-1,3-di-hidro-6-fluoro-2H-benzoimidazol-2-ona

O composto do título foi obtido como cristais amarelo pálido, de acordo com o Exemplo 1, e utilizando 4-(6-fluoro-2-ceto-1-benzoimidazolinil)piperidina:

RMN de ^1H (CDCl_3) δ_{TMS} : 1,72-1,86 (m, 2H), 2,36-2,54 (m, 4H), 2,88 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,42 (d, $J=5,6$ Hz, 2H), 4,32-4,38 (m, 1H), 4,96 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 6,72 (dd, $J=13,2, 7,8$ Hz, 1H), 7,33-7,36 (m, 2H), 7,46-7,53 (m, 3H), 7,60 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 9,78 (brs, 1H).

FAB-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 388

Exemplo 4

(RS)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-di-hidro-2-oxo-benzoimidazol-1-il}acetato de etilo

A (RS)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-1,3-di-hidro-2H-benzoimidazol-2-ona (1,5 g, 4 mmol) foi dissolvida em dimetilformamida (DMF, 15 mL). Foi adicionado hidreto de sódio (200 mg, 60%) e a suspensão foi agitada a 50 °C durante 30 min. A mistura foi arrefecida para a temperatura ambiente, foi adicionado bromoacetato de etilo (0,75 g, 4,5 mmol) e a mistura foi agitada durante 1 h. A mistura reaccional foi vertida em água e a mistura foi extraída com acetato de etilo. O extracto foi lavado com água e solução aquosa saturada de cloreto de amónio, seco sob sulfato de magnésio e concentrado. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (clorofórmio/metanol), para proporcionar o composto do título (1,6 g), como cristais amarelo pálido.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ_{TMS} : 1,25 (t, $J=7,1$, 3H), 1,82 (m, 2H), 2,42-2,58 (m, 4H), 2,78 (m, 1H), 3,03 ((m, 1H), 3,44 (m, 2H), 4,22 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 4,35 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 5,01 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,45-7,55 (m, 3H), 7,63 (m, 1H), 7,71 (m, 1H).

FAB-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 456

Exemplo 5

Ácido (RS)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-di-hidro-2-oxo-benzoimidazol-1-il}acético

O (RS)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-di-hidro-2-oxo-benzoimidazol-1-il}acetato de etilo (1,6 g), foi dissolvido em etanol (10 mL) e foi adicionada solução de hidróxido de sódio aquosa 2 N (10 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 min. A mistura reaccional foi vertida em água, a esta foi adicionado ácido clorídrico 1 N para neutralização e a mistura foi extraída com clorofórmio. O extracto foi lavado com água e solução salina saturada, seco sob sulfato de magnésio e concentrado. O sólido obtido foi lavado com acetato de etilo, para proporcionar o composto do título (1,3 g), como cristais amarelo pálido.

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ_{TMS} : 1,72-1,83 (m, 2H), 2,63-3,12 (m, 5H), 3,30 (m, 1H), 3,50-3,70 (m, 2H), 4,49 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 5,36 (m, 1H), 7,02-7,13 (m, 2H), 7,14 (d, $J=6,8$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J=6,8$ Hz, 1H), 7,52-7,65 (m, 3H), 7,72 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 8,31 (m, 1H), 11,55 (brs, 1H).

FAB-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 428

Exemplo 6

Dicloridrato de (RS)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-3-(2-oxo-2-piperazin-1-iletil)-1,3-di-hidro-2H-benzoimidazol-2-ona

(1) O ácido (RS)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-di-hidro-2-oxo-benzoimidazol-1-il}acético (0,85 g, 2 mmol)

foi dissolvido em DMF (10 mL). Foi adicionada a Boc-piperazina (terc-butoxicarbonilpiperazina) (0,37 g, 2 mmol), WSC·HCl (ácido clorídrico carbodiimida solúvel em água) (0,46 g, 2,4 mmol), HOBt (hidroxibenzotriazole) (0,37 g, 2,4 mmol) e trietilamina (0,53 mL, 3,8 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 10 h. A mistura reaccional foi vertida em água e a mistura foi extraída com acetato de etilo. O extracto foi lavado com água e solução aquosa saturada de cloreto de amónio, seco sob sulfato de magnésio e concentrado. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (clorofórmio/metanol), para proporcionar um sólido amarelo (0,8 g).

(2) O sólido amarelo mencionado acima (0,8 g) foi dissolvido em ácido clorídrico 4 N/dioxano (10 mL) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. O solvente foi evaporado e foi adicionado éter isopropílico ao resíduo. Os cristais obtidos foram recolhidos por filtração para proporcionar o composto do título (0,5 g) como cristais amarelos.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ_{TMS} : 1,76–1,88 (m, 2H), 3,11–3,82 (m, 15H), 3,96 (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 5,63 (m, 1H), 7,02–7,12 (m, 3H), 7,46 (d, $J=6,8$ Hz, 1H), 7,58 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,67 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,76–7,84 (m, 2H), 7,92 (m, 1H), 8,25 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 9,42 (brs, 2H), 12,20 (brs, 1H).

FAB-MS($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 496

Exemplo 7

Dicloridrato de (RS)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-1,3-di-hidro-2H-benzoimidazol-2-ona

O ácido (RS)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-di-hidro-2-oxo-benzoimidazol-1-il}acético (0,85 g, 2 mmol) foi dissolvido em DMF (10 mL). Foi adicionada 1-metilpiperazina (0,2 g, 2 mmol), WSC·HCl (0,46 g, 2,4 mmol), HOBt (0,37 g, 2,4 mmol) e trietilamina (0,53 mL, 3,8 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 8 h. A mistura reaccional foi vertida em água e a mistura foi extraída com acetato de etilo. O extracto foi lavado com água e solução aquosa saturada de cloreto de amónio, seco sob sulfato de magnésio e concentrado. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (clorofórmio/metanol) e foi adicionado ácido clorídrico/etanol para proporcionar o composto do título (0,73 g), como um sólido amarelo.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ_{TMS} : 1,76-1,89 (m, 2H), 2,77-3,74 (m, 16H), 3,96 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,76 (d, $J=17,3$ Hz, 1H), 4,92 (d, $J=17,3$ Hz, 1H), 5,63 (m, 1H), 7,02-7,09 (m, 3H), 7,45-7,55 (m, 1H), 7,56-7,65 (m, 1H), 7,67-7,69 (m, 1H), 7,76-7,82 (m, 2H), 7,91-7,94 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 11,32 (brs, 1H), 12,23 (brs, 1H).

