

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

(21) **PI0711574-1 A2**



(22) Data de Depósito: 19/04/2007
(43) Data da Publicação: 16/11/2011
(RPI 2132)

(51) *Int.Cl.:*

C07D 413/14
C07D 405/14
C07D 401/14
C07D 401/12
C07D 409/14
C07D 417/14
C07D 239/36
C07D 403/06
C07D 405/06
C07D 409/06
C07D 417/06
C07D 413/06
A61K 31/513
A61P 25/00

(54) **Título:** DERIVADOS DE PIRAZINONA SUBSTITUÍDOS PARA USO COMO UM MEDICAMENTO

(30) **Prioridade Unionista:** 20/04/2006 EP 06 112814.6

(73) **Titular(es):** Janssen Pharmaceutica N.V

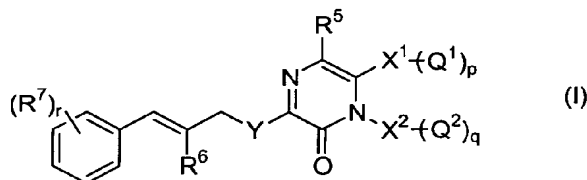
(72) **Inventor(es):** Francisca Delgado-Jiménez, Joaquim Pastor-Fernández, José Ignacio Andrés-Gil, Juan Antonio Vega-Ramiro, Julien Oyarzabal Santamarina, Manuel Jesús Alcázar-Vaca, Maria Lourdes Linares de La Morena, Sonia Martinez Gonzalez, Wilhelmus Helena Ignatius Maria Drinkenburg

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2007053821 de 19/04/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/122173de 01/11/2007

(57) **Resumo:** DERIVADOS DE PIRAZINONA SUBSTITUÍDOS PARA USO COMO UM MEDICAMENTO. A presente invenção refere-se aos derivados de pirazinona substituídos de acordo com a Fórmula Geral (I), um sal de adição de ácido ou base farmaceuticamente aceitável do mesmo, uma forma estereoquimicamente isomérica do mesmo, uma forma de N- óxido do mesmo ou um sal de amônio quaternário do mesmo, em que as variáveis são definidas de acordo com a reivindicação 1, tendo atividade an- tagonista de α_{2c} -adrenoceptor seletiva. Além disso, refere-se a sua preparação, composições compreendendo-os e seu uso como um medicamento. Os compostos de acordo com a invenção são úteis para a prevenção e/ou tratamento de distúrbios do sistema nervoso central, distúrbio do humor, distúrbio de ansiedade, distúrbios relacionados ao estresse associado com depressão e/ou ansiedade, distúrbios cognitivos, distúrbio da personalidade, distúrbio esquizoafetivo, mal de Parkinson, demência do tipo Alzheimer, condições de dor crônica, doença neurodegenerativa, distúrbio de adicção, distúrbio do humor e disfunção sexual.





PI07115.1-1

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**DERIVADOS DE PIRAZINONA SUBSTITUÍDOS PARA USO COMO UM MEDICAMENTO**".

Campo da Invenção

- 5 A presente invenção refere-se aos derivados de pirazinona substituídos que têm atividade antagonista de α_{2C} -adrenoceptor seletiva. Alguns compostos também mostram atividade de 5-HTT moderada. Também refere-se à sua preparação, composições farmacêuticas compreendendo-os e seu uso como um medicamento, especialmente para o tratamento de distúrbios
- 10 do sistema nervoso central.

Antecedentes da Invenção

- Receptores adrenérgicos formam a interface entre as catecolaminas endógenas epinefrina e norepinefrina e uma ampla disposição de células alvo no corpo para mediar os efeitos biológicos do sistema nervoso
- 15 simpático. Eles são divididos em três subcategorias principais, α_1 , α_2 e β . Até hoje, nove subtipos de receptor adrenérgico distintos foram clonados a partir de várias espécies: α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} , α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} , β_1 , β_2 e β_3 (Hieble, J. P.; et al. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3415-3444). Ligandos α_2 disponíveis têm apenas seletividade de subtipo marginal. Um fator complicante é que ligandos
- 20 de α_2 -adrenoceptor, que são imidazóis ou imidazolininas, da mesma forma ligam-se com afinidade moderado-a-alta em sítios de ligação de imidazolina de não-adrenoceptor.

- Os três subtipos de α_2 -adrenoceptor compartilham muitas propriedades comuns. Eles são receptores acoplados à proteína G com sete
- 25 domínios de transmembrana da subfamília de ligação de amina. Todos os três subtipos são acoplados ao sistema sinalizador de Gi/o, inibindo a atividade de adenilato ciclase, a abertura de canais de Ca_{2+} controlados por voltagem e a abertura de canais de K^+ . Os três receptores são codificados por genes distintos (Bylund, D. , B.; et al., *Pharmacol. Rev.* **1994**, *46*, 121-136 e
- 30 Hieble, J. P. et al, *Pharmacol. Commun.* **1995**, *6*, 91-97), localizados em cromossomas diferentes; em humanos o gene para α_{2A} é encontrado em cromossoma 10, o gene α_{2B} no cromossoma 2 e o gene α_{2C} no cromossoma

4. Os subtipos são bem conservados por espécies mamíferas. Em ratos e camundongos, entretanto, há uma única substituição de aminoácido que diminui a afinidade do α_{2A} -adrenoceptor de roedor pelos α_2 -antagonistas clássicos, ioimbina e rauwolscina. O consenso geral é que este assim chamado subtipo α_{2D} -adrenoceptor representa o homólogo do roedor do subtipo α_{2A} humano.

Os subtipos de α_2 -adrenoceptor são diferencialmente distribuídos em células e tecidos, favorecendo claramente os receptores com funções fisiológicas diferentes e perfis de atividade farmacológica. Regiões reguladoras diferentes nos genes de receptor e estruturas de proteína diferentes da mesma forma conferem propriedades reguladoras diferentes nos três receptores, ambos com respeito à síntese de receptor e eventos pós-translacionais.

Receptores α_2 -adrenérgicos foram inicialmente caracterizados como receptores pressinápticos que servem como partes de uma alça de feedback negativo para regular a liberação de norepinefrina. Logo foi mostrado que α_2 -adrenoceptores não são restringidos a locais pressinápticos, porém, da mesma forma têm funções pós-sinápticas. O α_{2A} -adrenoceptor é o receptor pressináptico inibidor principal (auto-receptor) que regula a liberação de norepinefrina a partir de neurônios simpáticos como parte de uma alça de realimentação. O α_{2C} -adrenoceptor mostrou funcionar como um regulador pressináptico adicional em todos os tecidos nervosos centrais e periféricos investigados. Entretanto, as contribuições relativas de α_{2A} e α_{2C} -receptores diferiram-se entre os nervos centrais e periféricos, com o subtipo α_{2C} sendo mais proeminente nas extremidades do nervo simpático do que nos neurônios adrenérgicos centrais (Philipp, M. et al. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comput. Physiol.* **2002**,283, R287-R295 and Kable, J. W. et al. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2000**, 293, 1-7). O α_{2C} -adrenoceptor é particularmente adaptado para controlar a liberação de neurotransmissor em baixas frequências potenciais de ação. Em contraste, o α_{2A} -adrenoceptor parece operar principalmente em frequências de estimulação altas nos nervos simpáticos e pode ser assim responsável por controlar a liberação de norepinefrina

durante a ativação simpática máxima (Bucheler, M. M. et al. *Neuroscience* **2002**, *109*, 819-826). α_{2B} -Adrenoceptores estão localizados em células pós-sinápticas para mediar os efeitos de catecolaminas libertados dos nervos simpáticos, por exemplo, vasoconstrição. Receptores α_2 -adrenérgicos não

5 inibem apenas a liberação de seus próprios neurotransmissores, porém, podem também regular a exocitose de vários outros neurotransmissores no sistema nervoso central e periférico. No cérebro, α_{2A} - e α_{2C} -adrenoceptores podem inibir a liberação de dopamina em gânglios basais bem como secreção de serotonina nas porções do córtex cerebral ou hipocampal de camundongo. Em contraste, o efeito inibidor de agonistas de α_2 -adrenoceptor sobre a motilidade gastrointestinal foi mediado somente pelo subtipo α_{2A} . Parte das diferenças funcionais entre os receptores α_{2A} e α_{2C} pode ser explicada por seus padrões de localização subcelulares distintos. Quando expressos em fibroblastos de rato, α_{2A} e α_{2B} adrenoceptores são alvejados à membrana

15 plasmática. Na estimulação com agonista, apenas os α_{2B} -adrenoceptores são reversivelmente interiorizados nos endossomas. α_{2C} -adrenoceptores são principalmente localizados em um compartimento de membrana intracelular, de onde eles podem ser translocados à superfície celular depois da exposição à temperatura fria (veja a.o. Docherty J.R. et al., *Eur. J. Pharmacol.* **1998**, *361*, 1-15).

20

O estabelecimento de camundongos geneticamente construídos que necessitam ou super-expressam os subtipos de α_2 -adrenoceptor tem informação importante produzida para entender as funções específicas de subtipo (MacDonald, E. et al., *Trends Pharmacol. Sci.* **1997**, *18*, 211-219). O

25 exame do fenótipo destas cepas de camundongos demonstrou que o subtipo α_{2A} é responsável pela inibição da liberação de neurotransmissor de nervos simpáticos centrais e periféricos e para a maioria dos efeitos centralmente mediados de α_2 -agonistas. O subtipo α_{2B} é principalmente responsável pelas respostas hipertensivas periféricas iniciais evocadas pelos α_2 -agonistas e

30 toma parte na hipertensão induzida por sal (Link et al., *Science* **1996**, *273*, 803-805 e Makaritsis, K. P. et al., *Hypertension* **1999**, *33*, 14-17).

Clarificação do papel fisiológico do subtipo α_{2C} mostrou ser mais

5 difícil. Apesar de uma distribuição bastante ampla no CNS, seu papel não
 pareceu crítico na mediação dos efeitos cardiovasculares de α_2 -agonistas
 não-seletivos. Sua participação foi sugerida na hipotermia induzida por dex-
 medetomidina e na hiperlocomoção induzida por D-anfetamina (Rohrer, D.
 K. et al., *Annu. Rev. Pharmacol Toxicol.* **1998**, *38*, 351-373). Outra resposta
 potencialmente importante mediada pelo α_{2C} -adrenoceptor é constrição de
 10 artérias cutâneas, levando a uma redução no fluxo sanguíneo cutâneo (Cho-
 tani, M. A. et al., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **2004**, *286*, 59-67). Estu-
 dos recentes realizados em camundongos de nocaute duplos sugeriram que
 15 α_{2C} -adrenoceptor seja da mesma forma expresso no nível pressináptico on-
 de, junto com α_{2A} , participa ativamente no controle da liberação de neuro-
 transmissor. Enquanto α_{2A} -adrenoceptor é particularmente eficiente em fre-
 quências de estimulação altas, α_{2C} -adrenoceptor age bastante em frequên-
 cias de excitação baixas. Além disso, foi sugerido que subtipo α_{2C} partici-
 20 passe na modulação de comportamento do motor e nos processos de me-
 mória (Bjorklund, M. et al. *Neuroscience* **1999**, *88*, 1187-1198 e Tanila, H. et
 al. *Eur. J. Neurosci.* **1999**, *11*, 599-603). Outros efeitos centrais ativados por
 este subtipo também incluem o reflexo de moro e resposta de agressão ao
 estresse e locomoção (Sallinen, J. et al. *J. Neurosci.* **1998**, *18*, 3035-3042 e
 25 Sallinen. J. et al. *Neuroscience* **1998**, *86*, 959-965). Finalmente, foi recente-
 mente mostrado que o α_{2C} -adrenoceptor poderia contribuir para analgesia
 espinhal mediada por α_2 -agonista e sinergia opióide-adrenérgico (Fairbanks,
 C. A. et al. *J. Pharm.Exp. Ther.* **2002**, *300*, 282-290).

30 Por causa de sua distribuição difundida no sistema nervoso cen-
 tral, receptores α_2 afetam várias funções do comportamento. O efeito da
 expressão de receptor α_{2C} -adrenérgico alterada foi avaliado em vários para-
 digmas comportamentais diferentes (Kable J.W. et al., *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **2000**, *293* (1): 1-7), provando que anta-
 gonistas α_{2C} -adrenérgicos podem ter valor terapêutico no tratamento de dis-
 túrbios psiquiátricos relacionados ao estresse. Em cada um dos paradigmas
 comportamentais, está obscuro se o subtipo α_{2C} desempenha algum papel
 direto na mediação do comportamento ou se a expressão de α_{2C} -receptor

alterada produz efeitos por causa do metabolismo alterado ou modulação a jusante de outros sistemas de neurotransmissores. De forma interessante, camundongos deficientes de receptor α_{2C} realçaram as respostas de moro, inibição de pré-pulso diminuída e latência de ataque encurtada no teste de agressão de isolamento. Desse modo, fármacos que agem pelo α_{2C} -adrenoceptor podem ter valor terapêutico nos distúrbios associados com respostas de moro realçadas e déficits de obstrução sensorimotor, tais como esquizofrenia, distúrbio de déficit de atenção, distúrbio de estresse pós-traumático e retirada de fármaco. Além do subtipo α_{2C} , o α_{2A} -adrenoceptor tem um importante.

Com mais e mais estudos da fisiologia de α_2 -adrenoceptor em camundongos alvejados por gene que são publicados, a situação se torna mais complicada do que inicialmente antecipado. Realmente, apenas algumas funções biológicas de α_2 -receptores foram constatadas ser mediadas por um único subtipo de receptor α_2 -adrenérgico. Para outras funções mediadas por α_2 -receptor, duas estratégias diferentes parecem ter emergido para regular a transdução de sinal adrenérgico: algumas funções biológicas são controladas contrariando-se dois subtipos de α_2 -receptor, e alguns requerem dois subtipos de receptor com efeitos similares, porém, complementares. Porque o subtipo α_{2A} media a maioria dos efeitos clássicos de agonistas α_2 -adrenérgicos, é duvidoso que um agonista α_{2A} -seletivo tenha um perfil clínico substancialmente melhor do que os agentes atualmente disponíveis. Fármacos que agem em receptores α_{2B} ou α_{2C} -adrenérgicos são prováveis ter menos efeitos colaterais α_2 -adrenérgicos clássicos que os agentes α_{2A} -específicos. Parece provável que os agentes α_{2C} -seletivos possa ser úteis em pelo menos alguns distúrbios do sistema nervoso, em particular distúrbios de sistema nervosos centrais.

Antecedents da técnica

Análise das bases de dados de oleoduto até hoje indica que há vários α_2 -antagonistas adrenérgicos no mercado, por companhias incluindo Akzo Nobel (Organon), Novartis, Pfizer, e Schering AG. Nenhum daqueles compostos são seletivos para quaisquer dos três α_2 -adrenoceptores. Estes

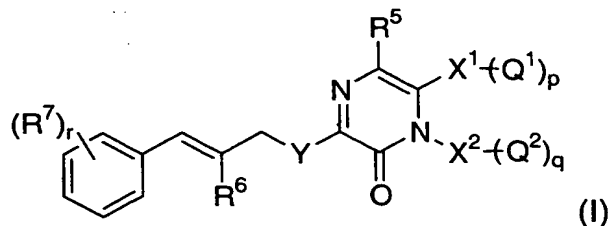
compostos são indicados principalmente para depressão, distúrbios hipertensivos e discinesias associadas com mal de Parkinson. Companhias com antagonistas de α_2 -adrenoceptor em desenvolvimento clínico incluem Britannia Pharmaceuticals, IVAX, Juvantia Pharmaceuticals, MAPA Pharmaceuticals, Novartis, Novo Nordisk, Organon, Pierre Fabre, e Sanofi-Aventis.

Com respeito ao desenvolvimento de antagonistas de α_{2C} -adrenoceptor até hoje, OPC-28326 é o único composto em desenvolvimento clínico (na fase 2 por Otsuka Pharmaceuticals para distúrbios hipertensivos e doença vascular periférica). O resto dos antagonistas de α_{2C} está em desenvolvimento pré-clínico por Oy Juvantia Pharma Ltd (JP 1514 e JP 1302, publicado em WO 01/64645 e WO 04/067513) e por Novartis AG (NVP-ABE651 e NVP-ABE697, publicados em WO 01/55132 e *J. Label Compd. Radiopharm* **2002**, *45*, 1180), indicado principalmente para depressão e esquizofrenia. Além disso, vários compostos são listados nos estágios muito precoces de desenvolvimento (teste biológico) por Juvantia e Kyowa Hakko, para depressão e mal de Parkinson.

Descrição da Invenção

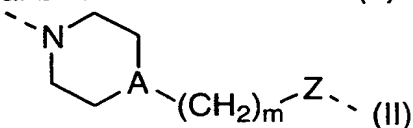
É o objetivo da presente invenção fornecer um composto com uma afinidade de ligação para receptores de α_2 -adrenoceptor, em particular para receptores de α_{2C} -adrenoceptor, em particular como um antagonista.

Este objetivo foi obtido por um composto de acordo com a Fórmula geral (I)



um ácido farmacologicamente aceitável ou sal de adição de base do mesmo, uma forma de N-óxido do mesmo ou um sal de amônio quaternário do mesmo, em que:

Y é um radical bivalente da Fórmula (II)



em que

A é um nitrogênio ou um átomo de carbono;

m é um número inteiro igual a zero, 1 ou 2; e

Z é uma ligação covalente ou N-R⁴; em que R⁴ é selecionado a

5 partir do grupo hidrogênio; (C₁₋₃)alquila e fenilcarboxil(C₁₋₃)alquila;

R⁵ é selecionado a partir do grupo hidrogênio e halo;

R⁶ é selecionado a partir do grupo hidrogênio e (C₁₋₃)alquila;

10 R⁷ é selecionado a partir do grupo hidrogênio, (C₁₋₃)alquila; (C₁₋₃)alquilóxi; halo; ciano; nitro; formila; etanoila; hidróxi; amino; trifluorometila; mono- e di((C₁₋₃)alquil)amino; mono- e di((C₁₋₃)alquilcarbonil)amino; carboxila; morfolinila; e tio; e r é um número inteiro igual a zero, 1, 2, 3, 4, ou 5;

15 X¹, X² são cada qual, independentemente um do outro, uma ligação, um radical de (C₁₋₈)-hidrocarboneto bivalente saturado ou insaturado, em que uma ou mais unidades de -CH₂ bivalentes podem opcionalmente ser substituídas por uma unidade de fenila bivalente respectiva; e em que um ou mais átomos de hidrogênio podem ser substituídos por um radical selecionado a partir do grupo oxo; (C₁₋₃)alquilóxi; halo; ciano; nitro; formila; hidróxi; amino; trifluorometila; mono- e di((C₁₋₃)alquil)amino; carboxila; e tio;

20 Q¹, Q² são cada qual, independentemente um do outro, um radical selecionado a partir do grupo hidrogênio; -NR¹R²; Pir; -OR^{3a}; SR^{3b}; SO₂R^{3c}; arila; e Het; em que dois radicais -OR^{3a} podem ser empregados juntos para formar um radical bivalente -O-(CH₂)_r-O- em que r é um número inteiro igual a 1, 2 ou 3;

25 p, q são cada qual, independentemente um do outro, um número inteiro igual a 1 ou 2;

30 R¹ e R² são cada qual, independentemente um do outro, um radical selecionado a partir do grupo hidrogênio; alquila; alquenila; alquinila; arila; arilalquila; diarilalquila; alquilcarbonila; alquilcarbonilalquila; alquenilcarbonila; alquilóxi; alquioxialquila; alquioxicarbonila; alquioxialquilcarbonila; alquioxicarbonilalquila; alquioxicarbonilalquilcarbonila; alquilsulfonila; arilsulfonila; arilalquilsulfonila; arilalquenilsulfonila; Het-sulfonila; arilcarbonila; ariloxialquila; arilalquilcarbonila; Het; Het-alquila; Het-alquilcarbonila; Het-

carbonila; Het-carbonilalquila; alquil-NR^aR^b; carbonil-NR^aR^b; carbonilalquil-NR^aR^b; alquilcarbonil-NR^aR^b; e alquilcarbonilalquil-NR^aR^b; em que R^a e R^b são cada qual independentemente selecionado a partir do grupo hidrogênio, alquila, alquilcarbonila, alquioxialquila, alquioxycarbonilalquila, arila, arilalquila, Het e alquil-NR^cR^d, em que R^c e R^d são cada qual independentemente um do outro hidrogênio ou alquila;

é um radical contendo pelo menos um N, pelo qual é ligado ao radical de X, selecionado a partir do grupo pirrolidinila; imidazolidinila; pirazolidinila; piperidinila; piperazinila; pirrolila; pirrolinila; imidazolinila; pirrazolinila; pirrolila; imidazolila; pirazolila; triazolila; azepila; diazepila; morfolinila; tiomorfolinila; indolila; isoindolila; indolinila; indazolila; benzimidazolila; e 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolinila; em que cada radical de Pir é opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 radicais selecionados a partir do grupo hidróxi; halo; oxo; (C₁₋₃)alquila; (C₁₋₃)alquenil (C₁₋₃)alquioxycarbonila; Het-carbonila; (C₁₋₃)alquilamino; trifluorometila; (C₀₋₃)alquilfenila; pirimidinila; pirrolidinila; e piridinilóxi;

R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} são cada qual, independentemente um do outro, um radical selecionado a partir do grupo hidrogênio; alquila; trialoalquila; arila; arilalquila; alquioxialquila; Het; e Het-alquila;

Het é um radical heterocíclico selecionado a partir do grupo pirrolidinila; imidazolidinila; pirazolidinila; piperidinila; piperazinila; pirrolila; pirrolinila; imidazolinila; pirrazolinila; pirrolila; imidazolila; pirazolila; triazolila; piridinila; piridazinila; pirimidinila; pirazinila; triazinila; azepila; diazepila; morfolinila; tiomorfolinila; indolila; isoindolila; indolinila; indazolila; benzimidazolila; 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolinila; furila; tienila; oxazolila; isoxazolila; tiazolila; tiadiazolila; isotiazolila; dioxolila; ditianila; tetraidrofurila; tetraidropiranila; quinolinila; isoquinolinila; quinoxalinila; benzoxazolila; benzisoxazolila; benzotiazolila; benzisotiazolila; benzofuranila; benzotienila; benzopiperidinila; benzomorfolinila; cromenila; e imidazo[1,2-a]piridinila; em que cada radical Het é opcionalmente substituído por um ou mais radicais selecionados a partir do grupo halo; oxo; (C₁₋₃)alquila; (C₁₋₃)alquilcarbonila; (C₁₋₃)alqueniltio; imidazolil-(C₁₋₃)alquila; aril(C₁₋₃)alquila e (C₁₋₃)alquioxycarbonila;

arila é naftila ou fenila, cada qual opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes, cada qual independentemente um do outro, selecionado a partir do grupo oxo; (C₁₋₃)alquila; (C₁₋₃)alquilóxi; halo; ciano; nitro; formila; etanoila; hidróxi; amino; trifluorometila; mono- e di((C₁₋₃)alquil)amino; mono- e di((C₁₋₃)alquilcarbonil)amino; carboxila; morfolinila; e tio;

alquila é um radical de hidrocarboneto saturado linear ou ramificado tendo de 1 a 8 átomos de carbono; ou é um radical de hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 7 átomos de carbono; ou é um radical de hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 7 átomos de carbono ligados a um radical de hidrocarboneto saturado linear ou ramificado tendo de 1 a 8 átomos de carbono; em que cada radical é opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono com um ou mais radicais selecionados a partir do grupo oxo; (C₁₋₃)alquilóxi, halo; ciano; nitro; formila; hidróxi; amino; carboxila; e tio;

alquenila é um radical de alquila como definido acima, também tendo uma ou mais ligações duplas;

alquinila é um radical de alquila como definido acima, também tendo uma ou mais ligações triplas; e

arilalquila é um radical de alquila como definido acima, também tendo um ou mais grupos CH₃ substituídos por fenila.

A invenção da mesma forma refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo um veículo farmacêuticamente aceitável ou diluente e, como ingrediente ativo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a invenção, em particular um composto de acordo com a Fórmula (I), um sal de adição de ácido ou base farmacêuticamente aceitável do mesmo, uma forma de N-óxido do mesmo ou um sal de amônio quaternário do mesmo.

A invenção da mesma forma refere-se ao uso de um composto de acordo com a invenção para a preparação de um medicamento para a prevenção e/ou tratamento de um distúrbio ou doença responsiva ao antagonismo do receptor α_2 -adrenérgico, em particular para antagonismo do receptor α_{2C} -adrenérgico.

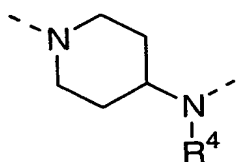
Em particular, a invenção refere-se ao uso de um composto de acordo com a invenção para a preparação de um medicamento para a prevenção e/ou tratamento de distúrbios do sistema nervoso central, distúrbio do humor, distúrbio de ansiedade, distúrbios relacionados ao estresse associado com depressão e/ou ansiedade, distúrbios cognitivos, distúrbio da personalidade, distúrbio esquizoafetivo, mal de Parkinson, demência do tipo Alzheimer, condições de dor crônica, doença neurodegenerativa, distúrbio de adição, distúrbio do humor e disfunção sexual.

Um composto de acordo com a invenção pode da mesma forma ser adequado como tratamento complementar e/ou profilaxia nas doenças listadas acima em combinação com antidepressivos, ansiolíticos e/ou antipsicóticos que estão atualmente disponíveis ou em desenvolvimento ou que tornará disponível no futuro, para melhorar a eficácia e/ou início de ação. Isto é avaliado em modelos de roedor em que antidepressivos, ansiolíticos e/ou antipsicóticos são mostrados ser ativos. Por exemplo, compostos são avaliados em combinação com antidepressivos, ansiolíticos e/ou antipsicóticos para atenuação de hipertermia induzida por estresse.

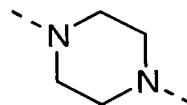
A invenção, portanto, da mesma forma refere-se ao uso de um composto de acordo com a invenção para uso como um tratamento complementar com um ou mais outros compostos selecionados a partir do grupo de antidepressivos, ansiolíticos e antipsicóticos, para uma composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com a invenção e um ou mais outros compostos selecionados a partir do grupo de antidepressivos, ansiolíticos e antipsicóticos, bem como a um processo para a preparação de tais composições farmacêuticas e ao uso de uma tal composição para a fabricação de um medicamento, em particular para melhorar a eficácia e/ou início de ação no tratamento de depressão e/ou ansiedade.

Descrição detalhada da invenção

Em uma modalidade preferida, a invenção refere-se a um composto de acordo com a invenção, em que Y é um radical bivalente da fórmula (II-a) ou (II-b).



(II-a)



(II-b)

Em uma modalidade preferida, a invenção refere-se a um composto de acordo com a invenção, em que R^4 é hidrogênio; metila; etila; n-propila; isopropila; e ciclopropila. Mais preferivelmente, R^4 é hidrogênio ou metila. Mais preferivelmente, R^4 é hidrogênio.

5 Em uma modalidade preferida, a invenção refere-se a um composto de acordo com a invenção, em que R^5 é hidrogênio ou cloro. Mais preferido, R^5 é hidrogênio.

Em uma modalidade preferida, a invenção refere-se a um composto de acordo com a invenção, em que R^6 é hidrogênio; metila; etila; n-propila; isopropila; e ciclopropila. Mais preferivelmente, R^6 é hidrogênio ou metila. Mais preferivelmente, R^6 é metila.

Em uma modalidade preferida, a invenção refere-se a um composto de acordo com a invenção, em que R^7 é hidrogênio.

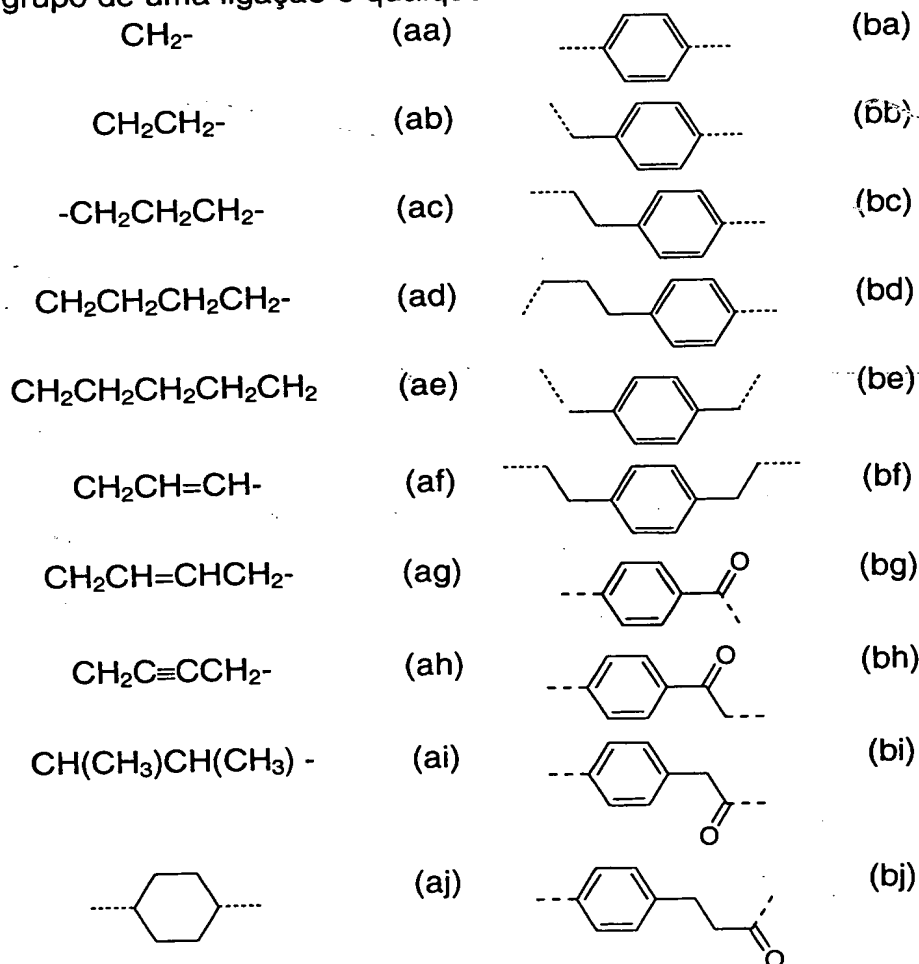
Em uma modalidade preferida, a invenção refere-se a um composto de acordo com a invenção, em que cada qual dentre X^1 e X^2 , independentemente um do outro, é uma ligação ou um radical de (C_{1-8}) -hidrocarboneto, mais preferivelmente um radical de (C_{1-6}) -hidrocarboneto, ainda mais preferivelmente um radical de (C_{1-5}) -hidrocarboneto, preferivelmente um radical de (C_{1-4}) -hidrocarboneto. Em uma modalidade preferida, uma unidade de $-CH_2$ bivalente no referido radical de hidrocarboneto é substituída por uma unidade de fenila bivalente. Em outra modalidade preferida, dois átomos de hidrogênio no referido radical de hidrocarboneto são substituídos por um radical de oxo. Em ainda outra modalidade preferida, igualmente uma unidade de $-CH_2$ bivalente no referido radical de hidrocarboneto é substituída por uma unidade de fenila bivalente e dois átomos de hidrogênio no referido radical de hidrocarboneto são substituídos por um radical de oxo.

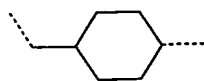
Em uma outra modalidade preferida, a invenção refere-se a um

composto de acordo com a invenção, em que X^1 é uma ligação e Q^1 é hidrogênio e X^2 é uma ligação ou um radical de (C_{1-8}) -hidrocarboneto, mais preferivelmente um radical de (C_{1-6}) -hidrocarboneto, ainda mais preferivelmente um radical de (C_{1-5}) -hidrocarboneto, preferivelmente um radical de (C_{1-4}) -hidrocarboneto.

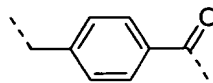
Em uma modalidade preferida de X^2 , uma unidade de $-CH_2$ bivalente do radical de hidrocarboneto X^2 é substituída por uma unidade de fenila bivalente. Em outra modalidade preferida de X^2 , dois átomos de hidrogênio do radical de hidrocarboneto X^2 são substituídos por um radical de oxo.

Em uma outra modalidade preferida, a invenção refere-se a um composto de acordo com a invenção, em que cada qual dentre X^1 e X^2 , e preferivelmente X^2 , independentemente um do outro, são selecionados a partir do grupo de uma ligação e qualquer um dos radicais definidos abaixo:





(ak)



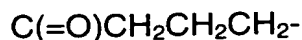
(bk)



(al)



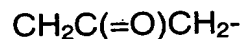
(am)



(an)



(ao)



(ap)



(aq)



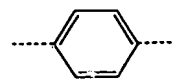
(ar)

Está dentro do âmbito da invenção que cada um dos radicais possa ser utilizado como um ligador em que o lado esquerdo (ligação esquerda) do ligador ou o lado direito (ligação direita) do ligador é conectado à porção de pirazinona central. Este é particularmente relevante para ligadores não simétricos que podem, desse modo, ser utilizados em duas configurações.

Em uma outra modalidade preferida, a invenção refere-se a um composto de acordo com a invenção, em que cada qual dentre X^1 e X^2 , e preferivelmente X^2 , independentemente um do outro, é selecionado a partir do grupo de uma ligação e qualquer um dos radicais como definido abaixo:



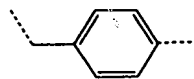
(aa)



(ba)



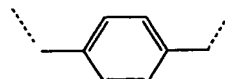
(ab)



(bb)



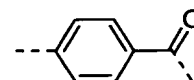
(ac)



(be)



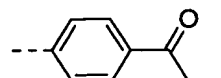
(ad)



(bg)



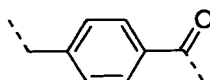
(ae)



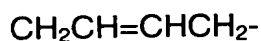
(bh)



(af)



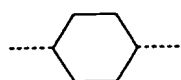
(bk)



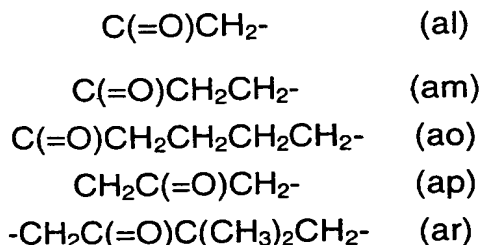
(ag)



(ah)



(aj)



Em toda modalidade desta invenção, quando cada qual dentre X^1 e X^2 , é preferivelmente X^2 , é ou contém uma unidade de fenila, as ligações à unidade de fenila podem estar na posição orto, meta ou para; preferivelmente as ligações à unidade de fenila estão na posição meta ou para, preferivelmente na posição para.

Em uma modalidade preferida, a invenção refere-se a um composto de acordo com a invenção, em que

X^1 é uma ligação, $p = 1$ e Q^1 é hidrogênio; e

$q=1$ e Q^2 é selecionado a partir do grupo hidrogênio; $-NR^1R^2$; Pir;

10 $-OR^{3a}$; SR^{3b} ; SO_2R^{3c} ; arila; e Het.

Em uma modalidade preferida, a invenção refere-se a um composto em que Q^1 e Q^2 , e preferivelmente Q^2 é $-NR^1R^2$, e em que R^1 e R^2 são cada qual, independentemente um do outro, um radical selecionado a partir do grupo hidrogênio; alquila; alquinila; arila; arilalquila; diarilalquila; alquilcarbonila; alquilcarbonilalquila; alquiloxicarbonila; alquiloxilalquilcarbonila; alquiloxicarbonilalquila; alquiloxicarbonilalquilcarbonila; alquilsulfonila; arilsulfonila; arilalquilsulfonila; arilalquenilsulfonila; Het-sulfonila; arilcarbonila; arilalquilcarbonila; Het; Het-alquila; Het-carbonila; alquil- NR^aR^b ; e carbonil- NR^aR^b ; em que R^a e R^b são cada qual independentemente selecionados a partir do grupo hidrogênio, alquila, alquilcarbonila, arila, e arilalquila.

Preferivelmente, quando R^1 ou R^2 compreende uma porção de alquila, a porção de alquila é metila; etila; propila, incluindo *n*-propila e isopropila; butila, incluindo *n*-butila e *t*-butila; ciclopropila; cicloexila; ou uma porção bivalente derivada disto no sentido que um hidrogênio é substituído por uma ligação para formar um radical bivalente, tal como por exemplo é o caso na porção fenilalquila.

Em uma outra modalidade preferida, a invenção refere-se a um

composto de acordo com a invenção, em que Pir é um radical contendo pelo menos um N, o qual é ligado ao radical de X^1 ou X^2 , selecionado a partir do grupo pirrolidinila; piperidinila; piperazinila; pirrolila; morfolinila; e isoindolila; em que cada radical de Pir é opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 radicais selecionados a partir do grupo hidróxi; (C_{1-3}) alquila; (C_{1-3}) alquenila; (C_{1-3}) alquilocarbonila; Het-carbonila; (C_{1-3}) alquilamino; trifluorometila; (C_{0-3}) alquilfenila; e pirrolidinila.

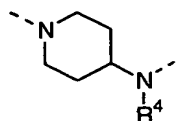
Em uma outra modalidade preferida, a invenção refere-se a um composto de acordo com a invenção, em que R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} são cada qual, independentemente um do outro, um radical de selecionado a partir do grupo hidrogênio; alquila; trialoalquila; arila; arilalquila; e alquioxialquila.

Em uma outra modalidade, a invenção refere-se a um composto de acordo com a invenção, em que Het é um radical heterocíclico selecionado a partir do grupo de um radical heterocíclico selecionado a partir do grupo pirrolidinila; piperidinila; imidazolila; piridinila; morfolinila; furila; tienila; isoxazolila; tiazolila; tetraidrofurila; tetraidropiranila; quinolinila; benzomorfolinila; em que cada o radical Het é opcionalmente substituído por um ou mais radicais selecionados a partir do grupo halo; oxo; (C_{1-3}) alquila; aril (C_{1-3}) alquila e (C_{1-3}) alquilocarbonila.

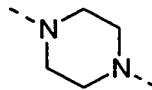
Mais preferivelmente, a invenção refere-se a um composto de acordo com a invenção, em que arila é fenila, opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes, cada qual independentemente um do outro, selecionado a partir do grupo (C_{1-3}) alquilóxi; halo; ciano; etanoila; trifluorometila; mono- e di $((C_{1-3})$ alquilcarbonil)amino; e morfolinila.

