

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

(21) **PI0610337-5 A2**



(22) Data de Depósito: 24/04/2006  
(43) Data da Publicação: 15/06/2010  
(RPI 2058)

(51) *Int.Cl.:*

C07C 211/52  
C07D 277/42  
C07D 231/38  
C07D 213/74  
C07D 241/42  
C07D 241/44  
C07D 215/40  
C07D 487/04  
C07D 231/56  
C07D 285/14  
C07D 239/12  
C07D 241/20  
C07D 233/54  
C07D 235/06  
C07D 405/04

(54) Título: **DERIVADOS DE FENILACETILENO  
TENDO AFINIDADE COM O RECEPTOR MGLUR5**

(30) Prioridade Unionista: 25/04/2005 GB 05 08318.3

(73) Titular(es): NOVARTIS AG

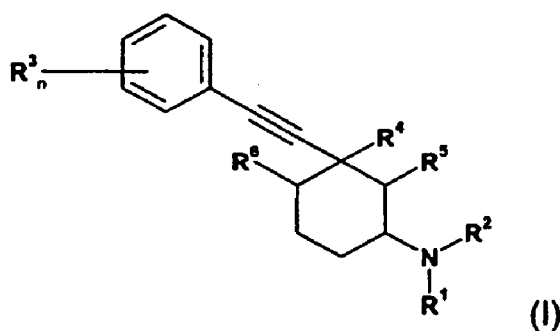
(72) Inventor(es): RALF GLATTHAR, THOMAS J. TROXLER

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006003764 de 24/04/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/114260 de 02/11/2006

(57) Resumo: A invenção fornece compostos de fórmula (I) nos quais os substituintes são conforme definidos no relatório, os processos para a sua preparação e os correspondentes intermediários, e seu uso como moduladores do receptor mGlu5.



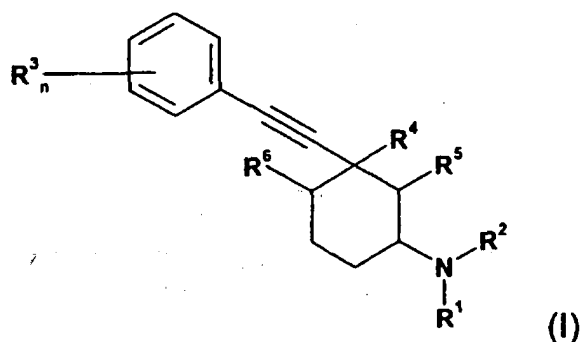


PI0610337-5

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "DERIVADOS DE FENILACETILENO TENDO AFINIDADE COM O RECEPTOR M-GLUR5".

A presente invenção refere-se a novos derivados de acetileno, sua preparação, seu uso como farmacêuticos e composições farmacêuticas contendo os mesmos.

Mais particularmente a invenção fornece um composto de fórmula (I)



na qual

- 10  $R^1$  representa hidrogênio ou  $C_1$ - $C_4$  alquila e  
 $R^2$  representa um heterociclo não-substituído ou substituído ou  
 $R^1$  representa hidrogênio ou  $C_1$ - $C_4$  alquila e  
 $R^2$  representa arila ou arila substituída ou  
 $R^1$  e  $R^2$  junto com o átomo de nitrogênio formam um heterociclo não-  
15 substituído ou substituído;  
 $R^3$  representa  $(C_{1-4})$ alquila,  $(C_{1-4})$ alcóxi, trifluormetila, halogênio, cinao, nitro,  $-CHO$ ,  $-COO(C_{1-4})$ alquila,  $-CO(C_{1-4})$ alquila;  
 $n$  representa 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;  
 $R^4$  representa OH e  
20  $R^5$  e  $R^6$  representam H ou  $C_1$ - $C_4$  alquila ou  
 $R^4$  e  $R^5$  formam uma ligação e  
 $R^6$  representa H ou  $C_1$ - $C_4$  alquila ou  
 $R^4$  e  $R^6$  formam uma ligação e  
 $R^5$  representa H ou  $C_1$ - $C_4$  alquila;  
25 na forma de base livre ou de sal de adição de ácido.

Deverão ser aplicadas as seguintes definições no presente rela-

tório, se não for dada nenhuma outra definição específica:

"Alquila" representa um grupo alquila de cadeia linear ou de cadeia ramificada, preferencialmente representa uma  $C_{1-12}$  alquila de cadeia linear ou de cadeia ramificada, de modo particularmente preferido representa uma  $C_{1-6}$  alquila de cadeia linear ou de cadeia ramificada; por exemplo, metila, etila, n- ou iso-propila, n-, iso-, sec- ou terc-butila, n-pentila, n-hexila, n-heptila, n-octila, n-nonila, n-decila, n-undecila, n-dodecila, com particular preferência dada a metila, etila, n-propila ou iso-propila.

"Alcandiila" representa um grupo alcandiila de cadeia linear ou de cadeia ramificada ligado por dois átomos de carbono diferentes à molécula de preferência representa uma  $C_{1-12}$  alcandiila de cadeia linear ou de cadeia ramificada, de modo particularmente preferido representa uma  $C_{1-6}$  alcandiila de cadeia linear ou de cadeia ramificada; por exemplo, metandiila ( $-CH_2-$ ), 1,2-etanodiila ( $-CH_2-CH_2-$ ), 1,1-etanodiila ( $(-CH(CH_3)-)$ ), 1,1-, 1,2-, 1,3-propanodiila e 1,1-, 1,2-, 1,3-, 1,4-butanodiila, com particular preferência dada a metandiila, 1,1-etanodiila, 1,2-etanodiila, 1,3-propanodiila, 1,4-butanodiila.

Cada parte alquil de "alcóxi", "alcoxialquila", "alcoxicarbonilalquila" e "halogenalquila" deve ter o mesmo significado conforme descrito na definição de "alquila" mencionada acima.

"Alquenila" representa um grupo alquenila de cadeia linear ou de cadeia ramificada, preferencialmente  $C_{2-6}$  alquenila, por exemplo, vinila, alila, 1-propenila, isopropenila, 2-butenila, 2-pentenila, 2-hexenila, etc. e preferencialmente representa  $C_{2-4}$  alquenila.

"Alquendiila" representa um grupo alquendiila de cadeia linear ou de cadeia ramificada ligado por dois átomos de carbono diferentes, ele representa preferencialmente uma  $C_{2-6}$  alcandiila de cadeia linear ou de cadeia ramificada; por exemplo,  $-CH=CH-$ ,  $-CH=C(CH_3)-$ ,  $-CH=CH-CH_2-$ ,  $-C(CH_3)=CH-CH_2-$ ,  $-CH=C(CH_3)-CH_2-$ ,  $-CH=C(CH_3)-CH_2-$ ,  $-C=CH-CH=CH-$ ,  $-C(CH_3)=CH-CH=CH-$ ,  $-CH=C(CH_3)-CH=CH-$ , com particular preferência dada a  $-CH=CH-CH_2-$ ,  $-CH=CH-CH=CH-$ .

"Alquinila" representa um grupo alquinila de cadeia linear ou de cadeia ramificada, preferencialmente  $C_{2-6}$  alquinila, por exemplo, etenila,

propargila, 1-propinila, isopropenila, 1- (2- ou 3) butinila, 1- (2- ou 3) pentenila, 1- (2- ou 3) hexenila, etc., preferencialmente representa  $C_{2-4}$  alquinila e de modo particularmente preferido representa etinila.

5 "Arla" representa um grupo hidrocarboneto aromático, preferencialmente um grupo  $C_{6-10}$  hidrocarboneto aromático; por exemplo, fenila, nafila, especialmente fenila.

"Aralquila" representa uma ligação "Arla" a uma "Alquila" (ambas conforme definidas acima) e representa, por exemplo, benzila,  $\alpha$ -metilbenzila, 2-feniletila,  $\alpha,\alpha$ -dimetilbenzila, especialmente benzila.

10 "Heterociclo" representa um sistema de anéis, saturado, parcialmente saturado ou aromático contendo pelo menos um heteroátomo. Preferencialmente, os heterociclos consistem em 3 a 11 átomos de carbono dos quais 1-3 átomos do anel são heteroátomos. Os heterociclos podem estar presentes como um sistema de anel único, ou como sistemas de anéis bicíclicos ou tricíclicos; preferencialmente como sistema de anel único ou como sistema de anéis benzo-fundidos. Os sistemas de anéis bicíclicos ou tricíclicos podem ser formados por fusão de dois ou mais anéis, através de um átomo formador de ponte, por exemplo, oxigênio, enxofre, nitrogênio ou por um grupo formador de ponte, por exemplo, alcandediila ou alcanodiila. Um

15 heterociclo pode ser substituído por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em Oxo (=O), Halogênio, Nitro, Ciano, Alquila, Alcandiiila, Alquenodiila, Alcóxi, Alcoxialquila, Alcoxicarbonila, Alcoxicarbonilalquila, Halogenalquila, Arila, Arilóxi, Arialquila. Exemplos de porções heterocíclicas são: pirrol, pirrolina, pirrolidina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, triazol, triazolina, triazolidina, tetrazol, furano, diidro-

25 furano, tetraidrofurano, furazano (oxadiazol), dioxolano, tiofeno, diidrotiofeno, tetraidrotiofeno, oxazol, oxazolina, oxazolidina, isoxazol, tiazol, tiazolina, tiazolidina, isotiazol, isotiazolina, isotiazolidina, isoxazolina, isoxazolidina, tiadiazol, tiadiazolina, tiadiazolidina, piridina, piperidina, piridazina, pirazina, piperazina, triazina, pirano, tetraidropirano, tiopirano, tetraidrotiopirano, oxazina, tiazina, dioxina, morfolina, purina, pterina, e os heterociclos benzo-fundidos correspondentes, por exemplo, indol, isoindol, cumarina, cumaronacolinola,

30

isoquinolina, cinolina e similares.

"Heteroátomos" são átomos outros que não carbono e Hidrogênio, preferencialmente Nitrogênio (N), Oxigênio (O) ou Enxofre (S).