FAB-MS (M+H) $^+$: 510

Exemplo 8

Cloridrato de (RS)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-3-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-1,3-di-hidro-2H-benzoimidazol-2-ona

O composto do título foi obtido como cristais amarelo pálido de acordo com o Exemplo 7 e utilizando morfolina.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ_{TMS} : 1,78-1,89 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 3,31-3,76 (m, 12H), 3,95 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 5,63 (m, 1H), 7,02-7,08 (m, 3H), 7,45-7,47 (m, 1H), 7,56-7,60 (m, 1H), 7,66-7,78 (m, 3H), 7,92-7,94 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 11,85 (brs, 1H).

FAB-MS (M+H) $^+$: 497

Exemplo 9

(RS)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-1,3-di-hidro-2H-benzoimidazole-2-tiona

(1) A acenaften-1-ona (34 g, 200 mmol) foi dissolvida em metanol (300 mL). O boro-hidreto de sódio (8 g, 200 mmol) foi adicionado a esta solução sob arrefecimento com gelo e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. A mistura reaccional foi vertida em água e a mistura foi extraída com acetato de etilo. O extracto foi lavado com água e solução salina saturada, seco sob sulfato de magnésio e concentrado para proporcionar 1-acenaftenol (33 g) como cristais amarelos.

(2) Uma solução de 1-acenaftenol (33 g, 190 mmol) e difenilfosforilazida (63 g, 230 mmol) em tolueno (300 mL) foi

arrefecida para 0 °C, foi adicionado DBU (diazabicycloundeceno) (35 g, 230 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 6 h. A mistura reaccional foi vertida em água e extraída com tolueno. A fase orgânica combinada foi lavada com água, seca sob sulfato de magnésio e concentrada. Um produto em bruto foi dissolvido num solvente misto (330 mL) de THF/água (10:1), foi adicionada a esta trifenilfosfina (53 g) e a mistura foi aquecida sob refluxo durante 6 h. Após arrefecimento para a temperatura ambiente, o solvente foi evaporado e foi adicionado ácido clorídrico 1 N (200 mL) ao resíduo. Foram extraídos os materiais desnecessários com acetato de etilo. A fase aquosa foi alcalinizada com carbonato de potássio e extraída com clorofórmio. O extracto foi lavado com água e solução salina saturada, seco sob sulfato de magnésio e concentrado, para proporcionar acenaften-1-il-amina (20 g), como um óleo vermelho.

(3) A acenaften-1-il-amina (20 g, 118 mmol) foi dissolvida em etanol (200 mL). O carbonato de potássio (1,7 g, 12 mmol) e iodeto de 1-etil-1-metil-4-oxopiperidínio (38 g) dissolvidos em água (100 mL) foram adicionados e a mistura foi aquecida sob refluxo durante 1 h. A mistura reaccional foi vertida em água, e a mistura foi extraída com acetato de etilo. O extracto foi lavado com água e solução salina saturada, seco sob sulfato de magnésio e concentrado. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (clorofórmio/metanol), para proporcionar 1-(acenaften-1-il)-piperidin-4-ona (23 g), como cristais amarelos.

(4) A uma solução de 1-(acenaften-1-il)-piperidin-4-ona (12 g, 48 mmol) e 1,2-fenilenodiamina (10,8 g, 100 mmol) em THF (100 mL) arrefecida para 0 °C, foi adicionado triacetoxiboro-hidreto de sódio (34 g) e ácido acético (12 mL) e

a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 17 h. A mistura reaccional foi vertida em água e foi adicionado carbonato de potássio para neutralização. A mistura foi extraída com acetato de etilo. O extracto foi lavado com água e solução salina saturada, seco sobre sulfato de sódio e concentrado. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (clorofórmio/metanol), para proporcionar N-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-benzeno-1,2-diamina (8,5 g), como cristais amarelos.

(5) A N-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-benzeno-1,2-diamina (1 g, 3 mmol) foi dissolvida em THF (30 mL) e foi adicionada trietilamina (1,4 mL, 10 mmol) e 1,1'-tiocarbonildiimidazole (0,63 g, 3,5 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h. A mistura reaccional foi vertida em água e a mistura foi extraída com acetato de etilo. O extracto foi lavado com água e solução aquosa saturada de cloreto de amónio, seco sob sulfato de magnésio e concentrado. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (clorofórmio/metanol), para proporcionar o composto do título (1,17 g), como um sólido cinzento esbranquiçado.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ_{TMS} : 1,85 (m, 2H), 2,42-2,55 (m, 3H), 2,63 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 3,44 (d, $J=5,6$ Hz, 2H), 4,98 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 5,19 (m, 1H), 7,15-7,24 (m, 3H), 7,29 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,50-7,63 (m, 4H), 7,68 (m, 1H), 9,62 (brs, 1H).

FAB-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 386

Exemplo 10

(RS)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-1,3-di-hidro-3-metil-2H-benzoimidazole-2-tiona

A (RS)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-1,3-di-hidro-2H-benzoimidazole-2-tiona (1 g, 2,6 mmol), foi dissolvida em DMF (15 mL) e foi adicionado hidreto de sódio (120 mg, 60%). A suspensão foi agitada a 50 °C durante 30 min. Após arrefecimento para a temperatura ambiente, foi adicionado iodeto de metilo (0,4 g, 2,8 mmol) e a mistura foi agitada durante 1 h. A mistura reaccional foi vertida em água e a mistura foi extraída com acetato de etilo. O extracto foi lavado com água e solução aquosa saturada de cloreto de amónio, seco sob sulfato de magnésio e concentrado. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (clorofórmio/metanol), para proporcionar o composto do título (1,05 g), como cristais amarelo pálido.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ_{TMS} : 1,83 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,51-2,64 (m, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,83 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,45 (d, $J=5,6$ Hz, 2H), 4,15 (m, 1H), 5,01 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,15-7,21 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,54-7,73 (m, 6H).

FAB-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 400

Exemplo 11

(R)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-1,3-di-hidro-2H-benzoimidazol-2-ona

(1) A (R)-2-metil-CBS-oxazaboro-lidina (50 mL, solução de tolueno 1 mol) foi arrefecida para -30 °C e foi adicionado um

complexo de borano·THF (250 mL, solução de THF a 1 mol). A mistura foi agitada durante 45 min. A acenaften-1-ona (40 g, 240 mmol) foi dissolvida em diclorometano (500 mL) e a solução foi adicionada, gota a gota. A mistura foi agitada sob arrefecimento (-30 °C) durante 2 h. Depois, foi adicionado metanol (80 mL) e ácido clorídrico 1 N (100 mL) sob arrefecimento com gelo e a mistura foi extraída com acetato de etilo. O extracto foi lavado com água e solução aquosa saturada de cloreto de amónio, seca sob sulfato de magnésio e concentrada para proporcionar (S)-1-acenaftenol (35 g), como cristais amarelo pálido.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ_{TMS} : 1,96 (brs, 1H), 3,24 (d, $J=17,5$ Hz, 1H), 3,80 (dd, $J=17,5$, 7,5 Hz, 1H), 5,73 (m, 1H), 7,30 (d, $J=6,8$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J=6,8$ Hz, 1H), 7,53-7,56 (m, 2H), 7,64 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,75 (m, 1H).