Em uma outra modalidade preferida, a invenção refere-se a um composto de acordo com a invenção, em que

Y é um radical bivalente da Fórmula (II-a) ou (II-b)



(II-a)



(II-b)

em que R^4 é hidrogênio ou metila;

R^5 é hidrogênio ou cloro;

R^6 é hidrogênio ou metila;

R^7 é hidrogênio;

X^1 , X^2 são cada qual, independentemente um do outro, uma ligação, um radical de (C_{1-8}) -hidrocarboneto bivalente saturado ou um insaturado, em que uma ou mais unidades de $-CH_2-$ bivalente podem opcionalmente ser substituídas por uma respectiva unidade de fenila bivalente; e em que um ou mais átomos de hidrogênio podem ser substituídos por um radical de oxo;

Q^1 , Q^2 são cada qual, independentemente um do outro, um radical selecionado a partir do grupo hidrogênio; $-NR^1R^2$; Pir; $-OR^{3a}$; SR^{3b} ; SO_2R^{3c} ; arila; e Het;

p, q são cada qual, independentemente um do outro, um número inteiro igual a 1;

R^1 e R^2 são cada qual, independentemente um do outro, um radical selecionado a partir do grupo hidrogênio; alquila; alquinila; arila; arilalquila; diarilalquila; alquilcarbonila; alquilcarbonilalquila; alquiloxicarbonila; alquiloxilalquilcarbonila; alquiloxicarbonilalquila; alquiloxicarbonilalquilcarbonila; alquilsulfonila; arilsulfonila; arilalquilsulfonila; arilalquenilsulfonila; Het-sulfonila; arilcarbonila; arilalquilcarbonila; Het; Het-alquila; Het-carbonila; alquil- NR^aR^b ; e carbonil- NR^aR^b ; em que R^a e R^b são cada qual independentemente selecionados a partir do grupo hidrogênio, alquila, alquilcarbonila, arila, e arilalquila;

Pir é um radical contendo pelo menos um N, o qual é ligado ao radical de X^1 ou X^2 , selecionado a partir do grupo pirrolidinila; piperidinila; piperazinila; pirrolila; morfolinila; e isoindolila; em que cada radical de Pir é opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 radicais selecionados a partir do grupo hidróxi; (C_{1-3}) alquila; (C_{1-3}) alquenila; (C_{1-3}) alquiloxi carbonila; Het-carbonila; (C_{1-3}) alquilamino; trifluorometila; (C_{0-3}) alquilfenila; e pirrolidinila;

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} são cada qual, independentemente um do outro, um radical selecionado a partir do grupo de um radical selecionado a partir do grupo hidrogênio; alquila; trialoalquila; arila; arilalquila; e alquiloxilalquila.

Het é um radical heterocíclico selecionado a partir do grupo pir-

rolidinila; piperidinila; imidazolila; piridinila; morfolinila; furila; tienila; isoxazoli-
la; tiazolila; tetraidrofurila; tetraidropiranila; quinolinila; benzomorfolinila; em
que cada radical Het é opcionalmente substituído por um ou mais radicais
selecionados a partir do grupo halo; oxo; (C₁₋₃)alquila; aril(C₁₋₃)alquila e (C₁₋₃)alquiloxycarbonila.

arila é fenila, opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes, cada qual independentemente um do outro, selecionado a partir do grupo (C₁₋₃)alquilóxi; halo; ciano; etanoila; trifluorometila; mono- e di((C₁₋₃)alquilcarbonil)amino; e morfolinila;

alquila é um radical de hidrocarboneto saturado linear ou ramificado tendo de 1 a 8 átomos de carbono; ou é um radical de hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 7 átomos de carbono; ou é um radical de hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 7 átomos de carbono ligados a um radical de hidrocarboneto saturado linear ou ramificado tendo de 1 a 8 átomos de carbono; em que cada radical é opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono com um ou mais radicais selecionados a partir do grupo (C₁₋₃)alquilóxi; hidróxi; e tio;

alquenila é um radical de alquila como definido acima, também tendo uma ou mais ligações duplas;

alquinila é um radical de alquila como definido acima, também tendo uma ou mais ligações triplas; e

arilalquila é um radical de alquila como definido acima, também tendo um ou mais grupos CH₃ substituídos por fenila.

A porção de cinamila na Fórmula (I) pode ter uma configuração E ou Z. Preferivelmente, a porção de cinamila tem a configuração E. Composições compreendendo compostos de acordo com a invenção tendo ambas as configurações (misturas) estão da mesma forma dentro do escopo da invenção. Preferivelmente, uma composição contém essencialmente apenas um composto de acordo com a invenção tendo uma porção de cinamila com uma configuração E. Entretanto, quantidades pequenas (cerca de até 5%) da outra configuração, preferivelmente configuração Z pode da mesma forma estar presente na composição.

Na estrutura deste pedido, e a menos que o número de átomos de carbono seja indicado diferentemente, alquila é um radical de hidrocarboneto saturado linear ou ramificado tendo de 1 a 8 átomos de carbono; ou é um radical de hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 7 átomos de carbono; ou é um radical de hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 7 átomos de carbono que fazem parte de um radical de hidrocarboneto saturado linear ou ramificado tendo de 1 a 8 átomos de carbono; em que cada radical é opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono com um ou mais radicais selecionados a partir do grupo oxo; (C₁₋₃)alquilóxi; halo; ciano; nitro; formila; hidróxi; amino; carboxila; e tio. Preferivelmente, alquila é metila, etila, propila, isopropila, butila, terc-butila, pentila, hexila, pentila, octila, ciclopropila, ciclopentila, cicloexila, cicloexilmetil e cicloexiletila.

Na estrutura deste pedido, alquenila é um radical de alquila como definido acima tendo uma ou mais ligações duplas. Preferivelmente, alquenila é etenila, propenila e butinila.

Na estrutura deste pedido, alquinila é um radical de alquila como definido acima tendo uma ou mais ligações triplas. Preferivelmente, alquinila é etinila e propinila.

Na estrutura deste pedido, arilalquila é um radical de alquila como definido acima tendo um ou mais radicais de -CH₂- substituídos por radical de fenila. Exemplos de tais radicais são benzila, difenilmetila e 1,1-difeniletila.

Na estrutura deste pedido, halo é um substituinte selecionado a partir do grupo fluoro, cloro, bromo e iodo e haloalquila é um radical de hidrocarboneto saturado linear ou ramificado tendo de 1 a 6 átomos de carbono ou um radical de hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 7 átomos de carbono, em que um ou mais átomos de carbono são substituídos com um ou mais átomos de halo. Preferivelmente, halo é bromo, fluoro ou cloro; mais preferivelmente, halo é flúor. Preferivelmente, haloalquila é trifluoroalquila; mais preferivelmente haloalquila é trifluorometila.

Na estrutura deste pedido, a menos que de outra maneira indicado, uma ligação pode ser qualquer ligação, incluindo uma ligação covalen-

te, uma ligação simples, uma ligação dupla, uma ligação tripla, uma ligação de coordenação e uma ligação de hidrogênio.

Na estrutura deste pedido, com "um composto de acordo com a invenção" é significado um composto de acordo com a Fórmula geral (I), um sal de adição de ácido ou base farmacêuticamente aceitável do mesmo, uma
5 forma de N-óxido do mesmo, ou um sal de amônio quaternário do mesmo.

Um sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável é definido para compreender uma forma de sal de adição de ácido não-tóxica terapeuticamente ativa que um composto de acordo com a Fórmula (I) é capaz
10 de formar. O referido sal pode ser obtido tratando-se a forma de base de um composto de acordo com a Fórmula (I) com um ácido apropriado, por exemplo um ácido inorgânico, por exemplo ácido hidroálico, em particular ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico e ácido fosfórico; um ácido orgânico, por exemplo ácido acético, ácido hidroxiacético, ácido
15 propanóico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malônico, ácido succínico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido ciclâmico, ácido salicílico, ácido p-aminossalicílico e ácido pamóico.

Contrariamente à referida forma de sal de adição de ácido pode
20 ser convertida na forma de base livre por tratamento com uma base apropriada.

O composto de acordo com a Fórmula (I) contendo um próton ácido pode da mesma forma ser convertido em um metal não-tóxico terapeuticamente ativo ou forma de sal de adição de amina (sal de adição de base)
25 por tratamento com uma base orgânica e inorgânica apropriada. Formas de sal de base apropriada compreendem, por exemplo, os sais de amônio, os sais de metal alcalino e alcalino-terroso, em particular sais de lítio, sódio, potássio, magnésio e cálcio, sais com bases orgânicas, por exemplo, os sais
30 de benzatina, *N*-metil-D-glicamina, hibramina e sais com aminoácidos, por exemplo, arginina e lisina.

Contrariamente, a referida forma de sal pode ser convertida na

forma livre por tratamento com um ácido apropriado.

O termo sal de adição quando utilizado na estrutura deste pedido da mesma forma compreende um solvato que o composto de acordo com a Fórmula (I), bem como um sal do mesmo, pode formar. Tais solvatos são, por exemplo, hidratos e alcoolatos.

A forma de *N*-óxido do composto de acordo com a Fórmula (I) pretende-se compreender um composto de Fórmula (I) em que um ou vários átomos de nitrogênio são oxidados nos assim chamados *N*-óxidos, particularmente aqueles *N*-óxidos em que um ou mais nitrogênios terciários (por exemplo, do radical de piperazinila ou piperidinila) são *N*-oxidados. Tais *N*-óxidos podem ser obtidos facilmente por uma pessoa versada sem quaisquer experiências inventivas e eles são alternativas óbvias para um composto de acordo com Fórmula (I) desde que estes compostos sejam metabólitos, que são formados por oxidação no corpo humano na captação. Como é geralmente conhecido, a oxidação é normalmente a primeira etapa envolvida no metabolismo de fármaco (Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, 1977, páginas 70- 75). Como é da mesma forma geralmente conhecido, a forma de metabólito de um composto pode da mesma forma ser administrada a um ser humano em vez do composto de per si, com quase os mesmos efeitos.

Um composto de Fórmula (I) pode ser convertido à forma de *N*-óxido correspondente seguindo os procedimentos conhecidos na técnica para converter um nitrogênio trivalente em sua forma de *N*-óxido. A referida reação de *N*-oxidação pode geralmente ser realizada reagindo-se o composto de Fórmula (I) com um peróxido orgânico ou inorgânico apropriado. Peróxidos inorgânicos apropriados compreendem, por exemplo, peróxido de hidrogênio, peróxidos de metal de álcali ou alcalino-terroso, por exemplo, peróxido de sódio, peróxido de potássio; peróxidos orgânicos apropriados podem compreender ácidos de peróxi tal como, por exemplo, ácido benzenocarboperoxóico ou ácido benzenocarboperoxóico halo substituído, por exemplo, ácido 3-clorobenzenocarboperoxóico, ácidos peroxoalcanóicos, por exemplo, ácido peroxoacético, alquilidroperóxidos, por exemplo, hidroperóxi-

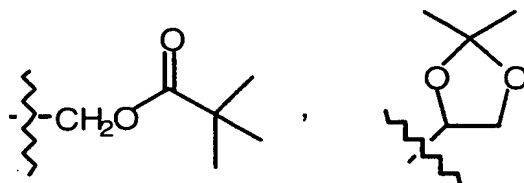
do de terc-butila. Solventes adequados são, por exemplo, água, alcanóis inferiores, por exemplo, etanol e similares, hidrocarbonetos, por exemplo, tolueno, cetonas, por exemplo, 2-butanona, hidrocarbonetos halogenados, por exemplo, diclorometano, e misturas de tais solventes.

5 Um sal de amônio quaternário de composto de acordo com Fórmula (I) define o referido composto que pode formar-se por uma reação entre um nitrogênio básico de um composto de acordo com Fórmula (I) e um agente de quaternização apropriado, tal como, por exemplo, um alquilaeto, arilaeto ou arilalquilaeto opcionalmente substituído, em particular, metiliodeto
10 to e benziliodeto. Outros reagentes com bons grupos de saída podem da mesma forma ser utilizados, tais como, por exemplo, alquil trifluorometanosulfonatos, alquil metanossulfonatos e alquil p-toluenossulfonatos. Um sal de amônio quaternário tem pelo menos um nitrogênio positivamente carregado. Contra-íons farmacologicamente aceitáveis incluem cloro, bromo, iodo, trifluoroacetato e íons de acetato.
15

A invenção da mesma forma compreende um composto derivado (normalmente chamado "pró-fármaco") de um composto farmacologicamente ativo de acordo com a invenção, em particular de acordo com a Fórmula (I), que é degradado *in vivo* para produzir um composto de acordo com
20 a invenção. Pró-fármacos são normalmente (porém nem sempre) de potência inferior no receptor alvo do que os compostos aos quais eles são degradados. Pró-fármacos são particularmente úteis quando o composto desejado tiver propriedades químicas ou físicas que tornem sua administração difícil ou ineficiente. Por exemplo, o composto desejado pode ser apenas pobremente solúvel, pode ser pobremente transportado pelo epitélio mucoso, ou
25 pode ter uma meia-vida de plasma indesejavelmente curta. Outra discussão sobre os pró-fármacos pode ser encontrada em Stella, V. J. et al., "Pro-drugs", *Drug Delivery Systems*, 1985, págs. 112-176, e *Drugs*, 1985, 29, págs. 455-473.

30 Uma forma do pró-fármaco de um composto farmacologicamente ativo de acordo com a invenção geralmente será um composto de acordo com Fórmula (I), um ácido farmacologicamente aceitável ou sal de adição de

base do mesmo, uma forma de *N*-óxido do mesmo, ou um sal de amônio quaternário do mesmo, tendo um grupo ácido que é esterificado ou amidado. Incluídos em tais grupos ácidos esterificados são grupos da fórmula -COOR^x, onde R^x é uma C₁₋₆alquila, fenila, benzila ou um dos seguintes grupos:



Grupos amidados incluem grupos da fórmula -CONR^yR^z, em que R^y é H, C₁₋₆alquila, fenila ou benzila e R^z é -OH, H, C₁₋₆alquila, fenila ou benzila. Um composto de acordo com a invenção que tem um grupo amino pode ser derivado com uma cetona ou um aldeído tal como formaldeído para formar uma base de Mannich. Esta base hidrolizará com cinéticos de primeira ordem na solução aquosa.

Na estrutura deste pedido, um composto de acordo com a invenção é inerentemente pretendido compreender todas as formas estereoquimicamente isoméricas do mesmo. O termo "forma estereoquimicamente isomérica" quando aqui utilizado define todas as possíveis formas isoméricas que um composto de Fórmula (I) pode possuir. A menos que de outra maneira mencionado ou indicado, a designação química de um composto denota a mistura de todas as formas estereoquimicamente possíveis, as referidas misturas contendo todos os diastereômeros e enantiômeros da estrutura molecular básica. Mais em particular, centros estereogênicos podem ter a configuração R ou S; substituintes em radicais bivalentes cíclicos (parcialmente) saturados podem ter a configuração cis ou trans. Compostos que cercam ligações duplas podem ter uma estereoquímica E ou Z na referida ligação dupla. Conseqüentemente, todas as formas estereoquimicamente isoméricas de um composto de Fórmula (I) são destinadas ser abrangidas dentro do escopo desta invenção.

Seguindo as convenções da nomenclatura de CAS, quando dois centros estereogênicos de configuração absoluta conhecida estão presentes

em uma molécula, um descritor de R ou S é nomeado (com base na regra de seqüência de Cahn-Ingold-Prelog) ao centro quiral de número mais baixo, o centro de referência. A configuração do segundo centro estereogênico é indicada utilizando-se os $[R^*, R^*]$ ou $[R^*, S^*]$, onde R^* é sempre especificado como o centro de referência e $[R^*, R^*]$ indica centros com a mesma quiralidade e $[R^*, S^*]$ indica centros de quiralidade distinta. Por exemplo, se o centro quiral de número mais baixo na molécula tem uma configuração S e o segundo centro é R, o estereo descriptor seria especificado como S- $[R^*, S^*]$. Se " α " e " β " são utilizados: a posição do substituinte de prioridade mais alta no átomo de carbono assimétrico no sistema de anel que tem o número de anel mais baixo, está arbitrariamente sempre na posição " α " do plano médio determinado pelo sistema de anel. A posição do substituinte de prioridade mais alto no outro átomo de carbono assimétrico no sistema de anel (átomo de hidrogênio em um composto de acordo com a Fórmula (I)) relativo à posição do substituinte de prioridade mais alto no átomo de referência é denominada " α ", se estiver no lado do plano médio determinado pelo sistema de anel, ou " β ", se estiver no outro lado do plano médio determinado pelo sistema de anel.

Na estrutura deste pedido, um composto de acordo com a invenção é inerentemente pretendido compreender todas as combinações isotópicas de seus elementos químicos. Na estrutura deste pedido, um elemento químico, em particular quando mencionado em relação a um composto de acordo com a Fórmula (I), compreende todos os isótopos e misturas isotópicas deste elemento, de ocorrência natural ou sinteticamente produzidos, com abundância natural ou em uma forma isotopicamente enriquecida. Em particular, quando o hidrogênio é mencionado, é entendido referir-se a ^1H , ^2H , ^3H e misturas dos mesmos; quando o carbono é mencionado, é entendido referir-se a ^{11}C , ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C e misturas dos mesmos; quando nitrogênio é mencionado, é entendido referir-se a ^{13}N , ^{14}N , ^{15}N e misturas dos mesmos; quando oxigênio é mencionado, é entendido referir-se a ^{14}O , ^{15}O , ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O e misturas dos mesmos; e quando flúor é mencionado, é entendido referir-se a ^{18}F , ^{19}F e misturas dos mesmos.

Um composto de acordo com a invenção, portanto, inerentemente compreende um composto com um ou mais isótopos de um ou mais elementos, e misturas dos mesmos, incluindo um composto radioativo, da mesma forma chamado composto radiorrotulado, em que um ou mais átomos não radioativos foram substituídos por um de seus isótopos radioativos. Pelo termo "composto radiorrotulado" é significado qualquer composto de acordo com a Fórmula (I), um ácido farmaceuticamente aceitável ou sal de adição de base do mesmo, uma forma de N-óxido do mesmo, ou um sal de amônio quaternário do mesmo, que contém pelo menos um átomo radioativo. Por exemplo, um composto pode ser rotulado com isótopos radioativos de emissão positrônica ou com gama. Técnicas de ligação de radio-ligando (ensaio de receptor de membrana), o átomo ^3H ou o átomo ^{125}I é o átomo de escolha a ser substituído. Para imageamento, os isótopos radioativos de emissão positrônica (PET) mais geralmente utilizados são ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O e ^{13}N , todos os quais são acelerador produzido e têm meia-vida de 20, 100, 2 e 10 minutos respectivamente. Visto que a meia-vida destes isótopos radioativos é também curta, só é possível utilizá-los em instituições que tenham um acelerador no sítio para sua produção, desse modo limitando seu uso. Os mais amplamente utilizados são ^{18}F , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{201}Tl e ^{123}I . A manipulação destes isótopos radioativos, sua produção, isolamento e incorporação em uma molécula são conhecidas pela pessoa versada.

Em particular, o átomo radioativo é selecionado a partir do grupo de hidrogênio, carbono, nitrogênio, enxofre, oxigênio e halogênio. Preferivelmente, o átomo radioativo é selecionado a partir do grupo de hidrogênio, carbono e halogênio.

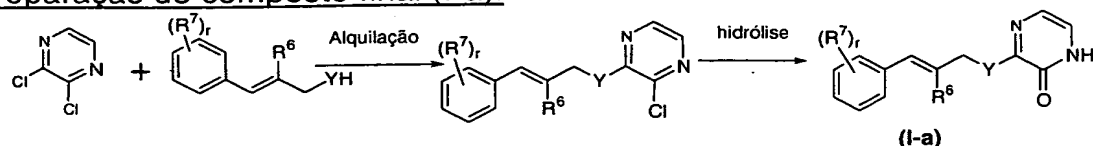
Em particular, o isótopo radioativo é selecionado a partir do grupo de ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br e ^{82}Br . Preferivelmente, o isótopo radioativo é selecionado a partir do grupo de ^3H , ^{11}C e ^{18}F .

Preparação

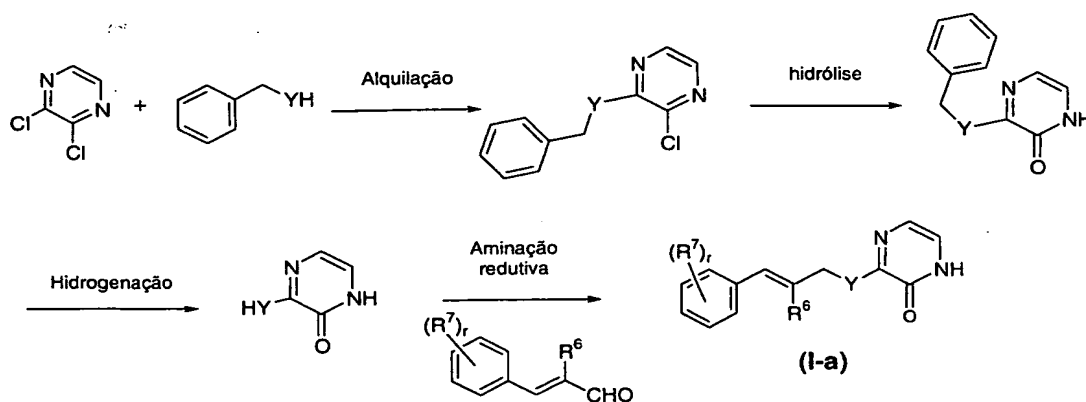
Um composto de acordo com a invenção pode geralmente ser preparado por uma sucessão de etapas, cada das quais é conhecida pela pessoa versada. Em particular, um derivado de pirazinona pode ser prepa-

rado de acordo com um ou mais dos seguintes métodos de preparação.

Preparação do composto final (I-a).



Esquema A



Esquema B

Reações de Alquilação do material de partida 2,3-dicloropirazina com aminoderivados (Esquema 1A) ou (Esquema 1B) podem ser realizadas em um solvente aprótico, tal como, por exemplo DMF ou DMSO, na presença de uma base inorgânica, tal como K₂CO₃, Na₂CO₃, NaOH ou KOH, em uma temperatura conveniente, por aquecimento convencional ou sob irradiação em microondas, durante um período de tempo para garantir a conclusão da reação, que pode ser tipicamente cerca de 16 horas sob aquecimento convencional.

Reações de hidrólise podem ser realizadas em solventes inorgânicos ácidos, tal como 10% de HCl_{aq}, utilizando um co-solvente tal como THF, por aquecimento convencional ou sob aquecimento em microondas, durante um período de tempo para garantir a conclusão da reação que pode ser tipicamente cerca de 16 horas sob aquecimento convencional ou sob condições básicas, tal como em NaOH_{aq} ou em um solvente de DMSO, durante um período de tempo para garantir a conclusão da reação que pode ser tipicamente cerca de 0,5 horas sob irradiação em microondas.

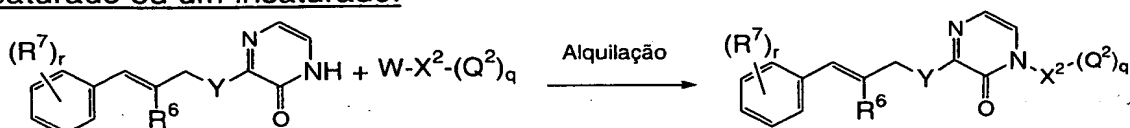
Hidrogenação pode ser realizada em um solvente alcoólico, tal

como MeOH, na presença de AcOH e Pd/C, sob aquecimento convencional, durante um período de tempo para garantir a conclusão da reação que pode ser tipicamente cerca de 16 horas a cerca de 50 °C.

A reação de aminação redutiva pode ser realizada em um solvente aprótico tal como 1,2-dicloroetano, na presença do agente de redução tal como triacetoxiboroidreto, durante um período de tempo para garantir a conclusão da reação que pode ser tipicamente cerca de 16 horas em temperatura ambiente.

O composto final (I-a) é o composto de partida para os compostos dos esquemas de reação abaixo. Variáveis Y, R⁶, R⁷ e raro definidas como na Fórmula (I), a menos que de outra maneira especificado.

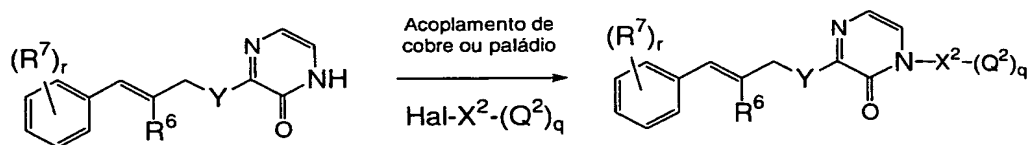
Preparação de um composto final no qual X² é um radical de hidrocarboneto saturado ou um insaturado.



Esquema 2A

O radical de W no composto W-X²-(Q²)_q é um grupo de saída, tal como por exemplo Cl-, Br-, MeSO₂O- e p-MePhSO₂O-; X² é um radical de (C₁₋₈)-hidrocarboneto, mais preferivelmente um radical de (C₁₋₆)-hidrocarboneto, ainda mais preferivelmente um radical de (C₁₋₅)-hidrocarboneto, preferivelmente um radical de (C₁₋₄)-hidrocarboneto e Y, Q², R⁶, R⁷, r e q são definidos como na Fórmula (I). A reação de alquilação pode ser realizada em um solvente aprótico, tal como CH₃CN, DMF ou THF na presença de uma base inorgânica, tal como K₂CO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃, ou uma base orgânica tal como TBD, PS-TBD, em uma temperatura conveniente, sob aquecimento convencional ou irradiação em microondas, durante um período de tempo para garantir a conclusão da reação que pode ser tipicamente cerca de 20 minutos a cerca de 120° C sob irradiação em microondas.

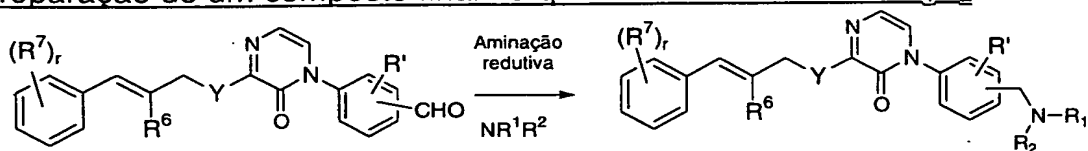
Preparação de um composto final no qual X² é um radical de fenila, ou X² é uma ligação covalente e Q² é um radical Heteroarila.



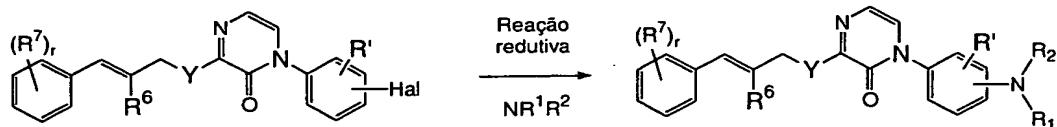
Esquema 2B

O radical de Hal em $\text{Hal-X}^2\text{-(Q}^2\text{)}_p$ preferivelmente representa um radical de Br ou I ou um radical de equivalente adequado tal como B(OH)_2 , X^2 é uma fenila opcionalmente substituída; ou X^2 é uma ligação covalente e Q^2 é uma heteroarila opcionalmente substituída. Variáveis Y, R^6 , R^7 , Q^2 , r e q são definidas como na Fórmula (I). A reação de acoplamento de paládio é realizada em um solvente aprótico tal como tolueno ou dioxano, na presença de um catalisador de paládio tal como $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ ou $\text{Pd}(\text{dba})_3$, na presença de uma base adequada tal como Cs_2CO_3 ou t-BuONa e de um ligando, tal como BINAP ou Xantphos, em uma temperatura conveniente, ou por aquecimento convencional ou sob irradiação em microondas, durante um período de tempo para garantir a conclusão da reação. Como uma alternativa, uma reação de acoplamento de cobre pode da mesma forma ser utilizado para preparar os derivados de (hetero)arila. A reação é realizada utilizando um solvente aprótico, tal como dioxano ou DMF, na presença de CuI, uma base inorgânica tal como K_3PO_4 e $\text{MeNH}(\text{CH}_2)_2\text{NHMe}$ como um ligando, aquecendo em uma temperatura conveniente sob aquecimento tradicional ou irradiação em microondas, durante um período de tempo para garantir a conclusão da reação que é tipicamente cerca de 25 minutos a cerca de 175°C sob irradiação em microondas.

20 Preparação de um composto final no qual $\text{X}^2 = \text{fenila}$ e Q^2 é NR_1R_2



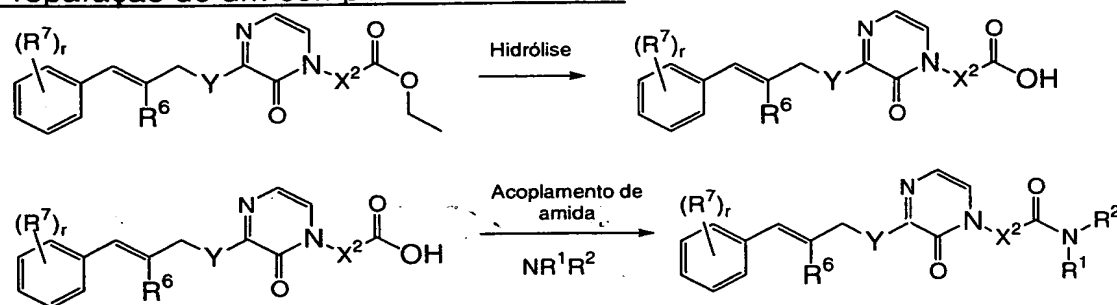
Esquema 3A



Esquema 3B

As transformações de grupos funcionais diferentes Q^2 , presentes no composto final preparado pelo esquema 2B, em grupos funcionais presentes em outros compostos finais de acordo com a Fórmula (I), podem ser realizadas por métodos de síntese bem-conhecidos pela pessoa versada na técnica, tal como aminação redutiva (Esquema 3A) ou reações de acoplamento (Esquema 3B). Variáveis Y, R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , r e Q^2 são definidos como na Fórmula (I). R é uma substituição opcional da porção fenila como definido na Fórmula (I), tal como por exemplo, oxo; (C_{1-3}) alquilóxi; halo; ciano; nitro; formila; hidróxi; amino; trifluorometila; mono e di $((C_{1-3})$ alquil)amino; carboxila; e tio. Hal é um halogênio, tal como F, Cl, Br e I.

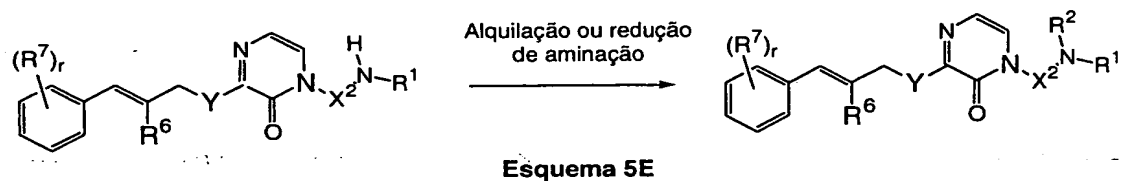
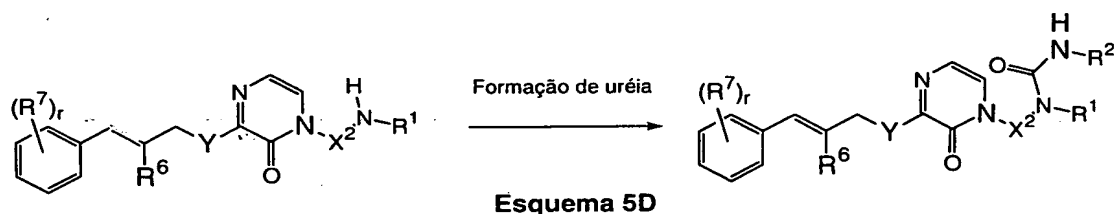
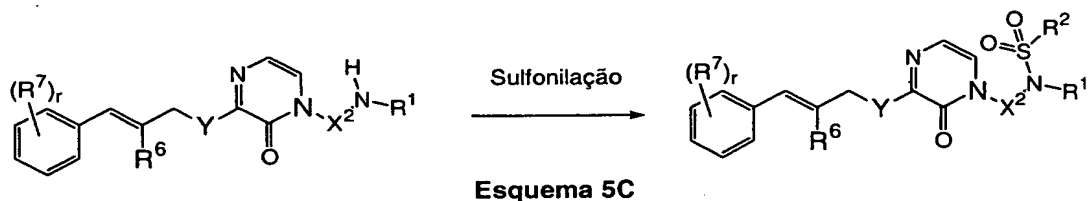
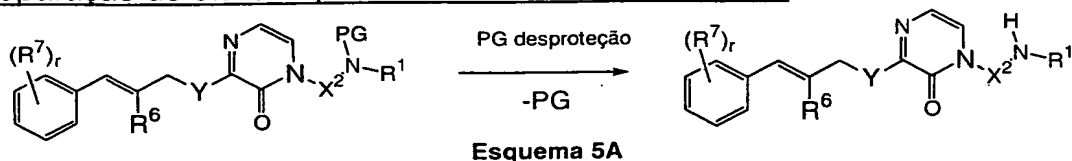
Preparação de um composto final: amidas



Esquema 4

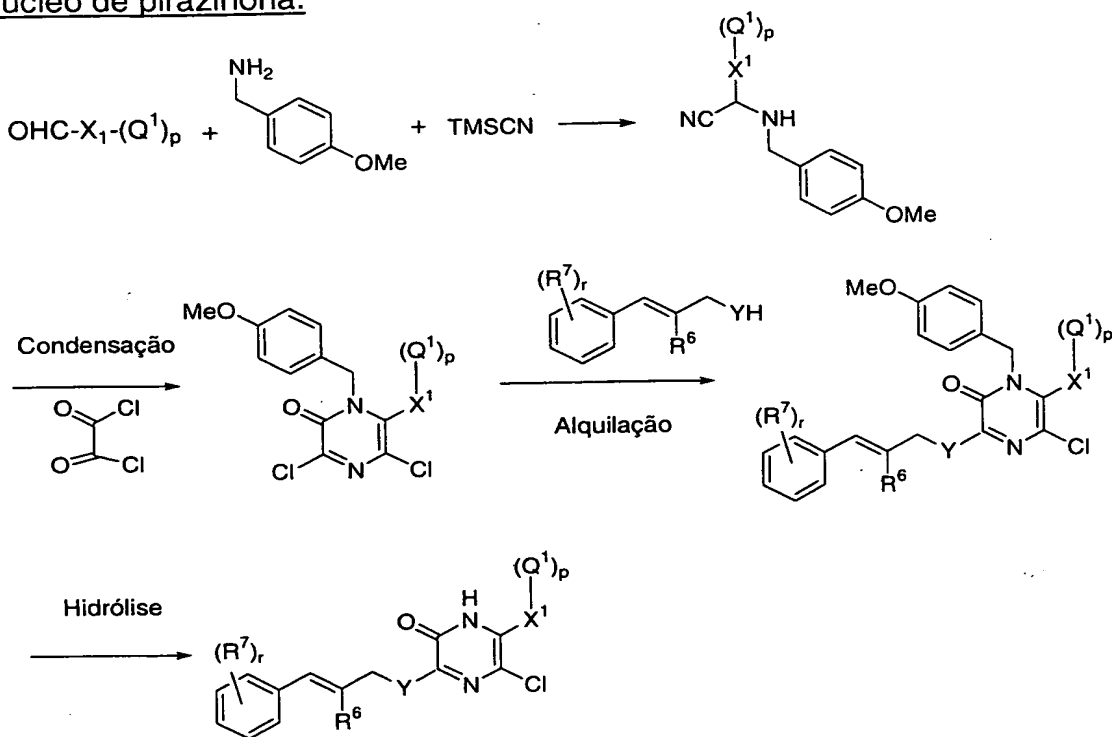
Quando a porção $-X^2-Q^2$ (ou parte desta) é um derivado de amida, a preparação pode ser realizada a partir do derivado de éster que foi sintetizado por quaisquer métodos mostrados nos Esquemas 2A ou 2B. Desse modo, a hidrólise básica do grupo éster por técnicas de reação-padrão bem-conhecidas, em um solvente aprótico tal como THF ou dioxano, na presença de uma base inorgânica, tal como LiOH, KOH, ou NaOH, em temperatura ambiente, durante um período de tempo para garantir a conclusão da reação, produz o derivado de ácido carboxílico correspondente. O acoplamento de amida deste ácido carboxílico com aminas diferentes é realizado utilizando condições de reação-padrão, por exemplo, utilizando HATU como agente de acoplamento, em um solvente aprótico tal como THF, DMF, CH_2Cl_2 (DCM), em temperatura ambiente, durante um período de tempo para garantir a conclusão da reação. Variáveis Y, R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , X^2 , r e Q^2 são definidas como na Fórmula (I).

Preparação de um composto final: aminas modificadas



Quando o grupo amino é protegido com um grupo protetor, a reação de desproteção pode ser realizada por métodos sintéticos bem-conhecidos pela pessoa versada na técnica. Transformações do grupo amino de Q², presente no intermediário e compostos finais, em derivados de amino diferentes de Q², presente em outros compostos finais de acordo com a Fórmula (I) pode ser realizado por métodos sintéticos bem-conhecidos pela pessoa versada na técnica, tal como reações de acilação, sulfonilação, formação de uréia, alquilação ou aminação redutiva. Esquemas 5A-E mostram uma avaliação geral de tais transformações químicas. Variáveis Y, X², R¹, R², R⁶, R⁷ e r são definidos como na Fórmula (I).

Preparação de um composto final: Composto substituído no carbono-6 do

núcleo de pirazinona.**Esquema 6**

Aminação redutiva do material de partida requerido mostrado no esquema foi realizada na presença de cianeto de trimetilsilila (TMSCN), em um solvente aprótico, tal como diclorometano, e na presença de um agente redutor tal como $\text{Ti}(\text{iprO})_4$, em uma temperatura conveniente, durante um período de tempo para garantir a conclusão da reação, tipicamente 16 horas em temperatura ambiente.