"Halogênio" representa Flúor, Cloro, Bromo ou Iodo, preferencialmente representam Flúor, Cloro ou Bromo e de modo particularmente preferido representa Cloro.

Os compostos de fórmula (I) existem na forma livre ou de sal de adição de ácido. Neste relatório, a menos que indicado em contrário, termos tal como "compostos de fórmula (I)" deve ser entendido como englobando os compostos em qualquer forma, por exemplo, na forma de base livre ou de sal de adição de ácido. Estão também incluídos sais inadequados para usos farmacêuticos, mas que podem ser empregados, por exemplo, para separação ou purificação dos compostos de fórmula (I) livres, tais como picratos ou percloratos. Para uso terapêutico, são empregados apenas os sais farmacêuticamente aceitáveis ou os compostos livres (onde aplicáveis na forma de preparações farmacêuticas), e são, portanto, preferidos.

Por conta do(s) átomo(s) assimétrico(s) que podem estar presentes nos compostos de fórmula (I) e seus sais, os compostos podem existir na forma opticamente ativa ou na forma de misturas de isômeros ópticos, por exemplo, na forma de misturas racêmicas ou de misturas diastereoméricas. Todos os isômeros ópticos e suas misturas, incluindo as misturas racêmicas, fazem parte da presente invenção. Os compostos de fórmula I preferidos têm configuração trans com respeito a R<sup>4</sup> e N.

Os substituintes preferidos, as faixas preferidas de valores em numéricos ou as faixas preferidas dos radicais presentes na fórmula (I) e dos compostos intermediários correspondentes estão definidos abaixo.

- |                   |                                                                   |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------|
| n                 | preferencialmente representa 0, 1 ou 2.                           |
| n                 | de modo particularmente preferido representa 1.                   |
| R <sup>1</sup>    | preferencialmente representa hidrogênio ou metila.                |
| 30 R <sup>1</sup> | de modo particularmente preferido representa hidrogênio.          |
| R <sup>3</sup>    | preferencialmente representa halogênio, C <sub>1-4</sub> alquila. |
| R <sup>3</sup>    | de modo particularmente preferido representa flúor ou metila.     |

- R<sup>4</sup> preferencialmente representa OH.
- R<sup>5</sup> preferencialmente representa H.
- R<sup>6</sup> preferencialmente representa H.
- R<sup>2</sup> preferencialmente representa um heterociclo não-substituído ou  
 5 substituído tendo 3 - 11 átomos no anel e 1 - 4 heteroátomos; sendo os heteroátomos selecionados do grupo consistindo em N, O, S, sendo os substituintes selecionados do grupo consistindo em Oxo (=O), Hidróxi, Halogênio, Amina, Nitro, Ciano, C<sub>1-4</sub> Alquila, C<sub>1-4</sub> Alcóxi, C<sub>1-4</sub> Alcoxialquila, C<sub>1-4</sub> Alcoxicarbonila, C<sub>1-4</sub> Alcoxicarbonilalquila, C<sub>1-4</sub> Halogenalquila, C<sub>6-10</sub> Arila, Halogênio-C<sub>6-10</sub> Arila, C<sub>6-10</sub> Arilóxi, C<sub>6-10</sub> Arila-C<sub>1-4</sub> Alquila, furila.
- R<sup>2</sup> mais preferencialmente representa fenila ou fenila substituída, sendo os substituintes selecionados do grupo consistindo em Hidróxi, Amina, Halogênio, Nitro, Ciano, C<sub>1-4</sub> Alquila, C<sub>1-4</sub> Alcóxi, C<sub>1-4</sub> alcoxialquila, C<sub>1-4</sub> Alcoxicarbonila, C<sub>1-4</sub> Alcoxicarbonilalquila, C<sub>1-4</sub> Halogenalquila, C<sub>6-10</sub> Arila, Ha-  
 15 logênio-C<sub>6-10</sub> Arila, C<sub>6-10</sub> Arilóxi, C<sub>6-10</sub> Arila-C<sub>1-4</sub> Alquila.
- R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> juntos com o átomo de nitrogênio mais preferencialmente formam heterociclo não-substituído ou substituído tendo 3-11 átomos no anel e 0 - 3 heteroátomos; sendo os heteroátomos adicionais selecionados do grupo consistindo em N, O, S; sendo os substituintes selecionados do grupo  
 20 consistindo em Oxo (=O), Hidróxi, Halogênio, Amina, Nitro, Ciano, C<sub>1-4</sub> Alquila, C<sub>1-4</sub> Alcóxi, C<sub>1-4</sub> Alcoxialquila, C<sub>1-4</sub> Alcoxicarbonila, C<sub>1-4</sub> Alcoxicarbonilalquila, C<sub>1-4</sub> Halogenalquila, C<sub>6-10</sub> Arila, Halogênio-C<sub>6-10</sub> Arila, C<sub>6-10</sub> Arilóxi, C<sub>6-10</sub> Arila-C<sub>1-4</sub> Alquila.
- R<sup>2</sup> de modo particularmente preferido representa um heterociclo  
 25 não-substituído, substituído única ou duas vezes tendo 5 - 10 átomos no anel e 1-3 heteroátomos; sendo os heteroátomos selecionados do grupo consistindo em N, O, S; sendo os substituintes selecionados do grupo consistindo em flúor, cloro, metila, etila, n-, i-propila, n-, iso-, sec-, terc-butila, fenila, tolila.
- 30 R<sup>2</sup> de modo particularmente preferido representa uma fenila não-substituída ou substituída única ou duas vezes, sendo os substituintes selecionados do grupo consistindo em flúor, cloro, bromo.

$R^1$  e  $R^2$  juntos com o átomo de nitrogênio de modo mais particularmente preferido formam um heterociclo substituído uma única ou duas vezes tendo 5 - 9 átomos no anel e 0 - 2 heteroátomos adicionais; sendo os heteroátomos adicionais selecionados do grupo consistindo em N, O; sendo os substituintes selecionados do grupo consistindo em metila, etila, n-, i-propila, n-, iso-, sec-, terc-butila, fenila, tolila.

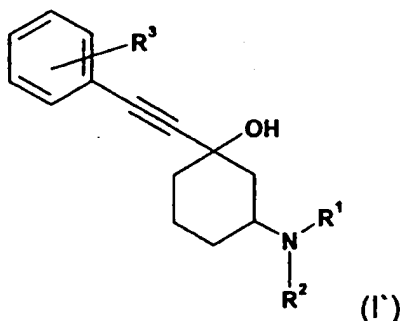
As definições de radical gerais ou preferidas mencionadas acima aplicam-se a ambos os produtos finais de fórmula (I) e também, correspondentemente, aos materiais de partida ou intermediários requeridos em cada caso para a preparação. As definições de radical podem ser combinadas à vontade umas com as outras, isto é, incluindo combinações entre as faixas preferidas dadas. Além disso, definições individuais podem não se aplicar.

De acordo com a invenção é dada preferência aos compostos de fórmula (I) que contêm uma combinação dos significados listados acima como sendo muito particularmente preferida.

De acordo com a invenção é dada preferência particular aos compostos de fórmula (I) que contêm uma combinação dos significados listados acima como sendo particularmente preferida.

De acordo com a invenção é dada preferência muito particular dos compostos de fórmula (I) que contêm uma combinação dos significados listados acima como sendo muito particularmente preferida.

Preferidos são os compostos de fórmula (I')



na qual

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  são conforme definidos acima.

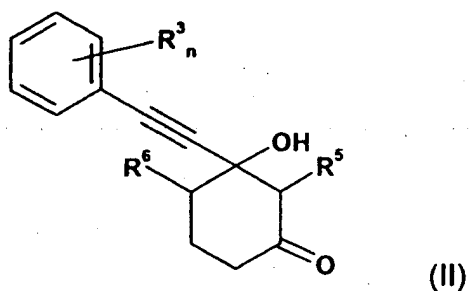
Um grupo mais preferido dos compostos de fórmula (I) são os compostos nos quais  $R^3$  encontra-se na posição meta.

Um grupo mais preferido dos compostos de fórmula (I) são os compostos nos quais o heterociclo de  $R^2$  é um heterociclo aromático.

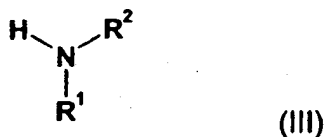
Em um aspecto adicional, a invenção fornece um processo para a produção dos compostos de fórmula (I) e seus sais, que compreende as

5 etapas de

- a) para a produção de um composto de fórmula (I) em que i)  $R^4$  representa hidróxi,  $R^1$  representa hidrogênio ou  $C_{1-4}$  alquila e  $R^2$  representa um heterociclo não-substituído ou substituído ou ii)  $R^1$  representa hidrogênio ou  $C_{1-4}$  alquila e  $R^2$  representa arila ou arila substituída, pela aminação redutora de um composto de fórmula (II)



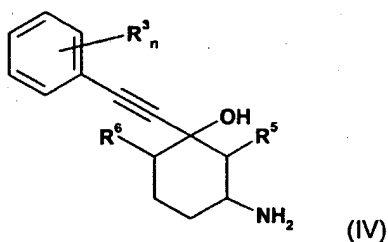
na qual  $R^6$ ,  $R^5$ ,  $R^3$ ,  $n$  são conforme definidos acima, com um composto de fórmula (III)



na qual

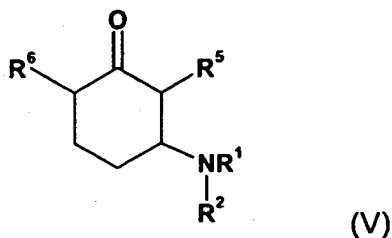
$R^1$  e  $R^2$  são conforme definidos acima, ou

- b) para a produção de um composto de fórmula (I) em que  $R^4$  representa hidróxi,  $R^1$  e  $R^2$  juntos com o átomo de nitrogênio formam um heterociclo não-substituído ou substituído, pela ciclocondensação de um composto de fórmula (IV)



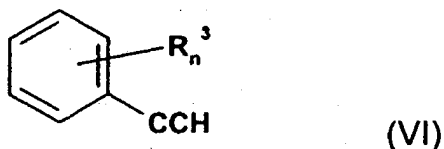
c) para a produção de um composto de fórmula (I) em que  $R^4$

representa hidróxi,  $R^1$  e  $R^2$  juntos com o átomo de nitrogênio formam um heterociclo não-substituído ou substituído, pela reação de adição de Michael de um composto de fórmula (V)



na qual

- 5  $R^6$ ,  $R^5$ ,  $R^2$ ,  $R^1$  são conforme definidos acima, com um composto de fórmula (VI)



na qual

$R^3$  e  $n$  são conforme definidos acima, ou

- d) para a produção de um composto de fórmula (I) em que i)  $R^4$  e  $R^5$  formam uma ligação e  $R^6$  representa hidrogênio ou  $C_{1-4}$  alquila ou ii) em que  $R^4$  e  $R^6$  formam uma ligação e  $R^5$  representa hidrogênio, pela desidratação de um composto de fórmula (I) em que  $R^4$  é hidroxila,  $R^5$  e  $R^6$  são hidrogênio ou  $C_{1-4}$  alquila, e

- 15 recuperação do composto de fórmula (I) resultante na forma de base livre ou de sal de adição de ácido.