FAB-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 171

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 1,93$

(2) Uma solução de (S)-1-acenaftenol (35 g, 200 mmol) e difenilfosforilazida (66 g, 240 mmol) em tolueno (300 mL), foi arrefecida para 0 °C e foi adicionado DBU (36 g, 240 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 6 h. A mistura reaccional foi vertida em água e extraída com tolueno. A fase orgânica combinada foi lavada com água, seca sob sulfato de magnésio e concentrada. O produto em bruto foi dissolvido num solvente misto (220 mL) de THF/água (10:1) e foi adicionada trifenilfosfina (40 g). A mistura foi aquecida sob refluxo durante 6 h. Após arrefecimento para a temperatura ambiente, o solvente foi evaporado e foi adicionado ácido clorídrico 1 N (200 mL) ao resíduo. Os materiais desnecessários foram removidos por extracção com acetato de etilo. A fase aquosa foi

alcalificada com carbonato de potássio e extraída com clorofórmio. O extracto foi lavado com água e solução salina saturada, seco sob sulfato de magnésio e concentrado. Foi adicionado ácido clorídrico/etanol ao óleo vermelho obtido para proporcionar cloridrato de (R)-acenaften-1-il-amina·(25 g), como cristais amarelos.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ_{TMS} : 3,32 (d, $J=17,3$ Hz, 1H), 3,82 (dd, $J=17,3$, 8,1 Hz, 1H), 5,20 (m, 1H), 7,40 (d, $J=6,8$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J=6,8$ Hz, 1H), 7,55-7,62 (m, 2H), 7,73 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 8,9 (brs, 3H).

FAB-MS (M+H) $^+$: 170

(3) O cloridrato de (R)-acenaften-1-il-amina (25 g) foi dissolvido em água (200 mL) e a mistura foi alcalificada com carbonato de potássio e extraída com clorofórmio. O extracto foi lavado com água e solução salina saturada, seco sob sulfato de magnésio e concentrado. A (R)-acenaften-1-il-amina obtida (21 g, 124 mmol), foi dissolvida em etanol (200 mL). Foi adicionado carbonato de potássio (2,5 g, 18 mmol) e iodeto de 1-etil-1-metil-4-oxopiperidínio (40 g) dissolvido em água (100 mL) e a mistura foi aquecida sob refluxo durante 2 h. A mistura reaccional foi vertida em água e a mistura foi extraída com acetato de etilo. O extracto foi lavado com água e solução salina saturada, seco sob sulfato de magnésio e concentrado. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (clorofórmio/metanol), para proporcionar (R)-1-(acenaften-1-il)-piperidin-4-ona (22 g), como um óleo amarelo avermelhado.

(4) Uma solução de (R)-1-(acenaften-1-il)-piperidin-4-ona (12,6 g, 50 mmol) e 1,2-fenilenodiamina (10,8 g, 100 mmol) em

THF (100 mL), foi arrefecida para (0 °C), foi adicionada a esta triacetoxiboro-hidreto de sódio (30 g) e ácido acético (12 mL) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 24 h. A mistura reaccional foi vertida em água e foi adicionado carbonato de cálcio para neutralização. A mistura foi extraída com acetato de etilo. O extracto foi lavado com água e solução salina saturada, seco sob sulfato de sódio e concentrado. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (clorofórmio/metanol), para proporcionar (R)-N-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-benzeno-1,2-diamina (9 g), como cristais amarelos.

(5) A (R)-N-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-benzeno-1,2-diamina (9 g, 26 mmol), foi dissolvida em THF (100 mL) e foi adicionado carbonildiimidazole (5 g, 30 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. A mistura reaccional foi vertida em água e a mistura foi extraída com acetato de etilo. O extracto foi lavado com água e solução aquosa saturada de cloreto de amónio, seco sob sulfato de magnésio e concentrado. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (clorofórmio/metanol), para proporcionar o composto do título (8,8 g), como um sólido branco.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ_{TMS} : 1,74-1,82 (m, 2H), 2,36-2,60 (m, 4H), 2,81 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 3,42 (d, $J=5,6$ Hz, 2H), 4,29-4,36 (m, 1H), 4,98 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,01 (m, 3H), 7,28-7,31 (m, 2H), 7,43-7,53 (m, 3H), 7,60-7,62 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 9,56 (brs, 1H).

FAB-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 370

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 52,5^\circ$

Exemplo 12

(S)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-1,3-di-hidro-2H-benzoimidazol-2-ona

O composto do título foi obtido como cristais brancos de acordo com o Exemplo 11 e utilizando (S)-2-metil-CBS-oxazaborolidina (solução de tolueno a 1 mol).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ_{TMS} : 1,74-1,82 (m, 2H), 2,36-2,60 (m, 4H), 2,81 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 3,42 (d, $J=5,6$ Hz, 2H), 4,29-4,36 (m, 1H), 4,98 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,01 (m, 3H), 7,28-7,31 (m, 2H), 7,43-7,53 (m, 3H), 7,60-7,62 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 9,67 (brs, 1H).

FAB-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 370

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -52,6^\circ$

Exemplo 13

(R)-3-acetil-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-1,3-di-hidro-2H-benzoimidazol-2-ona

A (R)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-1,3-di-hidro-2H-benzoimidazol-2-ona (6,2 g, 16,8 mmol) foi dissolvida em DMF (60 mL). Foi adicionado hidreto de sódio (0,9 g, 60%) e a suspensão foi agitada a 50 °C durante 30 min. Foi arrefecida para a temperatura ambiente e foi adicionado cloreto de acetilo (1,5 g, 19 mmol) e a mistura foi agitada durante 3 h. A mistura reaccional foi vertida em água e a mistura foi extraída com acetato de etilo. O extracto foi lavado com água e solução

aquosa saturada de cloreto de amônio, seco sob sulfato de magnésio e concentrado. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (clorofórmio/metanol), para proporcionar o composto do título (6,3 g), como cristais amarelo pálido

RMN de ^1H (CDCl_3) δ_{TMS} : 1,68-1,81 (m, 2H), 2,40-2,56 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 7,11-7,31 (m, 4H), 7,45-7,71 (m, 5H), 8,24 (m, 1H).

FAB-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 412

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}=40,1^\circ$

Exemplo 14

(R)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-3-metanossulfonil-1,3-di-hidro-2H-benzoimidazol-2-ona

O composto do título foi obtido como cristais amarelo pálido, de acordo com o Exemplo 13, e utilizando cloreto de metanossulfonilo.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ_{TMS} : 1,71-1,85 (m, 2H), 2,40-2,58 (m, 4H), 2,85 (s, 3H), 2,75 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 5,01 (m, 1H), 7,1-7,31 (m, 4H), 7,46-7,68 (m, 5H), 8,28 (m, 1H).