Ciclização dos intermediários foi obtida por reação com cloreto de oxalila em um solvente aprótico tal como dicloroetano, em uma temperatura conveniente, durante um período de tempo para garantir a conclusão da reação, tipicamente 60 horas em temperatura ambiente. A reação de alquilação com intermediário $\text{Ph-CH=C(R}^6\text{)CH}_2\text{YH}$ foi realizada em um solvente aprótico tal como 1,2-dicloroetano, acetonitrila ou DMF, na presença de uma base inorgânica, tal como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , NaOH , KOH , em uma temperatura conveniente, por aquecimento convencional ou sob irradiação em microondas, durante um período de tempo para garantir a conclusão da reação, tipicamente 30 minutos a $130\text{ }^\circ\text{C}$ sob irradiação em microondas.

Hidrólise foi realizada em meios ácidos, tal como ácido trifluoroacético, em uma temperatura conveniente, ou por aquecimento convencional ou sob irradiação de microondas, durante um período de tempo para garantir a conclusão da reação, tipicamente 15 minutos a 140 °C sob irradiação em microondas. Variáveis Y, X¹, Q¹, R⁶ e p são definidos como na Fórmula (I).

As transformações de grupos funcionais diferentes do grupo Q¹, presentes no composto final preparado pelo esquema 6, em grupos funcionais diferentes presentes em outros compostos finais de acordo com a Fórmula (I), podem ser realizadas por métodos de síntese bem-conhecidos pela pessoa versada na técnica.

Farmacologia

Um composto de acordo com a invenção, em particular composto de acordo com a Fórmula (I), um ácido farmaceuticamente aceitável ou sal de adição de base deste, uma forma de *N*-óxido deste, ou um sal de amônio quaternário deste, mostrou surpreendentemente ter uma afinidade de ligação para receptor α_2 -adrenérgico, em particular para receptor α_{2C} -adrenérgico, em particular como um antagonista.

Devido à sua potência supracitada, um composto de acordo com a invenção é adequado para a prevenção e/ou tratamento de doenças onde o antagonismo do receptor α_2 -adrenérgico, em particular antagonismo do receptor α_{2C} -adrenérgico é de uso terapêutico. Em particular, um composto de acordo com a invenção pode ser adequado para tratamento e/ou profilaxia nas doenças seguintes:

- Distúrbios do sistema nervoso central, incluindo:
- Distúrbios de humor, incluindo particularmente distúrbio depressivo maior, depressão com ou sem aspectos psicóticos, aspectos catatônicos, aspectos melancólicos, aspectos atípicos de início pós-parto e, no caso de episódios periódicos, com ou sem padrão sazonal, distúrbio distímico, transtorno bipolar I, distúrbio bipolar II, distúrbio ciclotímico, distúrbio depressivo breve recorrente, distúrbio afetivo misto, distúrbio bipolar não-especificado de outra maneira, distúrbio de humor devido a uma condição médica geral, distúrbio de humor induzido por substância, distúrbio de humor

não-especificado de outra maneira, distúrbio afetivo sazonal e distúrbios disfóricos pré-menstruais.

- 5 • Distúrbios de ansiedade, incluindo ataque de pânico, agorafobia, distúrbio de pânico sem agorafobia, agorafobia sem história de distúrbio de pânico, fobia específica, fobia social, distúrbio obsessivo-compulsivo, distúrbio de estresse pós-traumático, distúrbio de estresse agudo, distúrbio de ansiedade generalizado, distúrbio de ansiedade devido a uma condição médica geral, distúrbio de ansiedade induzido por substância e distúrbio de ansiedade não-especificado de outra maneira.
- 10 • Distúrbios relacionados ao estresse associados com depressão e/ou ansiedade, incluindo reação ao estresse aguda, distúrbios de ajustamento (reação depressiva breve, reação depressiva prolongada, ansiedade mista e reação depressiva, distúrbio de ajustamento com distúrbio predominante de outras emoções, distúrbio de ajustamento com distúrbio predominante de conduta, distúrbio de ajustamento com distúrbio misto de emoções e conduta, distúrbio de ajustamento com outros sintomas predominantes especificados) e outras reações ao estresse severo.
- 15 • Demência, distúrbios amnésicos e distúrbios cognitivos não-especificados de outra maneira, especialmente demência causada por distúrbios degenerativos, lesões, trauma, infecções, distúrbios vasculares, toxinas, anoxia, deficiência de vitamina ou distúrbios endócrinos, ou distúrbios amnésicos causados por álcool ou outras causas de deficiência de tiamina, dano ao lóbulo temporal bilateral devido à encefalite por herpes simples e

20 outras encefalites límbicas, perda neuronal secundária à anoxia / hipoglicemia / convulsões severas e cirurgia, distúrbios degenerativos, distúrbios vasculares ou patologia ao redor do ventrículo III.
- 25 • Distúrbios cognitivos, em particular devido ao prejuízo cognitivo resultante de outras condições médicas.
- 30 • Distúrbios de personalidade; incluindo distúrbio de personalidade paranóide, distúrbio de personalidade esquizóide, distúrbio de personalidade esquizotípica, distúrbio de personalidade anti-social, distúrbio de personalidade fronteira, distúrbio de personalidade histriônica, distúrbio de

personalidade narcisística, distúrbio de personalidade esquiva, distúrbio de personalidade dependente, distúrbio de personalidade obsessivo-compulsivo e distúrbio de personalidade não-especificado de outra maneira.

5 • Distúrbios esquizoafetivos resultantes de várias causas, incluindo distúrbios esquizoafetivos do tipo maníaco, do tipo depressivo, do tipo misto, esquizofrenia paranóide, desorganizada, catatônica, não diferenciada e residual, distúrbio esquizofreniforme, distúrbio esquizoafetivo, distúrbio delirante, distúrbio psicótico breve, distúrbio psicótico compartilhado, distúrbio psicótico induzido por substância e distúrbio psicótico não-especificado
10 de outra maneira.

• Acinesia, síndromes rígidas acinéticas, discinesia e parkinsonismo induzido por medicamento, síndrome de Gilles de la Tourette e seus sintomas, tremor, coréia, mioclônus, tiques e distonia.

15 • Distúrbio de déficit de atenção / hiperatividade (ADHD).
• Mal de Parkinson, Parkinsonismo induzido por fármaco, Parkinsonismo pós-encefálico, paralisia supranuclear progressiva, atrofia de multissistêmica, degeneração corticobasal, complexo de demência de ALS-parkinsonismo e calcificação de gânglios basais.

20 • Demência do tipo Alzheimer, com início precoce ou tardio, com humor depressivo.

• Distúrbios comportamentais e distúrbios de conduta na demência e o mentalmente retardado, incluindo inquietude e agitação.

• Distúrbios de movimento extrapiramidais.

• Síndrome de Down.

25 • Acatisia.

• Distúrbios alimentares, incluindo anorexia nervosa, anorexia nervosa atípica, bulimia nervosa, bulimia nervosa atípica, superalimentação associada com outros distúrbios psicológicos, vômito associado com outros distúrbios psicológicos e distúrbios alimentares não-especificados de outra
30 maneira.

• Demência associada a AIDS.

• Condições de dor crônica, incluindo dor neuropática, dor infla-

matória, dor de câncer e dor pós-operatória depois de cirurgia, incluindo cirurgia dental. Estas indicações poderiam da mesma forma incluir dor aguda, dor músculo-esquelética, dor do dorso inferior, dor na extremidade superior, fibromialgia e síndromes de dor miofascial, dor orofascial, dor abdominal, dor fantasma, tique doloroso e dor de face atípica, dano à raiz do nervo e aracnoidite, dor geriátrica, dor central e dor inflamatória.

- Doenças neurodegenerativas, incluindo doença de Alzheimer, coréia de Huntington, doença de Creutzfeld-Jacob, doença de Pick, distúrbios de desmielinação, tais como esclerose múltipla e ALS, outras neuropatias e neuralgia, esclerose múltipla, esclerose lateral amotrópica, acidente vascular cerebral e trauma de cabeça.

- Distúrbios de adicção, incluindo:

- Dependência ou abuso de substância com ou sem dependência fisiológica, particularmente onde a substância é álcool, anfetaminas, substâncias similares à anfetamina, cafeína, maconha, cocaína, alucinógenos, inalantes, nicotina, opióides, fenciclidina, compostos similares à fenciclidina, sedativo-hipnóticos, benzodiazepinas e/ou outras substâncias, particularmente úteis para tratar retirada das substâncias anteriores e delírio de retirada de álcool.

- Distúrbios de humor induzidos particularmente por álcool, anfetaminas, cafeína, maconha, cocaína, alucinógenos, inalantes, nicotina, opióides, fenciclidina, sedativos, hipnóticos, ansiolíticos e outras substâncias.

- Distúrbios de ansiedade induzidos particularmente por álcool, anfetaminas, cafeína, maconha, cocaína, alucinógenos, inalantes, nicotina, opióides, fenciclidina, sedativos, hipnóticos, ansiolíticos e outras substâncias e distúrbios de ajustamento com ansiedade.

- Cessação de fumo.

- Controle de peso corporal, incluindo obesidade.

- Distúrbios e distúrbios de sono, incluindo:

- Dissonias e/ou parassonias como distúrbios de sono primários, distúrbios de sono relacionados a outro distúrbio mental, distúrbio de sono devido a uma condição médica geral e distúrbio de sono induzido por subs-

tância.

- Distúrbios de ritmos circadianos.
- Melhoria na qualidade do sono.
- Deficiência orgânica sexual, incluindo distúrbios de desejo se-

5 sexual, distúrbios de excitação sexual, distúrbios orgásmicos, distúrbios de dor sexual, disfunção sexual devido a uma condição médica geral, disfunção sexual induzida por substância e disfunção sexual não-especificada de outra maneira.

10 A invenção, portanto, refere-se a um composto de acordo com a invenção para uso como um medicamento.

A invenção da mesma forma se refere ao uso de um composto de acordo com a invenção para a preparação de um medicamento para a prevenção e/ou tratamento de distúrbios do sistema nervoso central, distúrbios de humor, distúrbios de ansiedade, distúrbios relacionados ao estresse
15 associados com depressão e/ou ansiedade, distúrbios cognitivos, distúrbios de personalidade, distúrbios esquizoafetivos, mal de Parkinson, demência do tipo Alzheimer, condições de dor crônica, doenças neurodegenerativas, distúrbios de adicção, distúrbios de humor e disfunção orgânica sexual.

Um composto de acordo com a invenção pode ser co-
20 administrado como tratamento complementar e/ou profilaxia nas doenças listadas acima em combinação com antidepressivos, ansiolíticos e/ou antipsicóticos que estão atualmente disponíveis ou em desenvolvimento ou que ficarão disponíveis no futuro, em particular para melhorar a eficácia e/ou início da ação. Ficará evidenciado que um composto da presente invenção e
25 os outros agentes podem estar presentes como uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou seqüencial para a prevenção e/ou tratamento de depressão e/ou ansiedade. Tais preparações combinadas podem ser, por exemplo, na forma de um pacote duplo. Ficará da mesma forma evidenciado que um composto da presente invenção e os outros agentes po-
30 dem ser administrados como composições farmacêuticas separadas, simultaneamente ou seqüencialmente.

A invenção, portanto, refere-se ao uso de um composto de acor-

do com a invenção como um tratamento complementar em combinação com um ou mais outros compostos selecionados a partir do grupo de antidepressivos, ansiolíticos e antipsicóticos.

5 Classes adequadas de agentes antidepressivos incluem inibidores de recaptção de norepinefrina, inibidores de recaptção de serotonina seletivos (de SSRI), inibidores de monoamina oxidase (de MAOI), inibidores reversíveis de monoamina oxidase (de RIMA), inibidores de recaptção de noradrenalina e serotonina (de SNRI), antidepressivos serotoninérgicos específicos e noradrenérgicos (de NaSSA), antagonistas do fator liberador de
10 corticotropina (CRF), antagonistas α -adrenoreceptor e antidepressivos atípicos.

Exemplos adequados de inibidores de recaptção de norepinefrina incluem amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, trimipramina, amoxapina, desipramina, maprotilina, nortriptilina, protriptilina, reboxetina e
15 sais farmacologicamente aceitáveis destes.

Exemplos adequados de inibidores de recaptção de serotonina seletivos incluem fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina e sais farmacologicamente aceitáveis destes.

Exemplos adequados de inibidores de monoamina oxidase incluem isocarboxazida, fenelzina, tranilcipromina, selegilina e sais farmacologicamente aceitáveis destes.
20

Exemplos adequados de inibidores reversíveis de monoamina oxidase incluem moclobemida e sais farmacologicamente aceitáveis destes.

Exemplos adequados de inibidores de recaptção de noradrenalina e serotonina incluem venlafaxina e sais farmacologicamente aceitáveis destes.
25

Antidepressivos atípicos adequados incluem bupropiona, lítio, nefazodona, trazodona, viloxazina, sibutramina e sais farmacologicamente aceitáveis destes.

30 Outros antidepressivos adequados incluem adinazolam, alaproclato, amineptina, combinação de amitriptilina/clordiazepóxido, atipamezol, azamianserina, bazinaprina, befuralina, bifemelano, binodalina, bipenamol,

brofaromina, bupropiona, caroxazona, cericlamina, cianopramina, cimoxatona, citalopram, clemeprol, clovoxamina, dazepinil, deanol, demexiptilina, dibenzepina, dotiepina, droxidopa, enefexina, estazolam, etoperidona, femoxetina, fengabina, fezolamina, fluotraceno, idazoxano, indalpina, indeloxazina, iprindol, levoprotilina, litoxetina, lofepramina, medifoxamina, metapramina, metralindol, mianserina, milnaciprano, minaprina, mirtazapina, monirrelina, nebracetam, nefopam, nialamida, nomifensina, norfluoxetina, orotirelina, oxflozano, pinazepam, pirlindona, pizotilina, ritanserina, rolipram, sercloremina, setiptilina, sibutramina, sulbutiamina, sulpirida, teniloxazina, tozalinona, timoliberina, tianeptina, tiflucarbina, tofenacina, tofisopam, toloxatona, tomoxetina, veraliprida, viqualina, zimelidina e zometapine e sais farmaceuticamente aceitáveis destes, e erva-de-São João ou *Hypericum perforatum*, ou extratos destes.

Classes adequadas de agentes anti-ansiedade incluem benzodiazepinas e antagonistas ou agonistas de receptor de 5-HT_{1A}, especialmente agonistas parciais de 5-HT_{1A}, antagonistas do fator liberador de corticotropina (CRF), compostos tendo atividade colinérgica muscarínica e compostos que agem em canais de íon. Além das benzodiazepinas, outras classes adequadas de agentes anti-ansiedade são fármacos sedativos-hipnóticos não-benzodiazepínicos tal como zolpidem; fármacos de estabilização de humor tais como clobazam, gabapentina, lamotrigina, loreclezol, oxcarbamazepina, estiripentol e vigabatrina; e barbituratos.

Agentes antipsicóticos adequados são selecionados a partir do grupo que consiste em acetofenazina, em particular o sal de maleato; alentemol, em particular o sal de bromidrato; alpertina; azaperona; batelapina, em particular o sal de maleato; benperidol; benzindopirina, em particular o sal de cloridrato; brofoxina; bromperidol; butaclamol, em particular o sal de cloridrato; butaperazina; carfenazina, em particular o sal de maleato; carvotrolina, em particular o sal de cloridrato; clorpromazina; clorprotixeno; cimpreno; cintriamida; clomacrano, em particular o sal de fosfato; clopentixol; clomozida; clonipazam, em particular o sal de mesilato; cloroperona, em particular o sal de cloridrato; clotiapina; clotixamida, em particular o sal de maleato;

to; clozapina; ciclofenazina, em particular o sal de cloridrato; droperidol; etazolato, em particular o sal de cloridrato; fenimida; flucindol; flumezapina; flufenazina, em particular o decanoato, enantato e/ou sais de cloridrato; fluspi-perona; fluspirileno; flutrolina; gevotrolina, em particular o sal de cloridrato; 5 halopemida; haloperidol; iloperidona; imidolina, em particular o sal de cloridrato; lemperona; loxapina; mazapertina, em particular o sal de succinato; mesoridazina; metiapina; milemperona; milipertina; molindona, em particular o sal de cloridrato; naranol, em particular o sal de cloridrato; neflumozida, em particular o sal de cloridrato; ocaperidona; olanzapina; oxiperomida; penfluridol; 10 pentiapina, em particular o sal de maleato; perfenazina; pimozida; pinoxepina, em particular o sal de cloridrato; pipamperona; piperacetazina; pipotiazina, em particular o sal de palmitato; piquindona, em particular o sal de cloridrato; proclorperazina, em particular o sal de edisilato; proclorperazinae, em particular o sal de maleato; promazina, em particular o sal de cloridrato; 15 quetiapina; remoxiprida; risperidona; rincazol, em particular o sal de cloridrato; seperidol, em particular o sal de cloridrato; sertindol; setoperona; espiperona; sulpirida; tioridazina; tiotixeno; torazina; tioperidona, em particular o sal de cloridrato; tiospirona, em particular o sal de cloridrato; trifluoperazina, em particular o sal de cloridrato; trifluperidol; triflupromazina; ziprasidona, em 20 particular o sal de cloridrato; e misturas destes.

Alguns compostos de acordo com a invenção surpreendentemente mostram uma atividade de inibição de recaptção de 5-HT moderada e podem, portanto, ser muito bem-adaptados para uso no tratamento e/ou profilaxia de depressão. Pensa-se que um inibidor de recaptção de 5-HT 25 com atividade antagonística de α_2 -adrenoceptor associado poderia ser um tipo novo de antidepressivo, com uma ação dual nos sistemas neuronais serotoninérgicos e noradrenérgicos centrais. O efeito imediato sobre a liberação de monoamina de bloqueio de auto-receptor pode acelerar o início da ação de um tal composto, comparado aos fármacos atualmente disponíveis 30 que requerem dessensibilização do auto-receptores envolvidas no mecanismo de realimentação para tornar-se completamente eficaz. Além disso, o antagonismo de α_{2C} -adrenoceptor melhora a função sexual como mostrado

por tratamento com ao antagonista α_{2C} -adrenoceptor ioimbina, desse modo reduzindo potencialmente um dos efeitos colaterais relacionados à inibição de captação de 5-HT e realce da neurotransmissão NEergic melhora a função social mais eficazmente do que SSRIs (J. Ignacio Andrés e outro, J. Med. Chem. (2005), Vol. 48, 2054-2071)).

Composições farmacêuticas

A invenção da mesma forma se refere a uma composição farmacêutica que compreende um veículo farmaceuticamente aceitável ou diluente e, como ingrediente ativo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a invenção, em particular composto de acordo com a Fórmula (I), um ácido farmaceuticamente aceitável ou sal de adição de base deste, uma forma de *N*-óxido deste, ou um sal de amônio quaternário deste.

Um composto de acordo com a invenção ou qualquer subgrupo ou combinação deste pode ser formulado em várias formas farmacêuticas para propósitos de administração. Como composições apropriadas podem ser citados todas as composições normalmente empregadas para fármacos de administração sistêmica.

Para preparar a composição farmacêutica desta invenção, uma quantidade eficaz do composto particular, opcionalmente além da forma de sal, visto que o ingrediente ativo é combinado em mistura íntima com um veículo farmaceuticamente aceitável, cujo veículo pode tomar uma ampla variedade de formas que dependem da forma de preparação desejada para administração. Esta composição farmacêutica é desejável em forma de dosagem unitária adequada, em particular, para administração oralmente, retalmente, percutaneamente, por injeção parenteral ou por inalação. Por exemplo, na preparação das composições em forma de dosagem oral, quaisquer dos meios farmacêuticos habituais podem ser empregados tais como, por exemplo, água, glicóis, óleos, álcoois e similares no caso de preparações líquidas orais tais como suspensões, xaropes, elixires, emulsões e soluções; ou veículos sólidos tais como gomas, açúcares, caulim, diluente, lubrificantes, aglutinantes, agentes desintegrantes e similares no caso de pós,

pílulas, cápsulas e comprimidos. Por causa de sua facilidade na administração, comprimidos e cápsulas representam as formas unitárias de dosagem oral mais vantajosa caso em que veículos farmacêuticos sólidos são obviamente empregados. Para composições parenterais, o veículo compreenderá normalmente água estéril, pelo menos em grande parte, entretanto outros ingredientes, por exemplo, para ajudar solubilidade, podem ser incluídos. Por exemplo, soluções injetáveis podem ser preparadas em que o veículo compreende solução salina, solução de glicose ou uma mistura de solução de glicose e salina. Suspensões injetáveis também podem da mesma forma ser preparadas, caso em que veículos líquidos apropriados, agentes de suspensão e similares podem ser empregados. Da mesma forma incluídos são preparações de forma sólida que são pretendidas ser convertidas, logo antes do uso, em preparações em forma líquida. Nas composições adequadas para administração percutânea, o veículo opcionalmente compreende um agente de realce de penetração e/ou agente umectante adequado, opcionalmente combinado(s) com aditivos adequados de qualquer natureza em proporções menores, cujos aditivos não apresentam um efeito nocivo significativo na pele. Os referidos aditivos podem facilitar a administração à pele e/ou podem ser úteis para preparar as composições desejadas. Estas composições podem ser administradas de vários modos, por exemplo, como um emplastro transdérmico, como um manchamento, como um ungüento.

É especialmente vantajoso formular as composições farmacêuticas acima mencionadas em forma de dosagem unitária para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. Forma de dosagem unitária quando aqui utilizado refer-se às unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias, cada unidade contendo uma quantidade pré-determinada de ingrediente ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado em associação com o veículo farmacêutico exigido. Exemplos de tais formas de dosagem unitária são comprimidos (incluindo comprimidos marcados ou revestidos), cápsulas, pílulas, pacotes em pó, pastilhas, supositórios, soluções injetáveis ou suspensões e similares, e múltiplos segregados destes. Como um composto de acordo com a invenção é um antagonis-

ta de dopamina oralmente administrável potente, uma composição farmacêutica compreendendo o referido composto para administração oral é especialmente vantajosa.

A invenção da mesma forma se refere a uma composição farmacêutica que compreende um composto de acordo com a invenção e um ou mais outros compostos selecionados a partir do grupo de antidepressivos, ansiolíticos e antipsicóticos bem como ao uso de uma tal composição para a fabricação de um medicamento, em particular para melhorar a eficácia e/ou início da ação no tratamento de depressão e/ou ansiedade.

Os exemplos seguintes pretendem ilustrar, porém não limitar o escopo da presente invenção.

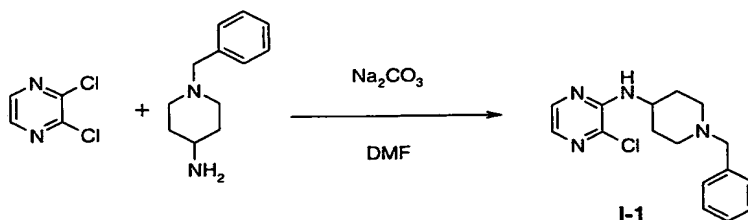
Parte experimental

Em seguida, "DCM" significa diclorometano, "THF" significa tetraidrofurano; "DMF" significa "N,N-dimetilformamida; "EtOAc" significa acetato de etila; "DCE" significa 1,2-dicloroetano; "DMSO" significa dimetilsulfóxido; "TMSCN" significa "cianeto de trimetilsilila; "Ti(iPrO)₄" significa 2-propanol de sal de titânio(4+); "TFA" significa ácido trifluoro acético; "DCM" significa diclorometano; "HATU" significa hexafluorofosfato de O-(7-Azobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio; "DIPEA" significa diisopropiletilamina; "DIEA" significa dietilamina; "PS-TBD" é TBD suportado por polímero e "PS-NCO" significa isocianato suportado por polímero.

Reações com ajuda de microondas foram realizadas em um reator de único-modo: reator de microondas Emris® Optimizer (Personal Chemistry A.B., currently Biotage). Descrição do instrumento pode ser encontrada em www.personalchemistry.com. E em um reator de multimodo: MicroSYNTH Labstation (Milestone, Inc.). Descrição do instrumento pode ser encontrada em www.milestonesci.com.

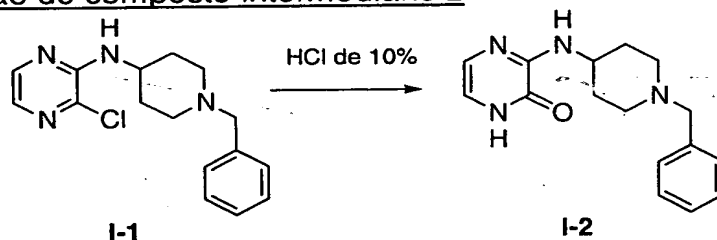
A. Preparação dos compostos intermediários

A1. Preparação do composto intermediário 1



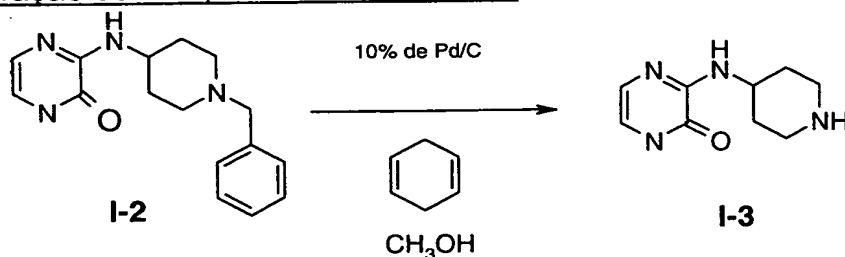
2,3-Dicloropirazina (10 g, 62,12 mmols) e 1-(fenilmetil)-4-piperidinamina (13,73 mL, 67,12 mmols) foram dissolvidos em DMF (60 ml). Em seguida, Na_2CO_3 (10,09 g, 114,10 mmols) foi adicionado. A reação foi agitada a 130°C durante 16 horas. O sólido foi filtrado, lavado com AcOEt e o solvente foi evaporado até a secura. O produto foi dissolvido em AcOEt, lavado com H_2O e salmoura, seco com MgSO_4 e evaporado a vácuo produzindo 15 g do composto intermediário desejado **1** (74%). O produto foi utilizado sem qualquer outra purificação.

A2. Preparação do composto intermediário 2



Composto intermediário **1** (7 g, 23,11 mmols) foi dissolvido em 10% de HCl (70 ml) e aquecido em um tubo selado a 110°C durante 16 horas. Um sólido marrom claro foi precipitado, o qual foi filtrado, lavado com água e seco a vácuo produzindo 4,57 g do composto intermediário desejado **2** (70%).

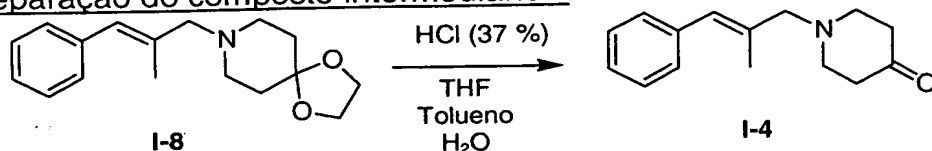
A3. Preparação do composto intermediário 3



Composto intermediário **2** (4,17 g, 14,66 mmols) foi dissolvido em CH_3OH (62 mL), em seguida Pd/C (4,17 g; 10%) e 1,4-cicloexadieno (27,96 mL, 293,2 mmols) foram adicionados. A reação foi aquecida em um

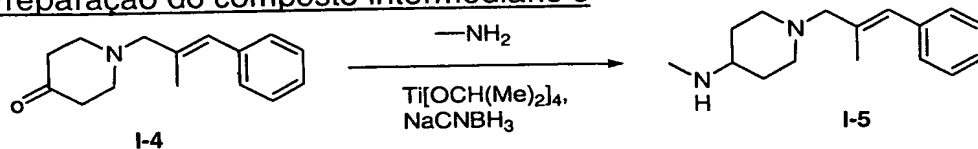
tubo selado a 65 °C durante 4 horas. A reação foi filtrada em celite e o solvente foi evaporado até a secura produzindo 2,69 g do composto intermediário desejado 3 (94%).

A4. Preparação do composto intermediário 4



5 Composto intermediário 8 (12,6 g, 0,046 mol) foi dissolvido em uma mistura de 37% de HCl aquoso (27,24 ml), H₂O (37,01 ml) e THF (196 ml). A solução foi agitada e refluxada durante 2 dias, em seguida a mistura resfriada e crua foi evaporada e revertida ao material de partida. O resíduo estava misturado com HCl concentrado (29,73 ml), H₂O (80 ml) e tolueno
 10 (110 ml). Em seguida, a mistura de reação foi agitada e refluxada durante 1 dia. A camada orgânica foi separada e descartada. A camada aquosa foi resfriada em um banho com água gelada, neutralizada com um excesso de NaHCO₃ (sólido) e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi seca em Na₂SO₄, filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cro-
 15 matografia de coluna aberta (eluente 1: CH₂Cl₂; eluente 2: CH₂Cl₂/2-propanona 95/5, 90/10; eluente 3: CH₂Cl₂/CH₃OH 96/4). As frações de produto foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 4,98 g do composto intermediário 4 (47%).

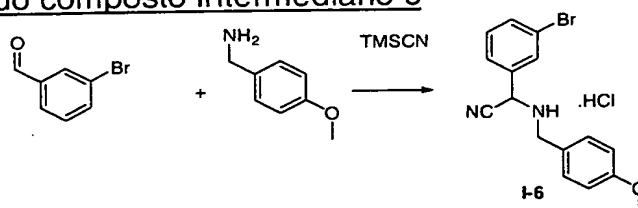
A5. Preparação do composto intermediário 5



20 Em uma mistura do composto intermediário 4 (1 g, 4,361 mmols) e MeNH₂ (2,7 mL, 5,23 mmols) em THF (30 mL), Ti[OCH(Me)₃] (1 mL, 4,361 mmols) foi adicionado a 0 °C sob atmosfera de N₂. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. Em seguida uma solução de NaCN-
 25 BH₃ (0,3 g 4,61 mmols) em EtOH (2 ml) foi adicionada. A reação foi agitada 20 horas em temperatura ambiente. A fase orgânica foi filtrada e o solvente foi evaporado para produzir um óleo. O produto bruto foi tratado com água e

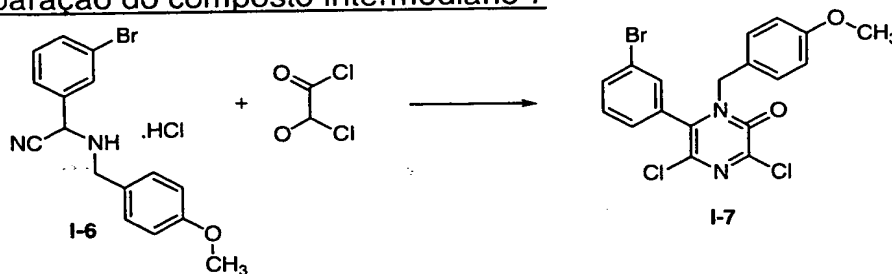
extraído com DCM (3x 10 ml). A fase orgânica foi evaporada e o resíduo foi purificado com DCM/MeOH 9:1 para obter 0,6g g (60%) como um óleo do composto intermediário 5.

A6. Preparação do composto intermediário 6



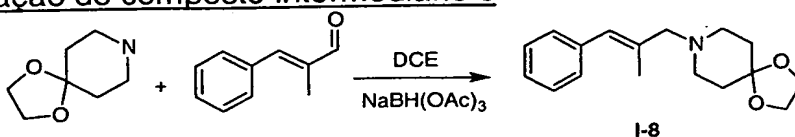
- 5 Em uma mistura de 3-bromobenzaldeído (1,2g, 6,48 mmols) e 4-metoxianilina (9 g, 6,48 mmols) em DCM (150 mL) foi adicionado Ti(i-PrOH)₄ (0,648 mmol). A reação foi agitada durante 2 horas em temperatura ambiente. TMSCN (13,61 mmols) foi adicionado e a reação foi agitada 24 horas em temperatura ambiente. O solvente foi evaporado e o óleo foi dissolvido em Et₂O (100 mL); em seguida uma solução de i-PrOH/HCl 6 N (10 mL) foi adicionada. O precipitado foi filtrado e lavado com Et₂O frio para produzir 5,2 g do composto intermediário 6 como um sólido branco (56%).

A7. Preparação do composto intermediário 7



- 15 Em uma mistura do composto intermediário 6 (2,88 g, 7,85 mmols) e DCE (40 mL), dicloreto de etanedioíla 6 (11,7 mL, 23,43 mmols) foi adicionado. A reação foi agitada durante 4 dias em temperatura ambiente. O produto bruto foi evaporado até a secura, para produzir 2,8 g do composto intermediário 7 como um óleo amarelo (81%). O produto bruto foi utilizado na próxima etapa sem purificação.

20 A8. Preparação do composto intermediário 8

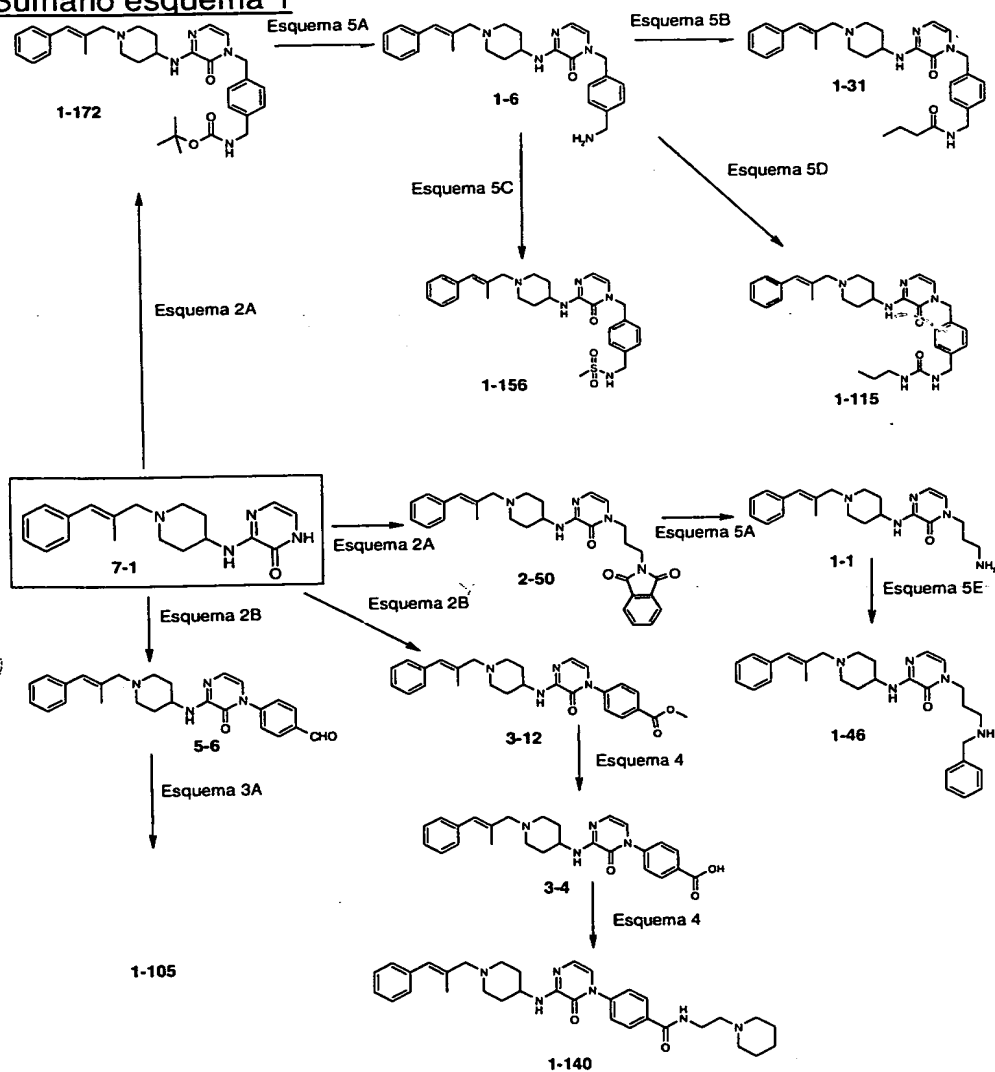


Uma mistura de 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano (6,7 g, 0,046

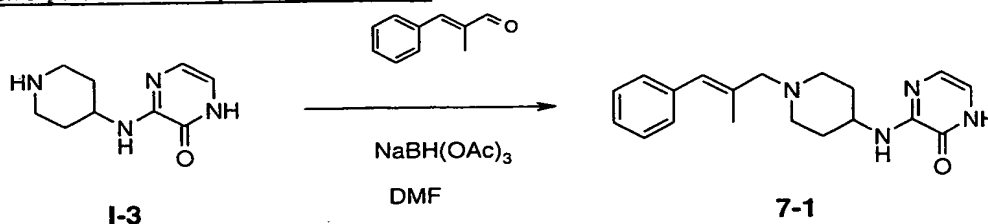
mol, 98%), (2E)-2-metil-3-fenil-2-propenal (5,02 ml, 0,035 mol, 98%) e triacetoxiboroidreto de sódio (10,02 g, 0,046 mol) em DCE (170 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 6 horas. A mistura de reação foi tratada com 10% de solução de NH_4Cl e extraída com DCM. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4 , filtrada e o solvente foi evaporado. Rendimento: 12,79 g do composto intermediário **8** (quantitativo, utilizado como tal sem outra purificação).