A reação dos processos a), b), c) e d) pode ser efetuada de acordo com métodos convencionais, por exemplo, conforme descrito nos exemplos. O processo C) é preferido para os compostos em que  $R^1$  e  $R^2$  juntos com o nitrogênio formam um heterociclo, de modo especialmente preferido um heterociclo substituído. O processo d) pode ser uma reação lateral de uma etapa de reação anterior, dependendo do pH, da temperatura e da natureza dos substituintes. Neste caso os compostos de fórmula um são isolados de acordo com métodos convencionais, por exemplo, cromatografia.

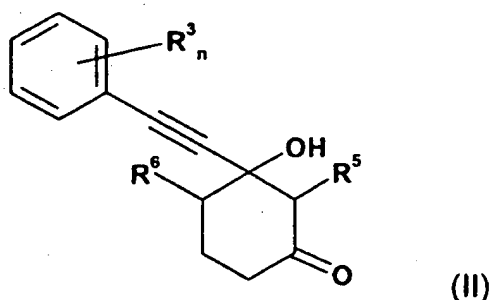
A reação do processo d) geralmente conduz a uma mistura de

um composto de fórmula (I) em que  $R^4$  forma uma ligação simples com  $R^5$  e um composto de fórmula (I) em que  $R^4$  forma uma ligação simples com  $R^6$ , que são subseqüentemente separados de acordo com métodos convencionais, por exemplo, conforme descritos em WO 03/047581.

5 Um composto de fórmula (I) assim obtido pode ser convertido em um outro composto de fórmula (I) de acordo com métodos convencionais.

Geralmente, os materiais de partida para fabricação dos compostos de fórmula (I) são conhecidos ou podem ser obtidos de acordo com processos conhecidos. Certos materiais de partida, que são úteis para a  
10 produção de compostos de fórmula (I), são novos e objeto da presente invenção.

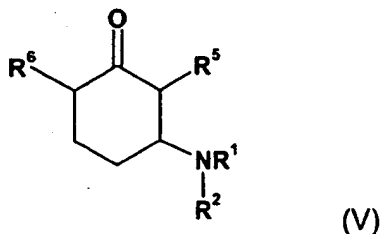
Um composto de fórmula (II)



na qual

15  $R^6$ ,  $R^5$ ,  $R^3$ , nitrogênio são conforme definidos acima para os compostos de fórmula (I).

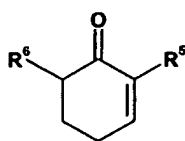
Um composto de fórmula (V)



na qual

20  $R^6$ ,  $R^5$ ,  $R^2$ ,  $R^1$  são conforme definidos acima, com um composto de fórmula (V)

Um composto de fórmula (V) pode ser obtido reagindo-se uma cicloexanona de fórmula (VII)



(V)

na qual

R<sup>6</sup>, R<sup>5</sup>, são conforme definidos acima, com uma amina de fórmula (III) sob condições básicas.

As seguintes considerações aplicam-se às etapas de reação individuais descritas acima:

- a) um ou mais grupos funcionais, por exemplo, carbóxi, hidróxi, amina ou mercapto, podem precisar ser protegidos nos materiais de partida por grupos protetores. Os grupos protetores empregados podem já estar presentes em precursores e devem proteger os grupos funcionais envolvidos contra reações secundárias indesejáveis, tais como acilações, eterificações, esterificações, oxidações, solvólises e reações similares. É uma característica dos grupos protetores que eles se prestem prontamente, ou seja, sem reações secundárias, à remoção, tipicamente por solvólise, redução, fotólise e também por atividade enzimática, por exemplo, sob condições análogas às condições fisiológicas, e que não se encontrem presentes nos produtos finais. O especialista sabe, ou pode facilmente estabelecer, quais grupos protetores são adequados com as reações mencionadas anteriormente e posteriormente neste relatório. A proteção de tais grupos funcionais por tais grupos protetores, os próprios grupos protetores, e suas reações de remoção são descritas, por exemplo, em trabalhos de referência padrões, tais como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Pleem um Press, Londres e Nova York 1973, em T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, Nova York 1981, em "The Peptides"; Volume 3 (editores: E. Gross e J. J. Meienhofer), Academic Press, Londres e Nova York 1981, em "Methoden der organischen Chemie" (Métodos de química orgânica), Houbem Weyl, 4<sup>a</sup> edição, Volume 15/1, George Thieme Verlag, Stuttgart 1974, em H.-D. Jakubke e H. Jescheit "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Aminoácidos, peptídeos, proteínas), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach e Basrl 1982 e em Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Mo-

nosaccharide und Derivate" (Química dos carboidratos: monossacarídeos e derivados), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

b) Sais de adição de ácido podem ser produzidos a partir de bases livres de maneira conhecida, e vice-versa. Os compostos de fórmula (I) na forma opticamente pura podem ser obtidos dos racematos correspondentes de acordo com procedimentos bem-conhecidos, por exemplo, HPLC com matriz quiral. Alternativamente, podem ser usados materiais de partida opticamente puros.

c) Misturas estereoisoméricas, por exemplo, misturas de diastereômeros, podem ser separadas nos seus isômeros correspondentes de uma maneira por si própria conhecida por meio de métodos de separação adequados. As misturas diaestereoméricas, por exemplo, podem ser separadas nos seus diaestereômeros individuais por meio de cristalização fracionada, cromatografia, distribuição de solventes e procedimentos similares. Esta separação pode ocorrer ao nível de um composto de partida ou de um próprio composto de fórmula I. Enantiômeros podem ser separados através da formação de sais diaesterioméricos, por exemplo, pela formação de sal com um ácido quiral enantiomericamente puro ou por meio de cromatografia, por exemplo, por HPLC, usando substratos cromatográficos com ligantes quirais.

d) Diluentes adequados para realizar o descrito acima são especialmente os solventes orgânicos inertes. Esses incluem, em particular, hidrocarbonetos alifáticos, alicíclicos ou aromáticos, especialmente halogenados, tais como, por exemplo, benzina, benzeno, tolueno, xileno, clorobenzeno, diclorobenzeno, éter de petróleo, hexano, cicloexano, diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, éteres, tais como dietil éter, diisopropil éter, dioxano, tetraidrofurano ou etileno glicol dimetil éter ou etileno glicol dietil éter; cetonas, tais como acetona, butanona, ou metil isobutil cetona; nitrilas, tais como acetonitrila, propionitrila ou butironitrila; amidas, tais como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-formanilida, N-metil-pirrolidona ou triamida hexametilfosfórica; ésteres, tais como acetato de metila ou acetato de etila, sulfóxidos, tais como sulfóxido de dimetila, álcoois,

tais como metanol, etanol, n- ou i-propanol, etileno glicol meonometil éter, etileno glicol monoetil éter, dietileno glicol monometil éter, dietileno glicol monoetil éter. Além disso, podem ser empregadas misturas de diluentes. Dependendo dos materiais de partida, das condições de reação e dos auxiliares, água ou diluentes contendo água podem ser adequados. É possível também usar um material de partida como diluente simultaneamente.

e) As temperaturas de reação podem ser variadas dentro de uma faixa relativamente ampla. Em geral, os processos são realizados entre 0°C e 150°C, preferencialmente entre 10°C e 120 °C. As reações de desprotonação podem ser variadas dentro de uma faixa relativamente ampla. Em geral, os processos são realizados em temperaturas entre -150°C e +50°C, preferencialmente entre -75°C e 0°C.

f) As reações são geralmente realizadas sob pressão atmosférica. Entretanto, é possível também realizar os processos de acordo com a invenção sob pressão elevada ou reduzida - em geral entre 0,1 bar e 10 bar.

g) Os materiais de partida são geralmente empregados em quantidades aproximadamente equimolares. Entretanto, é possível usar também um excesso relativamente grande de um dos componentes. A reação é geralmente realizada em um solvente adequado na presença de um auxiliar de reação, e a mistura reacional é geralmente agitada na temperatura adequada por uma série de horas.

h) A elaboração é realizada através de métodos usuais (conforme os Exemplos de Preparação).

Os compostos de fórmula (I) e seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis, daqui por diante referidos como agentes da invenção, exibem propriedades farmacológicas valiosas e são, portanto, úteis como farmacêuticos.