FAB-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 448

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}=43,8^\circ$

Exemplo 15

(R)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-di-hidro-2-oxo-benzoimidazol-1-il}acetato de etilo

A (R)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-1,3-di-hidro-2H-benzoimidazol-2-ona (2,3 g, 6 mmol) foi dissolvida em DMF (20 mL) e foi adicionado hidreto de sódio (300 mg, 60%). A suspensão foi agitada a 50 °C durante 30 min. Após arrefecimento para a temperatura ambiente, foi adicionado bromoacetato de etilo (1,17 g, 7 mmol) e a mistura foi agitada durante 2 h. A mistura reaccional foi vertida em água e a mistura foi extraída com acetato de etilo. O extracto foi lavado com água e solução aquosa saturada de cloreto de amónio, seco sob sulfato de magnésio e concentrado. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (clorofórmio/metanol), para proporcionar o composto do título (2,6 g), como cristais amarelo pálido.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ_{TMS} : 1,26 (t, $J=7,1$, 3H), 1,82 (m, 2H), 2,40-2,56 (m, 4H), 2,78 (m, 1H), 3,01 ((m, 1H), 3,44 (m, 2H), 4,21 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 4,35 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,99 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 7,07 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,45-7,55 (m, 3H), 7,63 (m, 1H), 7,71 (m, 1H).

FAB-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 456

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}=40,2^\circ$

Exemplo 16

Ácido (R)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-di-hidro-2-oxo-benzoimidazol-1-il}acético

O (R)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-di-hidro-2-oxo-benzoimidazol-1-il}acetato de etilo (2,6 g, 5,8 mmol), foi dissolvido em etanol (10 mL), foi adicionada solução de hidróxido de sódio aquosa 2 N (10 mL) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. A mistura reaccional foi vertida em água, foi adicionado ácido clorídrico 1 N para neutralização e a mistura foi extraída com clorofórmio. O extracto foi lavado com água e solução salina saturada, seco sob sulfato de magnésio e concentrado. O sólido obtido foi lavado com acetato de etilo para proporcionar o composto do título (2,4 g), como cristais amarelo pálido.

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ_{TMS} : 1,71-1,83 (m, 2H), 2,63-3,10 (m, 5H), 3,30 (m, 1H), 3,58-3,70 (m, 2H), 4,49 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 5,36 (m, 1H), 7,02-7,13 (m, 2H), 7,14 (d, $J=6,8$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J=6,8$ Hz, 1H), 7,52-7,65 (m, 3H), 7,72 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 8,31 (m, 1H), 12,08 (brs, 1H).

FAB-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 428.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}=42,5^\circ$

Exemplo 17

Dicloridrato de (R)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-3-(2-oxo-2-piperazin-1-iletil)-1,3-di-hidro-2H-benzoimidazol-2-ona

(1) O ácido (R)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-di-hidro-2-oxo-benzoimidazol-1-il}acético (1,28 g, 3 mmol) foi dissolvido em DMF (15 mL). Foi adicionada Boc-piperazina (0,56 g, 3 mmol); WSC·HCl (0,7 g, 3,6 mmol), HOBt (0,55 g, 2,4 mmol) e trietilamina (0,8 mL, 5,7 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 10 h. A mistura reaccional foi vertida em água e a mistura foi extraída com acetato de etilo. O extracto foi lavado com água e solução aquosa saturada de cloreto de amónio, seco sob sulfato de magnésio e concentrado. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (clorofórmio/metanol), para proporcionar um sólido amarelo (1,2 g).

(2) O composto mencionado anteriormente foi dissolvido em ácido clorídrico 4 N/dioxano (10 mL) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. O solvente foi evaporado e foi adicionado éter isopropílico ao resíduo. Os cristais obtidos foram recolhidos por filtração, para proporcionar o composto do título (0,8 g), como cristais amarelos.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ_{TMS} : 1,76-1,88 (m, 2H), 3,11-3,82 (m, 15H), 3,96 (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 5,63 (m, 1H), 7,02-7,12 (m, 3H), 7,46 (d, $J=6,8$ Hz, 1H), 7,58 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,67 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,76-7,84 (m, 2H), 7,92 (m, 1H), 8,25 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 9,58 (brs, 2H), 12,28 (brs, 1H).

FAB-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 496

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}=48,5^\circ$

Exemplo 18

(R)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-di-hidro-2-oxo-benzoimidazol-1-il}-N-metilacetamida

O ácido (R)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-di-hidro-2-oxo-benzoimidazol-1-il}acético (1 g, 2,3 mmol), foi dissolvido em DMF (10 mL). Foi adicionado cloridrato de metilamina (0,17 g, 2,5 mmol), WSC·HCl (0,53 g, 2,7 mmol), HOBt (0,43 g, 2,8 mmol) e trietilamina (0,7 mL, 5 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 15 h. A mistura reaccional foi vertida em água e a mistura foi extraída com acetato de etilo. O extracto foi lavado com água e solução aquosa saturada de cloreto de amónio, seco sob sulfato de magnésio e concentrado. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (clorofórmio/metanol), para proporcionar o composto do título (0,7 g), como cristais amarelo pálido.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ_{TMS} : 1,59-1,70 (m, 2H), 2,28-2,49 (m, 4H), 2,58 (s, 3H), 2,95 (m, 1H), 3,35-3,43 (m, 3H), 4,16 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,96 (m, 1H), 7,02 (m, 3H), 7,28-7,33 (m, 1H), 7,45-7,57 (m, 3H), 7,65 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 8,08 (m, 1H).

FAB-MS (M+H) $^+$:441

$[\alpha]_D^{20}=43,2^\circ$

Exemplo 19

A (R)-2-(3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-di-hidro-2-oxo-benzoimidazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida

O composto do título foi obtido como cristais amarelo pálido, de acordo com o Exemplo 18, e utilizando cloridrato de dimetilamina.

1,76-RMN de ^1H (CDCl_3) δ_{TMS} : 1,84 (m, 2H), 2,40-2,55 (m, 4H), 2,78 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 3,01 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 5,00 (m, 1H), 6,99-7,07 (m, 3H), 7,30 (m, 2H), 7,45-7,70 (m, 5H).