B. Preparação dos compostos finais

B1. Sumário esquema 1

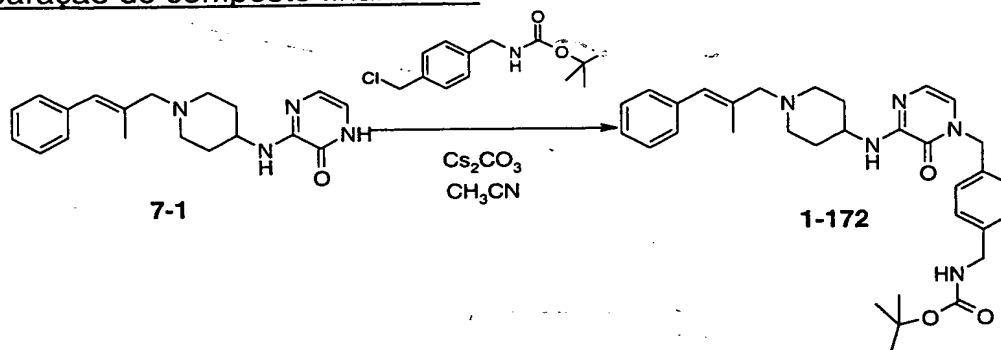


Preparação do composto final 7-1



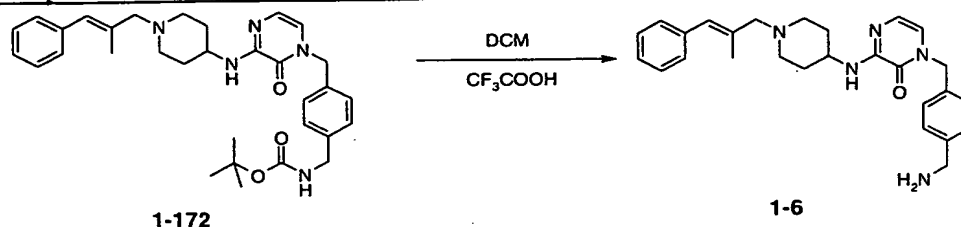
Composto intermediário **3** (2 g, 10,269 mmols) foi dissolvido em DMF (60 ml), em seguida alfa-metilcinamaldeído (4,51 g, 30,87 mmols) e NaBH(OAc)₃ (3,2 g, 15,45 mmols) foi adicionado. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. O solvente foi removido, o produto foi dissolvido em EtOAc, lavado com NaHCO₃ e salmoura e seco com MgSO₄. O solvente foi evaporado até a secura e o produto foi purificado por cromatografia aberta utilizando DCM/CH₃OH 9/1 como eluente, produzindo 3,2 g do composto final desejado **7-1** (96%).

10 Preparação do composto final 1-172



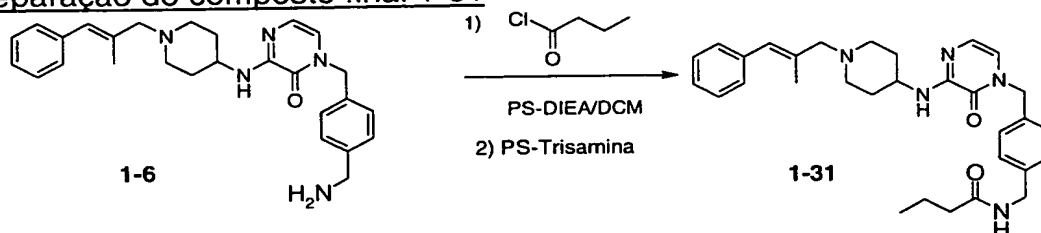
Composto final **7-1** (2 g, 6,16 mmols), (cloreto de 4-tercbutoxiaminometil)-benzila (2,36 g, 9,24 mmols), e Cs₂CO₃ (7,6 g, 21,56 mmols) foi suspenso em CH₃CN (80 ml). A reação foi aquecida no microondas a 130 °C durante 20 minutos. A resina foi filtrada, e o filtrado foi concentrado a vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por HPLC produzindo 2,84 g do composto final purificado **1-172** (85%).

Preparação do composto final 1-6



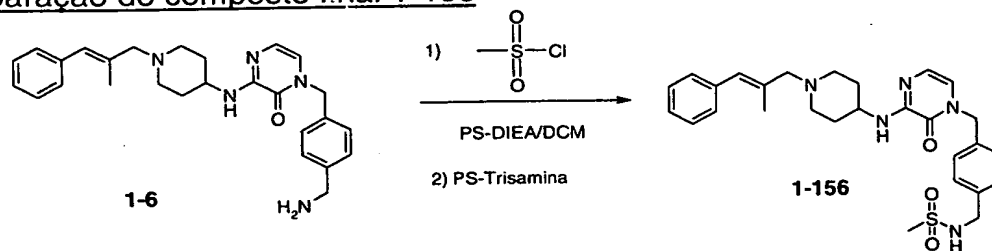
Composto final **1-172** (1,07 g, 1,96 mmol) foi dissolvido em DCM (25 ml), em seguida TFA (25 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. O solvente foi removido e o produto bruto resultante foi dissolvido em EtOAc e lavado com K₂CO₃ (aquoso saturado) e salmoura, e foi em seguida seco (MgSO₄). A camada orgânica foi evaporada a vácuo produzindo 773 mg do composto final **1-6** (89%).

Preparação do composto final **1-31**



PS-DIEA (51,79 mg, 0,201 mmol) foi suspenso em DCM (4 ml), em seguida composto **1-6** (30 mg, 0,067 mmol), e cloreto de butirila (15,6 µl, 0,134 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas, em seguida PS-Trisamina (64,26 mg, 0,268 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. A resina foi filtrada, lavada com DCM e o solvente foi concentrado sob pressão reduzida produzindo 31,76 mg do composto final **1-31** (65%).

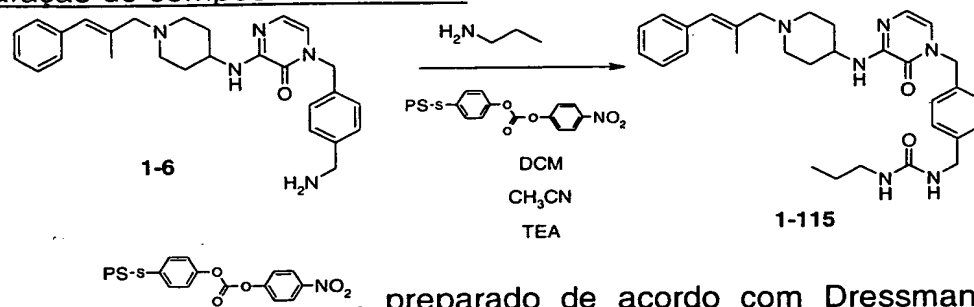
Preparação do composto final **1-156**



PS-DIEA (51,79 mg, 0,201 mmol) foi suspenso em DCM (4 ml), em seguida composto **1-6** (30 mg, 0,067 mmol), e cloreto de metanossulfonila (10,4 µl, 0,135 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas, em seguida PS-Trisamina (64,74 mg, 0,270 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. A resina foi filtrada, lavada com DCM e o solvente foi concentrado sob pressão reduzida produzindo 25,5 mg do com-

posto final 1-156 (75%).

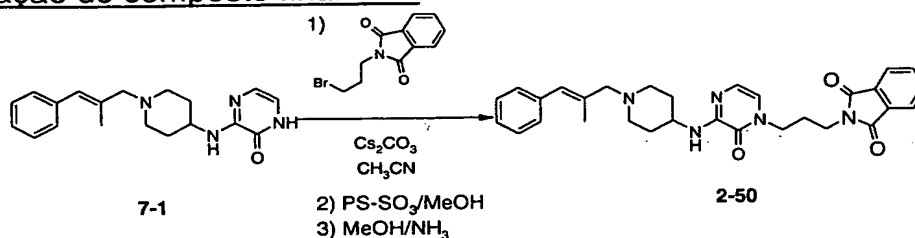
Preparação do composto final 1-115



, preparado de acordo com Dressman, B.A.; Singh, U.; Kaldor, S.W. Tetrahedron Lett 1998, 39, 3631 (100 mg, 0,12

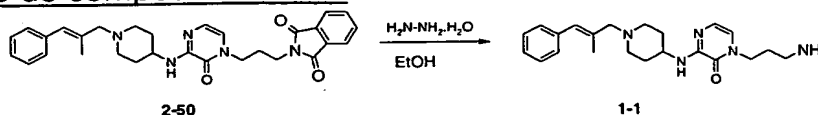
5 mmol) foi suspenso em DCM (4 ml), e em seguida propilamina (88,66 μ l, 1,20 mmol) foi adicionada. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. A resina foi filtrada, e lavada com DCM, CH₃OH, THF e CH₃CN. A resina foi suspensa em CH₃CN (4 ml). Composto final 1-6 (30 mg, 0,067 mmol) e trietilamina (84 μ l, 0,60 mmol) foi adicionado. A reação foi aquecida a 65 °C durante 16 horas. A resina foi filtrada, lavada com CH₃CN, DCM e CH₃OH, e o solvente foi evaporado até a secura, para produzir 32 mg do composto final 1-115 (93%).

Preparação do composto final 2-50



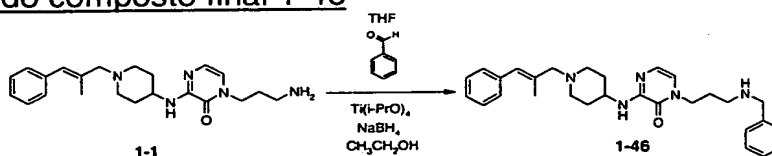
Composto final **7-1** (50 mg, 0,154 mmol), N-(3-bromopropil)ftalimida (61,93 mg, 0,231 mmol), e Cs_2CO_3 (185 mg, 0,539 mmol) foi suspenso em CH_3CN (2 ml). A reação foi aquecida em um tubo selado durante 16 horas a 110 °C. A reação foi filtrada, e o filtrado foi concentrado a vácuo. O produto bruto foi dissolvido em MeOH, em seguida PS-SO_3 foi adicionado. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. A resina foi filtrada, lavada com MeOH e em seguida foi suspensa em MeOH/ NH_3 a 7N durante 3 horas. A resina foi filtrada e o filtrado foi concentrado a vácuo produzindo 0,61 mg do composto final purificado **2-50** (77%).

Preparação do composto final 1-1



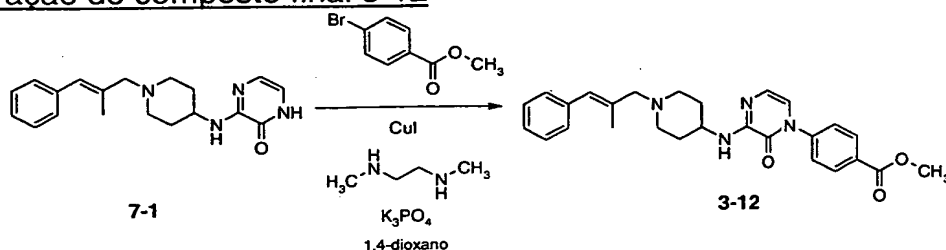
Composto final 2-50 (300 mg, 0,586 mmol) e monohidrato de hidrazina (0,172 ml, 3,51 mmols) foram suspensos em EtOH (9 ml). A reação foi aquecida no microondas a 140 °C durante 10 minutos. O solvente foi concentrado a vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por HPLC produzindo 111 mg do composto final purificado 1-1 (50%).

Preparação do composto final 1-46



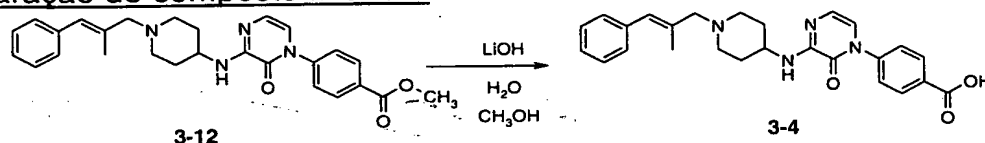
Composto final 1-1 (80 mg, 0,209 mmol) foi dissolvido em THF seco (3,2 ml). Benzaldeído (32 µl, 0,314 mmol) e Ti(i-PrO)₄ (119,42 mg, 0,418 mmol) foram adicionados. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. Em seguida NaBH₄ (24,5 mg, 0,629 mmol) e CH₃CH₂OH (1,1 ml) foram adicionados, agitação foi continuada em temperatura ambiente durante 8 horas. Em seguida NH₃ (solução aquosa) foi adicionado, um precipitado apareceu que foi filtrado em celite e lavado com Et₂O. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa restante foi extraída com Et₂O. As camadas orgânicas combinadas foram tratadas com HCl (2N). A fase aquosa foi em seguida tratada com NaOH (2N) em PH 10-12, e lavado com EtOAc (3 x 10ml). A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca (MgSO₄) e evaporada até a secura. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia instantânea aberta utilizando DCM/(CH₃OH/NH₃) 9:1 para produzir 40 mg do composto final purificado 1-46 (40 %).

Preparação do composto final 3-12



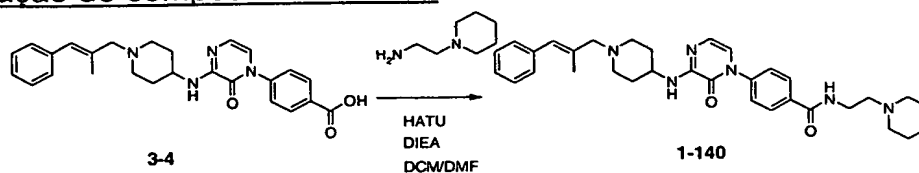
Composto final 7-1 (1 g, 2,93 mmols), metil éster de ácido 4-bromobenzóico (756,7 mg, 3,51 mmols) e CuI (11,6 mg, 0,586 mmol) foi suspenso em 1,4-dioxano (20 ml) e agitado em temperatura ambiente durante 1 minuto. Em seguida *N,N*-dimetil-1,2-etanodiamina (124 μ l, 1,17 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 5 minutos. Finalmente K_3PO_4 (1,24 g, 5,86 mmols) foi adicionado, e a mistura foi aquecida a 110 $^{\circ}C$ durante 16 horas em um tubo selado. O produto bruto foi filtrado em celite, lavado com DCM e o solvente foi concentrado a vácuo. O produto bruto resultante foi lavado com H_2O , salmoura e seco ($MgSO_4$). O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto bruto resultante foi purificado por cromatografia aberta em DCM/ (CH_3OH/NH_3) 9,5/0,5 para produzir 1,12 g do composto final 3-12 (83%).

Preparação do composto final 3-4



Composto final 3-12 (600 mg, 1,30 mmol), foi suspenso em CH_3OH (12 ml). Em seguida LiOH (62,64 mg, 2,61 mmols) e H_2O (2,4 ml) foram adicionados e agitados durante 16 horas em temperatura ambiente. A reação foi neutralizada com HCl a 10%, o solvente foi removido, e o produto foi triturado com Et_2O produzindo 578 mg do composto final purificado 3-4 (quantitativo).

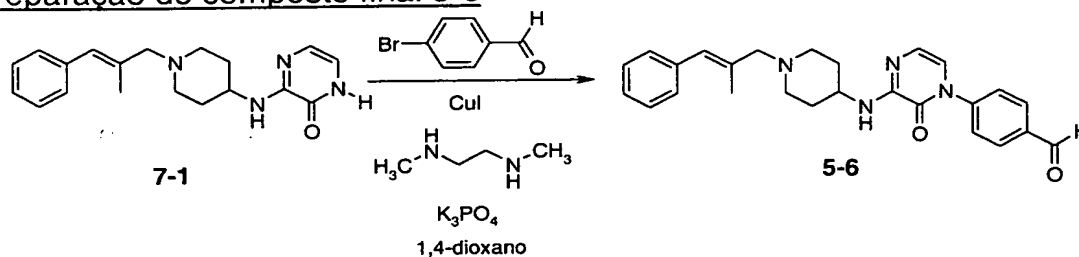
Preparação do composto 1-140 final



Composto final 3-4 (25 mg, 0,049 mmol) e HATU (22,3 mg, 0,058 mmol) foi dissolvido em DCM/DMF (2,58 ml, 2:1). Em seguida 1-(2-aminoetil)piperidina (6,4 μ l, 0,045 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. O solvente foi removido a vácuo. O produto bruto foi dissolvido em DCM, lavado com NH_4Cl , e salmoura, em seguida seco ($MgSO_4$). O solvente foi concentrado sob pres-

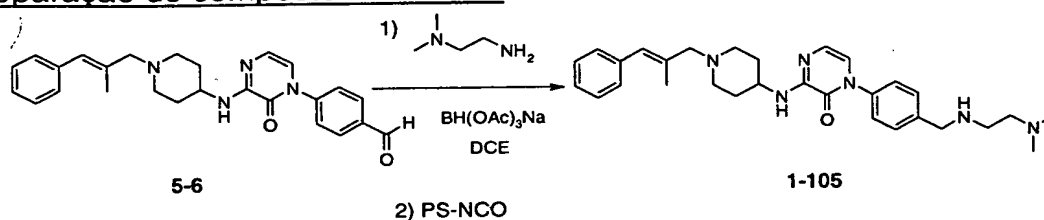
são reduzida e o produto bruto resultante purificado por cromatografia aberta em SiO₂ com DCM/(CH₃OH/NH₃) 9,5/0,5 para produzir 16,2 mg do composto final **1-140** (60%).

Preparação do composto final 5-6



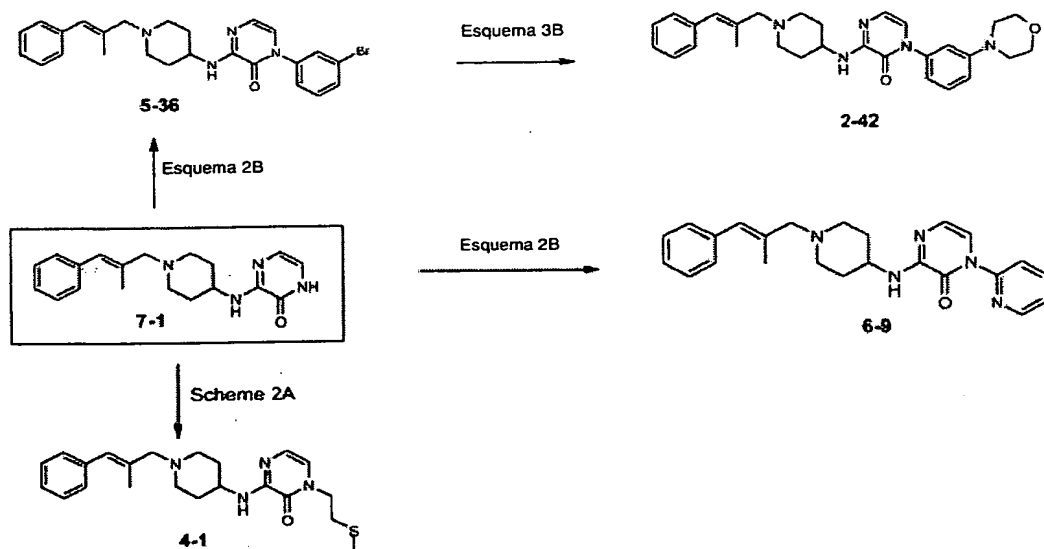
- 5 Composto final **7-1** (1 g, 2,93 mmols), 4-bromobenzaldeído (650 mg, 3,51 mmols) e CuI (111 mg, 0,586 mmol) foram suspensos em 1,4-dioxano (20 ml). A reação foi agitada durante 1 minuto, e em seguida N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina (124 µl, 1,17 mmol) foi adicionado enquanto agitando durante 5 minutos. Finalmente K₃PO₄ (1,24 g, 5,86 mmols) foi adicionado e as misturas de reação foram aquecidas em um tubo selado a 110 °C
- 10 durante 16 horas. A reação foi filtrada em celite, lavada com DCM e o solvente foi evaporado até a secura. O composto produto bruto foi dissolvido em EtOAc, lavado com H₂O e salmoura, e seco (MgSO₄). O solvente foi concentrado a vácuo, e o produto bruto resultante purificado por HPLC para
- 15 produzir 627 mg do composto final **5-6** (50%).

Preparação do composto final 1-105

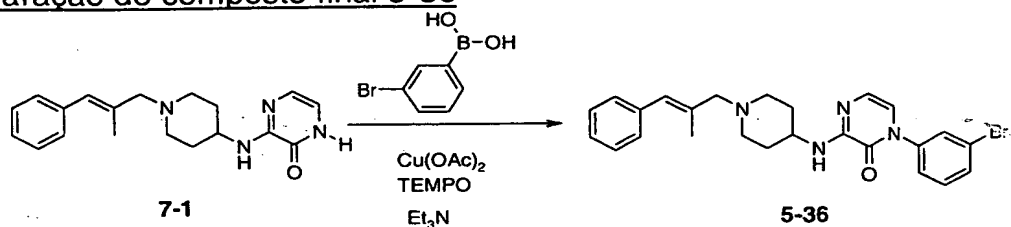


- Composto final **5-6** (25 mg, 0,058 mmol), N,N'-dimetiletilenodiamina (8,35 µl, 0,075 mmol) e BH(OAc)₃Na (65,7 mg, 0,138 mmol) foram suspensos em DCE (3 ml). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. Em seguida PS-NCO (78,43 mg, 0,12 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. A resina foi filtrada, lavada com DCM e o solvente foi evaporado até a secura produzindo 18,8 mg do composto final **1-105** (60%).
- 20

B2. Sumário esquema 2

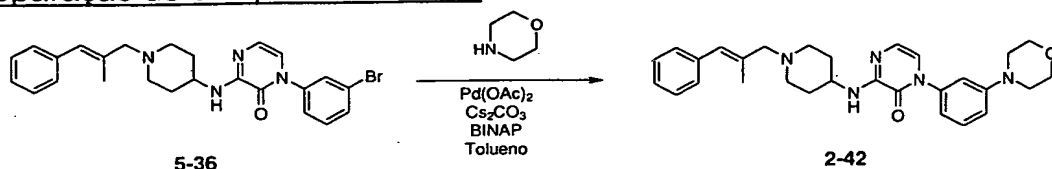


Preparação do composto final 5-36



Em uma mistura do composto 7-1 (2 g, 6,16 mmols), ácido 3-bromofenilborônico (2,5 g, 12,32 mmols) e acetato de cobre (0,115 g, 0,62 mmol) em DCM (20 ml), peneiras moleculares (0,7 g) e 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinilóxi (TEMPO, 1,05 g, 6,77 mmols) foram adicionados. Finalmente, trietilamina (1,8 ml, 12,5 mmol) foi da mesma forma adicionada à mistura e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante 55 horas. O produto bruto foi filtrado e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de um cartucho SCX, eluindo duas vezes com DCM e com metanol, e finalmente com MeOH/NH₃ saturado produzindo depois da evaporação dos solventes 2,06 g do composto final 5-36 (70%).

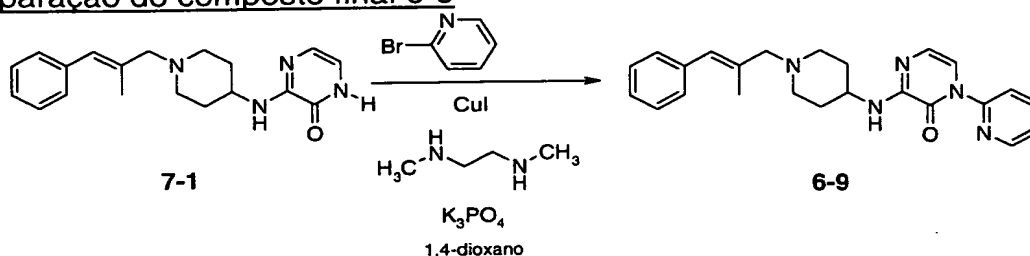
Preparação do composto final 2-42



Uma mistura do composto final 5-36 (22 mg, 0,046 mmol), mor-

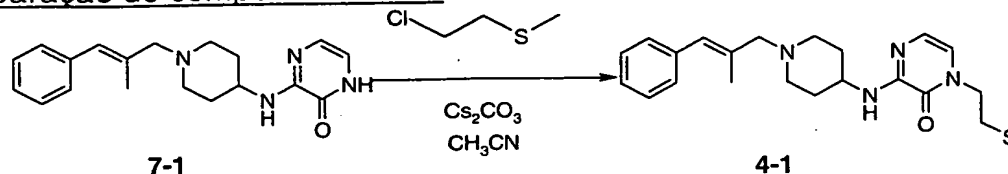
folina (4,8 mg, 0,055 mmol), acetato de paládio (1 mg, 0,0025 mmol), carbonato de cério (22 mg, 0,0642 mmol) e BINAP (4,6 mg, 0,0075 mmol) em Tolueno (3 ml) foi agitado em refluxo durante 24 horas. O produto bruto foi tratado com "resina-isocianato", a mistura foi filtrada através de celite e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de um cartucho SCX, eluindo duas vezes com DCM e com metanol, e finalmente com MeOH/NH₃ saturado produzindo depois da evaporação dos solventes 10 mg do composto final **2-42** (45%).

Preparação do composto final 6-9



Composto final **7-1** (0,3 g, 0,92 mmol), 2-bromopiridina (0,1 ml, 1,1 mmol) e CuI (35,2 mg, 0,18 mmol) foram suspensos em 1,4-dioxano (5 ml). A reação foi agitada durante 1 minuto, e em seguida N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina (35 μ l, 0,37 mmol) foi adicionado enquanto agitando durante mais 5 minutos. Finalmente K₃PO₄ (0,39 g, 1,85 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida em um tubo selado a 110 °C durante 16 horas. A reação foi filtrada em celite, lavada com DCM e o solvente foi evaporado até a secura. O composto produto bruto foi dissolvido em EtOAc, lavado com H₂O e salmoura, e seco (MgSO₄). O solvente foi concentrado a vácuo, e o produto bruto resultante purificado por cromatografia de coluna aberta utilizando SiO₂ e DCM/(CH₃OH/NH₃) 9,7/0,3 como eluente, produzindo 0,24 g do composto final **6-9** (65%).

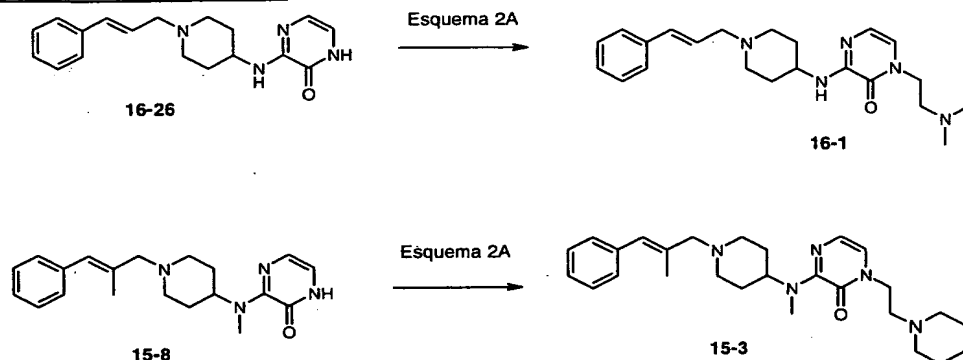
Preparação do composto final 4-1



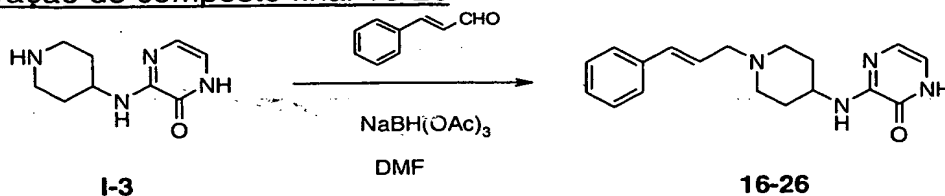
Composto final **7-1** (50 mg, 0,154 mmol), sulfeto de 2-cloroetilmetila (25,5 mg, 0,231 mmol), e Cs₂CO₃ (0,185 g, 0,54 mmol) foram

suspensos em CH_3CN (5 ml). A mistura de reação foi agitada e aquecida a 90°C durante 16 horas. A mistura foi filtrada através de celite e o filtrado foi concentrado a vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por HPLC produzindo 28 mg do composto final purificado **4-1** (45%).

5 **B3. Sumário esquema 3**

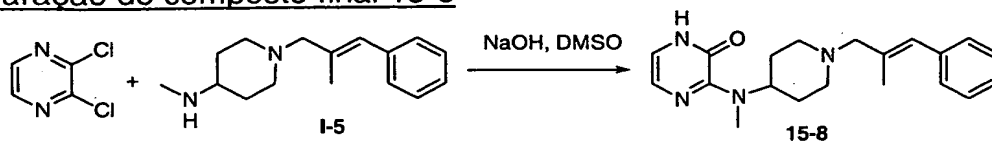


Preparação do composto final 16-26



Composto intermediário **3** (1,5 g, 7,72 mmols) foi dissolvido em DMF (30 ml), em seguida transcinamaldeído (2,04 g, 15,44 mmols) e NaBH(OAc)₃ (2,45 g, 11,58 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo dissolvido em EtOAc, lavado com NaHCO₃ e salmoura e seco em MgSO₄. O solvente foi evaporado até a secura e o produto foi purificado por recristalização (Et₂O) para produzir 1,3 g do composto final desejado **16-26** como um sólido branco. Rendimento 54%.

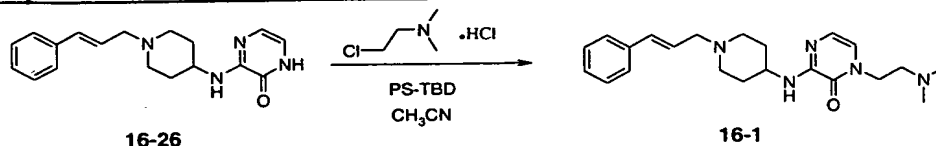
15 **Preparação do composto final 15-8**



Uma mistura de 2,3-dicloropirazina (0,78 g, 3,2 mmols), intermediário **5** (0,5 g 3,35 mmols) e NaOH (1 g, 7,46 mmols) foi aquecida em um tubo selado a 150°C durante 4 horas. A este cru, uma solução de 0,8 ml de DMSO/NaOH(4M) 1:1 foi adicionada. O produto bruto foi aquecido a 150°C

durante 5 horas. Depois de resfriar, a reação foi tratada com água (5 ml) e extraída com DCM (3x 5 mL). A fase orgânica foi evaporada e o resíduo foi purificado com DCM/MeOH 9:1 para obter 0,8 g (80%) do composto final **15-8**.

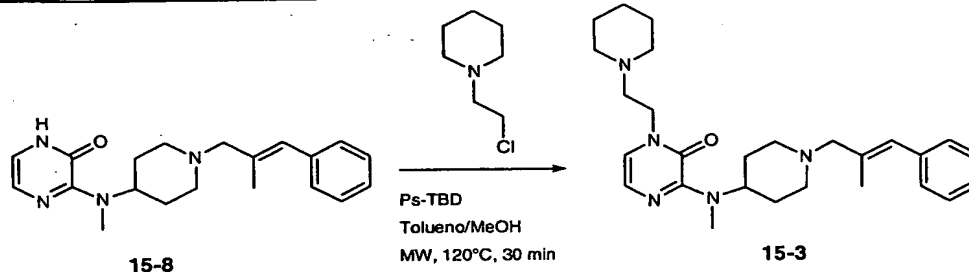
5 Preparação do composto final 16-1



Composto final **16-26** (23 mg, 0,073 mmol), cloridrato de cloreto de 2-dimetilaminoetila (0,22 mmol), e PS-TBD (76 mg, 0,22 mmol) foram suspensos em CH₃CN (2 ml). A reação foi aquecida no microondas a 120 °C durante 20 minutos. A resina foi filtrada, e o filtrado foi concentrado a vácuo.

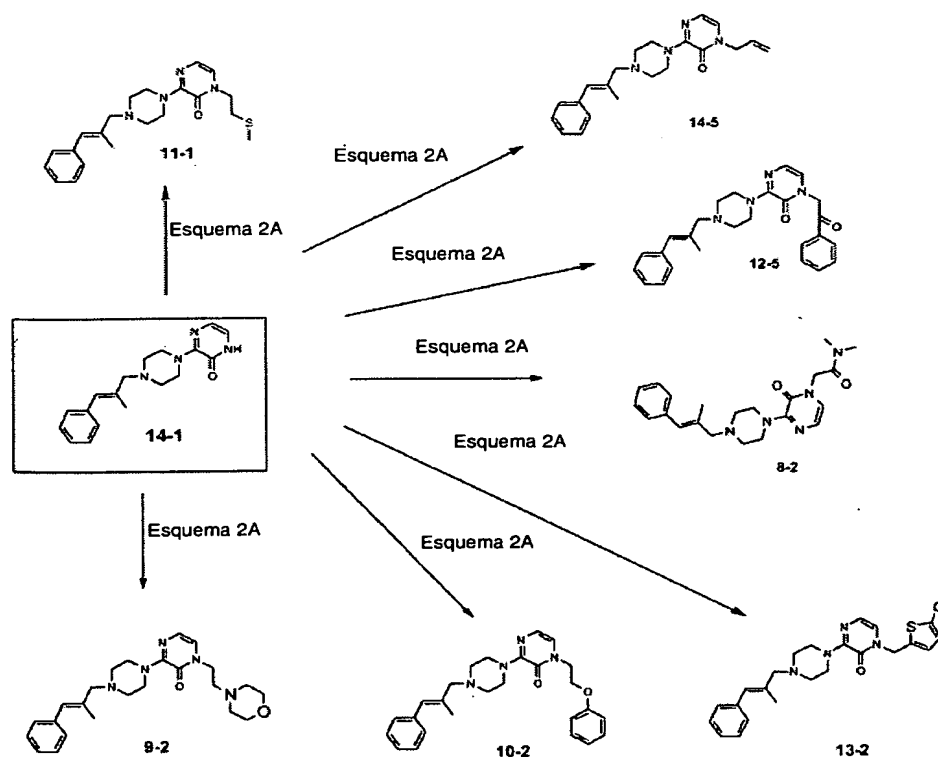
10 O produto bruto resultante foi purificado por HPLC produzindo 0,024 g do composto final purificado **16-1** (85%).

Preparação do composto final 15-3

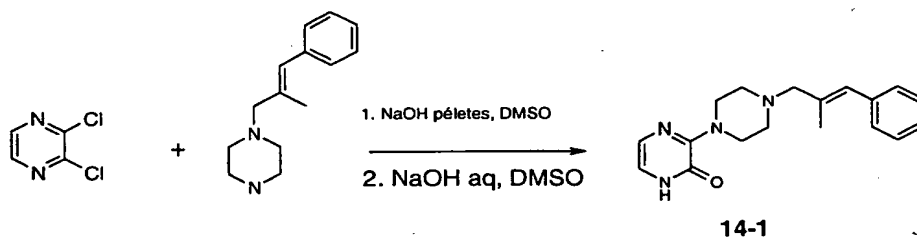


Uma mistura do composto final **15-8** (0,025 g 0,06502 mmol), 2-cloroetilpiperidina (0,19 g, 1,3 mmol), resina Ps-TBD (0,070 g, 0196 mmol) em uma mistura de 3 mL de tolueno/MeOH 1:1 foi aquecida sob irradiação de microondas a 120 °C durante 30 minutos. O produto bruto foi filtrado e a fase orgânica foi evaporada até a secura. O resíduo foi purificado com DCM/MeOH 9:1 para obter 0,019 g (65%) do composto final **15-3** como um óleo que precipitado em Et₂O.

20 B4. Sumário esquema 4

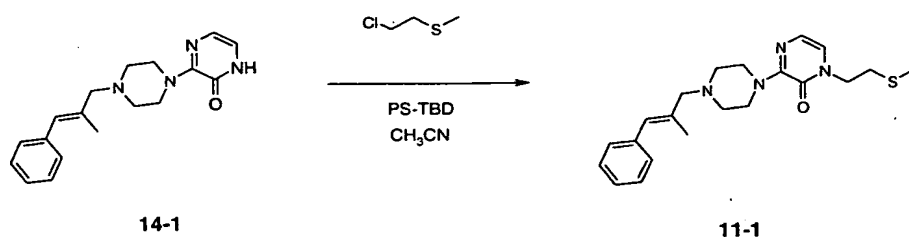


Preparação do composto final 14-1



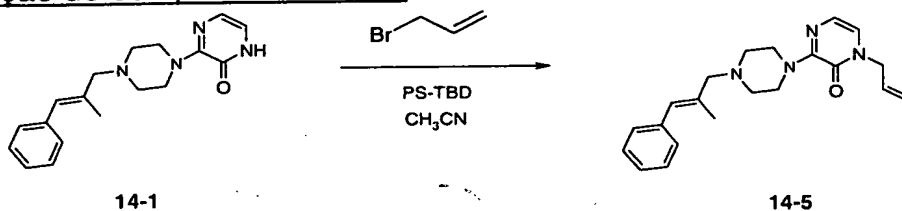
2,3-Dicloropirazina (448 mg, 3 mmols) e cinamilpiperazina (CAS 152960-46-8, 2,9 mmols) foram dissolvidos em DMSO (0,400 ml). Em seguida péletes de NaOH (1 g, 25 mmols) foram adicionadas. A reação foi agitada a 150 °C sob irradiação de microondas durante 0,5 hora. Em seguida, 0,4 ml de NaOH 4 M e 0,4 ml de DMSO foram adicionados, aquecendo a 150 °C em microondas durante mais 0,5 hora. A mistura foi dissolvida em AcOEt, lavada com H₂O e salmoura, seca com MgSO₄ e evaporada a vácuo, produzindo 650 mg do composto final desejado 14-1 (70%).

10 Preparação do composto final 11-1



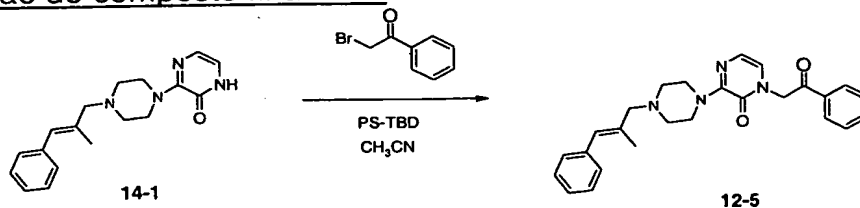
Composto final **14-1** (31 mg, 0,1 mmol), sulfeto de 2-cloroetilmetila (0,2 mmol), e PS-TBD (100 mg, 0,3 mmol) foi suspenso em CH_3CN (2 ml). A reação foi aquecida no microondas a 120 °C durante 20 minutos. A resina foi filtrada, e o filtrado foi concentrado a vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por HPLC produzindo 0,015 g do composto final purificado **11-1** (40%).

Preparação do composto final 14-5



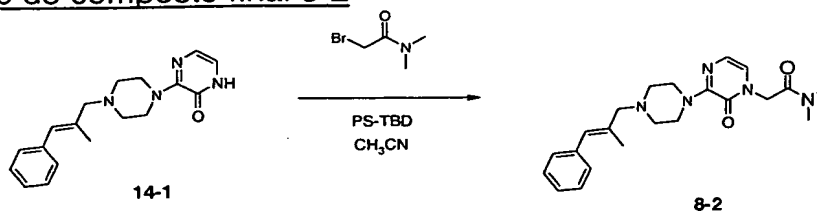
Composto final **14-1** (31 mg, 0,1 mmol), brometo de alila (0,2 mmol), e PS-TBD (100 mg, 0,3 mmol) foi suspenso em CH_3CN (2 ml). A reação foi aquecida no microondas a 120 °C durante 20 minutos. A resina foi filtrada, e o filtrado foi concentrado a vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por HPLC produzindo 0,028 g do composto final purificado **14-5** (80%).