Em particular, os agentes da invenção exibem uma ação de modulação notável e seletiva, especialmente antagonística, nos receptores metabotrópicos de glutamato humanos (mGluRs). Isto pode ser determinado *in vitro*, por exemplo, nos receptores metabotrópicos de glutamato humanos recombinantes, especialmente os subtipos acoplados a PLC dos mesmos,

tal como o mGluR5, usando diferentes procedimentos como, por exemplo, a determinação da inibição da elevação da concentração de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular induzida por agonista de acordo com L. P. Dagget et al., *Neuropharm.* Vol. 34, páginas 871-886 (1995), P. J. Flor et al., *J. Neurochem.* Vol. 67, páginas 58-63 (1996) ou pela determinação em que extensão a elevação induzida por agonista da renovação do inositol fosfato é inibida conforme descrito por T. Knoepfel et al., *J. Pharmacol.* Vol. 288, páginas 389-382 (1994), L. P. Daggett et al., *Neuropharm.* Vol. 67, páginas 58-63 (1996) e referências lá citadas. O isolamento e a expressão dos subtipos mGluR humanos são descritos na Patente US No. 5.521.297. Agentes selecionados da invenção apresentam valores de  $\text{IC}_{50}$  para a da elevação da concentração de  $\text{Ca}^{2+}$  induzida por agonista (por exemplo, glutamato ou quisqualato) ou da renovação do inositol fosfato induzida por agonista (por exemplo, glutamato ou quisqualato), medida em células recombinantes expressando hmGluR5a de cerca de 1 nM a cerca de 50  $\mu\text{M}$ .

Os agentes da invenção são, portanto, úteis na prevenção, tratamento ou retardamento da progressão dos distúrbios associados com irregularidades na transmissão do sinal glutamatérgico do trato gastrointestinal e urinário e de distúrbios do sistema nervoso mediados no todo ou em parte pelo mGluR5.

Os distúrbios associados com irregularidades da transmissão do sinal glutamatérgico são, por exemplo, epilepsia, isquemias cerebrais, especialmente isquemias agudas, doenças isquêmicas dos olhos, espasmos musculares tal como espasticidade local ou geral, distúrbios da pele, distúrbios da obesidade, em particular, convulsões ou dor.

Os distúrbios do trato gastrointestinal incluem íleo pós-operatório, distúrbios gastrointestinais funcionais (FGID) como, por exemplo, dispepsia funcional (FD), doença do refluxo gastroesofágico, síndrome do cólon irritável (IBS), intumescimento funcional, diarreia funcional, constipação crônica, distúrbios funcionais do trato biliar, bem como outras condições de acordo com Gut 1999; Vol. 45 Suppl. II.

Os Distúrbios do Trato Urinário compreendem condições associ-

adas com dor e/ou desconforto do trato urinário ou bexiga superativa (OAB).

Os distúrbios do sistema nervoso mediados no todo ou em parte pelo mGluR5 são, por exemplo, os processos degenerativos agudos, traumáticos e crônicos do sistema nervoso, tais como doença de Parkinson, demência senil, doença de Alzheimer, Coreia de Huntington, esclerose lateral amiotrófica, esclerose múltipla, e síndrome X frágil, doenças psiquiátricas tais como esquizofrenia, e ansiedade, depressão, dor, sarna, e abuso de drogas. Os distúrbios relacionados com a ansiedade incluem síndrome do pânico, ansiedade social, transtornos obsessivos compulsivos (TOC), distúrbios do estresse pós-traumático (ATSD), distúrbios da ansiedade generalizada (GAD), fobias.

A utilidade dos agentes da invenção na prevenção, tratamento ou retardamento da progressão dos distúrbios mencionados acima pode ser confirmada em uma faixa de testes padrões incluindo aqueles indicados abaixo:

A atividade dos agentes da invenção na ansiedade pode ser demonstrada em modelos padrões tal como hipertemia induzida por estresse em camundongos [conforme Lecci et al., *Psychopharmacol.* 101, 255-261]. Em doses de cerca de 0,1 a cerca de 30 mg/kg oral, os agentes selecionados da invenção revertem a hipertemia induzida por estresse.

Em doses de cerca de 4 a cerca de 50 mg/kg oral, os agentes selecionados da invenção apresentam reversão da hiperalgesia induzida por auxiliar completo de Freund (FCA) [conforme J. Donnerer et al., *Neuroscience* 49, 693-698 (1992) e C.J. Woolf, *Neuroscience* 62, 327-331 (1994)].

Para as indicações mencionadas acima, a dosagem apropriada irá naturalmente variar dependendo, por exemplo, do composto empregado, do hospedeiro, do modo de administração e da natureza e severidade da condição sendo tratada. Entretanto, em geral, resultados satisfatórios em animais são indicados serem obtidos em uma dose diária de cerca de 0,5 a cerca de 100 mg/kg de peso corporal do animal. Em mamíferos de maior porte, como por exemplo, humanos, uma dose diária indicada situa-se na faixa de cerca de 5 a 1500 mg, preferencialmente de cerca de 10 a cerca de

1000 mg do composto convenientemente administrada em doses divididas de até 4 vezes ao dia ou na forma de liberação continuada.

De acordo com o precedente, a presente invenção fornece também um agente da invenção para uso como um farmacêutico, por exemplo,  
5 na prevenção, tratamento ou retardamento da progressão de distúrbios associados com irregularidades na transmissão de sinal glutaminérgica, do trato gastrointestinal e urinário e de distúrbios do sistema nervoso mediados no todo ou em parte pelo mGluR5.

A invenção propicia também o uso de um agente da invenção  
10 na prevenção, tratamento ou retardamento da progressão de distúrbios associados com irregularidades na transmissão de sinal glutaminérgica, do trato gastrointestinal e urinário e de distúrbios do sistema nervoso mediados no todo ou em parte pelo mGluR5.

Além disso, a invenção propicia o uso de um agente da invenção  
15 para a fabricação de uma composição farmacêutica projetada para a prevenção, tratamento ou retardamento da progressão de distúrbios associados com irregularidades na transmissão de sinal glutaminérgica, do trato gastrointestinal e urinário e de distúrbios do sistema nervoso mediados no todo ou em parte pelo mGluR5.

20 Em um aspecto adicional a invenção refere-se a um método de tratamento de distúrbios mediados no todo ou em parte pelo mGluR5, cujo método compreende a administração a um organismo de sangue quente necessitado de tal tratamento de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um agente da invenção.

25 Além disso, a invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo um agente da invenção em associação com um ou mais veículo farmacêutico ou um ou mais diluentes farmacêuticamente aceitáveis.

As composições farmacêuticas de acordo com a invenção são composições para administração enteral, tais como nasal, retal ou oral, ou  
30 parenteral, tais como intramuscular ou intravenosa a animais de sangue quente (seres humanos e animais) que compreende uma dose efetiva do ingrediente farmacologicamente ativo sozinho ou juntamente com uma quan-

tidade significativa de um veículo farmacêuticamente aceitável. A dose do ingrediente ativo depende da espécie do animal de sangue quente, do peso corporal, da idade e da condição individual, dos dados farmacocinéticos, da doença a ser tratada e do modo de administração.

5 As composições farmacêuticas compreendem de aproximadamente 1% a aproximadamente 90% de ingrediente ativo. As composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem estar, por exemplo, na forma de dose unitária, tais como na forma de ampolas, frascos, supositórios, drágeas, comprimidos ou cápsulas.

10 As composições farmacêuticas da presente invenção são preparadas de uma maneira por si próprio conhecida, por exemplo, por meio de processos convencionais de dissolução, liofilização, mistura, granulação ou confecção.

Os agentes preferidos da invenção incluem a forma de base livre ou de sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável de  $(\pm)$ -(1R,3R)-3-(4-Cloro-fenilamino)-1-(3-cloro-feniletinil)-cicloexanol.

O  $(\pm)$ -(1R,3R)-3-(4-cloro-fenilamino)-1-(3-cloro-feniletinil)-cicloexanol inibe a renovação do inositol fosfato induzida por quisqualato em células expressando hmGluR5 com uma concentração  $IC_{50}$  de 1600 nM.

20 Com  $(\pm)$ -(1R,3R)-3-(4-cloro-fenilamino)-1-(3-cloro-feniletinil)-cicloexanol, uma hipertemia induzida por estresse de  $0,98 \pm 0,08$  °C foi reduzida para  $0,66 \pm 0,06$  °C a 1 mg/kg oral, para  $0,43 \pm 0,10$  °C a 3 mg/kg oral; a  $0,58 \pm 0,06$  °C a 10 mg/kg oral e a  $0,33 \pm 0,04$  °C a 30 mg/kg oral ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,0011$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$  respectivamente).

25 Além disso, agentes adequadamente rotulados com isótopo da invenção exibem propriedades valiosas como agentes de rotulagem histopatológica, agentes de formação de imagem e/ou biomarcadores, daqui por diante "marcadores" para a rotulagem seletiva do receptor metabotrópico de glutamato subtipo 5 (receptor mGlu5). Mais particularmente os agentes da  
30 invenção são úteis como marcadores para rotulagem dos receptores mGlu5 centrais e periféricos *in vitro* ou *in vivo*. Em particular, os compostos da invenção que são adequadamente isotopicamente rotulados são úteis como

marcadores de PET. Tais marcadores de PET são rotulados com um ou mais átomos selecionados do grupo consistindo em  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ .

Portanto, os agentes da invenção são úteis, por exemplo, para a determinação dos níveis de ocupação de receptores de uma droga atuando no receptor mGlu5, ou para propósitos de diagnóstico para doenças resultantes de um desequilíbrio ou disfunção dos receptores mGlu5, e para monitoração da efetividade das farmacoterapias de tais doenças.

De acordo com o exposto acima, a presente invenção fornece um agente da invenção para uso como um marcador para neuroimagem.

Em um aspecto adicional, a presente invenção fornece uma composição para rotulagem do cérebro e das estruturas do sistema nervoso periférico envolvendo os receptores mGlu5 *in vivo* e *in vitro* compreendendo um agente da invenção.

Ainda em um aspecto adicional, a presente invenção fornece um método para rotulagem do cérebro e das estruturas do sistema nervoso periférico envolvendo os receptores mGlu5 *in vivo* e *in vitro*, que compreende por o tecido cerebral em contato com um agente da invenção.

O método da invenção pode compreender uma etapa adicional objetivando determinar se o agente da invenção rotulou a estrutura alvo. A referida etapa adicional pode ser efetuada pela observação da estrutura alvo usando tomografia por emissão de pósitrons (PET) ou tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT), ou qualquer dispositivo que permita a detecção de radiações radioativas.