FAB-MS (M+H) $^+$: 455

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}=39,7^\circ$

Exemplo 20

(R)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-di-hidro-2-oxo-benzoimidazol-1-il}acetamida

O ácido (R)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-di-hidro-2-oxo-benzoimidazol-1-il}acético (400 mg, 0,9 mmol), foi dissolvido em diclorometano (10 mL). O cloreto de tionilo (0,2 mL, 2,7 mmol) foi adicionado sob arrefecimento com gelo e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. O solvente foi evaporado e foi adicionada amônia aquosa (5 mL) ao resíduo obtido, sob arrefecimento com gelo, e a mistura foi ainda agitada sob arrefecimento com gelo. Os cristais precipitados foram recolhidos por filtração para proporcionar o composto do título (0,22 g), como cristais amarelo pálido.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{TMS} : 1,62-1,70 (m, 2H), 2,31-2,51 (m, 4H), 2,61 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 4,18 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,97 (m, 1H), 7,00-7,05 (m, 3H), 7,22-7,33 (m, 3H), 7,45-7,73 (m, 6H).

FAB-MS $(\text{M}+\text{H})^+$:427

$[\alpha]_D^{20}=45^\circ$

Exemplo de Formulação 1: comprimido

composto da presente invenção	10,0 mg
lactose	50,0 mg
amido de milho	20,0 mg
celulose cristalina	29,7 mg
polivinilpirrolidona K30	5,0 mg
talco	5,0 mg
estearato de magnésio	0,3 mg
	120,0 mg

O composto da presente invenção, lactose, amido de milho e celulose cristalina foram misturados, envolvidos com solução em pasta de polivinilpirrolidona K30 e granulado por passagem numa peneira de malha 20. Após secagem a 50 °C durante 2 h, os grânulos foram feitos passar através de uma peneira de malha 24, talco e estearato de magnésio, foram misturados e foram produzidos os comprimidos (120 mg por comprimido), utilizando um cortador com um diâmetro de 7 mm.

Exemplo de Formulação 2: cápsula

composto da presente invenção	10,0 mg
lactose	70,0 mg
amido de milho	35,0 mg
polivinilpirrolidona K30	2,0 mg
talco	2,7 mg
estearato de magnésio	0,3 mg
	120,0 mg

O composto da presente invenção, lactose, amido de milho e celulose cristalina foram misturados, envolvidos com solução em pasta de polivinilpirrolidona K30 e granulados por passagem numa peneira de malha 20. Após secagem a 50 °C durante 2 h, os grânulos foram feitos passar através de uma peneira de malha 24, misturados com talco e estearato de magnésio e a mistura foi colocada no interior de uma cápsula dura (Nº 4), para proporcionar cápsulas (120 mg).

Os resultados do teste apresentados a seguir mostram que o agonista do receptor ORL-1 é útil para prevenir e/ou tratar um distúrbio de sono, por exemplo, um distúrbio de sono do ritmo circadiano, tal como síndrome de jet-lag, um distúrbio de sono devido a turnos no trabalho ou síndromes de fase retardada de sono.

Aqui de seguida, as acções farmacológicas do medicamento da presente invenção serão explicadas pelos Exemplos Experimentais.

Como os compostos de teste foram utilizados os seguintes 4 tipos de compostos.

composto A: (RS)-8-(acenaften-1-il)-1-fenilo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-ona (sintetizado de acordo com o método descrito em Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1999, 9, 2343)

composto B: (R)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-1,3-di-hidro-2H-benzoimidazol-2-ona (composto do Exemplo 11)

composto C: (R)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-di-hidro-2-oxo-benzoimidazol-1-il}-N-metilacetamida (composto do Exemplo 18)

composto D: cloridrato de N-(4-amino-2-metilquinolin-6-il)-2-(4-etilfenoximetil)benzamida (sintetizada de acordo com o método descrito em JTC-801, J. Med. Chem. 2000, 43, 4667)

Exemplo Experimental 1: teste de ligação do receptor ORL-1

Método Experimental e Medição

O teste de ligação da [³H]-nociceptina foi efectuado utilizando um produto padrão do receptor preparado a partir do cortéx cerebral do rato. Especificamente, 50 µL de uma solução da substância de teste de cada concentração, 900 µL de uma solução do produto padrão de receptor e 50 µL de [³H]-nociceptina com ligando marcado foram adicionados a um tubo de polipropileno, sucessivamente, e foram submetidos a reacção a 25 °C durante 20 minutos. A solução reaccional foi filtrada por sucção com um filtro de vidro Whatman GF/B num colector de células. O filtro foi lavado três vezes com uma solução de tampão de Tris/ácido clorídrico 50 mmol/L arrefecida com gelo, e

colocada num frasquinho de medição. Foi adicionado cocktail de líquido de cintilação ACS-II (2 mL, Amersham Pharmacia Biotech) e, depois, foi medida a radioactividade utilizando um contador de cintilação líquida (LSC-5100, ALOKA CO., LTD.). Foi utilizado um composto A de teste com ligando não marcado para obter a quantidade da ligação não específica. A inibição da ligação (%) e constante de inibição (valor de K_i) foram calculados de acordo com a seguinte fórmula de cálculo.

$$\text{Inibição da Ligação (\%)} = \{1(B-N)/(T-N)\} \times 100$$

N: Quantidade de ligação não específica, T: Quantidade de ligação total, B: Quantidade de ligação na presença da substância de teste

$$\text{Constante de inibição (valor de } K_i) = IC_{50}/(1+L/K_d)$$

IC_{50} : Concentração com 50% de inibição, L: Concentração de um ligando marcado, K_d : Constante de Dissociação de um ligando marcado

Resultados e Discussão

Como apresentado na Fig. 1, os compostos de teste A, B, C e D inibiram a ligação da [^3H]-nociceptina, dependendo de uma concentração e os valores de IC_{50} foram 84,2, 72,8, 4,4, 500 nmol/L, respectivamente. Além disso, os valores de K_i foram 10,0, 8,4, 0,51 e 60,6 nmol/L, respectivamente.

A partir dos resultados acima, ficou óbvio que qualquer um dos compostos de teste A, B, C e D tinha afinidade para um receptor ORL-1.

Exemplo Experimental 2: Acção Agonista

Método Experimental e Medições

A actividade agonística do receptor ORL-1 foi medida utilizando células HEK293 que expressam fortemente o receptor ORL-1 humano pelo índice de actividade de inibição para o aumento de AMPc por estimulação da forskolina. Por outras palavras, as células que expressam um receptor ORL-1 humano foram incubadas de um dia para o outro, utilizando uma microplaca de 96 poços revestida com colagénio, a solução de incubação foi descartada e foram adicionados 100 µL de uma solução de Krebs-Ringer. Depois, foram adicionados 50 µL de uma solução de substância de teste de cada uma das concentrações e foi pré-incubada a 37 °C durante 5 minutos. Depois, foram adicionados 50 µL de uma solução de forskolina (1 µmol/L de uma concentração final) e foi incubada a 37 °C durante 15 minutos. Após descartar o sobrenadante, foram adicionados 200 µL de um solubilizador de células para obter uma amostra para o ensaio com AMPc em células. A concentração de AMPc na amostra para o ensaio com AMPc foi determinada com BIOTRAK (Amersham Pharmacia Biotech), um kit para o ensaio com AMPc.