Preparação do composto final 12-5



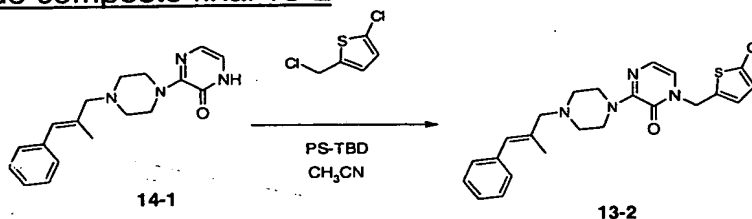
Composto **14-1** (31 mg, 0,1 mmol), 2-bromoacetofenona (0,2 mmol), e PS-TBD (100 mg, 0,3 mmol) foram suspensos em CH_3CN (2 ml). A reação foi aquecida no microondas a 120 °C durante 20 minutos. A resina foi filtrada, e o filtrado foi concentrado a vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por HPLC produzindo 0,032 g do composto final purificado **12-5** (75%).

Preparação do composto final 8-2



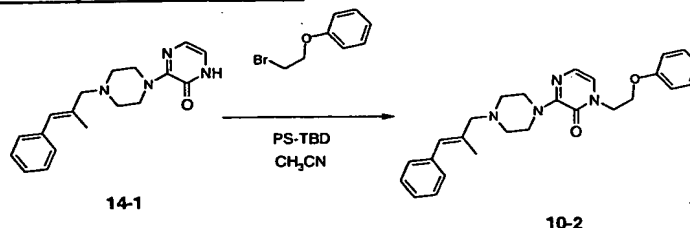
Composto **14-1** (31 mg, 0,1 mmol), 2-bromo-N,N-dimetilacetamida (0,2 mmol), e PS-TBD (100 mg, 0,3 mmol) foram suspensos em CH_3CN (2 ml). A reação estava aquecida no microondas a 120 °C durante 20 minutos. A resina foi filtrada, e o filtrado foi concentrado a vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por HPLC produzindo 0,033 g do composto final purificado **8-2** (85%).

Preparação de composto final 13-2



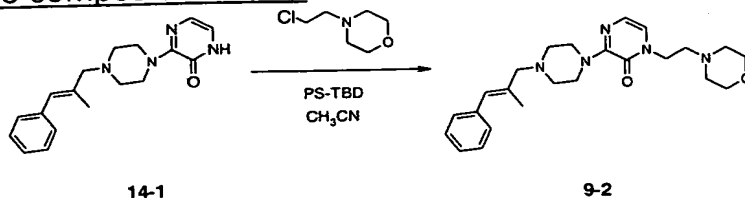
Composto **14-1** (31 mg, 0,1 mmol), 2-cloro-5-(clorometil) tiofeno (0,2 mmol), e PS-TBD (100 mg, 0,3 mmol) foram suspensos em CH_3CN (2 ml). A reação foi aquecida no microondas a 120 °C durante 20 minutos. A resina foi filtrada, e o filtrado foi concentrado a vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por HPLC produzindo 0,029 g do composto final purificado **13-2** (65%).

Preparação de composto final 10-2

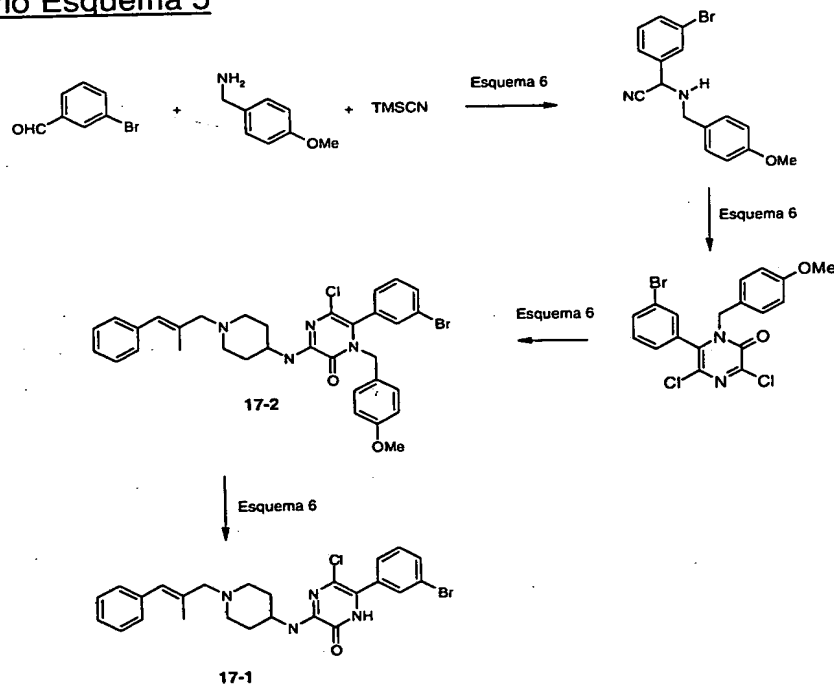
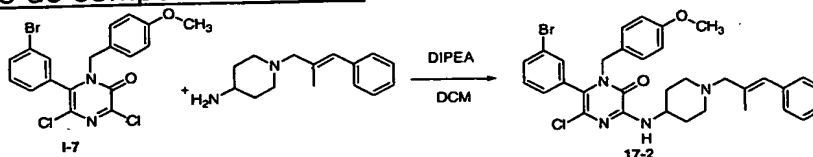


Composto **14-1** (31 mg, 0,1 mmol), beta-bromo fenetol (0,2 mmol), e PS-TBD (100 mg, 0,3 mmol) foram suspensos em CH_3CN (2 ml). A reação foi aquecida no microondas a 120 °C durante 20 minutos. A resina foi filtrada, e o filtrado foi concentrado a vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por HPLC produzindo 0,024 g do composto final purificado **10-2**

(55%).

Preparação de composto final 9-2

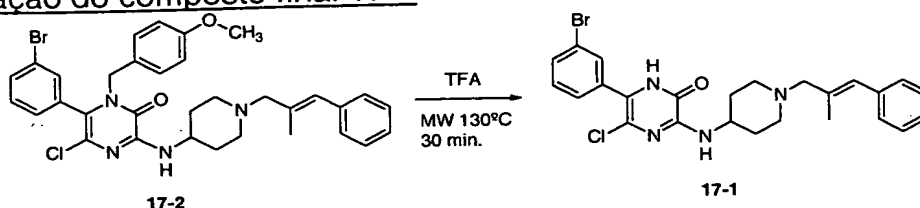
Composto **14-1** (31 mg, 0,1 mmol), cloridrato de 4-(2-cloroetil) morfolina (0,2 mmol), e PS-TBD (100 mg, 0,3 mmol) foram suspensos em CH_3CN (2 ml). A reação foi aquecida no microondas a 120 °C durante 20 minutos. A resina foi filtrada, e o filtrado foi concentrado a vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por HPLC produzindo 0,021 g do composto final purificado **9-2** (50%).

B5. Sumário Esquema 510 Preparação de composto final 17-2

Em uma mistura de composto intermediário **7** (1 g, 2,27 mmols) e 4-amino-1-(2-metil-cinamil)piperidina (0,57 g, 2,49 mmols) em DCE (30 mL), DIPEA (0,46 g, 4,6 mmols) foi adicionada. A reação foi agitada durante

20 dias em temperatura ambiente. O produto bruto foi evaporado até a secura, e purificada por cromatografia de coluna (DCM/MeOH 9:1) para produzir 0,45g do composto final 17-2 como um óleo amarelo (30%).

Preparação do composto final 17-1



5

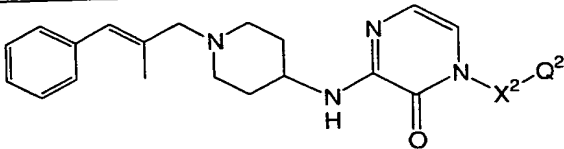
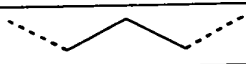
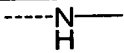
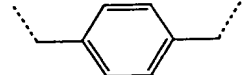
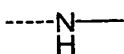
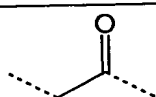
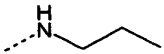
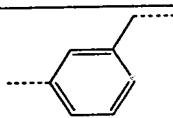
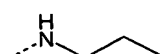
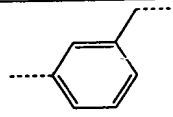
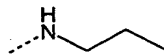
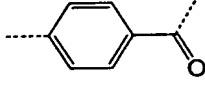
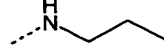
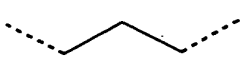
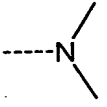
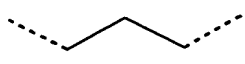
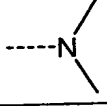
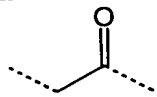
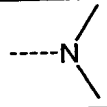
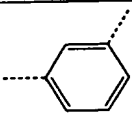
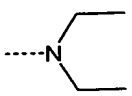
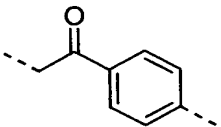
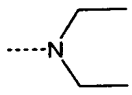
Uma solução do composto final 17-2 (0,02 g, 0,0315 mmol) em TFA (1 mL), foi aquecida sob irradiação em microondas a 130 °C durante 30 minutos. O TFA foi evaporado até a secura e o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (DCM/MeOH 9:1) para produzir 10 mg do composto final 17-1 como um óleo (63%).

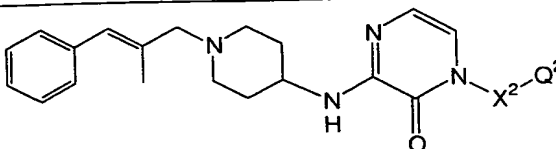
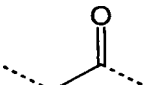
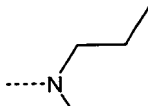
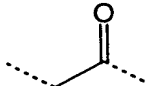
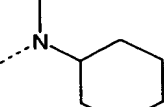
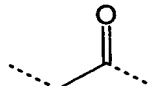
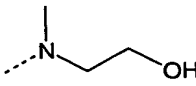
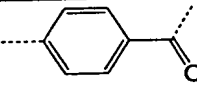
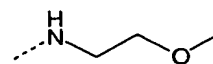
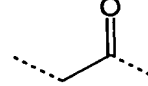
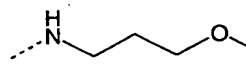
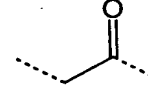
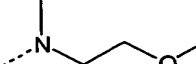
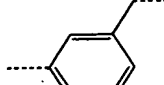
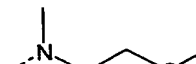
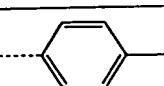
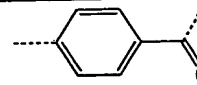
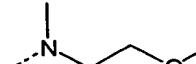
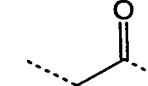
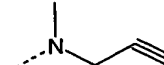
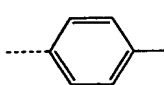
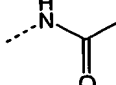
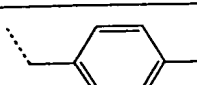
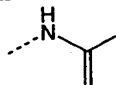
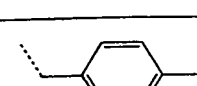
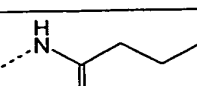
10

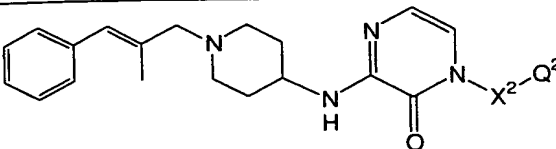
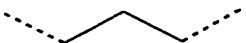
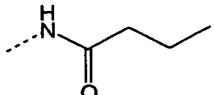
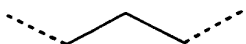
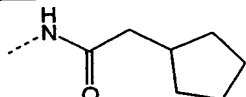
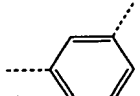
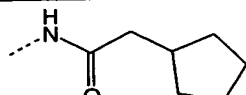
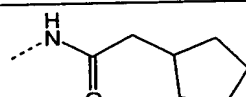
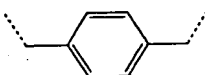
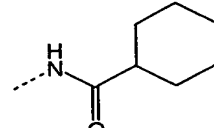
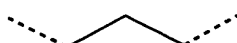
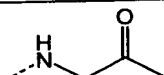
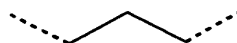
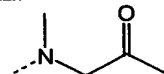
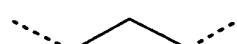
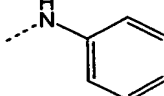
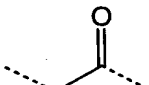
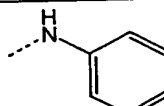
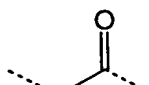
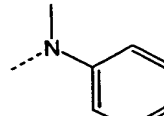
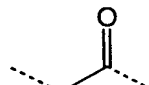
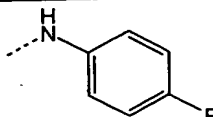
Os seguintes compostos foram preparados de acordo com os exemplos, esquemas e procedimentos anteriores.

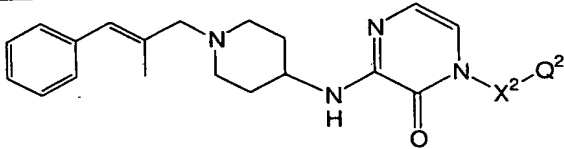
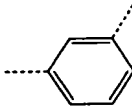
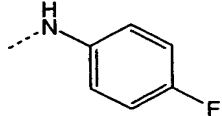
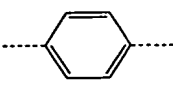
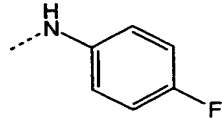
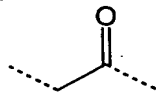
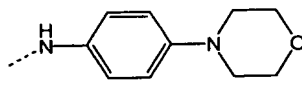
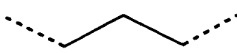
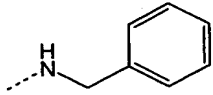
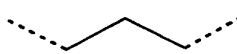
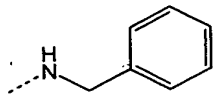
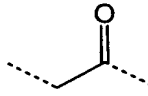
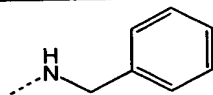
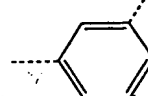
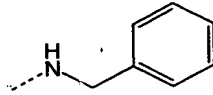
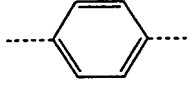
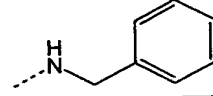
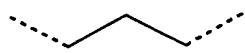
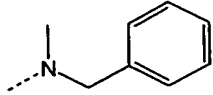
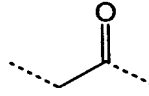
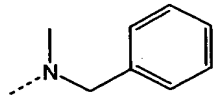
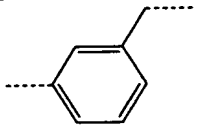
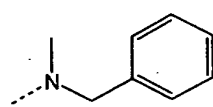
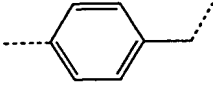
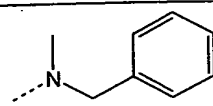
Tabela 1: Lista de compostos (com ligador de amino-piperidinila) para que Q seja uma porção de fórmula $-NR^1R^2$.

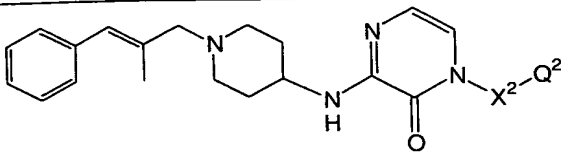
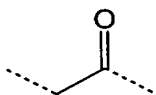
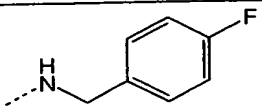
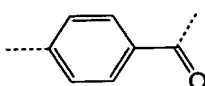
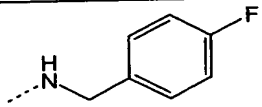
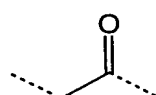
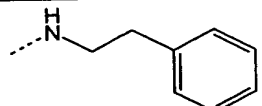
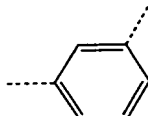
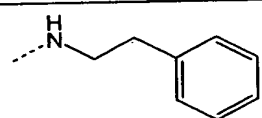
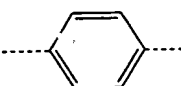
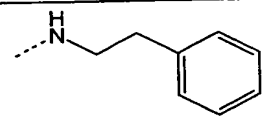
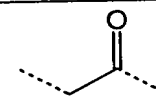
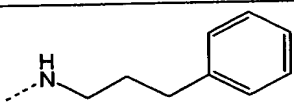
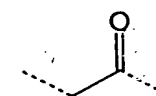
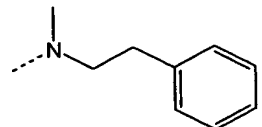
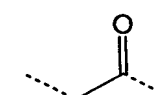
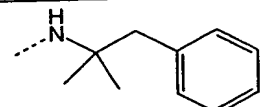
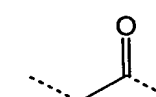
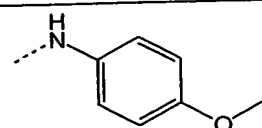
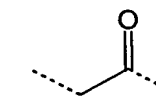
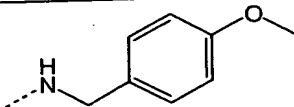
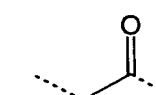
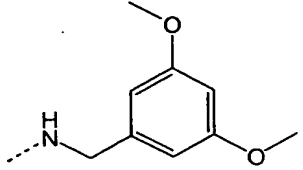
Nº do composto	Esquema	--X²--	--Q²
1-1	5A		-NH ₂
1-2	5A		-NH ₂
1-3	4		-NH ₂
1-4	5A		-NH ₂
1-5	5A		-NH ₂

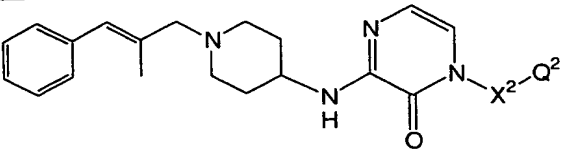
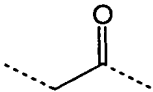
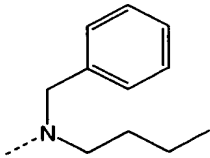
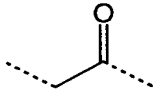
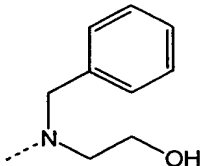
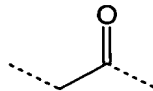
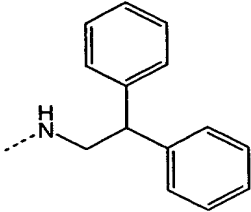
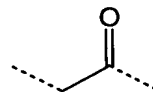
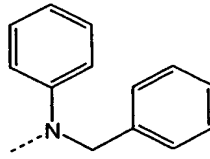
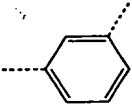
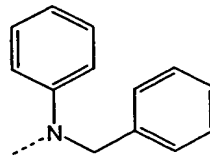
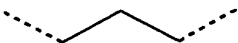
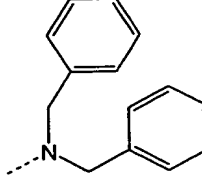
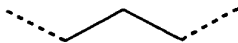
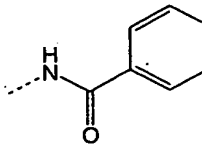
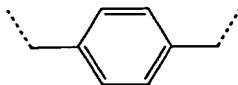
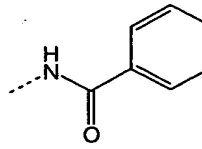
			
Nº do composto	Esquema	--X ² --	--Q ²
1-6	5A		-NH ₂
1-7	5A		-NH ₂
1-8	5E		
1-9	5E		
1-10	4		
1-11	3A		
1-12	3A		
1-13	4		
1-14	2A		
1-15	2A		
1-16	2A		
1-17	3B		
1-18	2A		

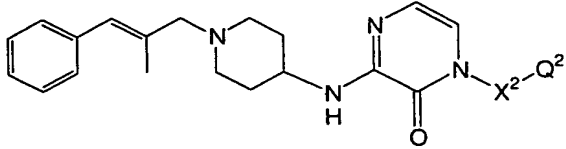
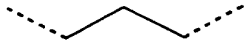
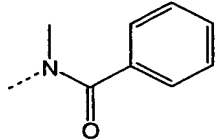
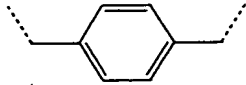
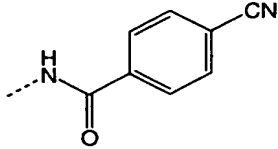
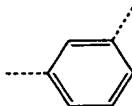
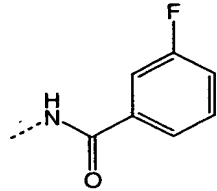
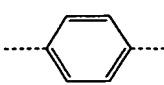
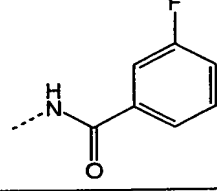
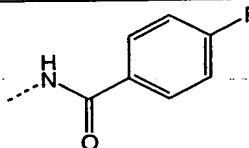
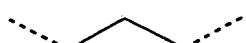
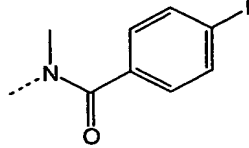
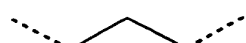
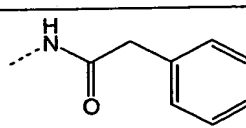
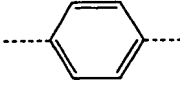
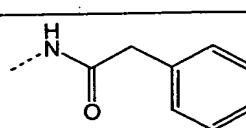
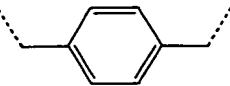
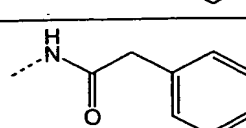
			
Nº do composto	Esquema	--X²--	--Q²
1-19	4		
1-20	4		
1-21	4		
1-22	4		
1-23	4		
1-24	4		
1-25	3A		
1-26	3A		
1-27	4		
1-28	4		
1-29	5B		
1-30	5B		
1-31	5B		

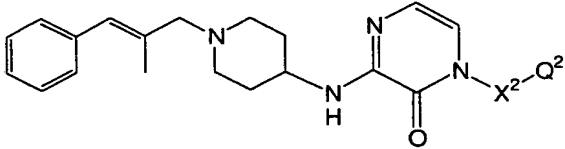
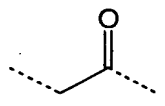
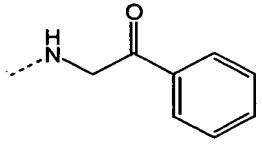
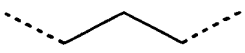
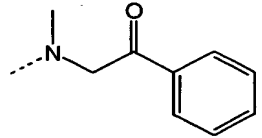
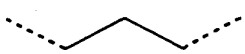
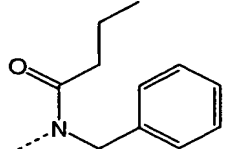
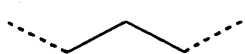
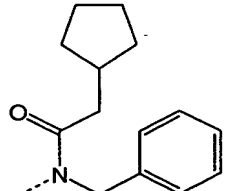
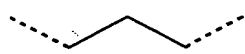
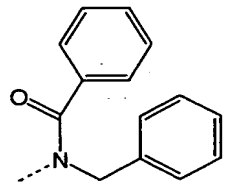
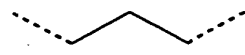
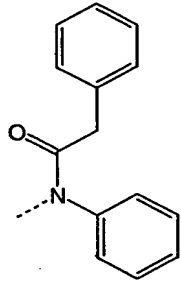
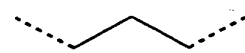
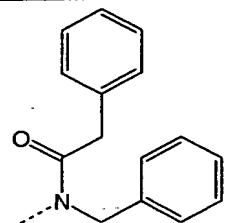
			
Nº do composto	Esquema	--X²--	--Q²
1-32	5B		
1-33	5B		
1-34	5B		
1-35	5B		
1-36	5B		
1-37	5E		
1-38	5E		
1-39	2A		
1-40	4		
1-41	4		
1-42	4		

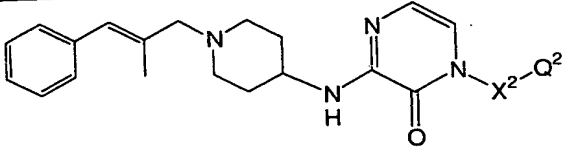
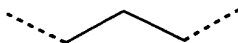
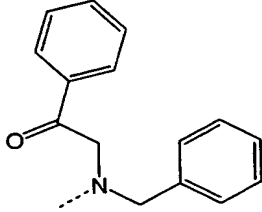
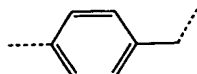
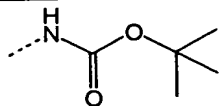
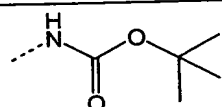
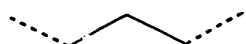
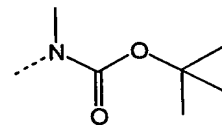
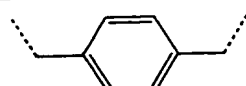
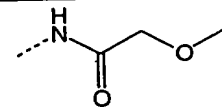
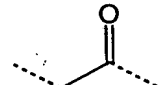
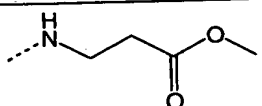
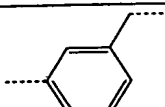
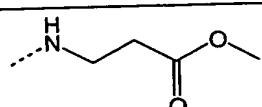
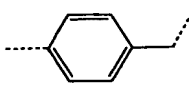
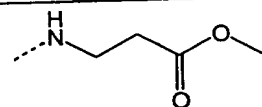
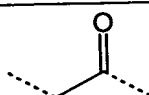
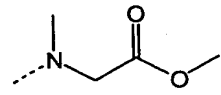
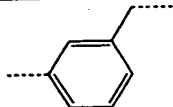
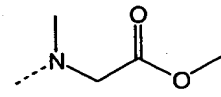
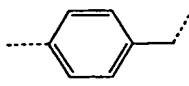
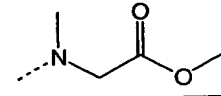
			
Nº do composto	Esquema	--X²--	--Q²
1-43	3B		
1-44	3B		
1-45	4		
1-46	5E		
1-47	5E		
1-48	4		
1-49	3B		
1-50	3B		
1-51	5E		
1-52	4		
1-53	3A		
1-54	3A		

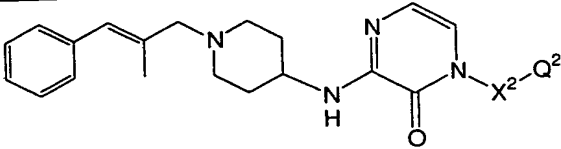
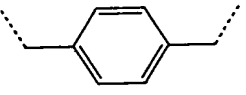
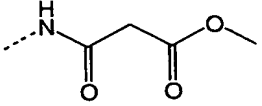
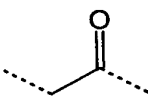
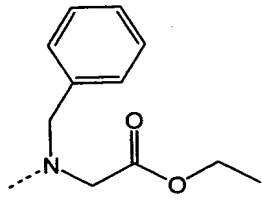
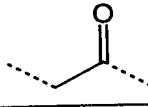
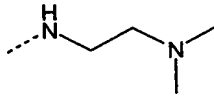
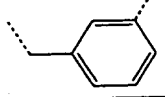
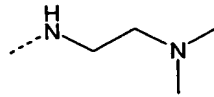
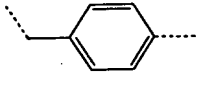
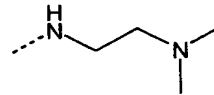
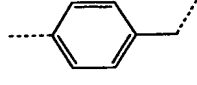
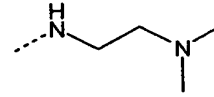
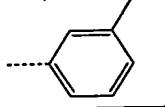
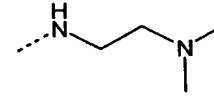
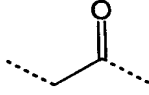
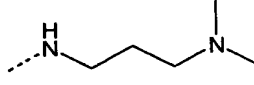
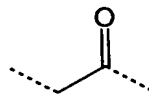
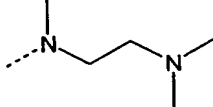
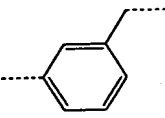
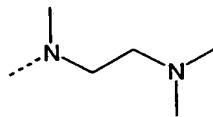
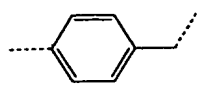
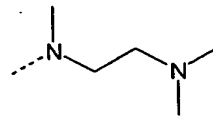
			
Nº do composto	Esquema	--X ² --	--Q ²
1-55	4		
1-56	4		
1-57	4		
1-58	3B		
1-59	3B		
1-60	4		
1-61	4		
1-62	4		
1-63	4		
1-64	4		
1-65	4		

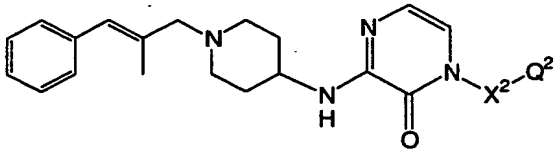
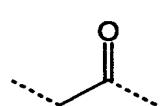
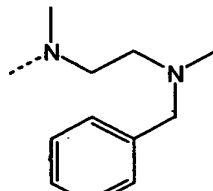
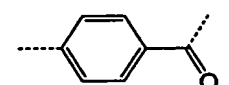
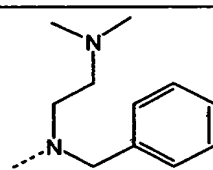
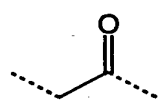
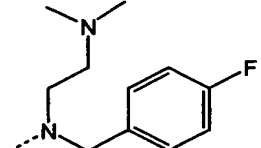
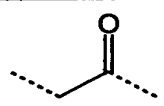
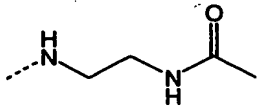
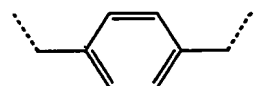
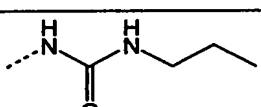
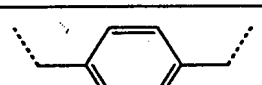
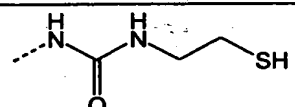
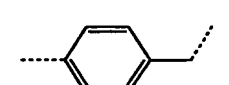
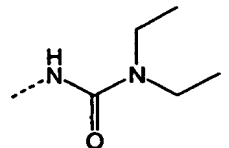
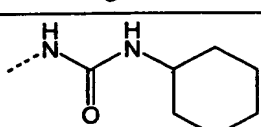
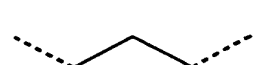
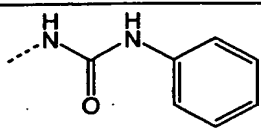
			
Nº do composto	Esquema	--X ² --	--Q ²
1-66	4		
1-67	4		
1-68	4		
1-69	4		
1-70	3B		
1-71	5E		
1-72	5B		
1-73	5B		

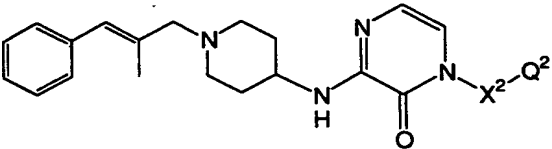
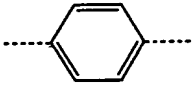
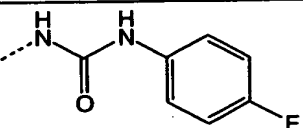
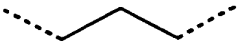
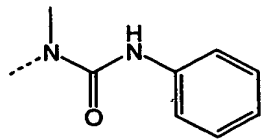
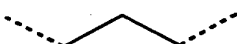
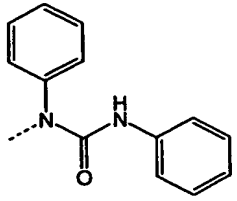
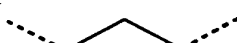
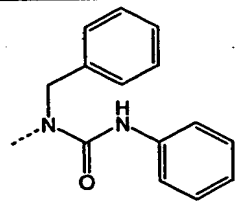
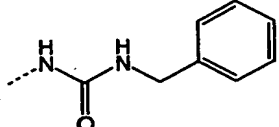
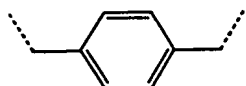
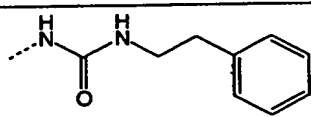
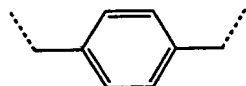
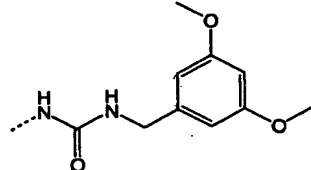
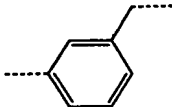
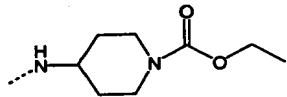
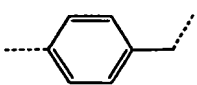
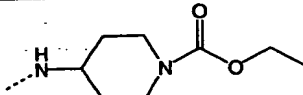
			
Nº do composto	Esquema	--X ² --	--Q ²
1-74	5B		
1-75	5B		
1-76	5B		
1-77	5B		
1-78	5B		
1-79	5B		
1-80	5B		
1-81	5B		
1-82	5B		

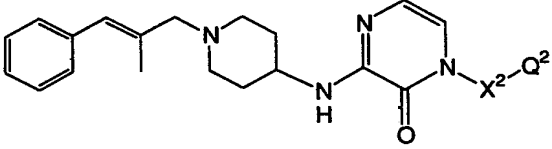
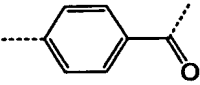
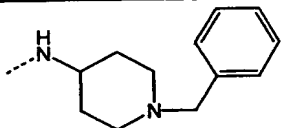
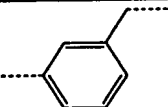
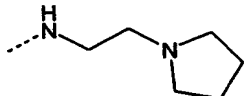
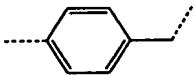
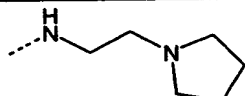
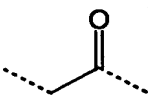
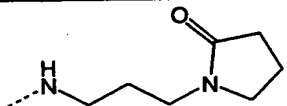
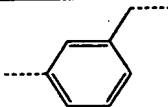
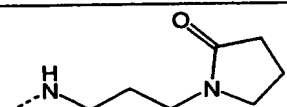
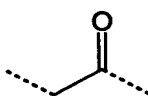
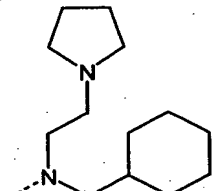
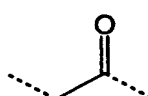
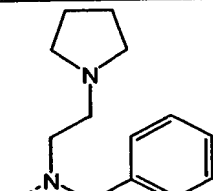
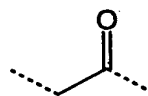
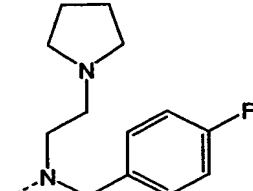
			
Nº do composto	Esquema	--X²--	--Q²
1-83	4		
1-84	5E		
1-85	5B		
1-86	5B		
1-87	5B		
1-88	5B		
1-89	5B		

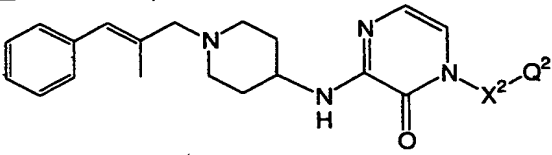
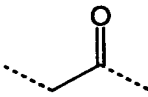
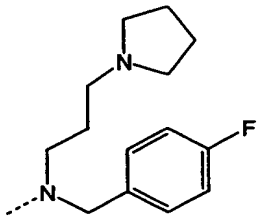
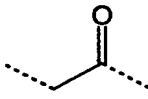
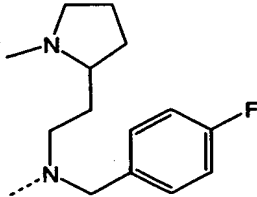
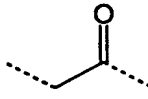
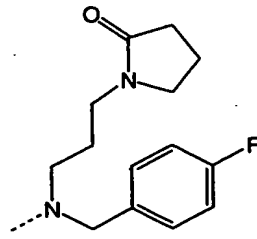
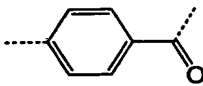
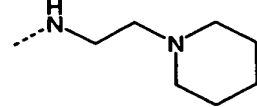
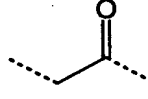
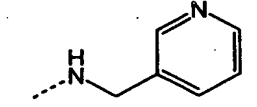
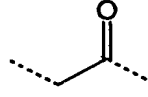
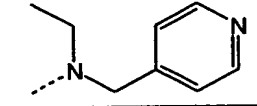
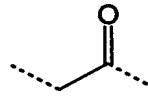
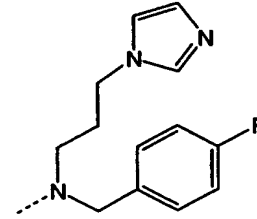
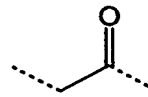
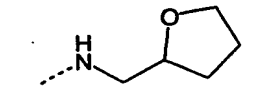
			