Os Exemplos não limitantes a seguir ilustram a invenção. A lista de abreviações usada é apresentada abaixo.

|       |                                                              |
|-------|--------------------------------------------------------------|
| BOC   | terc-butoxicarbonila                                         |
| nBuLi | n-butil lítio                                                |
| DCM   | diclorometano                                                |
| DMF   | N,N'-dimetilformamida                                        |
| EDC   | cloridrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida |
| EtOAc | acetato de etila                                             |
| h     | horas                                                        |

|    |      |                                                           |
|----|------|-----------------------------------------------------------|
|    | HCl  | ácido clorídrico                                          |
|    | HOBt | hidroxibenzotriazol                                       |
|    | HPLC | cromatografia líquida de alta pressão                     |
|    | min  | minutos                                                   |
| 5  | Pf   | ponto de fusão                                            |
|    | EM   | espectroscopia de massa                                   |
|    | MTBE | metil- <i>terc</i> -butiléter                             |
|    | Rf   | fator de retenção (Cromatografia de Camada Delgada - TLC) |
|    | Ta   | temperatura ambiente                                      |
| 10 | TFA  | ácido trifluoracético                                     |
|    | THF  | tetraidrofurano                                           |

Exemplo 1: (±)-(1R,3R)-3-(4-Cloro-fenilamino)-1-(3-cloro-feniletinil)-cicloexanol

Uma solução de (±)-3-(4-cloro-fenilamino)-1-(3-cloro-feniletinil)-cicloexanona (500 mg, 2 mmol), 4-cloroanilina (256 mg, 2mmol) e ácido acético (121 mg, 2 mmol) em DMC (30 ml) é tratada com triacetóxi boroidreto de sódio (597 mg, 2,8 mmol) e agitada por 3 h a temperatura ambiente. A mistura é diluída com EtOAc, lavada com bicarbonato de sódio e salmoura, seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e o solvente evaporado para fornecer 324 mg de um óleo vermelho. O produto bruto foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel e tratada com um excesso de HCl em dietil éter que forneceu após evaporação do solvente o cloridrato do composto do título como um pó laranja amorfo (112 mg, 14%). Pf: 153-163°C. EM (LC/EM): 361.3 [M+H].

O material de partida foi preparado conforme descrito em seguida:

i) (±)-7-(3-Cloro-feniletil)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-7ol: 1-Cloro-3-etinil-benzeno (6,4 g, 47,2 mmol) foi dissolvido em THF (250 ml) e resfriado a -20°C. Uma solução de n-BuLi em hexanos (29,5 ml, 1,6 M, 47,2 mmol) foi adicionada dentro de 1 h e a solução agitada por uma hora adicional nesta temperatura. A mistura foi então resfriada a -78° e a solução de 1,4-Dioxa-espiro[4.5]decan-7-ona (4,9 g, 31,4 mmol) em THF (100 ml) foi adicionada em gotas dentro de 30'. O banho de resfriamento foi removido e a mistura foi

deixada atingir a temperatura ambiente. EtOAc foi adicionado, a mistura foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso e salmoura, seca e evaporada para fornecer um óleo laranja (8,43 g). Cromatografia sobre sílica-gel forneceu o composto do título como um óleo amarelo (4,65 g, 50%).

- 5 ii) (±)-3-(3-Cloro-feniletíl)-3-hidróxi-cicloexanona: Uma solução de (±)-7-(3-Cloro-feniletíl)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-7ol (4,6 g, 15,88 mmol) e pTsOH (61 mg) em acetona (100 ml) foi agitada a temperatura ambiente por 24 h. Diluição com EtOAc, lavagem com bicarbonato de sódio aquoso e salmoura, secagem e evaporação dos solventes forneceu o produto bruto como um  
10 óleo amarelo (4,43 g). Cromatografia sobre sílica-gel conduziu ao composto do título puro como um óleo ligeiramente amarelado (3,60 g, 91%).

Seguindo o mesmo procedimento, podem ser obtidos os seguintes produtos:

- Exemplo 1.1: ((±)-1R,3R)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(3,4-difluor-fenilamino)-cicloexanol  
15

EM (LC/EM): 362,3 [M+H]

R<sub>f</sub> de TLC: 0,11 (EtOAc/cicloexano 1:1)

- Exemplo 1.2: ((±)-1R,3R)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(4-fenil-tiazol-2-ilamino)-cicloexanol  
20

EM (LC/EM): 410,4 [M+H]

R<sub>f</sub> de TLC: 0,60 (EtOAc/cicloexano 1:1)

- Exemplo 1.3: ((±)-1R,3R)-3-(4-Cloro-fenilamino)-1-m-toliletinil-cicloexanol

EM (LC/EM): 340,5 [M+H]

R<sub>f</sub> de TLC: 0,60 (EtOAc/cicloexano 1:1)

- Exemplo 1.4: ((±)-1R,3R)-3-(3,4-Difluor-fenilamino)-1-m-toliletinil-cicloexanol  
25

EM (LC/EM): 342,1 [M+H]

R<sub>f</sub> de TLC: 0,59 (EtOAc/cicloexano 1:1)

- Exemplo 1.5: ((±)-1R,3R)-3-(5-Metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-m-toliletinil-cicloexanol  
30

EM (LC/EM): 310,1 [M+H]

R<sub>f</sub> de TLC: 0,41 (EtOAc/MeOH/Et<sub>3</sub>N 90:9:1)

- Exemplo 1.6: ((±)-1R,3R)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(piridin-2-ilamino)-ciclo-

xanol

EM (LC/EM): 327,4 [M+H]

Rf de TLC: 0,35 (EtOAc)

Exemplo 1.7: ((±)-1R,3R)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3(piridin-2-ilamino)-cicloexanol

5 EM (LC/EM): 327,4 [M+H]

Rf de TLC: 0,34 (EtOAc)

Exemplo 1.8: ((±)-1R,3R)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(quinoxalin-6-ilamino)-cicloexanol

EM (LC/EM): 378,3 [M+H]

10 Rf de TLC: 0,37 (EtOAc/hexano 1:1)

Exemplo 1.9: ((±)-1R,3R)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilamino)-cicloexanol

EM (LC/EM): 384,3 [M+H]

Rf de TLC: 0,46 (EtOAc/hexano 2:3)

15 Exemplo 1.10: ((±)-1R,3R)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-cicloexanol

EM (LC/EM): 330,4 [M+H]

Rf de TLC: 0,54 (EtOAc/hexano 3:2)

Exemplo 1.11: ((±)-1R,3R)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(5-fenil-1H-pirazol-3-ilamino)-cicloexanol

20

EM (LC/EM): 392,4 [M+H]

Rf de TLC: 0,33 (EtOAc/hexano 3:2)

Exemplo 1.12: ((±)-1R,3R)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(2,2-difluor-benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-cicloexanol

25

EM (LC/EM): 406,1 [M+H]

Rf de TLC: 0,54 (EtOAc/cicloexano 1:9)

Exemplo 1.13: ((±)-1R,3R)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(quinolin-8-ilamino)-cicloexanol

EM (LC/EM): 377,1 [M+H]

30

Rf de TLC: 0,45 (EtOAc/hexano 1:2)

Exemplo 1.14: ((±)-1R,3R)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(2,3-diidro-imidazo[1,2-b]prazol-1-il)-cicloexanol

EM (LC/EM): 342,1 [M+H]

Rf de TLC: 0,32 (EtOAc/hexano 1:1)

Exemplo 1.15: (±)-(1S,3S)-(1R,3R)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(1H-indazol-3-ilamino)-cicloexanol

5 EM (LC/EM): 366,3 [M+H]

Rf de TLC: 0,31 (EtOAc/ciclohexano 1:1)

Exemplo 1.16: [3-(3-Cloro-feniletinil)-cicloexil]-(5-metil-4H-pirazol-3-il)-amina

EM (LC/EM): 312,1 [M+H]

Rf de TLC: 0,53 (EtOAc/hexano 2:3)

10 Exemplo 1.17: (±)-(1S,3S)-(1R,3R)-3-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilamino)-1-(3-cloro-feniletinil)-cicloexanol

EM (LC/EM): 384,1 [M+H]

Rf de TLC: 0,51 (EtOAc/hexano 1:4)

Exemplo 1.18: (±)-(1S,3S)-(1R,3R)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(2-metil-5-fenil-2H-pirazol-3-ilamino)-cicloexanol

15 EM (LC/EM): 406,1 [M+H]

Rf de TLC: 0,51 (EtOAc/ciclohexano 1:1)

Exemplo 1.19: (±)-(1S,3S)-(1R,3R)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(5-furan-2-il-1H-pirazol-3-ilamino)-cicloexanol

20 EM (LC/EM): 382,1 [M+H]

Rf de TLC: 0,15 (EtOAc/ciclohexano 1:1)

Exemplo 1.20: (±)-(1S,3S)-(1R,3R)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(2,2,3,3-tetrafluor-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilamino)-cicloexanol

EM (LC/EM): 456,1 [M+H]

25 Rf de TLC: 0,33 (EtOAc/ciclohexano 1:9)

Exemplo 1.21: (±)-(1S,3S)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(6-metóxi-piridin-2-ilamino)-cicloexanol

EM (LC/EM): 357,1 [M+H]

Rf de TLC: 0,40 (EtOAc/ciclohexano 1:3)

30 Exemplo 1.22: (±)-(1S,3S)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(2,3-diidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-ilamino)-cicloexanol

EM (LC/EM): 357,1 [M+H]

Rf de TLC: 0,40 (EtOAc/ciclohexano 1:3)

Exemplo 1.23: ( $\pm$ )-(1S,3S)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(5-fluor-piridin-2-ilamino)-cicloexanol

EM (LC/EM): 345,1 [M+H]

5 Rf de TLC: 0,29 (EtOAc/ciclohexano 1:4)

Exemplo 1.24: (1S,3S)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(2,2-difluor-benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-cicloexanol

$[\alpha]_D = -154,5^\circ$  (c=1, MeOH)

EM (LC/EM): 406,1 [M+H]

10 Exemplo 1.25: (1R,3R)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(2,2-difluor-benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-cicloexanol

$[\alpha]_D = -158,4^\circ$  (c=1, MeOH)

EM (LC/EM): 382,1 [M+H]