Resultados e Discussão

Como apresentado na Fig. 2, os compostos de teste A, B e C inibiram a produção de AMPc de um modo dependente da concentração. Deste modo, ficou óbvio que os compostos de teste A, B e C tinham actividade agonística para com o receptor ORL-1. Por outro lado, o composto de teste D não inibiu a produção de AMPc, embora tenha mostrado afinidade para um receptor ORL-1. Por outras palavras, ficou óbvio que o composto de teste D era antagonista do receptor ORL-1.

Exemplo experimental 3: Desvio de fase do ritmo circadiano pelo agonista do receptor ORL-1, sob uma condição de escuro constante

Método experimental e Medição

Foram utilizados nesta experiência os ratos que tinham sido submetidos previamente a cirurgia para implante do transmissor para medir a temperatura corporal e actividade (TA10TA-F20) na cavidade peritoneal. Após um certo período de recuperação, os ratos foram colocados numa caixa à prova de som equipada com um quadro de recepção de sinal, e foram mantidos individualmente sob uma condição de escuro constante. A temperatura corporal e a actividade dos ratos foi medida automaticamente, com um sistema de medição por telemetria, a cada 5 minutos e os resultados da medição foram armazenados num computador. O ritmo corpo-temperatura foi indicado colocando graficamente o tempo no eixo horizontal e dias no eixo vertical, e a temperatura superior à temperatura corporal média calculada por um método dos mínimos quadrados foi representada numa linha a preto. Após confirmado

que o ritmo da temperatura corporal estava registado como estável durante 10 dias ou mais, durante um período constante, o agonista do receptor ORL-1, foi administrado intraperitonealmente a cada 3 hora a vários tempos (CT0, CT3, CT6, CT9, CT12, CT15, CT18 e CT21 (CT: tempo circadiano); o tempo inicial do aumento da temperatura corporal sob uma condição de escuro constante foi estabelecida como sendo CT12 e o dia 1 foi representado como CT0 to CT24), para investigar qualquer alteração de fase.

Resultados e Discussão

A Fig. 3 mostra exemplos típicos de um desvio de fase do ritmo circadiano quando os compostos de teste A, B e C foram administrados a CT6. Todos os compostos de teste A, B e C, que são receptores de ORL-1, mostraram uma acção de avanço de fase considerável quando administrado a CT6 ou CT9.

Exemplo experimental 4: Acção antagonística do antagonista do receptor ORL-1 no avanço de fase, pelo agonista do receptor ORL-1

Método experimental e Medição

O composto de teste D como um antagonista do receptor ORL-1 foi administrado oralmente 1 hora antes do composto de teste A ou B ser administrado sob a mesma condição de escuro constante como no Exemplo experimental 3, para investigar qualquer alteração de fase. O composto de teste A ou B foi administrado

intraperitonealmente a CT6, quando foi observado o avanço de fase mais considerável no Exemplo experimental 3.

Resultados e Discussão

A Fig. 4 mostra os resultados da acção do composto de teste D como um antagonista do receptor ORL-1 no avanço de fase pelos compostos de teste A e B. O avanço de fase pelo agonista do receptor ORL-1, qualquer um dos composto de teste A e B foi antagonizado pela pré-administração do composto de teste D, como um antagonista do receptor ORL-1. Deste modo, o avanço de fase pelos compostos de teste A e B foi considerado como uma reacção via o receptor ORL-1. Além disso, ficou óbvio que o antagonista do receptor ORL-1 não mostrou desvio a partir do facto que não foi observada alteração de fase para o composto de teste D individualmente.

Exemplo experimental 5: Acção do agonista do receptor ORL-1 no re-arrastamento de um ciclo de luz-escuro

Método experimental e Medição

Os ratos foram mantidos durante 10 dias ou mais, num ciclo de luz-escuro de 12 horas (iluminação num período de luz; 150 lux). Após confirmar que a temperatura corporal estava registada como alterada, de um modo estável, num dia, o ciclo luz-escuro foi avançado em 6 horas por avanço do tempo de iniciação do período de luz em 6 horas. Através de uma curva de resposta à fase obtida sob uma condição de escuro constante, a substância de teste C foi administrada no tempo de administração quando o

agonista do receptor ORL-1 mostrou o efeito de avanço de fase maior, nomeadamente, ZT6 (ZT: tempo de zeitgeber, o tempo inicial do período de luz foi estabelecido como ZT0 e o dia 1 foi representado como ZT0 a ZT24), para investigar a influência no re-arrastamento.

Resultados e Discussão

A Fig. 5 mostra os resultados do efeito do composto de teste C no re-arrastamento após um avanço de 6 horas do ciclo luz-escuro. O tempo necessário para re-arrastamento para um novo ciclo luz-escuro foi 1 semana ou mais, para o grupo administrado com veículo. No entanto, o grupo administrado com o composto de teste C foi quase re-arrastado para um novo ciclo luz-escuro em cerca de 3 dias após avanço do ciclo luz-escuro. Por outras palavras, o agonista do receptor ORL-1 mostrou eficácia para um modelo de jet-lag preparado artificialmente.

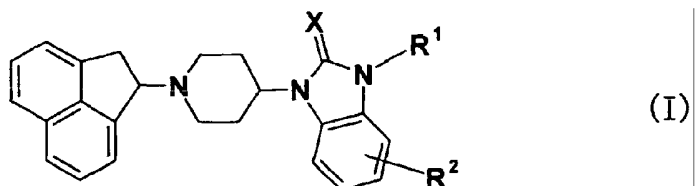
Aplicabilidade Industrial

A partir das experiências farmacológicas descritas acima, um medicamento contendo o agonista do receptor ORL-1, é útil para prevenir e/ou tratar um distúrbio de sono, por exemplo, um distúrbio de sono do ritmo circadiano, tal como síndrome de jet-lag, um distúrbio de sono devido a turnos no trabalho ou síndromes de fase retardada de sono.