Nº do composto	Esquema	--X²--	--Q²
1-90	5E		
1-91	2B		
1-172	2B		
1-92	2A		
1-93	5B		
1-94	4		
1-95	3A		
1-96	3A		
1-97	4		
1-98	5E		
1-99	5E		

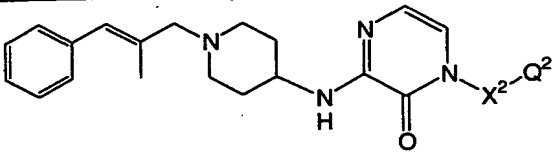
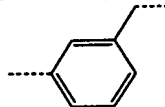
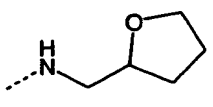
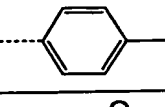
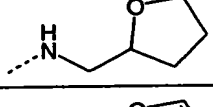
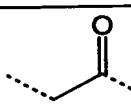
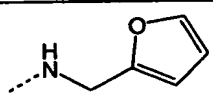
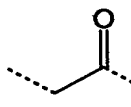
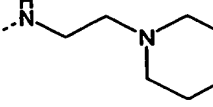
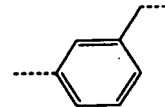
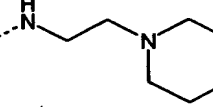
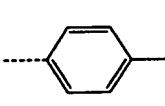
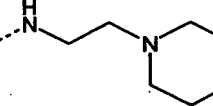
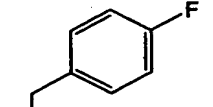
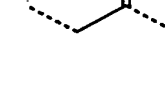
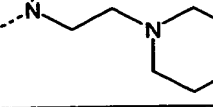
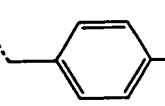
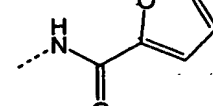
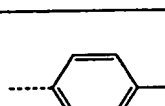
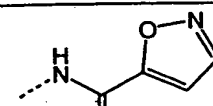
			
Nº do composto	Esquema	--X²--	--Q²
1-100	5B		
1-101	4		
1-102	4		
1-103	3B		
1-104	3B		
1-105	3A		
1-106	3A		
1-107	4		
1-108	4		
1-109	3A		
1-110	3A		

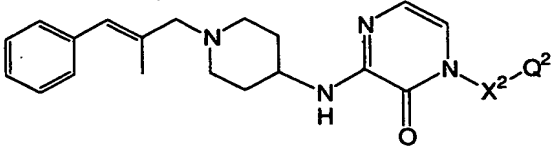
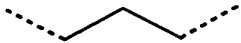
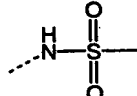
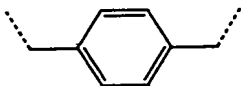
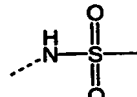
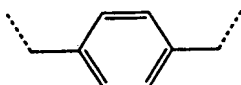
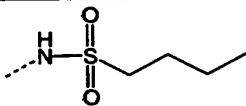
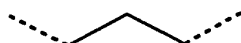
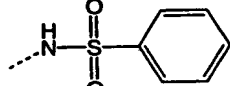
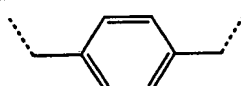
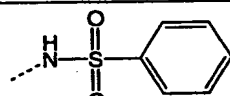
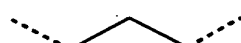
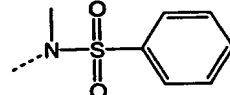
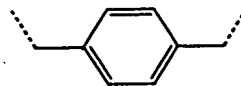
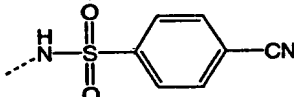
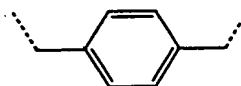
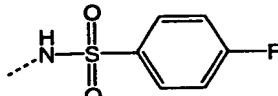
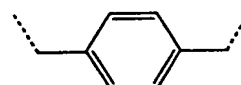
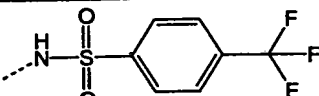
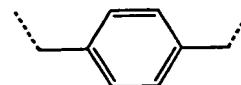
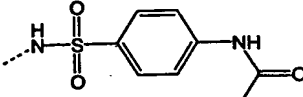
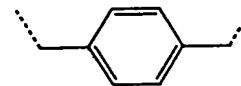
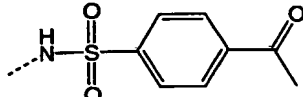
			
Nº do composto	Esquema	--X²--	--Q²
1-111	4		
1-112	4		
1-113	4		
1-114	4		
1-115	5D		
1-116	5D		
1-117	5D		
1-118	5D		
1-119	5D		

			
Nº do composto	Esquema	--X²--	--Q²
1-120	5D		
1-121	5D		
1-122	5D		
1-123	5D		
1-124	5D		
1-125	5D		
1-126	5D		
1-127	3A		
1-128	3A		

			
Nº do composto	Esquema	--X²--	--Q²
1-129	4		
1-130	3A		
1-131	3A		
1-132	4		
1-133	3A		
1-134	4		
1-135	4		
1-136	4		

			
Nº do composto	Esquema	--X²--	--Q²
1-137	4		
1-138	4		
1-139	4		
1-140	4		
1-141	4		
1-142	4		
1-143	4		
1-144	4		

			
Nº do composto	Esquema	--X ² --	--Q ²
1-145	3A		
1-146	3A		
1-147	4		
1-148	4		
1-149	3A		
1-150	3A		
1-151	4		
1-152	5B		
1-153	5B		
1-154	5B		

			
Nº do composto	Esquema	--X²--	--Q²
1-155	5C		
1-156	5C		
1-157	5C		
1-158	5C		
1-159	5C		
1-160	5C		
1-161	5C		
1-162	5C		
1-163	5C		
1-164	5C		
1-165	5C		

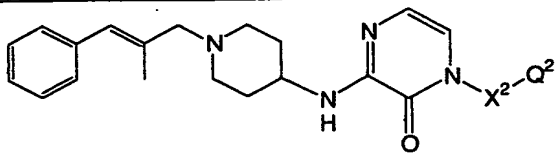
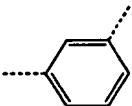
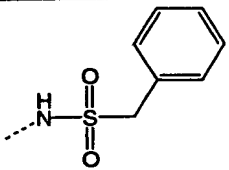
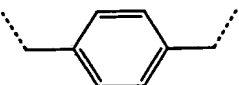
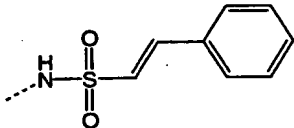
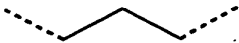
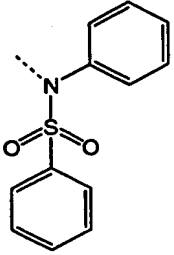
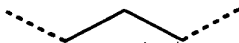
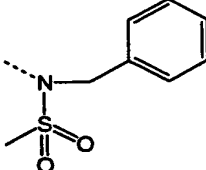
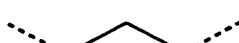
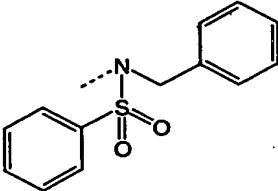
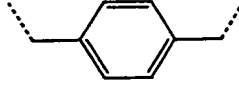
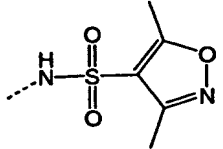
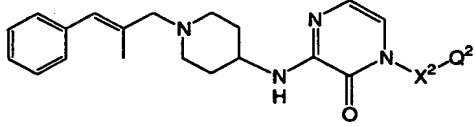
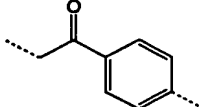
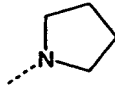
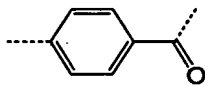
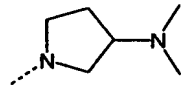
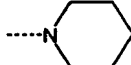
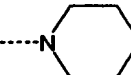
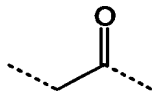
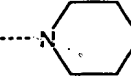
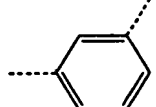
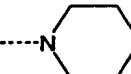
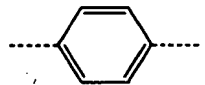
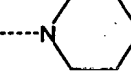
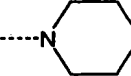
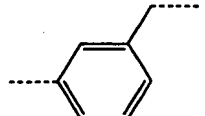
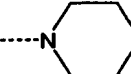
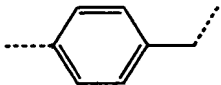
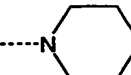
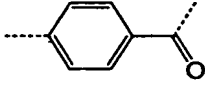
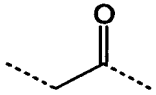
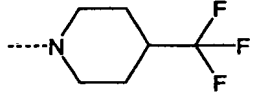
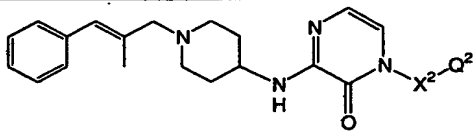
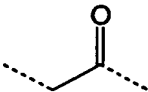
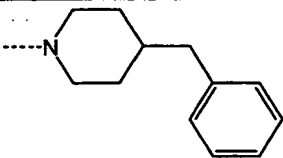
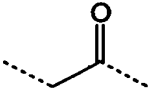
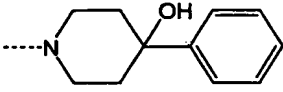
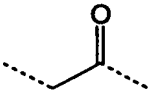
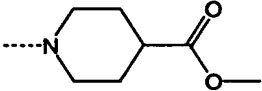
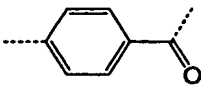
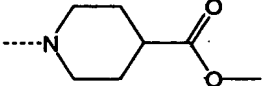
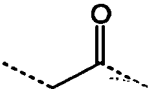
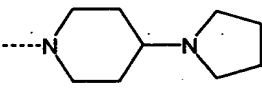
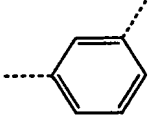
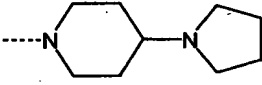
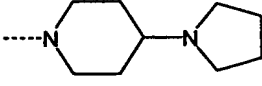
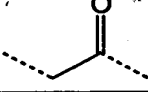
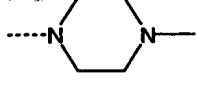
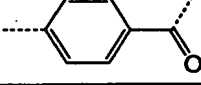
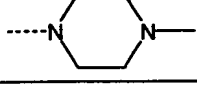
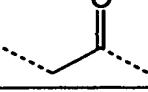
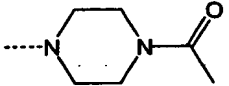
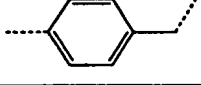
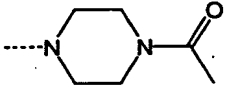
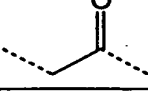
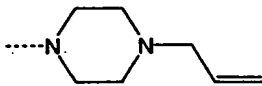
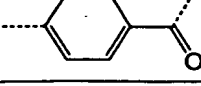
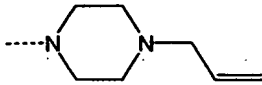
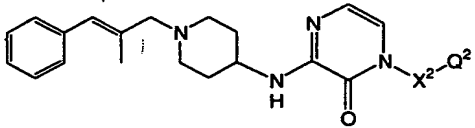
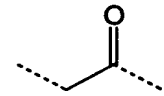
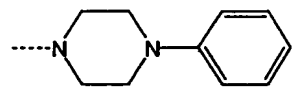
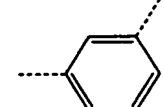
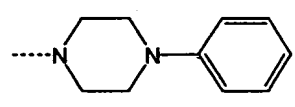
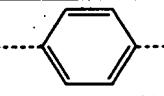
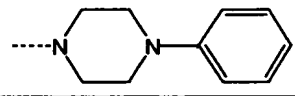
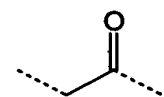
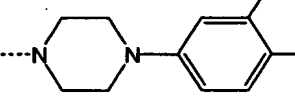
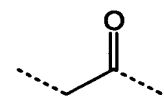
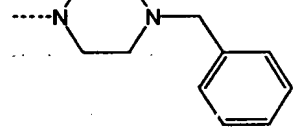
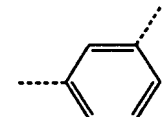
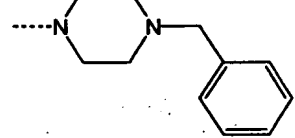
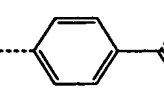
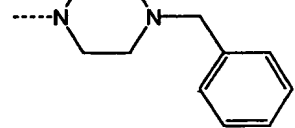
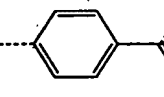
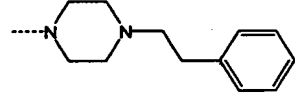
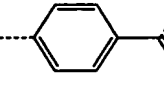
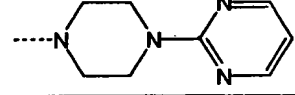
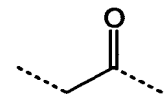
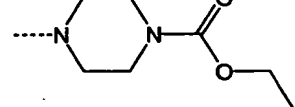
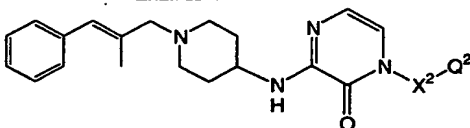
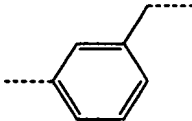
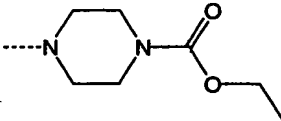
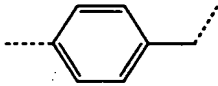
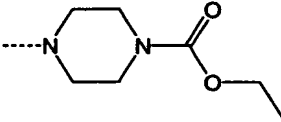
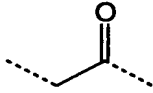
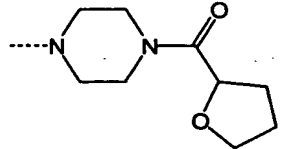
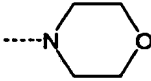
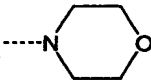
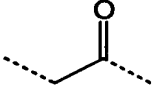
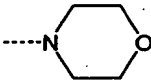
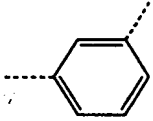
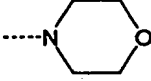
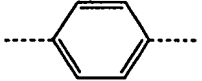
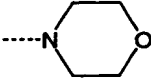
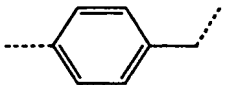
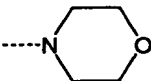
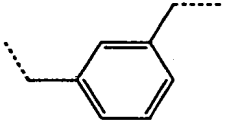
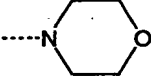
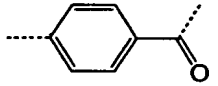
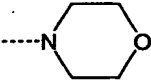
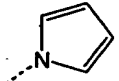
			
Nº do composto	Esquema	--X²--	--Q²
1-166	5C		
1-167	5C		
1-168	5C		
1-169	5C		
1-170	5C		
1-171	5C		

Tabela 2: Lista de compostos (com ligador de amino-piperidinila) ou que Q é uma porção de fórmula - Pir.

			
Nº do composto	Esquema	--X²--	--Q²
2-1	2A		
2-2	4		
2-3	2A		
2-4	2A		
2-5	4		
2-6	3B		
2-7	3B		
2-8	3B		
2-9	3A		
2-10	3A		
2-11	4		
2-12	4		

			
Nº do composto	Esquema	--X ² --	--Q ²
2-13	4		
2-14	4		
2-15	4		
2-16	4		
2-17	4		
2-18	3B		
2-19	3B		
2-20	4		
2-21	4		
2-22	4		
2-23	3A		
2-24	4		
2-25	4		

			
Nº do composto	Esquema	--X²--	--Q²
2-26	4		
2-27	3B		
2-28	3B		
2-29	4		
2-30	4		
2-31	3B		
2-32	4		
2-33	4		
2-34	4		
2-35	4		

			
Nº do composto	Esquema	--X ² --	--Q ²
2-36	3A		
2-37	3A		
2-38	4		
2-39	2A		
2-40	2A		
2-41	4		
2-42	3B		
2-43	3B		
2-44	3A		
2-45	3A		
2-46	4		
2-47	2A		

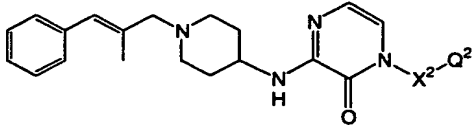
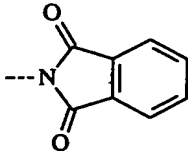
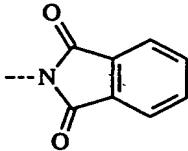
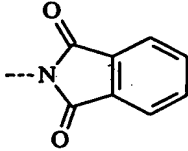
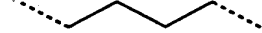
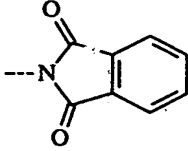
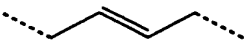
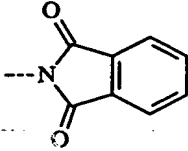
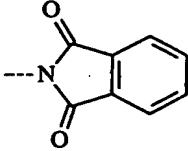
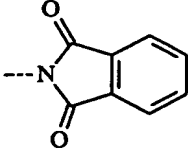
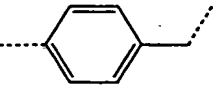
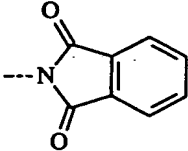
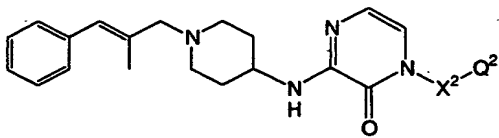
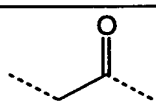
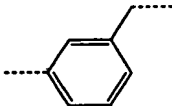
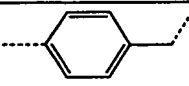
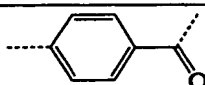
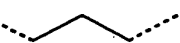
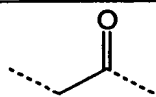
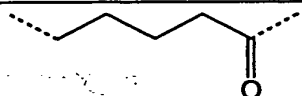
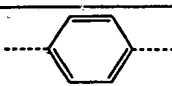
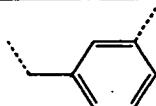
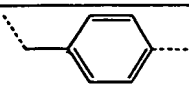
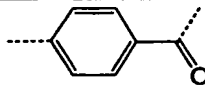
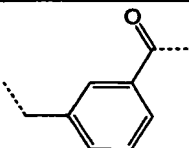
			
Nº do composto	Esquema	--X²--	--Q²
2-48	2A	--CH₂--	
2-49	2A		
2-50	2A		
2-51	2A		
2-52	2A		
2-53	2A		
2-54	2A		
2-55	2B		

Tabela 3: Lista de compostos (com ligador de amino-piperidinila) para que Q seja uma porção da fórmula –OR.

			
Nº do composto	Esquema	--X ² --	--Q ²
3-1	4		--OH
3-2	2B		--OH
3-3	2B		--OH
3-4	4		--OH
3-5	2A		--OCH ₃
3-6	2A		--OCH ₃
3-7	2A		--OCH ₃
3-8	2A		--OCH ₃
3-9	2B		--OCH ₃
3-10	2A		--OCH ₃
3-11	2A		--OCH ₃
3-12	2B		--OCH ₃
3-13	2A		--OCH ₃

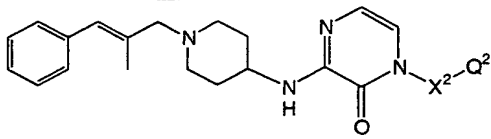
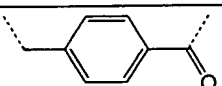
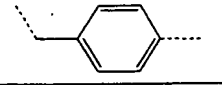
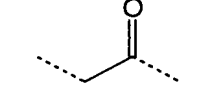
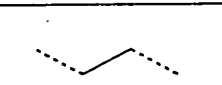
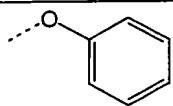
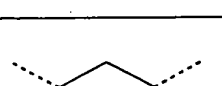
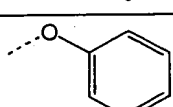
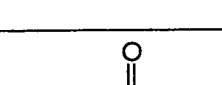
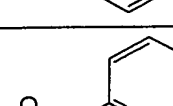
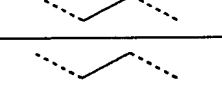
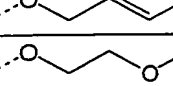
			
Nº do composto	Esquema	--X²--	--Q²
3-14	2A		--OCH ₃
3-15	2A		--OCF ₃
3-16	2A		--OCH ₂ CH ₃
3-17	2A		--OCH ₂ CH ₃
3-18	2A		
3-19	2A		
3-20	2A		
3-21	2A		

Tabela 4: Lista de compostos (com ligador de amino-piperidinila) para que Q seja uma porção de fórmula -SR ou SO₂R

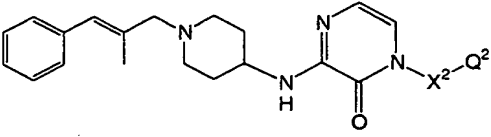
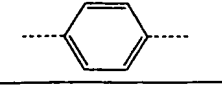
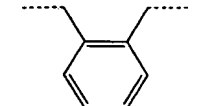
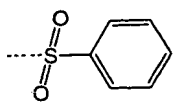
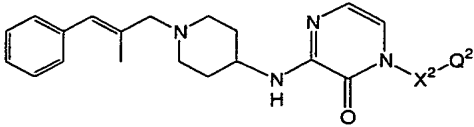
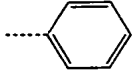
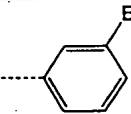
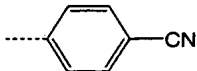
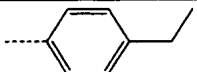
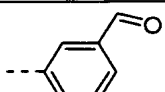
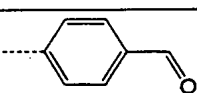
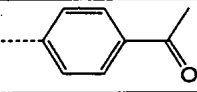
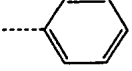
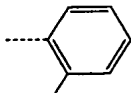
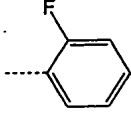
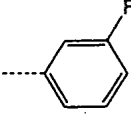
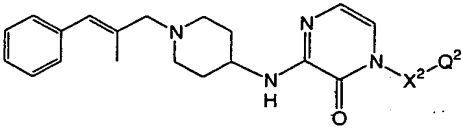
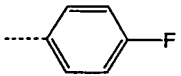
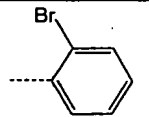
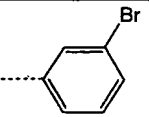
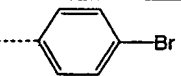
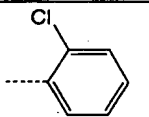
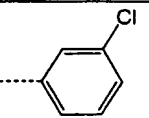
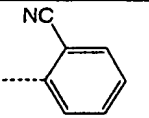
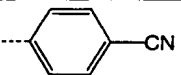
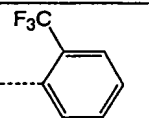
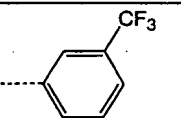
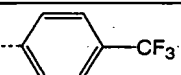
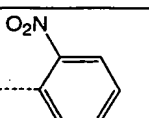
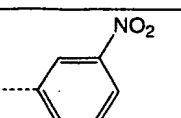
			
Nº do composto	Esquema	--X²--	--Q²
4-1	2A		
4-2	2B		
4-3	2A		

Tabela 5: Lista de compostos (com ligador de amino-piperidinila) para que Q seja uma porção de arila.

			
Nº do composto	Esquema	--X²--	--Q²
5-1	2B	cb	
5-2	2B	cb	
5-36	2B	cb	
5-3	2B	cb	
5-4	2B	cb	
5-5	2B	cb	
5-6	2B	cb	
5-7	2B	cb	
5-8	2A	--CH₂--	
5-9	2A	--CH₂--	
5-10	2A	--CH₂--	
5-11	2A	--CH₂--	
5-12	2A	--CH₂--	

			
Nº do composto	Esquema	--X²--	--Q²
5-13	2A	--CH₂--	
5-14	2A	--CH₂--	
5-15	2A	--CH₂--	
5-16	2A	--CH₂--	
5-17	2A	--CH₂--	
5-18	2A	--CH₂--	
5-19	2A	--CH₂--	
5-20	2A	--CH₂--	
5-21	2A	--CH₂--	
5-22	2A	--CH₂--	
5-23	2A	--CH₂--	
5-24	2A	--CH₂--	
5-24	2A	--CH₂--	

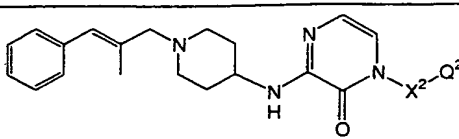
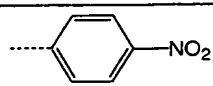
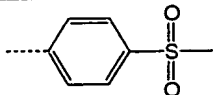
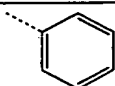
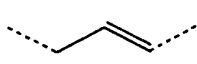
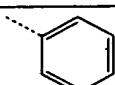
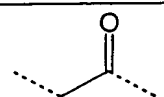
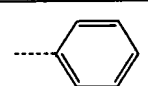
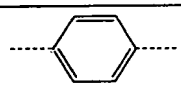
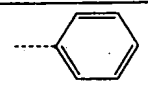
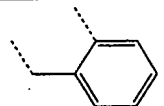
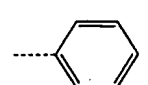
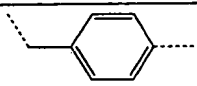
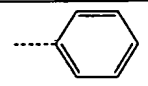
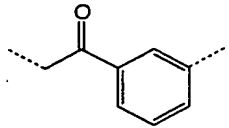
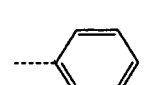
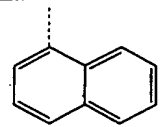
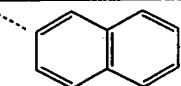
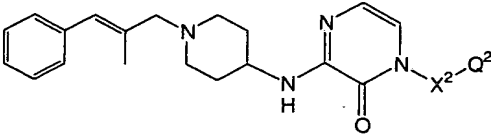
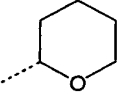
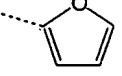
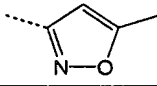
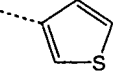
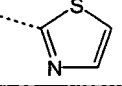
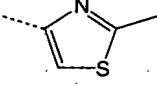
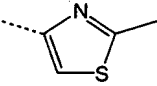
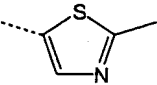
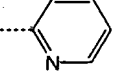
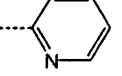
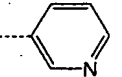
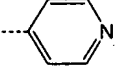
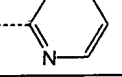
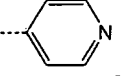
			
Nº do composto	Esquema	--X²--	--Q²
5-25	2A	--CH₂--	
5-26	2A	--CH₂--	
5-27	2A	--CH₂CH₂--	
5-28	2A		
5-29	2A		
5-30	2B		
5-31	2A		
5-32	2A		
5-33	2A		
5-34	2A	--CH₂--	
5-35	2A	--CH₂--	

Tabela 6: Lista de compostos (com ligador de amino-piperidinila) para que Q seja uma porção de fórmula -Het.

			
Nº do composto	Esquema	--X ² --	--Q ²
6-1	2A	--CH ₂ --	
6-2	2A	--CH ₂ --	
6-3	2A	--CH ₂ --	
6-4	2B	cb	
6-5	2B	cb	
6-6	2A	--CH ₂ --	
6-7	2A	--CH ₂ --	
6-8	2A	--CH ₂ --	
6-9	2B	cb	
6-10	2B	cb	
6-11	2B	cb	
6-12	2B	cb	
6-13	2A	--CH ₂ --	
6-14	2A	--CH ₂ --	

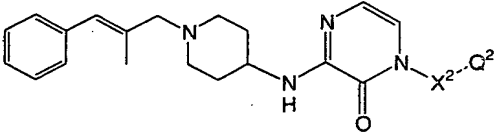
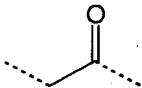
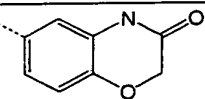
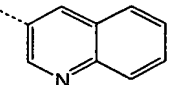
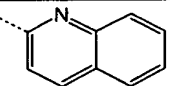
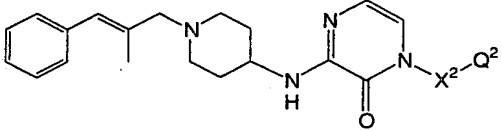
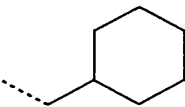
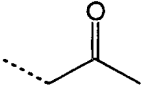
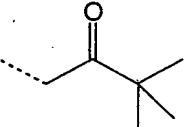
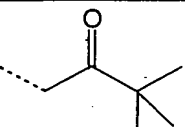
			
Nº do composto	Esquema	--X²--	--Q²
6-15	2A		
6-16	2B	cb	
6-17	2A	--CH₂--	

Tabela 7: Lista de compostos (com ligador de amino-piperidinila) para que Q seja uma porção de fórmula -H.

			
Nº do composto	Esquema	--X²--	--Q²
7-1	1B	cb	H
7-2	1B	cb	H
7-3	2A		H
7-4	2A		H
7-5	2A		H
7-6	2A		H
7-7	2A		H
7-8	2A		H
7-9	2A		H

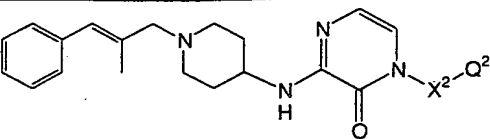
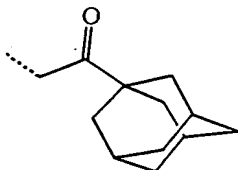
			
Nº do composto	Esquema	--X²--	--Q²
7-10	2A		H
7-11	2A		H

Tabela 8: Lista de compostos (com ligador de piperazínica) para que Q seja uma porção de fórmula $-NR^1R^2$.

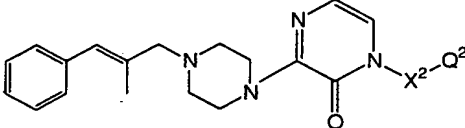
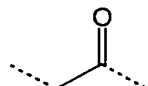
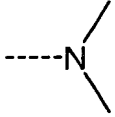
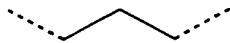
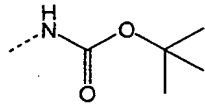
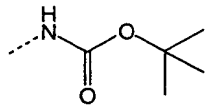
			
Nº do composto	Esquema	--X²--	--Q²
8-1	5		$-NH_2$
8-2	2A		
8-3	2A		
8-4	2A		

Tabela 9: Lista de compostos (com ligador de piperazinila) para que Q seja uma porção de fórmula –Pir.

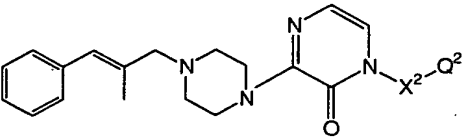
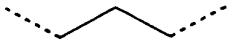
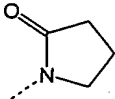
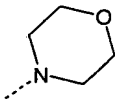
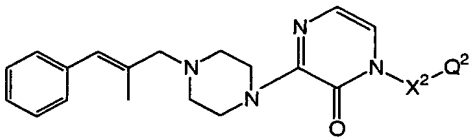
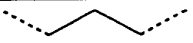
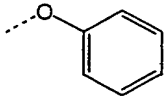
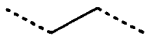
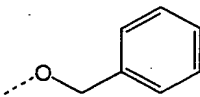
			
Nº do composto	Esquema	--X²--	--Q²
9-1	2A		
9-2	2A		

Tabela 10: Lista de compostos (com ligador de piperazinila) para que Q seja uma porção de fórmula –OR.

			
Nº do composto	Esquema	--X²--	--Q²
10-1	2A		--OCH ₃
10-2	2A		
10-3	2A		

5 **Tabela 11:** Lista de compostos (com ligador de piperazinila) para que Q seja uma porção de fórmula –SR.

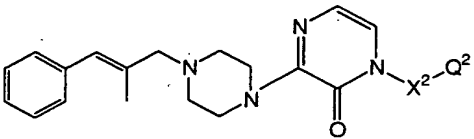
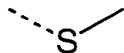
			
Nº do composto	Esquema	--X²--	--Q²
11-1	2A		

Tabela 12: Lista de compostos (com ligador de piperazinila) para que Q seja uma porção de arila.

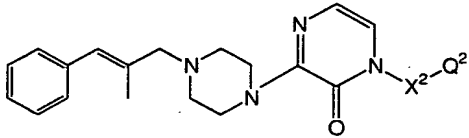
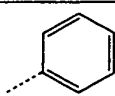
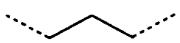
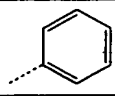
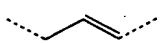
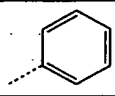
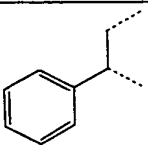
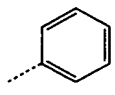
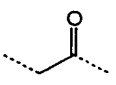
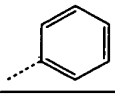
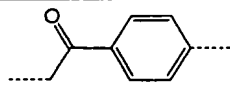
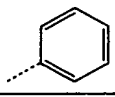
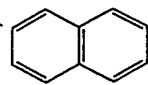
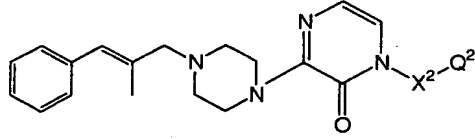
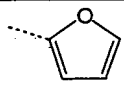
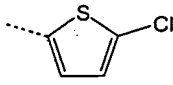
			
Nº do composto	Esquema	--X ² --	--Q ²
12-1	2A	--CH ₂ --	
12-2	2A		
12-3	2A		
12-4	2A		
12-5	2A		
12-6	2A		
12-7	2A	--CH ₂ --	

Tabela 13: Lista de compostos (com ligador de piperazinila) para que Q seja uma porção de fórmula -Het.

			
Nº do composto	Esquema	--X ² --	--Q ²
13-1	2A	--CH ₂ --	
13-2	2A	--CH ₂ --	

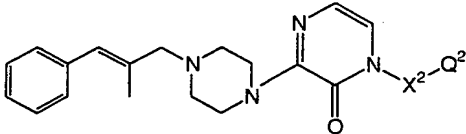
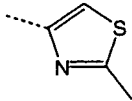
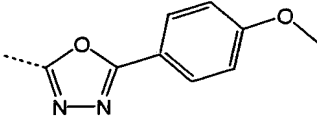
			
Nº do composto	Esquema	--X²--	--Q²
13-3	2A	--CH₂--	
13-4	2A	--CH₂--	

Tabela 14: Lista de compostos (ligador de piperazinila) para que Q seja uma porção de fórmula –H.

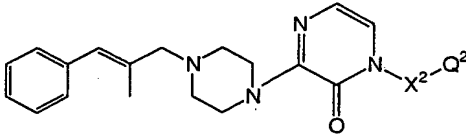
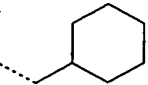
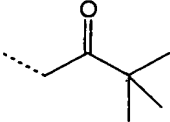
			
Nº do composto	Esquema	--X²--	--Q²
14-1	1A	cb	H
14-2	2A		H
14-3	2A		H
14-4	2A		H
14-5	2A		H

Tabela 15: Lista de compostos onde R⁴ é metila

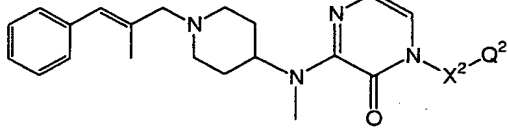
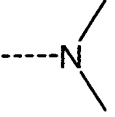
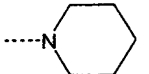
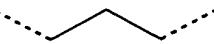
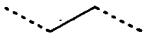
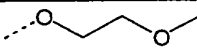
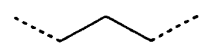
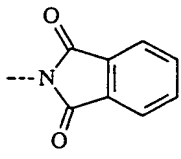
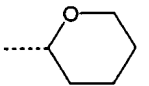
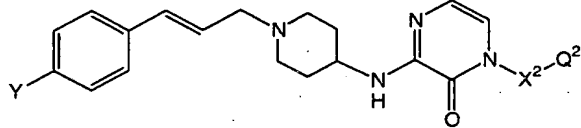
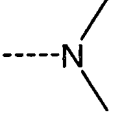
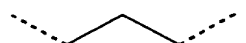
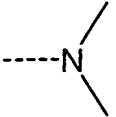
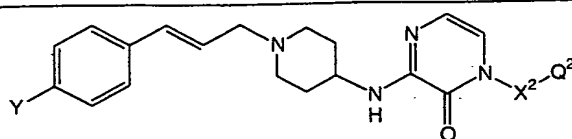
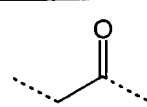
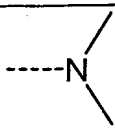
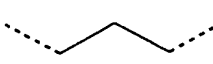
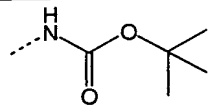
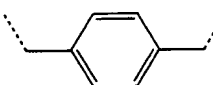
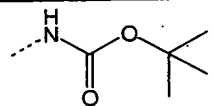
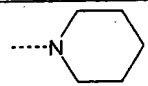
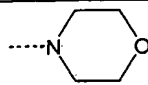
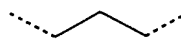
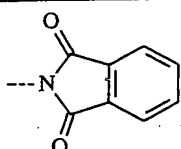
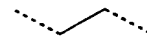
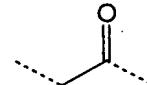
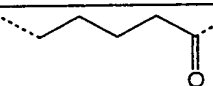
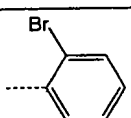
			
Nº do composto	Esquema	--X ² --	--Q ²
15-1	5		-NH ₂
15-2	2A		
15-3	2A		
15-4	2A		--OH
15-5	2A		
15-6	2A		
15-7	2A	--CH ₂ --	
15-8	1A	cb	H

Tabela 16: Lista de compostos onde R⁶ é hidrogênio.