Exemplo 1.26: (1S,3S)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(5-furan-2-il-1H-pirazol-3-ilamino)-cicloexanol

15  $[\alpha]_D = -189^\circ$  (c=1, MeOH)

Pf = 78-85°

Exemplo 1.27: (1R,3R)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(5-furan-2-il-1H-pirazol-3-ilamino)-cicloexanol

20  $[\alpha]_D = -186,4^\circ$  (c=0,5, MeOH)

Pf = 78-85°

Exemplo 1.28: (1S,3S)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(2,2,3,3-tetrafluor-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-ilamino)-cicloexanol

$[\alpha]_D = -156,8^\circ$  (c=1, MeOH)

25 Rf de TLC: 0,33 (EtOAc/ciclohexano 1:9)

Exemplo 1.29: (1R,3R)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(2,2,3,3-tetrafluor-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-ilamino)-cicloexanol

$[\alpha]_D = 133,8^\circ$  (c=1, MeOH)

Rf de TLC: 0,33 (EtOAc/ciclohexano 1:9)

30 Exemplo 1.30: (1R,3R)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(quinoxalin-6-ilamino)-cicloexanol. Uma solução de [(1R,3R)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(3-Cloro-feniletinil)-3-(4-metóxi-benzilóxi)-cicloexil-quinoxalin-6-il-amina (24,9 mg) em MeOH (1

ml) foi resfriada a 0° e tratada com HCl 4M em dioxano (1,00 ml) em gotas. A solução foi agitada a temperatura ambiente por 3 h, em seguida derramada sobre gelo/NH<sub>4</sub>OH conc. aquoso e a mistura extraída com Et<sub>2</sub>O. A fase orgânica foi seca e evaporada sob pressão reduzida. Purificação por cromatografia de camada delgada preparativa forneceu 10 mg do composto do título (53%).  $[\alpha]_D = 485^\circ$  (c=0,5, MeOH). EM (LC/EM): 378 [M+H].

O material de partida foi preparado conforme descrito a seguir:

i) Éster terc-butilico do ácido (3-oxo-cicloexil)-carbâmico: Uma solução de 2-cicloexen-1-ona (14 ml, 150 mmol) e t-butilcarbamato (17 g, 145,11 mmol) em DCM (30 ml) foi tratada com pentaidrato de nitrato de bismuto (14 g, 28,8 mmol) e agitada a temperatura ambiente por 21 h. Diluição com mais DCM, filtração sobre hyflo, lavagem do filtrado com solução de bicarbonato de sódio e salmoura, secagem da fase orgânica com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtração e evaporação do solvente forneceu 22,1 g do produto bruto. Cromatografia sobre sílica-gel (EtOAc/cicloexanol 3:7), seguido de cristalização a partir do mesmo solvente forneceu éster terc-butilico do ácido (3-oxo-cicloexil)-carbâmico (14,43 g, 47%).

ii) Éster terc-butilico do ácido rac-[(1R,3R)-3-(3-cloro-feniletinil)-3-hidróxi-cicloexil]-carbâmico: 1-Cloro-3-etinil-benzeno (9,0 ml, 71 mmol) foi dissolvido em THF (250 ml) e resfriada a 20°. Uma solução de n-BuLi em hexanos (44 ml, 1,6 M, 70 mmol) foi adicionada em gotas e a mistura agitada a -20° por 2 h. Após resfriamento a -60°, uma solução de éster terc-butilico do ácido (3-oxo-cicloexil)-carbâmico (15,15 g, 71,1 mmol) em THF (100 ml) foi adicionada lentamente. A mistura foi deixada atingir a temperatura ambiente e em seguida agitada por 16 h. Diluição da mistura com EtOAc, lavagem com solução de bicarbonato de sódio e salmoura, secagem da fase orgânica com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtração e evaporação do solvente forneceu um produto bruto como uma mistura de isômeros cis e trans. Cromatografia cuidadosa sobre sílica-gel com EtOH/cicloexano 4:6 forneceu primeiro o desejado isômero rac-(R,R) ('trans' para -OH e -NH, 2,48 g, 10%), seguido pelo isômero rac-(R,S) ('cis' para -OH e -NH, 8 g).

iii) Éster terc-butilico do ácido (+)-[(1R,3R)-3-(3-cloro-feniletinil)-3-hidróxi-

cicloexil]-carbâmico: éster terc-butílico do ácido rac-[(1R,3R)-3-(3-cloro-feniletinil)-3-hidróxi-cicloexil]-carbâmico (2,26 g) foi separado nos seus enantiômeros via HPLC usando Chiracel OD como fase estacionária e hexanos/EtOH como eluente. 1,1 g de cada enantiômero foi isolado.  $[\alpha]_D = +98,5^\circ$  (c=0,5, MeOH) e  $-94,3^\circ$  (c=0,6, MeOH), respectivamente.

iv) Éster terc-butílico do ácido [(1R,3R)-3-(3-cloro-feniletinil)-3-(4-metóxi-benzilóxi)-cicloexil]-carbâmico: éster terc-butílico do ácido (+)-[(1R,3R)-3-(3-cloro-feniletinil)-3-hidróxi-cicloexil]-carbâmico (3,50 g) foi dissolvido em THF (35 ml) e tratado com NaH (800 mg) por 40 min. NaI (15,4 mg) e brometo de 4-metoxibenzila (2,51 g) foram adicionados e a mistura agitada por 16 h a temperatura ambiente. Todos os voláteis foram evaporados sob pressão reduzida, o resíduo triturado com sílica-gel (30 g) e cicloexanol, e em seguida filtrado. O produto foi eluído da sílica-gel com cicloexanol/EtOAc 1:1 para fornecer 4,7 g (70%) do desejado 4-metoxibenzil éter.

v) (1R,3R)-3-(3-Cloro-feniletinil)-3-(4-metóxi-benzilóxi)-cicloexilamina: éster terc-butílico do ácido [(1R,3R)-3-(3-cloro-feniletinil)-3-(4-metóxi-benzilóxi)-cicloexil]-carbâmico (1,6 g) foi dissolvido em THF (27 ml) e tratado com uma solução de ácido p-toluenossulfônico (660 mg) em EtOH (5 ml) por 9 h a temperatura de refluxo. A mistura foi distribuída entre  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  e EtOH 1M frios, as fases separadas, a fase orgânica seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e evaporada. Cromatografia instantânea forneceu a desejada amina primária (0,58 g, 46%).

vi) [(1R,3R)-3-(3-Cloro-feniletinil)-3-(4-metóxi-benzilóxi)-cicloexil]-quinoxalin-6-il-amina: Uma solução de [(1R,3R)-3-(3-Cloro-feniletinil)-3-(4-metóxi-benzilóxi)-cicloexilamina (34 g), 6-bromoquinoxalina (23 mg), NaOt-Bu (13 mg),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (1,9 mg) e BINAP (3,5 g) em tolueno degaseificado (2 ml) foi agitada sob atmosfera de Ar por 1,5 h a  $100^\circ$ . A mistura foi distribuída entre  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  e EtOH 1M frios, as fases separadas, a fase aquosa extraída com EtOAc, as fases orgânicas combinadas secas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e evaporadas. Cromatografia forneceu 38 mg do produto desejado (83%).

Seguindo o mesmo procedimento, podem ser obtidos os seguintes compostos:

Exemplo 1.31: (1S,3S)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(quinoxalin-6-ilamino)-cicloexanol

EM (LC/EM): 378 [M+H]

Rf de TLC: 0,14 (EtOAc/cicloexano 1:1)

5 Exemplo 1.32: (1S,3S)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(piridin-2-ilamino)-cicloexanol

$[\alpha]_D = 193,8^\circ$  (c=0,55, MeOH)

EM (LC/EM): 327 [M+H]

Exemplo 1.33: (1R,3R)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(piridin-2-ilamino)-cicloexanol

$[\alpha]_D = 179,8^\circ$  (c=0,5, MeOH)

10 EM (LC/EM): 327 [M+H]

Exemplo 1.34: (1R,3R)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(quinolin-8-ilamino)-cicloexanol

$[\alpha]_D = 193,8^\circ$  (c=0,5, MeOH)

EM (LC/EM): 377 [M+H]

15 Exemplo 1.35: (1R,3R)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(2,3-diidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-ilamino)-cicloexanol

$[\alpha]_D = 242^\circ$  (c=0,23, MeOH)

EM (LC/EM): 385 [M+H]

Exemplo 1.36: (1R,3R)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(5-fluor-piridin-2-ilamino)-cicloexanol

20

EM (LC/EM): 345 [M+H]

Rf de TLC: 0,34 (EtOAc/cicloexano 1:1)

Exemplo 1.37: (1R,3R)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(pirimidin-2-ilamino)-cicloexanol

25 EM (LC/EM): 328 [M+H]

Rf de TLC: 0,21 (EtOAc/cicloexano 1:1)

Exemplo 1.38: (1R,3R)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(5-trifluormetil-piridin-2-ilamino)-cicloexanol

EM (LC/EM): 328 [M+H]

30 Rf de TLC: 0,17 (EtOAc/cicloexano 1:1)

Exemplo 1.39: (1R,3R)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(pirazin-2-ilamino)-cicloexanol

EM (LC/EM): 328 [M+H]

Rf de TLC: 0,17 (EtOAc/cicloexano 1:1)

Exemplo 1.40: (1R,3R)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(6-metóxi-piridin-2-ilamino)-cicloexanol

EM (LC/EM): 357 [M+H]

5 Rf de TLC: 0,28 (EtOAc/cicloexano 1:4)

Exemplo 1.41: (1R,3R)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(3-cloro-piridin-2-ilamino)-cicloexanol

EM (LC/EM): 361 [M+H]

Rf de TLC: 0,11 (EtOAc/cicloexano 1:4)

10 Exemplo 1.42: (1R,3R)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(5-cloro-piridin-2-ilamino)-cicloexanol

EM (LC/EM): 361 [M+H]

Rf de TLC: 0,12 (EtOAc/cicloexano 1:4)

Exemplo 1.43: (1R,3R)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(4-cloro-piridin-2-ilamino)-cicloexanol