Lisboa, 2 de Novembro de 2012

REIVINDICAÇÕES

1. Composto representado pela fórmula (I)



em que

R^1 é

(1) hidrogénio,

(2) alquilo C_{1-6} ,

(3) alcenilo C_{2-6} ,

(4) $-C(O)-$ alquilo C_{1-6} ,

(5) $-C(O)O-$ alquilo C_{1-6} ,

(6) $-C(O)-$ fenilo (o grupo fenilo pode ser substituído com alquilo C_{1-6} , halogéneo, alcoxilo C_{1-6} , fenoxilo ou benziloxilo),

(7) alquil C_{1-6} -carboxilo,

(8) $\text{alquilC}_{1-6}\text{-C(O)-fenilo}$ (o grupo fenilo pode ser substituído com alquiloC_{1-6} , halogéneo, alcoxiloC_{1-6} , fenoxilo ou benziloxilo),

(9) $\text{alquilC}_{1-6}\text{-C(O)O-alquiloC}_{1-6}$,

(10) $\text{alcenilC}_{2-6}\text{-C(O)O-alquiloC}_{1-6}$,

(11) $\text{alquilC}_{1-6}\text{-O-alquiloC}_{1-6}$,

(12) $\text{alquilC}_{1-6}\text{-C(O)NR}^3\text{R}^4$,

(13) $\text{-S(O)}_2\text{-alquiloC}_{1-6}$,

(14) $\text{-S(O)}_2\text{-fenilo}$ (o grupo fenilo pode ser substituído com alquiloC_{1-6} , halogéneo, alcoxiloC_{1-6} , fenoxilo ou benziloxilo),

(15) $\text{alquilC}_{1-6}\text{-S-alquiloC}_{1-6}$

(16) $\text{alquilC}_{1-6}\text{-S(O)-alquiloC}_{1-6}$,

(17) $\text{alquilC}_{1-6}\text{-S(O)}_2\text{-alquiloC}_{1-6}$,

(18) $\text{alquilC}_{1-6}\text{-S(O)}_2\text{NR}^3\text{R}^4$,

(19) fenilo (o grupo fenilo pode ser substituído com alquiloC_{1-6} , halogéneo, alcoxiloC_{1-6} , fenoxilo ou benziloxilo) ou

(20) benzilo (o grupo fenilo pode ser substituído com alquiloC₁₋₆, halogéneo, alcoxiloC₁₋₆, fenoxilo ou benziloxilo),

R² é hidrogénio, alquiloC₁₋₆, halogéneo, alcoxiloC₁₋₆, fenoxilo, benziloxilo, trifluorometilo, nitro, amino ou ciano,

R³ e R⁴ podem ser iguais ou diferentes, e cada um é hidrogénio, alquiloC₁₋₆ ou alceniloC₂₋₆ ou R³ e R⁴ podem-se ligar com um átomo de azoto adjacente para formar um anel hetero contendo azoto saturado (o anel hetero pode ser substituído com alquiloC₁₋₆, halogéneo, alcoxiloC₁₋₆, fenoxilo ou benziloxilo), e

X é O ou S,

uma sua mistura racémica, um seu enantiómero correspondente, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

2. Composto da reivindicação 1, em que R¹ é hidrogénio, -C(O)-alquiloC₁₋₆ ou alquilC₁₋₆-C(O)NR³R⁴ (R³ ou R⁴ é hidrogénio) ou alquilC₁₋₆-C(O)NR³R⁴ (R³ e R⁴ ligam-se com um átomo de azoto adjacente para formar um anel hetero contendo azoto saturado (o anel hetero pode ser substituído com alquiloC₁₋₆, halogéneo, alcoxiloC₁₋₆, fenoxilo ou benziloxilo)),

R² é hidrogénio e

X é O,

uma sua mistura racémica, um seu enantiómero correspondente ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

3. Composto da reivindicação 1, em que R^1 é $\text{alquilC}_{1-6}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ (R^3 ou R^4 são hidrogénio), R^2 é hidrogénio e X é O, uma sua mistura racémica, um seu enantiómero correspondente ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.
4. Composto da reivindicação 1, que é (R)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-di-hidro-2-oxo-benzoimidazol-1-il}-N-metilacetamida ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.
5. Composto de qualquer uma das reivindicações 1 a 4, uma sua mistura racémica, um seu enantiómero correspondente ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para utilização no tratamento de um distúrbio de sono.
6. Composto para utilização no tratamento de um distúrbio de sono da reivindicação 5, em que o distúrbio de sono é um distúrbio de sono do ritmo circadiano.
7. Composto para utilização no tratamento de um distúrbio de sono da reivindicação 6, em que o distúrbio de sono do ritmo circadiano é uma síndrome de jet-lag.
8. Composto para utilização no tratamento de um distúrbio de sono da reivindicação 6, em que o distúrbio de sono do ritmo circadiano é um distúrbio de sono devido a turnos no trabalho.

9. Composto para utilização no tratamento de um distúrbio de sono da reivindicação 6, em que o distúrbio de sono do ritmo circadiano é uma síndrome de fase retardada de sono.
10. Composto para utilização no tratamento de um distúrbio de sono da reivindicação 5, em que o distúrbio de sono é um distúrbio geriátrico de sono do ritmo circadiano.
11. Composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz do composto de qualquer uma das reivindicações 1 a 4, uma sua mistura racémica, um seu enantiómero correspondente ou um seu sal farmacêuticamente aceitável e um veículo farmacêuticamente aceitável.
12. Composição farmacêutica da reivindicação 11, em que a referida composição é para utilizar no tratamento de um distúrbio de sono.
13. Composição farmacêutica da reivindicação 11, em que a referida composição é para utilizar em terapia de luz intensa.