				
Nº do composto	Esquema	--Y	--X ² --	--Q ²
16-1	2A	H		
16-2	2A	H		

				
Nº do composto	Esquema	--Y	--X ² --	--Q ²
16-3	2A	H		
16-4	2A	H		
16-5	2A	H		
16-6	2A	H		
16-7	2A	H		
16-8	2A	H		
16-9	2A	H		--OCH ₃
16-10	2A	H		--OCH ₃
16-11	2A	H		--OCH ₂ CH ₃
16-12	2A	H		
16-13	2A	F	--CH ₂ --	
16-14	2A	H		
16-15	2A	H	--CH ₂ --	

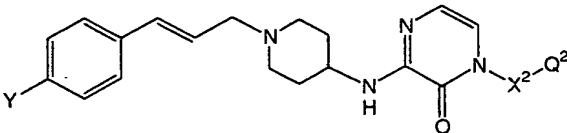
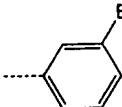
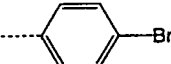
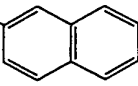
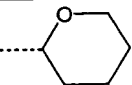
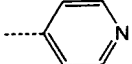
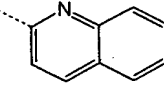
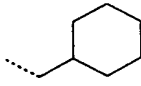
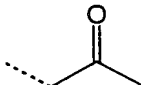
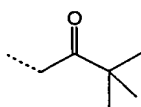
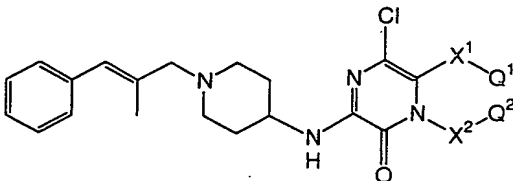
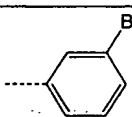
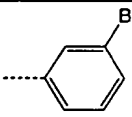
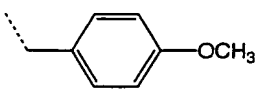
				
Nº do composto	Esquema	--Y	--X²--	--Q²
16-16	2A	H	--CH₂--	
16-17	2A	H	--CH₂--	
16-18	2A	H	--CH₂--	
16-19	2A	H	--CH₂--	
16-20	2A	H	--CH₂--	
16-21	2A	H	--CH₂--	
16-26	1A	H	cb	H
16-22	1A	H		H
16-23	2A	H		H
16-24	2A	H		H
16-25	2A	H		H

Tabela 17: Lista de compostos onde R⁵ é Cl.

			
Nº do composto	Esquema	--X ¹ -Q ¹	--X ² -Q ²
17-1	6		H
17-2	6		

C. Exemplo FarmacológicoGeral

- A interação de um composto de Fórmula (I) com receptores α_2 -adrenoceptor foi avaliado em experiências de ligação de radioligando *in vivo*. Em geral, uma baixa concentração de um radioligando com uma afinidade de ligação alta para um transportador ou receptor particular é incubada com uma amostra de uma preparação de tecido enriquecida em um transportador ou receptor particular ou com uma preparação de células que expressam receptores humanos clonados em um meio tamponado. Durante a incubação, o radioligando liga-se ao receptor ou transportador. Quando equilíbrio de ligação é alcançado, a radioatividade ligada por receptor é separada a partir da radioatividade não-ligada, e a atividade ligado ao transportador ou receptor é contada. A interação dos compostos do teste com o receptor é avaliada em experiências de ligação de competição. Várias concentrações do composto do teste são adicionadas à mistura de incubação que contém a preparação de transportador ou receptor e o radioligando. O composto do teste em proporção à sua afinidade de ligação e sua concentração inibe a ligação do radioligando. O radioligando utilizado para ligação de $h\alpha_{2A}$ e $h\alpha_{2C}$ receptor foi [³H]-rauwolscina.

Exemplo C.1: Experiência de Ligação para α_2 -adrenoceptorCultura celular e preparação de membrana.

Células de CHO, estáveis transfectadas com cDNA de receptor α_{2A} e α_{2C} adrenérgico humano, foram cultivadas em mistura de Meio de Eagle Modificado de Dulbecco (DMEM)/Nutriente Ham's F12 (relação 1:1)(Gibco, Gent-Belgium) suplementado com 10% de soro de bezerro fetal inativado por calor (Life Technologies, Merelbeke-Belgium) e antibióticos (100 IU/ml de penicilina G, 100 μ g/ml de sulfato de estreptomicina, 110 μ g/ml de ácido pirúvico e 100 μ g/ml de L-glutamina). Um dia antes da coleção, as células foram induzidas com butirato de sódio a 5 mM. Em 80-90% de confluência, as células foram raspadas em solução salina tamponada de fosfato sem Ca^{2+} e Mg^{2+} e coletadas por centrifugação em 1500 x g durante 10 minutos. As células foram homogeneizadas em 50 mM de Tris-HCl utilizando um homogeneizador Ultraturrax e centrifugadas durante 10 minutos em 23.500 x g. O pélete foi lavado uma vez por ressuspensão e a rehomogeneização e o pélete final foi ressuspensão em Tris-HCl, dividido em 1 ml de alíquotas e armazenado a -70°C.

Experiência de ligação para subtipos de receptor α_2 -adrenérgico

As membranas foram descongeladas e rehomogeneizadas em tampão de incubação (glicilglicina a 25 mM, pH 8,0). Em um volume total de 500 μ l, 2-10 μ g de proteína foram incubados com [3H]rauwolscina (NET-722) (New England Nuclear, USA) (1 nM de concentração final) com ou sem competidor durante 60 minutos a 25 °C seguido por filtração rápida em filtro GF/B utilizando uma ceifeira Filtermate196 (Packard, Meriden, CT). Filtros foram enxaguados extensivamente com tampão de enxágue gelado (Tris-HCl a 50 mM pH 7,4). Radioatividade ligada por filtro foi determinada por contagem de cintilação em uma Topcount (Packard, Meriden, CT) e os resultados foram expressos como contagens por minuto (cpm). Ligação não-específica foi determinada na presença de 1 μ M de oximetazolina para o receptor α_{2A} e 1 μ M de espiroxitrina para o receptor α_{2C} .

Exemplo C2: Experiência de ligação para o transportador 5HT

Membranas de plaqueta humana (Oceanix Biosciences Corporation, Hanover, MD, USA) foram descongeladas, diluídas em tampão (Tris-HCl a 50 mM, NaCl a 120 mM e KCl a 5 mM) e rapidamente (máx 3 s) ho-

mogeneizadas com um homogenizador Ultraturrax. Em um volume total de 250 μ L, 50-100 μ g de proteína foram incubadas com [^{3} H]paroxetina (NET-869) (New England Nuclear, USA) (0,5 nM de concentração final) com ou sem competidor durante 60 minutos a 25 °C. Incubação foi interrompida por
5 filtração rápida da mistura de incubação em filtros GF/B, pré-umedecidos com 0,1% de polietilenoamina, utilizando uma ceifeira Filtermate196 (Packard, Meriden, CT). Filtros foram enxaguados extensivamente com tampão gelado e a radioatividade nos filtros foi contada em uma contadora de cintilação líquida Topcount (Packard, Meriden, CT). Os dados foram expressos
10 como cpm. Imipramina (em 1 μ M de concentração final) foi utilizado para determinar a ligação não-específica.

Resultados e análise de dados

Os dados dos ensaios na presença de composto foram calculados como uma porcentagem de ligação total medida na ausência do composto do teste. As curvas de inibição, percentual de plotagem da ligação total
15 versus o valor de log da concentração do composto do teste, foram geradas automaticamente, e as curvas de inibição sigmoidais foram ajustadas utilizando a regressão não-linear. Os valores de pIC_{50} dos compostos do teste foram derivados de curvas individuais.

20 Todos os compostos de acordo com a Fórmula (I) produziram uma inibição pelo menos no sítio $h\alpha_{2C}$ (porém, freqüentemente, também no sítio $h\alpha_{2A}$) de mais que 50% (pIC_{50}) em uma concentração teste que varia entre 10^{-6} M e 10^{-9} M de uma maneira dependente de concentração.

25 Alguns compostos também mostram atividade de 5-HTT moderada.

Para um número selecionado de compostos, abrangendo a maioria das várias modalidades de Fórmula (I), os resultados nos estudos *in vitro* são determinados na Tabela 18.

Tabela 18. Dados farmacológicos para os compostos de acordo com a invenção.

Nº do composto	h- α 2A pIC ₅₀	h- α 2C pIC ₅₀	h-5HTT pIC ₅₀
2-9	9,2	9,7	6,7
1-136	8,0	9,5	6,2
1-138	8,1	9,1	5,9
1-135	7,9	9,1	6,1
1-137	7,9	9,1	6,0
1-46	7,4	9,1	6,5
1-111	7,3	9,1	5,4
1-11	8,5	9,0	6,2
1-12	8,4	9,0	6,1
1-25	8,3	9,0	5,8
2-50	7,5	9,0	6,9
1-51	7,3	9,0	6,0
2-18	7,9	8,9	6,1
1-145	7,7	8,9	6,1
1-95	7,6	8,9	5,9
1-98	7,5	8,9	6,0
1-55	7,2	8,9	6,5
1-153	6,9	8,9	6,1
1-17	8,3	8,8	6,0
1-130	8,2	8,8	6,7
1-134	7,9	8,8	6,3
1-106	7,9	8,8	6,1
2-17	7,6	8,8	5,7
2-10	7,5	8,8	6,6
1-107	7,5	8,8	5,7
1-108	7,3	8,8	5,2
1-110	7,7	8,7	6,3
1-133	7,5	8,7	5,6
1-102	7,5	8,7	5,5
2-52	7,3	8,7	7,5
1-26	7,2	8,7	5,8

Nº do composto	h- α 2A pIC ₅₀	h- α 2C pIC ₅₀	h-5HTT pIC ₅₀
2-30	7,1	8,7	6,1
1-90	6,9	8,7	6,2
1-151	6,9	8,7	5,9
1-53	8,4	8,6	6,7
2-6	8,4	8,6	6,5
1-109	8,2	8,6	6,5
1-104	7,9	8,6	6,7
1-6	7,9	8,6	6,4
1-47	7,6	8,6	6,3
1-27	7,5	8,6	6,3
1-52	7,2	8,6	6,2
1-96	7,1	8,6	6,0
1-146	7,0	8,6	6,3
2-42	8,1	8,5	6,1
1-43	7,9	8,5	7,3
6-10	7,9	8,5	6,3
1-7	7,8	8,5	6,1
1-131	7,6	8,5	6,8
1-103	7,6	8,5	6,7
15-2	7,5	8,5	6,0
1-112	7,4	8,5	6,7
1-40	7,3	8,5	6,0
1-147	7,3	8,5	5,5
1-8	7,3	8,5	5,4
2-4	7,2	8,5	5,6
2-20	7,2	8,5	5,6
1-143	7,1	8,5	5,7
1-41	7,0	8,5	6,4
1-50	7,0	8,5	6,2
1-67	7,0	8,5	6,0
2-24	7,0	8,5	5,3
1-62	6,9	8,5	6,0
1-72	6,9	8,5	5,8
1-142	6,8	8,5	6,0

Nº do composto	h- α 2A pIC ₅₀	h- α 2C pIC ₅₀	h-5HTT pIC ₅₀
2-53	6,7	8,5	7,2
1-139	6,7	8,5	5,6
1-49	7,6	8,4	6,6
1-149	7,6	8,4	5,5
2-46	7,5	8,4	6,1
1-9	7,5	8,4	5,8
1-140	7,4	8,4	6,7
15-6	7,3	8,4	6,9
1-54	7,3	8,4	6,7
1-15	7,3	8,4	5,1
2-12	7,2	8,4	5,7
1-14	7,2	8,4	5,2
1-20	7,1	8,4	6,0
1-37	7,1	8,4	5,9
2-51	7,0	8,4	6,8
1-42	7,0	8,4	6,3
1-65	7,0	8,4	6,1
1-150	7,0	8,4	6,1
1-57	6,9	8,4	5,5
2-15	6,9	8,4	5,4
1-113	6,9	8,4	5,1
1-94	6,8	8,4	5,6
6-9	7,6	8,3	5,3
5-1	7,5	8,3	5,9
1-4	7,5	8,3	5,5
1-105	7,4	8,3	6,2
2-16	7,3	8,3	6,3
2-19	7,3	8,3	6,2
2-7	7,3	8,3	5,9
2-2	7,2	8,3	6,4
1-99	7,1	8,3	6,0
1-28	7,1	8,3	5,6
2-13	7,0	8,3	6,6
1-71	7,0	8,3	6,4

Nº do composto	h- α 2A pIC ₅₀	h- α 2C pIC ₅₀	h-5HTT pIC ₅₀
2-34	7,0	8,3	6,2
1-44	7,0	8,3	6,1
1-48	6,9	8,3	5,7
1-119	6,8	8,3	6,8
1-78	6,7	8,3	7,1
1-117	6,7	8,3	6,3
1-83	6,7	8,3	6,0
4-2	7,9	8,2	6,8
1-58	7,6	8,2	6,4
2-48	7,5	8,2	6,8
2-31	7,5	8,2	6,4
6-4	7,4	8,2	6,0
1-2	7,4	8,2	5,7
5-6	7,4	8,2	5,7
2-44	7,3	8,2	5,7
2-11	7,2	8,2	6,3
1-1	7,2	8,2	5,7
2-3	7,2	8,2	5,5
1-158	7,0	8,2	6,8
1-61	7,0	8,2	5,9
1-92	7,0	8,2	5,9
1-141	7,0	8,2	5,8
1-5	7,0	8,2	5,7
2-54	6,9	8,2	7,3
1-101	6,9	8,2	5,8
2-5	6,9	8,2	5,3
1-121	6,8	8,2	6,1
1-144	6,8	8,2	5,5
1-23	6,7	8,2	5,6
3-9	8,3	8,1	7,3
5-30	7,6	8,1	6,4
6-5	7,3	8,1	6,5
6-12	7,3	8,1	5,8
1-39	7,1	8,1	6,7

Nº do composto	h- α 2A pIC ₅₀	h- α 2C pIC ₅₀	h-5HTT pIC ₅₀
1-13	7,1	8,1	6,4
7-9	7,1	8,1	5,3
1-122	7,0	8,1	6,7
1-80	7,0	8,1	6,5
1-29	7,0	8,1	6,0
2-25	6,9	8,1	6,3
2-26	6,9	8,1	6,1
1-24	6,9	8,1	5,5
2-14	6,9	8,1	5,3
1-148	6,6	8,1	5,9
5-29	7,8	8,0	6,1
15-1	7,6	8,0	6,3
5-7	7,6	8,0	6,2
5-2	7,5	8,0	6,4
2-8	7,4	8,0	6,3
2-45	7,3	8,0	6,1
5-3	7,3	8,0	6,0
7-10	7,3	8,0	5,9
1-127	7,3	8,0	5,5
5-24	7,2	8,0	6,4
1-60	7,1	8,0	6,1
1-59	7,1	8,0	5,9
2-21	7,0	8,0	6,3
1-84	7,0	8,0	5,9
2-36	7,0	8,0	5,8
3-7	7,0	8,0	5,1
1-19	6,9	8,0	5,8
1-10	6,9	8,0	5,7
1-97	6,9	8,0	5,6
1-168	6,8	8,0	6,7
2-55	6,8	8,0	6,6
1-85	6,8	8,0	5,9
1-169	6,7	8,0	6,5
1-74	6,6	8,0	5,5

Nº do composto	h- α 2A pIC ₅₀	h- α 2C pIC ₅₀	h-5HTT pIC ₅₀
7-4	7,6	7,9	6,2
7-11	7,5	7,9	5,7
5-4	7,4	7,9	6,4
1-18	7,4	7,9	6,0
8-1	7,4	7,9	6,0
5-14	7,3	7,9	6,7
7-7	7,3	7,9	5,0
1-166	7,2	7,9	6,5
5-24	7,2	7,9	6,5
1-66	7,1	7,9	6,1
5-5	7,1	7,9	6,0
3-2	7,1	7,9	5,3
1-22	7,0	7,9	6,2
1-63	7,0	7,9	6,2
1-128	7,0	7,9	5,9
1-88	6,9	7,9	6,2
2-41	6,9	7,9	5,4
7-8	6,9	7,9	<5
1-160	6,8	7,9	6,3
1-123	6,8	7,9	6,2
1-68	6,8	7,9	6,1
1-170	6,7	7,9	6,6
1-33	6,7	7,9	6,1
1-89	6,7	7,9	6,1
2-32	6,7	7,9	5,9
1-87	6,7	7,9	5,8
1-32	6,7	7,9	5,6
1-114	6,7	7,9	5,4
1-64	6,6	7,9	5,8
1-132	6,5	7,9	5,6
1-38	6,5	7,9	5,1
16-8	6,3	7,9	6,7
3-12	7,5	7,8	6,3
6-16	7,2	7,8	6,5

Nº do composto	h- α 2A pIC ₅₀	h- α 2C pIC ₅₀	h-5HTT pIC ₅₀
7-3	7,2	7,8	5,4
6-17	7,1	7,8	6,5
3-8	7,1	7,8	6,1
5-27	7,0	7,8	6,4
2-28	7,0	7,8	6,1
3-20	7,0	7,8	5,4
1-16	7,0	7,8	<5
2-33	6,9	7,8	6,7
1-77	6,9	7,8	6,6
3-17	6,9	7,8	6,1
3-16	6,9	7,8	<5
1-56	6,8	7,8	6,6
4-3	6,8	7,8	6,4
1-86	6,8	7,8	6,0
2-49	6,8	7,8	6,0
3-3	6,8	7,8	5,2
6-15	7,8	7,7	6,0
3-13	7,6	7,7	6,3
1-70	7,5	7,7	6,8
2-27	7,5	7,7	6,7
4-1	7,4	7,7	5,5
3-19	7,2	7,7	6,7
5-17	7,2	7,7	6,6
1-34	7,2	7,7	6,2
5-31	7,0	7,7	6,7
1-162	7,0	7,7	6,5
5-19	7,0	7,7	6,4
15-3	7,0	7,7	5,3
6-1	6,9	7,7	6,0
6-6	6,9	7,7	5,5
2-43	6,9	7,7	5,4
1-164	6,8	7,7	6,3
1-171	6,8	7,7	6,1
1-155	6,7	7,7	5,9

Nº do composto	h- α 2A pIC ₅₀	h- α 2C pIC ₅₀	h-5HTT pIC ₅₀
1-91	6,5	7,7	6,1
1-21	6,5	7,7	5,6
2-39	6,5	7,7	5,1
1-129	7,2	7,6	6,3
1-159	7,2	7,6	6,1
1-82	7,1	7,6	6,6
5-10	7,1	7,6	6,4
5-15	7,1	7,6	6,4
5-34	7,0	7,6	6,4
1-161	7,0	7,6	6,3
5-12	7,0	7,6	6,3
1-100	6,9	7,6	6,0
5-26	6,9	7,6	5,9
6-2	6,9	7,6	5,9
2-22	6,9	7,6	<5
7-2	6,9	7,6	<5
5-21	6,8	7,6	6,4
1-165	6,8	7,6	6,0
6-8	6,8	7,6	5,4
1-120	6,7	7,6	6,9
1-81	6,7	7,6	6,7
6-11	6,6	7,6	5,4
2-40	6,5	7,6	5,1
1-76	7,7	7,5	6,9
3-11	7,7	7,5	6,3
6-3	7,2	7,5	5,7
3-10	7,1	7,5	6,1
7-5	7,0	7,5	6,6
7-1	7,0	7,5	5,0
3-18	6,9	7,5	6,8
1-152	6,9	7,5	6,3
5-25	6,9	7,5	6,2
2-29	6,8	7,5	7,0
1-73	6,8	7,5	6,5

Nº do composto	h- α 2A pIC ₅₀	h- α 2C pIC ₅₀	h-5HTT pIC ₅₀
5-11	6,8	7,5	6,3
1-30	6,8	7,5	5,9
1-156	6,8	7,5	5,9
2-35	6,8	7,5	5,6
2-47	6,7	7,5	5,4
6-13	6,7	7,5	5,4
1-3	6,7	7,5	<5
2-37	6,4	7,5	5,2
2-1	7,5	7,4	5,9
5-35	7,2	7,4	6,4
15-4	7,2	7,4	5,6
15-7	7,1	7,4	5,5
13-2	7,1	7,4	5,4
1-154	6,9	7,4	6,4
5-18	6,9	7,4	6,2
1-45	6,9	7,4	5,7
15-5	6,9	7,4	5,7
1-36	6,8	7,4	6,4
1-69	6,8	7,4	6,1
1-163	6,8	7,4	6,1
6-14	6,8	7,4	5,6
14-1	6,8	7,4	5,4
2-38	6,8	7,4	5,1
1-167	6,7	7,4	6,2
1-126	6,6	7,4	6,3
6-7	6,6	7,4	5,7
3-1	6,6	7,4	<5
3-21	6,5	7,4	5,4
3-5	6,5	7,4	5,0
16-4	6,4	7,4	5,9
2-23	6,1	7,4	5,1
1-79	5,7	7,4	<5
1-75	6,9	7,3	6,7
5-16	6,9	7,3	6,3

Nº do composto	h- α 2A pIC ₅₀	h- α 2C pIC ₅₀	h-5HTT pIC ₅₀
5-22	6,9	7,3	6,1
14-2	6,9	7,3	5,2
5-9	6,8	7,3	6,0
1-93	6,8	7,3	5,9
1-31	6,7	7,3	6,1
5-8	6,7	7,3	5,8
7-6	6,7	7,3	5,8
1-157	6,6	7,3	6,0
1-35	6,6	7,3	5,9
12-5	6,5	7,3	5,4
13-1	7,3	7,2	5,2
13-4	7,2	7,2	6,4
12-1	7,2	7,2	5,5
3-14	7,1	7,2	6,1
14-5	6,9	7,2	5,1
1-125	6,8	7,2	6,3
5-28	6,8	7,2	6,3
5-13	6,8	7,2	5,9
12-2	6,7	7,2	5,9
1-124	6,6	7,2	6,3
14-4	6,4	7,2	<5
16-2	6,3	7,2	5,0
3-6	6,2	7,2	5,4
16-6	6,1	7,2	<5
8-4	6,8	7,1	5,9
5-23	6,7	7,1	6,1
1-115	6,6	7,1	6,1
11-1	6,5	7,1	5,2
13-3	6,5	7,1	5,2
10-1	6,5	7,1	5,1
1-118	6,4	7,1	6,3
10-3	6,4	7,1	5,9
8-3	6,4	7,1	5,6
3-4	6,2	7,1	<5

Nº do composto	h- α 2A pIC ₅₀	h- α 2C pIC ₅₀	h-5HTT pIC ₅₀
5-33	7,1	7,0	5,9
10-2	6,6	7,0	5,9
5-20	6,3	7,0	5,3
12-7	6,9	6,9	6,0
1-116	6,7	6,9	6,5
3-15	6,6	6,9	5,9
5-32	6,5	6,9	6,5
12-3	6,4	6,9	5,9
16-21	6,3	6,9	6,0
14-3	6,4	6,8	5,1
16-15	6,2	6,8	6,1
12-4	6,2	6,8	5,4
16-11	6,1	6,8	6,2
16-25	6,0	6,8	<5
8-2	5,8	6,8	<5
16-1	5,8	6,8	<5
16-16	6,3	6,7	6,0
16-14	6,1	6,7	6,1
17-1	6,0	6,7	6,5
9-2	6,0	6,7	5,1
16-10	6,0	6,7	<5
16-18	6,6	6,6	6,4
12-6	6,4	6,6	5,7
16-22	6,1	6,6	5,2
9-1	5,7	6,6	5,0
16-20	5,7	6,6	<5
16-17	6,3	6,5	6,1
16-23	6,2	6,5	5,9
16-12	6,1	6,5	5,6
16-24	6,0	6,5	<5
16-19	5,8	6,5	5,3
16-3	5,6	6,5	<5
16-5	6,1	6,4	5,9
16-7	5,4	6,4	<5

Nº do composto	h- α 2A pIC ₅₀	h- α 2C pIC ₅₀	h-5HTT pIC ₅₀
16-13	6,6	6,3	5,7
17-2	6,1	6,3	5,8
16-9	5,5	6,2	<5

D. Exemplos de composição

"Ingrediente ativo" (a.i.) quando aqui utilizado refere-se a um composto de fórmula (i), o ácido farmacologicamente aceitável ou sal de adição de base deste, as formas estereoquimicamente isoméricas destes, a forma de *N*-óxido deste, um sal de amônio quaternário deste e pró-fármacos destes.

Exemplo D.1: gotas orais

500 gramas de a.i. são dissolvidos em 0,5 l de ácido 2-hidroxipropanóico e 1,5 l de polietileno glicol a 60~80 °C. Depois de resfriar a 30~40 °C são adicionados 35 l de polietileno glicol e a mistura é bem-agitada. Em seguida é adicionada uma solução de 1750 gramas de sacarina sódica em 2,5 l de água purificada e enquanto agitando são adicionados 2,5 l de sabor de cacau e polietileno glicol q.s. em um volume de 50 l, fornecendo uma solução de gota oral que compreende 10 mg/ml de a.i. A solução resultante é preenchida em recipientes adequados.

Exemplo D.2: Solução oral

9 gramas de 4-hidroxibenzoato de metila e 1 grama de 4-hidroxibenzoato de propila são dissolvidos em 4 l de água purificada fervente. Em 3 l desta solução são dissolvidos primeiro 10 gramas de ácido 2,3-diidroxibutanodióico e depois disso 20 gramas do a.i. A última solução é combinada com a parte restante da solução anterior e 12 l de 1,2,3-propanotriol e 3 l de solução a 70% de sorbitol são adicionados a isto. 40 gramas de sacarina sódica são dissolvidos em 0,5 l de água e 2 ml de framboesa e 2 ml de essência de groselha são adicionados. A última solução é combinada com a anterior, água é adicionada q.s. em um volume de 20 l fornecendo uma solução oral que compreende 5 mg do ingrediente ativo por colher de chá (5 ml). A solução resultante é preenchida em recipientes adequados.

Exemplo D.3: Comprimidos revestidos com película

Preparação do núcleo do comprimido

Uma mistura de 100 gramas de a.i., 570 gramas de lactose e 200 gramas de goma é bem-misturada e depois disso umedecida com uma
5 solução de 5 gramas de dodecil sulfato de sódio e 10 gramas de polivinilpirrolidona em cerca de 200 ml de água. A mistura em pó úmida é peneirada, seca e peneirada novamente. Em seguida, são adicionados 100 gramas de celulose microcristalina e 15 gramas de óleo vegetal hidrogenado. O todo é bem-misturado e prensado em comprimidos, produzindo 10,000 comprimi-
10 dos, cada qual contendo 10 mg do ingrediente ativo.

Revestimento

Em uma solução de 10 gramas de metil celulose em 75 ml de etanol desnaturado é adicionada uma solução de 5 gramas de etil celulose em 150 ml de diclorometano. Em seguida, são adicionados 75 ml de diclo-
15 rometano e 2,5 ml de 1,2,3-propanotriol. 10 gramas de polietileno glicol são fundidos e dissolvidos em 75 ml de diclorometano. A última solução é adicionada à anterior e em seguida são adicionados 2,5 gramas de octadecanoato de magnésio, 5 gramas de polivinilpirrolidona e 30 ml de suspensão de cor concentrada e o todo é homogenizado. Os núcleos do comprimido são
20 revestidos com a mistura desse modo obtida em um aparelho de revestimento.

Exemplo D.4: Solução injetável

1,8 gramas de 4-hidroxibenzoato de metila e 0,2 grama de 4-hidroxibenzoato de propila são dissolvidos em cerca de 0,5 l de água fervente para injeção. Depois de resfriar em cerca de 50 °C, são adicionados en-
25 quanto agitando 4 gramas de ácido láctico, 0,05 grama de propileno glicol e 4 gramas de a.i.. A solução é resfriada em temperatura ambiente e suplementada com água para injeção q.s. ad 1 l, produzindo uma solução que compreende 4 mg/ml de a.i.. A solução é esterilizada por filtração e preen-
30 chida em recipientes estéreis.

E. Dados físico-químicos

Procedimento geral A

O gradiente de HPLC foi fornecido por um HP 1100 de Agilent Technologies compreendendo uma bomba quaternária com desgaseificador, um amostrador automático, um forno de coluna (fixado em 40°C), um detector de de arranjo de diodo (DAD) e uma coluna como especificado nos métodos respectivos abaixo. Fluxo da coluna foi dividido ao detector de MS. Detectores de MS foram configurados com uma fonte de ionização por eletrovaporização. Nitrogênio foi utilizado como o gás do nebulizador. A temperatura de fonte foi mantida a 140°C. Dados de aquisição foram realizados com *software* MassLynx-Openlynx.

10 Procedimento geral B

O gradiente de LC foi fornecido por um sistema Acquity UPLC (Waters) que compreende uma bomba binária, um organizador de amostra, um aquecedor de coluna (fixado em 55°C), um detector de de arranjo de diodo (DAD) e uma coluna como especificado nos métodos respectivos abaixo. Fluxo da coluna foi dividido em um detector de MS. O detector de MS foi configurado com uma fonte de ionização por eletrovaporização. Espectros de massa foram adquiridos varrendo-se de 100 a 1000 em 0,18 segundo utilizando um tempo de permanência de 0,02 segundo. A voltagem da agulha capilar foi de 3,5 kV e a temperatura da fonte foi mantida a 140 °C. Nitrogênio foi utilizado como o gás do nebulizador. Aquisição de dados foi realizada com um sistema de dados Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

E.1 LCMS - PROCEDIMENTO 1

Além do procedimento geral A: HPLC de fase reversa foi realizada em um cartucho XDB-C18 (3,5 µm, 4,6 x 30 mm) de Agilent, com uma taxa de fluxo de 1 ml/min. As condições de gradiente utilizadas são: 80 % de A (0,5 g/l de solução de acetato de amônio), 10 % de B (acetonitrila), 10% de C (metanol) para 50% de B e 50% de C em 6,0 minutos, para 100 % de B em 6,5 minutos, mantidos até 7,0 minutos e equilibrados em condições iniciais em 7,6 minutos até 9,0 minutos. Volume de injeção 5 µl. Espectros de massa de alta resolução (Tempo de Trajetória, TOF) foram adquiridos varrendo-se de 100 a 750 entre 1,0 segundo utilizando um tempo de permanência 1,0 segundo. A voltagem de agulha capilar foi 2,5 kV para modo de

ionização positivo e 2,9 kV para modo de ionização negativo. A voltagem de cone foi 20 V para ambos os modos de ionização positivos e negativos. Leucina-Encefalina foi a substância-padrão utilizada para a calibragem de massa de bloqueio.

5 E.2 LCMS - PROCEDIMENTO 2

Além do procedimento geral A: HPLC de fase reversa foi realizada em um cartucho XDB-C18 (3,5 μ m, 4,6 x 30 mm) de Agilent, com uma taxa de fluxo de 1 ml/min. As condições de gradiente utilizadas são: 80 % de A (0,5 g/l de solução de acetato de amônio), 10 % de B (acetonitrila), 10% de C (metanol) para 50% de B e 50% de C em 6,0 minutos, para 100 % de B em 6,5 minutos, mantidos até 7,0 minutos e equilibrados em condições iniciais em 7,6 minutos até 9,0 minutos. Volume de injeção 5 μ l. Espectros de massa de alta resolução (Tempo de Trajetória, TOF) foram adquiridos varrendo-se de 100 a 750 entre 0,5 segundos utilizando um tempo de permanência de 0,3 segundos. A voltagem de agulha capilar foi de 2,5 kV para modo de ionização positivo e 2,9 kV para modo de ionização negativo. A voltagem de cone foi de 20 V para ambos os modos de ionização positivos e negativos. Leucina-Encefalina foi a substância-padrão utilizada para a calibragem de massa de bloqueio.

20 E.3 LCMS - PROCEDIMENTO 3

Além do procedimento geral A: HPLC de fase reversa foi realizada em um cartucho XDB-C18 (3,5 μ m, 4,6 x 30 mm) de Agilent, com uma taxa de fluxo de 1 ml/min. As condições de gradiente utilizadas são: 80% de A (0,5 g/l de solução de acetato de amônio), 10 % de B (acetonitrila), 10% de C (metanol) para 50% de B e 50% de C em 6,0 minutos, para 100 % de B em 6,5 minutos, mantidos até 7,0 minutos e equilibrados em condições iniciais em 7,6 minutos até 9,0 minutos. Volume de injeção 5 μ l. Espectros de massa de alta resolução (Tempo de Trajetória, TOF) foram adquiridos apenas em modo de ionização positivo varrendo-se de 100 a 750 entre 0,5 segundo utilizando um tempo de permanência de 0,1 segundos. A voltagem de agulha capilar foi de 2,5 kV e a voltagem de cone foi de 20 V. Leucina-Encefalina foi a substância-padrão utilizada para a calibragem de massa de

bloqueio.

E.4 LCMS - PROCEDIMENTO 4

Além do procedimento geral A: HPLC de fase reversa foi realizada em uma coluna BONUS-RP (3,5 μ m, 4,6 x 75 mm) de Agilent, com uma taxa de fluxo de 1 ml/min. As condições de gradiente utilizadas são: 80% de A (0,5 g/l de solução de acetato de amônio), 10 % de B (acetonitrila), 10% de C (metanol) para 50 % de B e 50% de C em 8,0 minutos, para 100 % de B a 9,0 minutos, equilibrados em condições iniciais em 11,0 minutos até 13,0 minutos. Volume de injeção 5 μ l. Espectros de Massa de alta resolução (Tempo de Trajetória, TOF) foram adquiridos varrendo-se de 100 a 750 entre 1,0 segundo utilizando um tempo de permanência de 1,0 segundo. A voltagem de agulha capilar foi de 2,5 kV para modo de ionização positivo e 2,9 kV para modo de ionização negativo. A voltagem de cone foi de 20 V para ambos modos de ionização positivos e negativos. Leucina-Encefalina foi a substância-padrão utilizada para a calibragem de massa de bloqueio.

E.5 LCMS - PROCEDIMENTO 5

Além do procedimento geral A: HPLC de fase reversa foi realizada em um cartucho XDB-C8 (3,5 μ m, 4,6 x 30 mm) de Agilent, com uma taxa de fluxo de 1 ml/min. As condições de gradiente utilizadas são: 80% de A (0,5 g/l de solução de acetato de amônio), 10 % de B (acetonitrila), 10% de C (metanol) para 50% de B e 50% de C em 6,0 minutos, para 100 % de B em 6,5 minutos, mantidos até 7,0 minutos e equilibrados em condições iniciais em 7,6 minutos até 9,0 minutos. Volume de injeção 5 μ l. Espectros de massa de alta resolução (Tempo de Trajetória, TOF) foram adquiridos varrendo-se de 100 a 750 entre 0,5 segundos utilizando um tempo de permanência de 0,3 segundos. A voltagem de agulha capilar foi de 2,5 kV para modo de ionização positivo e 2,9 kV para modo de ionização negativo. A voltagem de cone foi de 20 V para ambos os modos de ionização positivos e negativos. Leucina-Encefalina foi a substância-padrão utilizada para a calibragem de massa de bloqueio.

E.6 LCMS - PROCEDIMENTO 6

Além do procedimento geral A: HPLC de fase reversa foi reali-

zada em um cartucho XDB-C18 (3,5 μ m, 4,6 x 30 mm) de Agilent, com uma taxa de fluxo de 1 ml/min. As condições de gradiente utilizadas são: 80% de A (0,5 g/l de solução de acetato de amônio), 10 % de B (acetonitrila), 10% de C (metanol) para 50% de B e 50% de C em 6,0 minutos, para 100 % de B em 6,5 minutos, mantidos até 7,0 minutos e equilibrados em condições iniciais em 7,6 minutos até 9,0 minutos. Volume de injeção 5 μ l. Espectros de massa de alta resolução (Tempo de Trajetória, TOF) foram adquiridos apenas em modo de ionização positivo varrendo-se de 100 a 900 entre 1,0 segundo utilizando tempo de permanência de 1,0 segundo. A voltagem de agulha capilar foi de 2,5 kV e a voltagem de cone foi de 20 V. Leucina-Encefalina foi a substância-padrão utilizada para a calibragem de massa de bloqueio.

E.7 LCMS - PROCEDIMENTO 7

Além do procedimento geral A: HPLC de fase reversa foi realizada em um cartucho XDB-C18 (3,5 μ m, 4,6 x 30 mm) de Agilent, com uma taxa de fluxo de 1 ml/min. As condições de gradiente utilizadas são: 80% de A (0,5 g/l de solução de acetato de amônio), 10 % de B (acetonitrila), 10% de C (metanol) para 50% de B e 50% de C em 6,0 minutos, para 100 % de B em 6,5 minutos, mantidos até 7,0 minutos e equilibrados em condições iniciais em 7,6 minutos até 9,0 minutos. Volume de injeção 5 μ l. Espectros de massa de baixa resolução (detector de ZQ, quadripolar) foram adquiridos varrendo-se de 100 a 1000 entre 1,0 segundo utilizando um tempo de permanência de 0,3 segundo. A voltagem de agulha capilar foi de 3 kV. A voltagem de cone foi de 20 V e 50 V para modo de ionização positivo e 20 V para modo de ionização negativo.

E.8 LCMS - PROCEDIMENTO 8

Além do procedimento geral A: mesmo como o procedimento 3, porém utilizando 10 μ l de volume de injeção.

E.9 LCMS - PROCEDIMENTO 9

Além do procedimento geral A: HPLC de fase reversa foi realizada em um cartucho XDB-C18 (3,5 μ m, 4,6 x 30 mm) de Agilent, com uma taxa de fluxo de 1 ml/min. As condições de gradiente utilizadas são: 80% de

A (0,5 g/l de solução de acetato de amônio), 10 % de B (acetonitrila), 10% de C (metanol) para 50% de B e 50% de C em 6,0 minutos, para 100 % de B em 6,5 minutos, mantidos até 7,0 minutos e equilibrados em condições iniciais em 7,6 minutos até 9,0 minutos. Volume de injeção 5 µl. Espectros de massa de alta resolução (Tempo de Trajetória, TOF) foram adquiridos apenas em modo de ionização positivo varrendo-se de 100 a 750 entre 1,0 segundo utilizando um tempo de permanência de 1,0 segundo. A voltagem de agulha capilar foi de 2,5 kV e a voltagem de cone foi de 20 V. Leucina-Encefalina foi a substância-padrão utilizada para a calibragem de massa de bloqueio.