15 EM (LC/EM): 361 [M+H]

Rf de TLC: 0,10 (EtOAc/cicloexano 1:4)

Exemplo 1.44: (1R,3R)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(6-cloro-piridin-2-ilamino)-cicloexanol

20 EM (LC/EM): 361 [M+H]

Rf de TLC: 0,14 (EtOAc/cicloexano 1:4)

Exemplo 1.45: (1R,3R)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(piridazin-3-ilamino)-cicloexanol

EM (LC/EM): 328 [M+H]

25 Rf de TLC: 0,14 (EtOAc)

Exemplo 1.46: (1R,3R)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(5-metil-piridin-2-ilamino)-cicloexanol

EM (LC/EM): 341 [M+H]

Rf de TLC: 0,11 (EtOAc/cicloexano 1:2)

30 Exemplo 1.47: (1R,3R)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(pirimidin-4-ilamino)-cicloexanol

EM (LC/EM): 328 [M+H]

Rf de TLC: 0,15 (EtOAc/cicloexano 1:3)

Exemplo 1.48: (1R,3R)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(6-cloro-piridin-3-ilamino)-cicloexanol

EM (LC/EM): 362 [M+H]

5 Rf de TLC: 0,22 (EtOAc/cicloexano 1:3)

Exemplo 1.49: (1R,3R)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(5-cloro-piridin-3-ilamino)-cicloexanol

EM (LC/EM): 362 [M+H]

Rf de TLC: 0,31 (EtOAc/cicloexano 1:3)

10 Exemplo 1.50: (1R,3R)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(pirimidin-5-ilamino)-cicloexanol

EM (LC/EM): 328 [M+H]

Rf de TLC: 0,18 (EtOAc/cicloexano 2:1)

15 Exemplo 1.51: (1R,3R)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(6-trifluormetil-piridin-2-ilamino)-cicloexanol

EM (LC/EM): 395 [M+H]

Rf de TLC: 0,19 (EtOAc/cicloexano 1:4)

Exemplo 1.52: (1R,3R)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(pirimidin-5-ilamino)-cicloexanol

20 EM (LC/EM): 328 [M+H]

Rf de TLC: 0,24 (EtOAc)

Exemplo 1.53: (1R,3R)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(5-fluor-pirimidin-2-ilamino)-cicloexanol

EM (LC/EM): 346 [M+H]

25 Rf de TLC: 0,61 (EtOAc/cicloexano 1:1)

30 Exemplo 2: (1R,3R)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-imidazol-1-il-cicloexanol: O pH de uma solução de (1R,3R)-3-amino-1-(3-cloro-feniletinil)-cicloexanol (268 mg, 1,07 mmol) em água (0,5 ml) é ajustado para pH=2 pela adição de uma solução aquosa a 85% de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>. Paraformaldeído (32 mg, 1,07 mmol), Glicoxal (123 µl, 40% em água, 1,07 mmol) e água (1 ml) foram adicionados e a mistura aquecida a 80°C. Uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (195 µl) foi adicionada e a mistura agitada a 100 °C por 4 h. A mistura reacional foi então

resfriada a 0°C, tratada com NaOH sólido até que o pH ficasse básico e extraída duas vezes com EtOAc. Os extratos foram lavados com salmoura, secos sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrados e evaporados para fornecer o produto bruto (266 mg). Cromatografia sobre sílica-gel forneceu o composto do título como um pó amorfo branco (66 mg, 20%).  $[\alpha]_D = +47,2^\circ$  (c=0,25, MeOH)  
 5 EM (LC/EM): 301,4 [M+H].

Seguindo o mesmo procedimento, podem ser obtidos os seguintes compostos:

Exemplo 2.1: (1S,3S)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-imidazol-1-il-cicloexanol

10  $[\alpha]_D = -52,7^\circ$  (c=0,5, MeOH)

EM (LC/EM): 301,4 [M+H]

Exemplo 2.2: (±)-(1R,3R)-3-imidazol-1-il-1-m-toliletinil-cicloexanol

$[\alpha]_D = -52,7^\circ$  (c=0,5, MeOH). Rf de TLC: 0,52 (EtOAc/MeOH/Et<sub>3</sub>N) 70:27:3)

Exemplo 3: (±)-(1S,3S)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(2-metil-imidazol-1-il)-cicloexanol: Uma solução de 2-cloro-3-etinil-benzeno (410 mg, 3 mmol) em dietiléter (15 ml) foi resfriada a -65°. N-BuLi (1,9 ml, 3 mmol, 1,6 M em hexanos) foi adicionado em gotas e a maistura agitada por 30' a -65°. Uma solução de 3-(2-metil-imidazol-1-il)-cicloexanona (446 mg, 2,5 mmol) em THF (2 ml) foi adicionada em gotas e a mistura agitada por 90' a -65°. A temperatura foi deixada atingir a temperatura ambiente, e agitada por 3 h. A mistura reacional foi particionada ente KHCO<sub>3</sub> aquoso saturado e EtOAc, a fase aquosa extraída com EtOAc, as fases orgânicas seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e os solventes evaporados. Cromatografia de camada delgada preparativa de parte da mistura bruta usando EtOAc/EtOH/NH<sub>4</sub>OH 9:1:0,1 como eluente  
 15 forneceu o isômero trans racêmico (±)-(1S,3S)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(2-metil-imidazol-1-il)-cicloexanol (20 mg) juntamente com o isômero cis correspondente (ver exemplo 3.1, 5 mg). EM (LC/EM): 315 [M+H]. Rf de TLC: 0,29 (EtOAc/EtOH/NH<sub>4</sub>OH 9:1:0,1).  
 20  
 25

O material de partida foi preparado conforme descrito em seguida:  
 30 da:

3-(2-Metil-imidazol-1-il)-cicloexanona: Uma mistura de cicloex-2-enona (5,14 g, 53,5 mmol), 2-metil-1H-imidazol (4,39 g, 53,5 mmol) e pentaidrato de ni-

trato de bismuto (3,93 g, 8 mmol) foi agitada a temperatura ambiente. Após 1 h, DCM (4 ml) foi adicionado e a agitação continuou por 15 h. A mistura foi filtrada, particionada entre EtOAc e KHCO<sub>3</sub> aquoso saturado, a fase aquosa extraída com EtOAc, as fases orgânicas combinadas secas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,  
 5 filtradas e os solventes evaporados. O resíduo bruto foi dissolvido em cicloexano/EtOAc 1:1, sílica-gel (10 g) foi adicionada e a mistura filtrada. A sílica-gel no filtro foi lavada primeiro com EtOAc e a seguir com EtOAc/MeOH 4:1. As lavagens de EtOAc/MeOH 4:1 foram coletadas e evaporadas para fornecer o composto do título (1,5 g, 16%) de pureza suficiente para as etapas  
 10 subseqüentes.

Seguindo o mesmo procedimento, podem ser obtidos os seguintes compostos:

Exemplo 3.1: (±)-(1S,3R)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(2-metil-imidazol-1-il)-cicloexanol

15 EM (LC/EM): 315 [M+H]

Rf de TLC: 0,25 (EtOAc/EtOH/NH<sub>4</sub>OH 9:1:0,1)

Exemplo 3.2: (±)-(1S,3S)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(4-metil-imidazol-1-il)-cicloexanol

EM (LC/EM): 315 [M+H]

20 Rf de TLC: 0,32 (EtOAc/EtOH/NH<sub>4</sub>OH 9:1:0,1)

Exemplo 3.3: (±)-(1S,3R)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(4-metil-imidazol-1-il)-cicloexanol

EM (LC/EM): 315 [M+H]

Rf de TLC: 0,21 (EtOAc/EtOH/NH<sub>4</sub>OH 9:1:0,1)

25 Exemplo 3.4: (±)-(1S,3R)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(2,4-dimetil-imidazol-1-il)-cicloexanol

EM (LC/EM): 329 [M+H]

Rf de TLC: 0,37 (EtOAc/EtOH/NH<sub>4</sub>OH 9:1:0,1)

30 Exemplo 3.5: (±)-(1S,3R)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(2,4-dimetil-imidazol-1-il)-cicloexanol

EM (LC/EM): 329 [M+H]

Rf de TLC: 0,27 (EtOAc/EtOH/NH<sub>4</sub>OH 9:1:0,1)

Exemplo 3.6: (±)-(1S,3S)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(4-fenil-imidazol-1-il)-cicloexanol

EM (LC/EM): 377 [M+H]

Rf de TLC: 0,44 (EtOAc/EtOH/NH<sub>4</sub>OH 9:1:0,1)

5 Exemplo 3.7: (±)-(1S,3S)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(2-isopropil-imidazol-1-il)-cicloexanol

EM (LC/EM): 343 [M+H]

Rf de TLC: 0,29 (EtOAc/EtOH/NH<sub>4</sub>OH 9:1:0,1)

10 Exemplo 3.8: (±)-(1S,3S)-3-Benzoimidazol-1-il-1-(3-cloro-feniletinil)-cicloexanol

EM (LC/EM): 351 [M+H]

Rf de TLC: 0,38 (EtOAc/EtOH/NH<sub>4</sub>OH 9:1:0,1)

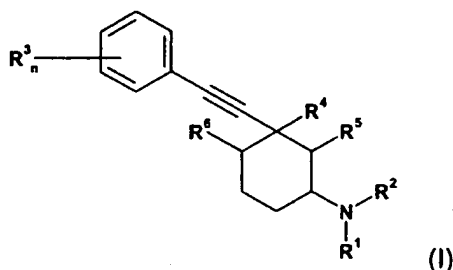
Exemplo 3.9: (±)-(1S,3S)-1-(3-Cloro-feniletinil)-3-(2-[1,2,4]triazol-1-il)-cicloexanol

15 EM (LC/EM): 302 [M+H]

Rf de TLC: 0,36 (EtOAc/EtOH/NH<sub>4</sub>OH 9:1:0,1)