Lisboa, 2 de Novembro de 2012

FIG. 1

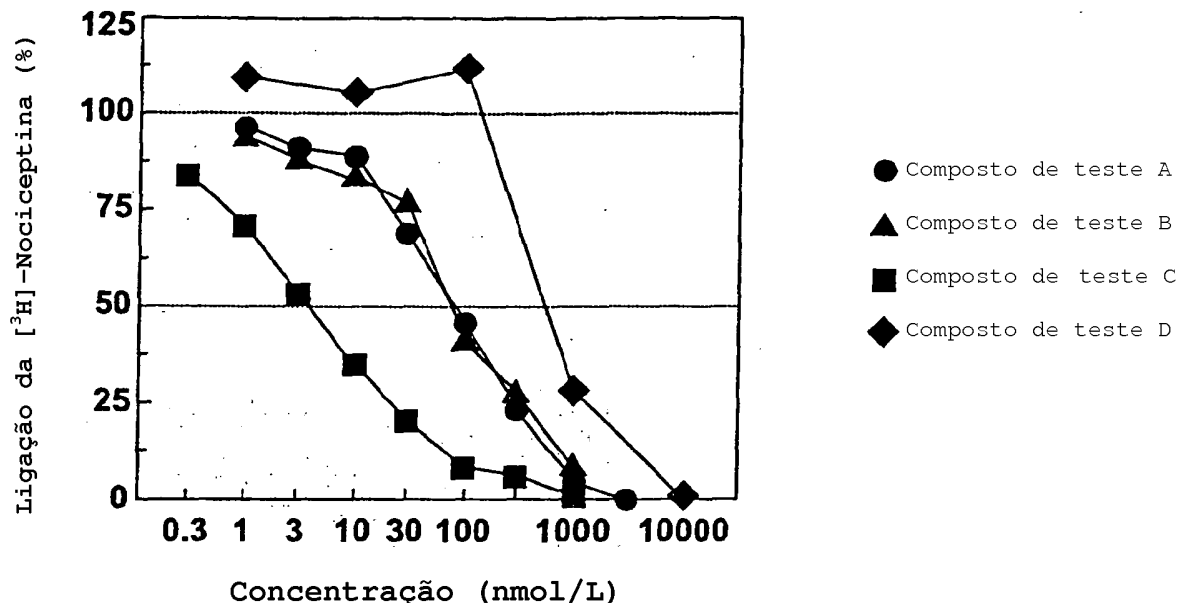


FIG. 2

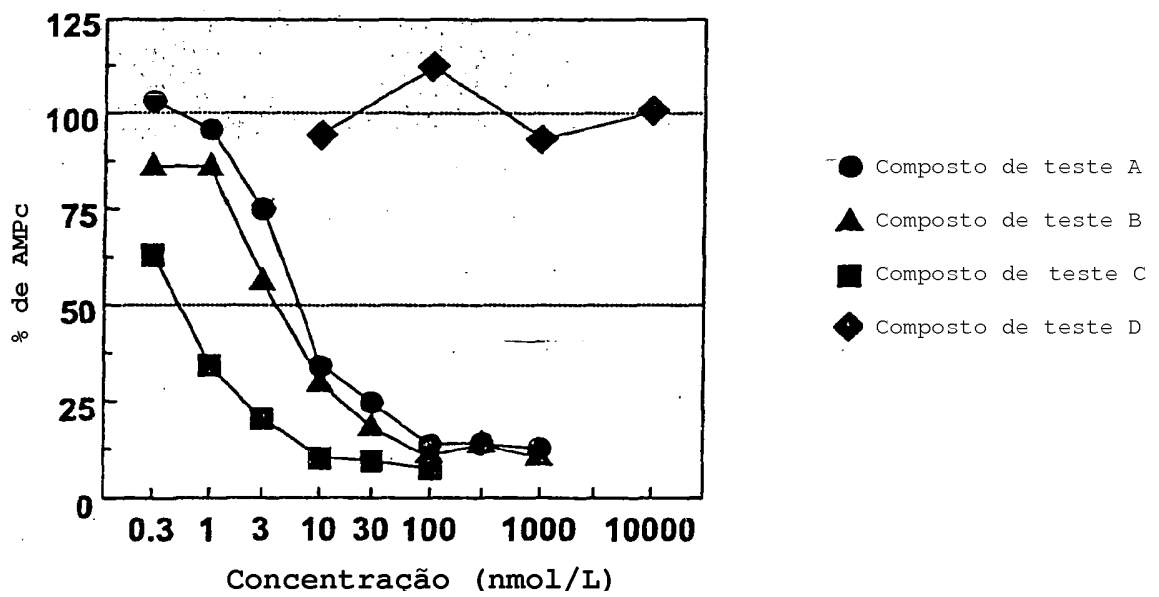


FIG. 3

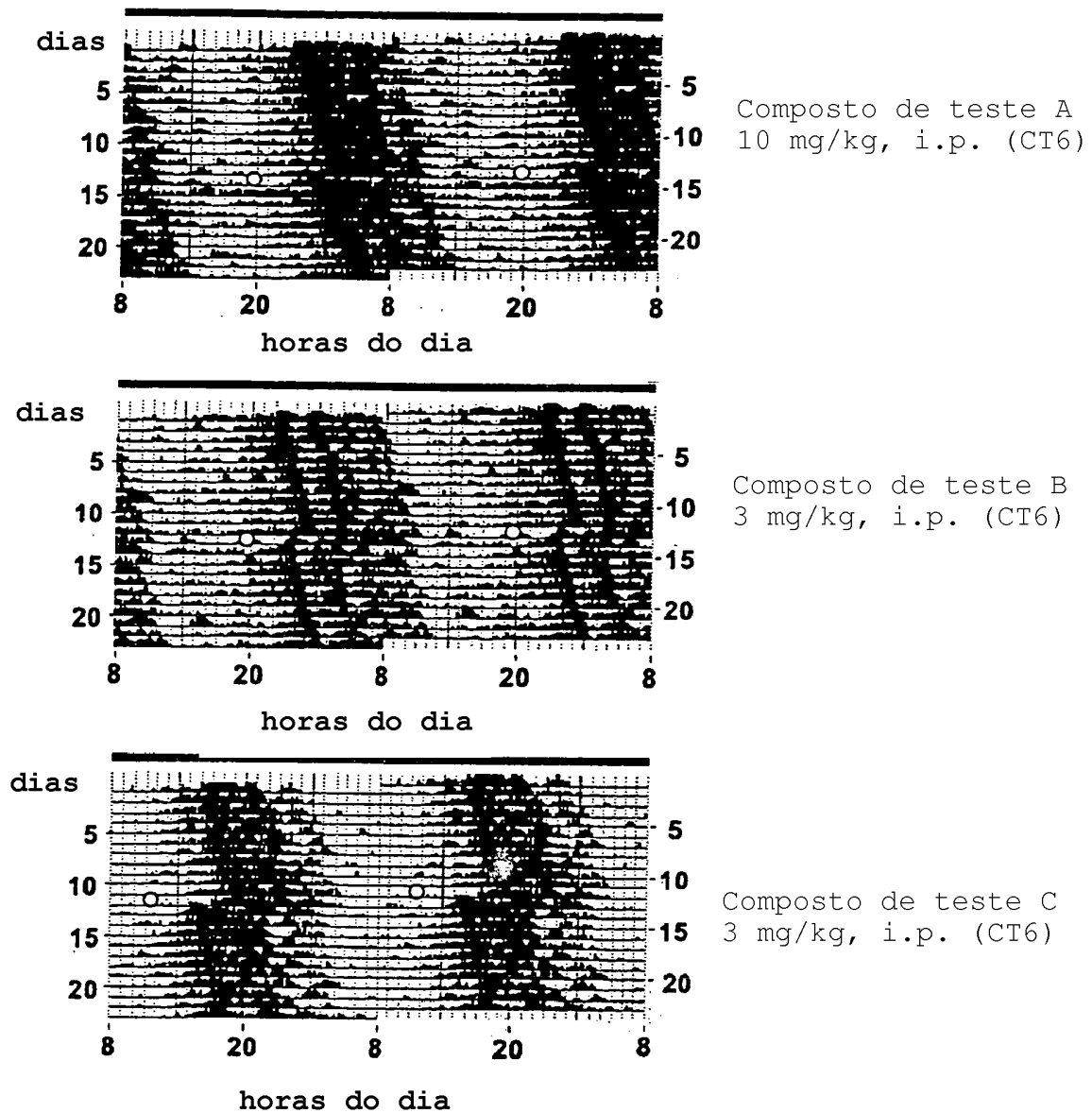


Fig. 4