E.10 LCMS - PROCEDIMENTO 10

Além do procedimento geral A: HPLC de fase reversa foi realizada em uma coluna XT-C18 (3,5 µm, 4,6 x 30 mm) de Waters, com uma taxa de fluxo de 1 ml/min. As condições de gradiente utilizadas são: 80% de A (1 g/l de solução de bicarbonato de amônio), 10 % de B (acetonitrila), 10% de C (metanol) para 50 % de B e 50% de C em 6,0 minutos, para 100 % de B em 6,5 minutos, mantidos até 7,0 minutos e equilibrados em condições iniciais em 7,6 minutos até 9,0 minutos. Volume de injeção 10 µl. Espectros de massa de baixa resolução (detector de ZQ; quadripolar) foram adquiridos varrendo-se de 100 a 1000 entre 1,0 segundo utilizando um tempo de permanência de 0,3 segundo. A voltagem de agulha capilar foi de 3 kV. A voltagem de cone foi de 20 V e 50 V para modo de ionização positivo e 20 V para modo de ionização negativo.

E.11 LCMS - PROCEDIMENTO 11

Além do procedimento geral B: UPLC de fase reversa foi realizada em uma coluna C18 de etilsiloxano/sílica (BEH) (1,7 µm, 2,1 x 50 mm) com uma taxa de fluxo de 0,8 ml/min. Duas fases móveis (fase móvel A: 0,1% de ácido fórmico em H₂O/metanol 95/5; fase móvel B: metanol) foram utilizadas para conduzir uma condição de gradiente de 95% de A para 5% de A, 95% de B em 1,3 minuto e sustentadas durante 0,2 minuto. Um volume de injeção de 0,5 µl foi utilizado. Voltagem de cone foi de 10 V para modo de ionização positivo e 20 V para modo de ionização negativo.

E12. Pontos de fusão

Para vários compostos, pontos de fusão foram determinados em tubos capilares abertos em um aparelho Mettler FP62. Pontos de fusão foram medidos com um gradiente de temperatura de 3 ou 10 °C/minuto. Temperatura máxima foi de 300 °C. O ponto de fusão foi lido em uma exibição digital.

Para vários compostos, pontos de fusão foram determinados com um DSC823e (Mettler-Toledo). Pontos de fusão foram medidos com um gradiente de temperatura de 30 °C/minuto. Temperatura máxima foi de 400°C.

Tabela 19: Dados analíticos

Nº do composto	R _t	(MH) ⁺	Procedimento	Dados fisico-químicos
1-1	3,01	382	1	
1-2	3,01	382	1	Sal de HCl (.3HCl) Pf: decompõe-se
1-3	3,56	396	3	
1-4	4,76	416	2	
1-5	4,64	416	2	
1-6	nd	nd	-	Pf: 286 °C
1-7	0,70	444	11	Pf: 231 °C Sal de HCl (.3HCl)
1-8	3,15	396	2	
1-9	3,57	458	1	Sal de trifluoroacetato (.3CF ₃ COOH)
1-10	4,25	424	1	
1-11	4,82	472	3	Sal de HCl (.2HCl)
1-12	4,77	472	3	
1-13	5,17	486	2	
1-14	3,67	410	1	Pf: 254 °C
1-15	nd	nd	-	Sal de HCl (.3HCl)
1-16	4,01	410	1	Pf: 128 °C
1-17	6,46	472	2	
1-18	5,74	514	1	

Nº do composto	R _t	(MH) ⁺	Procedimento	Dados fisico-químicos
1-19	4,51	438	1	
1-20	5,27	478	1	
1-21	3,55	440	1	
1-22	4,73	502	2	
1-23	4,02	454	1	
1-24	4,15	454	1	
1-25	5,63	502	2	
1-26	5,55	502	2	
1-27	4,93	516	2	
1-28	4,14	434	1	
1-29	4,66	472	3	Pf: 142 °C
1-30	4,49	486	1	
1-31	5,04	514	1	
1-32	4,59	452	1	
1-33	5,44	492	1	
1-34	6,03	526	2	
1-35	5,99	526	2	
1-36	5,67	554	1	
1-37	4,19	438	2	Pf: 160 °C
1-38	4,59	452	2	
1-39	5,78	458	2	
1-40	4,84	458	1	
1-41	5,03	472	1	
1-42	4,94	476	2	
1-43	6,22	510	2	
1-44	6,20	510	2	
1-45	4,63	543	1	
1-46	4,91	472	2	
1-47				Pf: 270 °C Sal de HCl (.3HCl)
1-48	4,67	472	1	
1-49	6,25	506	2	
1-50	6,21	506	2	
1-51	6,04	486	2	

Nº do composto	R _t	(MH) ⁺	Procedimento	Dados fisico-químicos
1-52	5,04	486	1	
1-53	6,74	534	2	
1-54	6,77	534	3	
1-55	4,79	490	1	
1-56	5,61	552	2	
1-57	4,97	486	1	
1-58	6,41	520	2	
1-59	6,42	520	2	
1-60	5,28	500	1	
1-61	5,25	500	1	
1-62	5,66	514	1	
1-63	4,74	488	1	
1-64	4,76	502	1	
1-65	4,93	532	1	
1-66	5,77	528	1	
1-67	4,72	516	1	
1-68	5,70	562	1	
1-69	5,70	548	2	
1-70	6,92	582	2	
1-71	6,96	562	2	
1-72	5,02	486	1	
1-73	5,31	548	1	
1-74	4,99	500	2	
1-75	5,22	573	1	
1-76	5,79	538	2	
1-77	5,78	538	2	
1-78	5,55	552	2	
1-79	4,95	518	2	
1-80	5,07	492	1	
1-81	5,63	534	2	
1-82	5,38	562	1	
1-83	4,65	452	1	
1-84	5,28	514	2	
1-85	5,92	542	2	

Nº do composto	R _t	(MH) ⁺	Procedimento	Dados fisico-químicos
1-86	6,44	582	2	
1-87	5,94	576	2	
1-88	6,21	576	2	
1-89	6,10	590	2	
1-90	6,64	590	2	
1-91	nd	nd	-	
1-92	5,84	496	2	
1-93	4,72	516	1	
1-94	4,02	468	1	
1-95	5,10	516	3	
1-96	5,05	516	3	
1-97	3,96	468	1	
1-98	5,62	516	2	
1-99	5,62	516	2	
1-100	4,66	544	1	
1-101	5,44	558	1	
1-102	3,30	453	1	
1-103	4,84	501	2	
1-104	4,76	501	2	
1-105	4,46	501	4	
1-106	4,53	501	4	
1-107	3,40	467	1	
1-108	3,65	467	1	
1-109	4,41	515	5	
1-110	4,57	515	3	Pf: 115 °C
1-111	5,44	543	2	
1-112	5,71	605	6	
1-113	5,10	561	2	
1-114	3,56	467	1	
1-115	4,90	529	1	
1-116	6,58	547	1	
1-117	5,32	529	2	
1-118	5,53	569	1	
1-119	5,05	501	2	

Nº do composto	R _t	(MH) ⁺	Procedimento	Dados fisico-químicos
1-120	5,72	553	2	
1-121	5,13	515	2	
1-122	6,00	577	2	
1-123	6,01	591	2	
1-124	5,24	577	1	
1-125	5,31	591	1	
1-126	5,27	637	1	
1-127	5,58	585	2	
1-128	5,53	585	2	
1-129	5,90	617	3	
1-130	4,66	527	4	
1-131	4,55	527	4	
1-132	3,83	507	1	
1-133	4,62	555	4	
1-134	5,67	575	2	
1-135	4,76	569	1	
1-136	5,15	587	2	
1-137	4,78	601	2	
1-138	5,00	601	2	
1-139	5,14	615	2	
1-140	4,77	555	6	
1-141	3,88	473	1	
1-142	4,32	501	1	
1-143	5,06	598	2	
1-144	4,15	466	1	
1-145	5,20	514	2	
1-146	5,13	514	2	
1-147	4,41	462	1	
1-148	3,86	495	1	
1-149	4,91	543	4	
1-150	4,10	543	5	
1-151	5,32	603	2	
1-152	4,97	538	1	Pf: 103 °C
1-153	4,91	525	2	

Nº do composto	R _t	(MH) ⁺	Procedimento	Dados fisico-químicos
1-154	4,72	549	1	
1-155	4,12	460	2	
1-156	4,66	522	1	
1-157	5,39	564	1	
1-158	5,11	522	2	
1-159	5,44	584	1	Pf: 128 °C
1-160	5,40	536	2	
1-161	5,33	609	1	
1-162	5,52	602	1	
1-163	5,87	652	1	
1-164	4,89	641	1	
1-165	5,35	626	1	Pf: 110 °C
1-166	5,63	570	2	
1-167	5,71	610	1	
1-168	5,89	598	2	
1-169	5,51	550	2	
1-170	6,14	612	2	
1-171	5,31	603	1	
2-1	5,71	512	1	
2-2	5,16	541	10	
2-3	5,51	436	1	
2-4	5,24	436	1	Pf: 294 °C Sal de HCl (.3HCl)
2-5	4,49	450	1	Pf: 170 °C
2-6	6,59	484	2	
2-7	6,54	484	2	
2-8	6,55	484	7	Sal de HCl (.HCl)
2-9	5,65	498	2	
2-10	5,83	498	2	
2-11	5,88	526	2	
2-12	4,95	518	1	
2-13	5,77	540	1	
2-14	4,78	542	1	
2-15	4,35	508	1	

Nº do composto	R _t	(MH) ⁺	Procedimento	Dados fisico-químicos
2-16	5,20	570	2	
2-17	3,59	519	1	
2-18	4,85	553	2	
2-19	5,02	553	2	
2-20	3,87	465	1	
2-21	4,71	527	2	
2-22	3,59	493	1	
2-23	5,06	541	2	
2-24	4,45	491	1	
2-25	5,37	553	2	
2-26	5,18	527	1	
2-27	6,60	561	2	
2-28	6,63	561	2	
2-29	5,72	555	1	
2-30	5,24	541	1	
2-31	6,65	575	2	
2-32	6,04	603	6	
2-33	6,06	617	6	
2-34	5,36	591	2	
2-35	4,42	523	1	
2-36	6,00	571	2	
2-37	6,02	571	2	
2-38	4,00	549	1	
2-39	4,63	438	1	
2-40	nd	nd	-	Pf: decompõe-se Sal de HCl (.3HCl)
2-41	3,82	452	1	
2-42	5,63	486	2	
2-43	5,55	486	2	
2-44	5,50	500	8	Sal de HCl (.2HCl)
2-45	5,50	514	2	
2-46	4,70	514	2	
2-47	5,25	418	3	

Nº do composto	R _t	(MH) ⁺	Procedimento	Dados fisico-químicos
2-48	5,17	484	1	Pf: decompõe-se Sal de trifluoroacetato (.2CF ₃ COOH)
2-49	4,91	498	1	
2-50	5,46	512	1	
2-51	5,49	526	1	
2-52	5,74	524	2	
2-53	nd	nd	-	
2-54	5,50	522	3	Pf: 67 °C Sal de trifluoroacetato (.CF ₃ COOH)
2-55	1,10	560	11	
3-1	3,44	382	1	
3-2	4,70	431	3	
3-3	4,69	431	3	
3-4	3,14	445	2	
3-5	4,33	383	1	
3-6	4,67	397	1	
3-7	4,39	397	1	
3-8	5,00	439	1	
3-9	5,59	431	2	
3-10	5,49	445	1	
3-11	5,45	445	1	
3-12	5,64	459	2	
3-13	5,41	473	1	
3-14	5,38	473	1	
3-15	6,05	499	1	Pf: 99 °C
3-16	4,6	411	1	
3-17	5,37	453	1	
3-18	5,7	445	1	
3-19	5,94	459	1	
3-20	5,4	473	1	
3-21	4,59	427	1	
4-1	5,03	399	1	

Nº do composto	R _t	(MH) ⁺	Procedimento	Dados físico-químicos
4-2	5,93	447	2	
4-3	5,59	569	1	Pf: 112 °C
5-1	5,52	401	2	
5-2	5,58	419	2	
5-3	5,26	426	2	
5-4	6,20	429	2	
5-5	5,06	429	2	
5-6	5,15	429	2	
5-7	5,32	443	2	
5-8	5,47	415	1	
5-9	5,83	429	1	
5-10	5,81	429	1	
5-11	5,58	433	1	
5-12	5,56	433	1	
5-13	1,04	433	11	Pf: decompõe-se
5-14	5,95	493	1	
5-15	5,95	493	1	
5-16	5,97	493	1	
5-17	5,86	449	1	
5-18	5,85	449	1	
5-19	5,14	440	1	
5-20	5,07	440	1	Pf: decompõe-se
5-21	5,97	483	1	
5-22	5,90	483	1	
5-23	5,94	483	1	
5-24	5,36	460	1	
5-24	5,38	460	1	
5-25	5,45	460	1	Pf: 123 °C
5-26	4,52	493	1	
5-27	5,81	429	1	
5-28	5,98	441	1	
5-29	5,07	443	1	
5-30	6,45	477	2	
5-31	6,32	491	1	

Nº do composto	R _t	(MH) ⁺	Procedimento	Dados fisico-químicos
5-32	6,30	491	1	
5-33	5,84	519	1	
5-34	6,06	465	1	
5-35	6,13	465	1	
6-1	5,47	423	9	
6-2	5,11	405	1	
6-3	5,02	420	1	Pf: 107 °C
6-4	5,43	407	3	Pf: 210 °C
6-5	6,05	408	3	
6-6	4,97	436	1	
6-7	4,92	436	1	Sal de HCl (.2HCl)
6-8	4,89	436	1	
6-9	5,01	402	3	
6-10	5,10	402	3	Sal de HCl (.2HCl)
6-11	4,51	402	3	Pf: decompõe-se
6-12	4,58	402	3	
6-13	4,49	416	1	
6-14	4,31	416	1	
6-15	4,58	514	1	
6-16	5,41	452	3	
6-17	5,52	466	1	
7-1	4,04	325	1	
7-2	nd	nd	-	Pf: decompõe-se Sal de HCl (.2HCl)
7-3	4,93	353	1	
7-4	5,25	367	1	
7-5	5,98	395	1	
7-6	6,2	421	1	
7-7	3,98	381	1	
7-8	5,12	423	1	
7-9	5,15	423	1	Sal de HCl (.2HCl)
7-10	6,32	501	1	
7-11	5,06	365	1	Pf: 126 °C

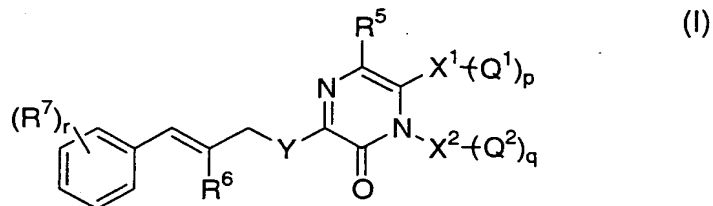
Nº do composto	R _t	(MH) ⁺	Procedimento	Dados fisico-químicos
8-1	4,29	430	1	Sal de trifluoroacetato (.2CF ₃ COOH)
8-2	4,36	396	1	
8-3	5,78	468	1	
8-4	6,01	530	1	
9-1	4,70	436	1	
9-2	4,98	424	1	
10-1	5,30	383	1	
10-2	6,05	431	1	
10-3	6,00	445	1	
11-1	5,53	385	1	
12-1	5,92	401	1	
12-2	6,28	429	1	
12-3	6,18	427	1	
12-4	6,34	491	1	
12-5	5,51	429	1	
12-6	6,18	505	1	
12-7	6,35	451	1	
13-1	5,59	391	1	
13-2	6,23	441	1	
13-3	5,38	422	1	
13-4	5,61	499	1	
14-1	4,42	311	1	
14-2	5,55	353	1	
14-3	6,41	407	1	
14-4	5,60	409	1	
14-5	6,93	407	1	
15-1	4,00	458	1	Sal de trifluoroacetato (.3CF ₃ COOH)
15-2	3,51	486	1	
15-3	5,61	450	1	
15-4	4,10	397	1	
15-5	4,80	441	1	
15-6	5,49	526	1	

Nº do composto	R _t	(MH) ⁺	Procedimento	Dados fisico-químicos
15-7	5,65	437	1	
16-1	3,69	382	1	
16-2	2,90	396	1	
16-3	2,90	396	1	
16-4	4,90	468	1	
16-5	5,18	530	1	
16-6	4,33	422	1	
16-7	3,56	424	1	
16-8	4,72	498	1	Sal de trifluoroacetato (.CF ₃ COOH)
16-9	3,62	369	1	
16-10	3,49	383	1	
16-11	4,62	439	1	
16-12	4,17	385	1	
16-13	5,29	405	1	
16-14	5,01	415	1	
16-15	5,35	479	1	
16-16	5,33	479	1	
16-17	5,36	479	1	
16-18	5,47	451	1	
16-19	4,68	409	1	
16-20	3,52	402	1	
16-21	4,78	452	1	
16-22	4,24	353	1	
16-23	5,65	407	1	
16-24	3,22	367	1	
16-25	4,37	409	1	
17-1	nd	nd	-	
17-2	1,28	633	11	

nd = não determinado

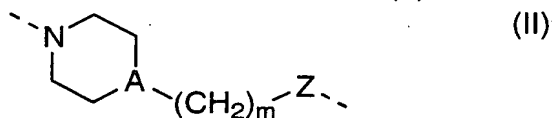
REIVINDICAÇÕES

1. Composto de acordo com a Fórmula geral (I)



um sal de adição de ácido ou base farmaceuticamente aceitável do mesmo, uma forma de N-óxido do mesmo ou um sal de amônio quaternário do mesmo, em que:

Y é um radical bivalente da Fórmula (II)



em que

A é um nitrogênio ou um átomo de carbono;

m é um número inteiro igual a zero, 1 ou 2; e

10 Z é uma ligação covalente ou N-R⁴; em que R⁴ é selecionado a partir do grupo hidrogênio; (C₁₋₃)alquila e fenilcarboxil(C₁₋₃)alquila;

R⁵ é selecionado a partir do grupo hidrogênio e halo;

R⁶ é selecionado a partir do grupo hidrogênio e (C₁₋₃)alquila;

15 R⁷ é selecionado a partir do grupo hidrogênio, (C₁₋₃)alquila; (C₁₋₃)alquilóxi; halo; ciano; nitro; formila; etanoila; hidróxi; amino; trifluorometila; mono- e di((C₁₋₃)alquil)amino; mono- e di((C₁₋₃)alquilcarbonil)amino; carboxila; morfolinila; e tio;

e r é um número inteiro igual a zero, 1, 2, 3, 4, ou 5;

20 X¹, X² são cada qual, independentemente um do outro, uma ligação, um radical de (C₁₋₈)-hidrocarboneto bivalente saturado ou um insaturado, em que uma ou mais unidades de -CH₂- bivalente podem opcionalmente ser substituídas por uma respectiva unidade de fenila bivalente; e em que um ou mais átomos de hidrogênio podem ser substituídos por um radical selecionado a partir do grupo oxo; (C₁₋₃)alquilóxi; halo; ciano; nitro; formila; 25 hidróxi; amino; trifluorometila; mono- e di((C₁₋₃)alquil)amino; carboxila; e tio;

Q^1 , Q^2 são cada qual, independentemente um do outro, um radical selecionado a partir do grupo hidrogênio; $-NR^1R^2$; Pir; $-OR^{3a}$; SR^{3b} ; SO_2R^{3c} ; arila; e Het; em que dois radicais $-OR^{3a}$ podem ser empregados juntos para formar um radical bivalente $-O-(CH_2)_r-O-$ em que r é um número inteiro igual a 1, 2 ou 3;

p , q são cada qual, independentemente um do outro, um número inteiro igual a 1 ou 2;

R^1 e R^2 são cada qual, independentemente um do outro, um radical selecionado a partir do grupo hidrogênio; alquila; alquenila; alquinila; arila; arilalquila; diarilalquila; alquilcarbonila; alquilcarbonilalquila; alquenilcarbonila; alquilóxi; alquioxialquila; alquioxicarbonila; alquioxialquilcarbonila; alquioxicarbonilalquila; alquioxicarbonilalquilcarbonila; alquilsulfonila; arilsulfonila; arilalquilsulfonila; arilalquenilsulfonila; Het-sulfonila; arilcarbonila; ariloxialquila; arilalquilcarbonila; Het; Het-alquila; Het-alquilcarbonila; Het-carbonila; Het-carbonilalquila; alquil- NR^aR^b ; carbonil- NR^aR^b ; carbonilalquil- NR^aR^b ; alquilcarbonil- NR^aR^b ; e alquilcarbonilalquil- NR^aR^b ; em que R^a e R^b são cada qual independentemente selecionados a partir do grupo hidrogênio, alquila, alquilcarbonila, alquioxialquila, alquioxicarbonilalquila, arila, arilalquila, Het e alquil- NR^cR^d , em que R^c e R^d são cada qual independentemente um do outro hidrogênio ou alquila;

Pir é um radical contendo pelo menos um N, o qual é ligado ao radical X, selecionado a partir do grupo pirrolidinila; imidazolidinila; pirazolidinila; piperidinila; piperazinila; pirrolila; pirrolinila; imidazolinila; pirrazolinila; pirrolila; imidazolila; pirazolila; triazolila; azepila; diazepila; morfolinila; tiomorfolinila; indolila; isoindolila; indolinila; indazolila; benzimidazolila; e 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolinila; em que cada radical Pir é opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 radicais selecionados a partir do grupo hidróxi; halo; oxo; (C_{1-3}) alquila; (C_{1-3}) alquenil; (C_{1-3}) alquioxicarbonila; Het-carbonila; (C_{1-3}) alquilamino; trifluorometila; $(\text{fenil}C_{0-3})$ alquila; pirimidinila; pirrolidinila; e piridinilóxi;

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} são cada qual, independentemente um do outro, um radical selecionado a partir do grupo hidrogênio; alquila; trialoalquila; arila;

arilalquila; alquiloxialquila; Het; e Het-alquila;

Het é um radical heterocíclico selecionado a partir do grupo pirrolidinila; imidazolidinila; pirazolidinila; piperidinila; piperazinila; pirrolila; pirrolinila; imidazolinila; pirrazolinila; pirrolila; imidazolila; pirazolila; triazolila; piridinila; piridazinila; pirimidinila; pirazinila; triazinila; azepila; diazepila; morfolinila; tiomorfolinila; indolila; isoindolila; indolinila; indazolila; benzimidazolila; 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolinila; furila; tienila; oxazolila; isoxazolila; tiazolila; tiadiazolila; isotiazolila; dioxolila; ditianila; tetraidrofurila; tetraidropiranila; quinolinila; isoquinolinila; quinoxalinila; benzoxazolila; benzisoxazolila; benzotiazolila; benzisotiazolila; benzofuranila; benzotienila; benzopiperidinila; benzomorfolinila; cremenila; e imidazo[1,2-a]piridinila; em que cada radical Het é opcionalmente substituído por um ou mais radicais selecionados a partir do grupo halo; oxo; (C₁₋₃)alquila; (C₁₋₃)alquilcarbonila; (C₁₋₃)alqueniltio; imidazolil-(C₁₋₃)alquila; aril(C₁₋₃)alquila e (C₁₋₃)alquiloxicarbonila;

arila é naftila ou fenila, cada qual opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada qual independentemente um do outro, selecionados a partir do grupo oxo; (C₁₋₃)alquila; (C₁₋₃)alquilóxi; halo; ciano; nitro; formila; etanoila; hidróxi; amino; trifluorometila; mono- e di((C₁₋₃)alquil)amino; mono- e di((C₁₋₃)alquilcarbonil)amino; carboxila; morfolinila; e tio;

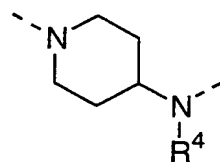
alquila é um radical de hidrocarboneto saturado linear ou ramificado tendo de 1 a 8 átomos de carbono; ou é um radical de hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 7 átomos de carbono; ou é um radical de hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 7 átomos de carbono ligados a um radical de hidrocarboneto saturado linear ou ramificado tendo de 1 a 8 átomos de carbono; em que cada radical é opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono com um ou mais radicais selecionados a partir do grupo oxo; (C₁₋₃)alquilóxi, halo; ciano; nitro; formila; hidróxi; amino; carboxila; e tio;

alquenila é um radical de alquila como definido acima, também tendo uma ou mais ligações duplas;

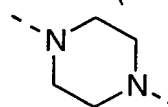
alquinila é um radical de alquila como definido acima, também tendo uma ou mais ligações triplas; e

arilalquila é um radical de alquila como definido acima, também tendo um ou mais grupos CH_3 substituídos por fenila.

2. Composto de acordo com a reivindicações 1, caracterizado pelo fato de que Y é um radical bivalente da Fórmula (II-a) ou (II-b).



(II-a)



(II-b)

5 3. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, caracterizado pelo fato de que R^4 é hidrogênio ou metila.

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que R^5 é hidrogênio ou cloro.

10 5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que R^6 é hidrogênio ou metila.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que R^7 é hidrogênio.

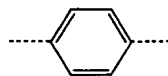
15 7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que X^1 é uma ligação e Q^1 é hidrogênio e X^2 é uma ligação ou um radical de (C_{1-8}) -hidrocarboneto, mais preferivelmente um radical de (C_{1-6}) -hidrocarboneto, ainda mais preferivelmente um radical de (C_{1-5}) -hidrocarboneto, preferivelmente um radical de (C_{1-4}) -hidrocarboneto.

20 8. Composto de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que em X^2 uma unidade de $-\text{CH}_2$ bivalente do radical de hidrocarboneto X^2 é substituído por um unidade de fenila bivalente; ou dois átomos de hidrogênio do radical de hidrocarboneto X^2 são substituídos por um radical oxo.

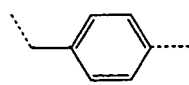
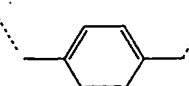
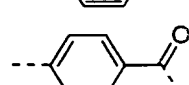
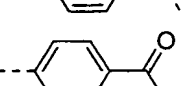
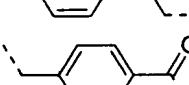
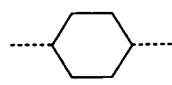
25 9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que dentre X^1 e X^2 , independentemente um do outro, é selecionado a partir do grupo de uma ligação e qualquer um dos radicais como definido abaixo:



(aa)



(ba)

CH_2CH_2-	(ab)		(bb)
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	(ac)		(be)
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	(ad)		(bg)
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	(ae)		(bh)
$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$	(af)		(bk)
$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$	(ag)		
$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$	(ah)		
	(aj)		
$\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-$	(al)		
$\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	(am)		
$\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	(ao)		
$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-$	(ap)		
$-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$	(ar)		

10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que X^1 é uma ligação, $p=1$ e Q^1 é hidrogênio e $q=1$ e Q^2 é selecionado a partir do grupo hidrogênio; $-\text{NR}^1\text{R}^2$; Pir; $-\text{OR}^{3a}$; SR^{3b} ; SO_2R^{3c} ; arila; e Het.

5 11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que R^1 e R^2 são cada qual, independentemente um do outro, um radical selecionado a partir do grupo hidrogênio; alquila; alquinila; arila; arilalquila; diarilalquila; alquilcarbonila; alquilcarbonilalquila; alquilocarbonila; alquiloalquilcarbonila; alquilocarbonilalquila; alquiloalquilcarbonilalquilcarbonila; alquilsulfonila; arilsulfonila; arilalquilsulfonila; arilalquenilsulfonila; Het-sulfonila; arilcarbonila; arilalquilcarbonila; Het; Het-alquila; Het-carbonila; alquil- NR^aR^b ; e carbonil- NR^aR^b ; em que R^a e R^b são cada qual independentemente selecionados a partir do grupo hidrogênio, alquila, alquilcarbonila, arila, e arilalquila.

15 12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1

a 11, caracterizado pelo fato de que Pir é um radical contendo pelo menos um N, o qual é ligado ao radical X^1 ou X^2 , selecionado a partir do grupo pirrolidinila; piperidinila; piperazinila; pirrolila; morfolinila; e isoindolila; em que cada radical Pir é opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 radicais selecionados a partir do grupo hidróxi; (C_{1-3}) alquila; (C_{1-3}) alquenila; (C_{1-3}) alquiloxicarbonila; Het-carbonila; (C_{1-3}) alquilamino; trifluorometila; (C_{0-3}) alquilfenila; e pirrolidinila.

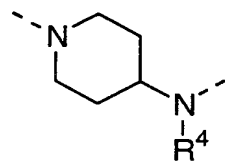
13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} são cada qual, independentemente um do outro, um radical selecionado a partir do grupo hidrogênio; alquila; trialoalquila; arila; arilalquila; e alquiloalquila.

14. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que Het é um radical heterocíclico selecionado a partir do grupo pirrolidinila; piperidinila; imidazolila; piridinila; morfolinila; furila; tienila; isoxazolila; tiazolila; tetraidrofurila; tetraidropiranila; quinolinila; benzomorfolinila; em que cada radical Het é opcionalmente substituído por um ou mais radicais selecionados a partir do grupo halo; oxo; (C_{1-3}) alquila; aril (C_{1-3}) alquila e (C_{1-3}) alquiloxicarbonila.

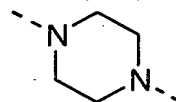
15. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que arila é fenila, opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes, cada qual independentemente um do outro, selecionado a partir do grupo (C_{1-3}) alquilóxi; halo; ciano; etanoila; trifluorometila; mono- e di $((C_{1-3})$ alquilcarbonil)amino; e morfolinila.

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

Y é um radical bivalente da Fórmula (II-a) ou (II-b)



(II-a)



(II-b)

em que R^4 é hidrogênio ou metila;

R^5 é hidrogênio ou cloro;

R^6 é hidrogênio ou metila;

R^7 é hidrogênio;

X^1 , X^2 são cada qual, independentemente um do outro, uma ligação, um radical de (C_{1-8}) -hidrocarboneto bivalente saturado ou um insaturado, em que uma ou mais unidades de $-CH_2-$ bivalentes podem opcionalmente ser substituídas por uma respectiva unidade de fenila bivalente; e em que um ou mais átomos de hidrogênio podem ser substituídos por um radical oxo;

Q^1 , Q^2 são cada qual, independentemente um do outro, um radical selecionado a partir do grupo hidrogênio; $-NR^1R^2$; Pir; $-OR^{3a}$; SR^{3b} ; SO_2R^{3c} ; arila; e Het;

p , q são cada qual, independentemente um do outro, um número inteiro igual a 1;

R^1 e R^2 são cada qual, independentemente um do outro, um radical selecionado a partir do grupo hidrogênio; alquila; alquinila; arila; arilalquila; diarilalquila; alquilcarbonila; alquilcarbonilalquila; alquiloxicarbonila; alquiloxilalquilcarbonila; alquiloxicarbonilalquila; alquiloxicarbonilalquilcarbonila; alquilsulfonila; arilsulfonila; arilalquilsulfonila; arilalquenilsulfonila; Het-sulfonila; arilcarbonila; arilalquilcarbonila; Het; Het-alquila; Het-carbonila; alquil- NR^aR^b ; e carbonil- NR^aR^b ; em que R^a e R^b são cada qual independentemente selecionado a partir do grupo hidrogênio, alquila, alquilcarbonila, arila, e arilalquila;

Pir é um radical contendo pelo menos um N, o qual é ligado ao radical X^1 ou X^2 , selecionado a partir do grupo pirrolidinila; piperidinila; piperazinila; pirrolila; morfolinila; e isoindolila; em que cada radical Pir é opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 radicais selecionados a partir do grupo hidróxi; (C_{1-3}) alquila; (C_{1-3}) alquenila; (C_{1-3}) alquiloxicarbonila; Het-carbonila; (C_{1-3}) alquilamino; trifluorometila; (C_{0-3}) alquilfenila; e pirrolidinila;

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} são cada qual, independentemente um do outro, um radical selecionado a partir do grupo de um radical selecionado a partir do grupo hidrogênio; alquila; trialalquila; arila; arilalquila; e alquiloxilalquila.

Het é um radical heterocíclico selecionado a partir do grupo pir-

rolidinila; piperidinila; imidazolila; piridinila; morfolinila; furila; tienila; isoxazoli-
la; tiazolila; tetraidrofurila; tetraidropiranila; quinolinila; benzomorfolinila; em
que cada radical Het é opcionalmente substituído por um ou mais radicais
selecionados a partir do grupo halo; oxo; (C₁₋₃)alquila; aril(C₁₋₃)alquila e (C₁₋₃)alquiloxycarbonila.

arila é fenila, opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes,
cada qual independentemente um do outro, selecionado a partir do grupo
(C₁₋₃)alquilóxi; halo; ciano; etanoila; trifluorometila; mono- e di((C₁₋₃)alquilcarbonil)amino; e morfolinila;

alquila é um radical de hidrocarboneto saturado linear ou ramifi-
cado tendo de 1 a 8 átomos de carbono; ou é um radical de hidrocarboneto
saturado cíclico tendo de 3 a 7 átomos de carbono; ou é um radical de hidro-
carboneto saturado cíclico tendo de 3 a 7 átomos de carbono ligados a um
radical de hidrocarboneto saturado linear ou ramificado tendo de 1 a 8 áto-
mos de carbono; em que cada radical é opcionalmente substituído em um ou
mais átomos de carbono com um ou mais radicais selecionados a partir do
grupo (C₁₋₃)alquilóxi; hidróxi; e tio;

alquenila é um radical de alquila como definido acima, também
tendo uma ou mais ligações duplas;

alquinila é um radical de alquila como definido acima, também
tendo uma ou mais ligações triplas; e

arilalquila é um radical de alquila como definido acima, também
tendo um ou mais grupos CH₃ substituídos por fenila.

17. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1
a 16 para uso como um medicamento.

18. Composição farmacêutica compreendendo um veículo far-
maceuticamente aceitável ou diluente e, como ingrediente ativo, uma quanti-
dade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer
uma das reivindicações 1 a 16.

19. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 18,
caracterizada pelo fato de que compreende também um ou mais outros
compostos selecionados a partir do grupo de antidepressivos, ansiolíticos e

antipsicóticos.

20. Composição farmacêutica de acordo com qualquer das reivindicações 18 e 19, caracterizada pelo fato de estar em uma forma adequada a ser administrada oralmente.

5 21. Processo para a preparação de uma composição farmacêutica como definido em qualquer uma das reivindicações 18 a 20, caracterizado pelo fato de que um veículo farmacêuticamente aceitável é intimamente misturado com uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16.

10 22. Processo para a preparação de uma composição farmacêutica como definido em qualquer uma das reivindicações 18 a 20, caracterizado pelo fato de que um veículo farmacêuticamente aceitável é intimamente misturado com uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16 e um ou mais outros compostos selecionados a partir do grupo de antidepressivos, ansiolíticos e antipsicóticos.

15 23. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, para a preparação de um medicamento para a prevenção e/ou tratamento de doenças onde o antagonismo do receptor α_2 -adrenérgico, em particular antagonismo do receptor α_{2C} -adrenérgico é de uso terapêutico.

20 24. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, para a preparação de um medicamento para a prevenção e/ou tratamento de distúrbios do sistema nervoso central, distúrbio do humor, distúrbio de ansiedade, distúrbios relacionados ao estresse associado com depressão e/ou ansiedade, distúrbios cognitivos, distúrbio da personalidade, distúrbio esquizoafetivo, mal de Parkinson, demência do tipo Alzheimer, condições de dor crônica, doença neurodegenerativa, distúrbio de adicção, distúrbio do humor e disfunção sexual.

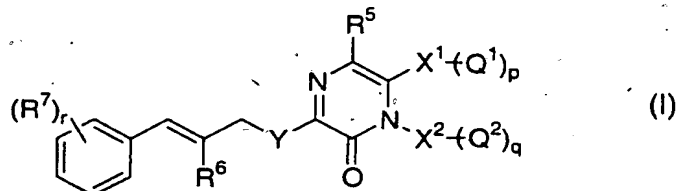
25 25. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16 em combinação com um ou mais outros compostos selecionados a partir do grupo de antidepressivos, ansiolíticos e antipsicóticos.

- cos para a preparação de um medicamento para a prevenção e/ou tratamento de distúrbios do sistema nervoso central, distúrbio do humor, distúrbio de ansiedade, distúrbios relacionados ao estresse associado com depressão e/ou ansiedade, distúrbios cognitivos, distúrbio da personalidade, distúrbio
- 5 esquizoafetivo, mal de Parkinson, demência do tipo da Alzheimer, condições de dor crônica, doença neurodegenerativa, distúrbio de adicção, distúrbio do humor e disfunção sexual.

RESUMO

Patente de Invenção: "DERIVADOS DE PIRAZINONA SUBSTITUÍDOS PARA USO COMO UM MEDICAMENTO".

A presente invenção refere-se aos derivados de pirazinona substitu-
5 tituídos de acordo com a Fórmula geral (I)



um sal de adição de ácido ou base farmaceuticamente aceitável do mesmo,
uma forma estereoquimicamente isomérica do mesmo, uma forma de N-
óxido do mesmo ou um sal de amônio quaternário do mesmo, em que as
variáveis são definidas de acordo com a reivindicação 1, tendo atividade an-
10 tagonista de α_2C -adrenoceptor seletiva. Além disso, refere-se a sua prepara-
ção, composições compreendendo-os e seu uso como um medicamento. Os
compostos de acordo com a invenção são úteis para a prevenção e/ou tra-
tamento de distúrbios do sistema nervoso central, distúrbio do humor, distúr-
bio de ansiedade, distúrbios relacionados ao estresse associado com de-
15 pressão e/ou ansiedade, distúrbios cognitivos, distúrbio da personalidade,
distúrbio esquizoafetivo, mal de Parkinson, demência do tipo Alzheimer,
condições de dor crônica, doença neurodegenerativa, distúrbio de adicção,
distúrbio do humor e disfunção sexual.