## REIVINDICAÇÕES

### 1. Composto de formula (I)

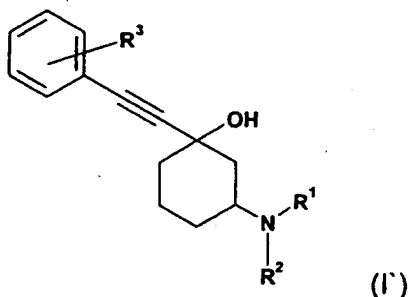


na qual

- $R^1$  representa hidrogênio ou  $C_1$ - $C_4$  alquila e  
 5  $R^2$  representa um heterociclo não-substituído ou substituído ou  
 $R^1$  representa hidrogênio ou  $C_1$ - $C_4$  alquila e  
 $R^2$  representa arila ou arila substituída ou  
 $R^3$  representa  $(C_{1-4})$ alquila,  $(C_{1-4})$ alcóxi, trifluormetila, halogênio,  
 cinao, nitro,  $-CHO$ ,  $-COO(C_{1-4})$ alquila,  $-CO(C_{1-4})$ alquila;  
 10  $n$  representa 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;  
 $R^4$  representa OH e  
 $R^5$  e  $R^6$  representam H ou  $C_1$ - $C_4$  alquila ou  
 $R^4$  e  $R^5$  formam uma ligação e  
 $R^6$  representa H ou  $C_1$ - $C_4$  alquila ou  
 15  $R^4$  e  $R^6$  formam uma ligação e  
 $R^5$  representa H ou  $C_1$ - $C_4$  alquila;

na forma de base livre ou de sal de adição de ácido

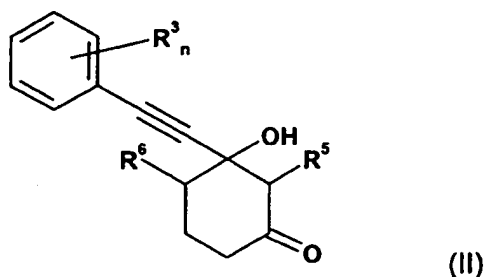
### 2. Composto de fórmula (I')



na qual

- 20  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  são conforme definidos na reivindicação 1.

### 3. Composto de fórmula (II)

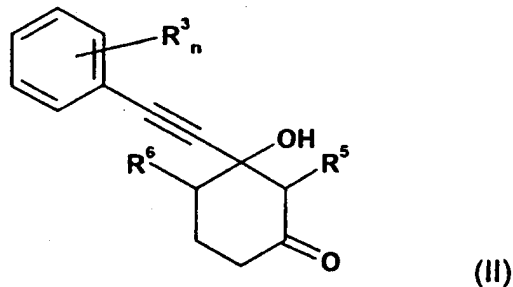


na qual

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $n$  são conforme definidos na reivindicação 1.

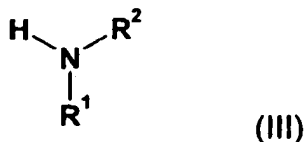
4. Processo de preparação de um composto de fórmula (I) conforme definido na reivindicação 1, ou um sal do mesmo, que compreende as etapas de

- a) para a produção de um composto de fórmula (I) em que i)  $R^4$  representa hidróxi,  $R^1$  representa hidrogênio ou  $C_{1-4}$  alquila e  $R^2$  representa um heterociclo não-substituído ou substituído ou ii)  $R^1$  representa hidrogênio ou  $C_{1-4}$  alquila e  $R^2$  representa arila ou arila substituída, pela aminação redutora de um composto de fórmula (II)



na qual

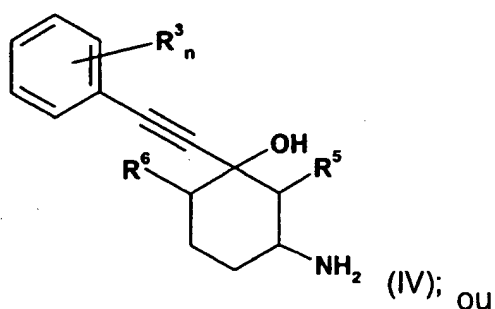
$R^6$ ,  $R^5$ ,  $R^3$ ,  $n$  são conforme definidos acima, com um composto de fórmula (III)



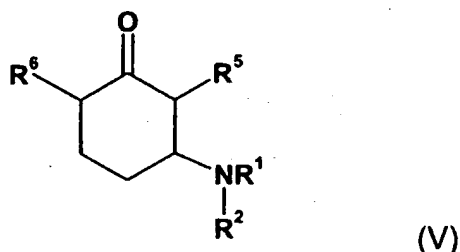
na qual

- 15  $R^1$  e  $R^2$  são conforme definidos acima, ou

b) para a produção de um composto de fórmula (I) em que  $R^4$  representa hidróxi,  $R^1$  e  $R^2$  juntos com o átomo de nitrogênio formam um heterociclo não-substituído ou substituído, pela ciclocondensação de um composto de fórmula (IV)

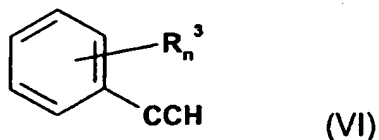


c) para a produção de um composto de fórmula (I) em que R<sup>4</sup> representa hidróxi, R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> juntos com o átomo de nitrogênio formam um heterociclo não-substituído ou substituído, pela reação de adição de Michael de um composto de fórmula (V)



5 na qual

R<sup>6</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>1</sup> são conforme definidos acima, com um composto de fórmula (VI)



na qual

R<sup>3</sup> e n são conforme definidos acima, ou

10

d) para a produção de um composto de fórmula (I) em que i) R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> formam uma ligação e R<sup>6</sup> representa hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila ou ii) em que R<sup>4</sup> e R<sup>6</sup> formam uma ligação e R<sup>5</sup> representa hidrogênio, pela desidratação de um composto de fórmula (I) em que R<sup>4</sup> é hidroxila, R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> são hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila, e

15

recuperação do composto de fórmula (I) resultante na forma de base livre ou de sal de adição de ácido

5. Composto da reivindicação 1, na forma de base livre ou de sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, para uso como um fármaco.

6. Composto da reivindicação 1, na forma de base livre ou de sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, para uso na prevenção, tratamento ou retardamento da progressão de distúrbios associados com irregularidades da transmissão de sinal glutaminérgica, do trato gastrointestinal e urinário e de distúrbios do sistema nervoso mediados no todo ou em parte pelo mGluR5.

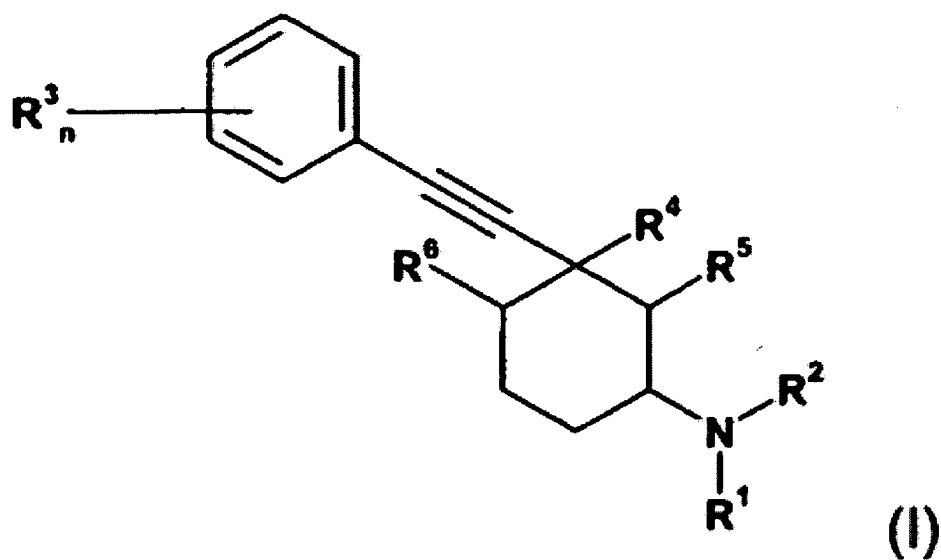
7. Composição farmacêutica compreendendo um composto da reivindicação 1, na forma de base livre ou de sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, em associação com um veículo ou diluente farmacêutico.

8. Uso de um composto da reivindicação 1, na forma de base livre ou de sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, na prevenção, tratamento ou retardamento da progressão de distúrbios associados com irregularidades da transmissão de sinal glutaminérgica, do trato gastrointestinal e urinário e de distúrbios do sistema nervoso mediados no todo ou em parte pelo mGluR5.

9. Uso de um composto da reivindicação 1, na forma de base livre ou de sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, para a fabricação de uma composição farmacêutica projetada para a prevenção, tratamento ou retardamento da progressão de distúrbios associados com irregularidades da transmissão de sinal glutaminérgica, do trato gastrointestinal e urinário e de distúrbios do sistema nervoso mediados no todo ou em parte pelo mGluR5.

10. Método de tratamento de distúrbios associados com irregularidades da transmissão de sinal glutaminérgica e distúrbios do sistema nervoso mediados no todo ou em parte pelo mGluR5, cujo método compreende a administração a um indivíduo necessitado de tal tratamento de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da reivindicação 1 na forma de base livre ou de sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

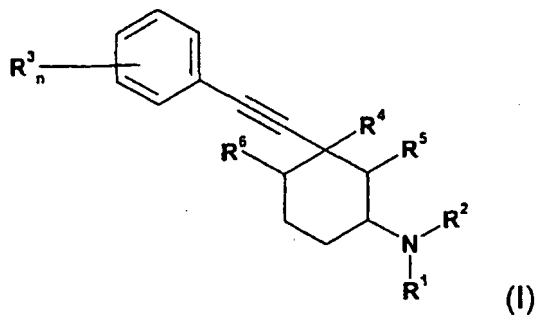
PI 0610337 -5



# RESUMO

Patente de Invenção: "DERIVADOS DE FENILACETILENO TENDO AFINIDADE COM O RECEPTOR MGLUR5".

A invenção fornece compostos de fórmula (I)



- 5 nos quais os substituintes são conforme definidos no relatório, os processos para a sua preparação e os correspondentes intermediários, e seu uso como moduladores do receptor mGlu5.