



INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(11) Número de Publicação: **PT 1438304 E**

(51) Classificação Internacional:
C07D 401/04 (2006.01) **C07D 401/14** (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01) **A61P 25/04** (2006.01)

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

(22) Data de pedido: 2002.10.10	(73) Titular(es): JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. TURNHOUTSEWEG 30 B-2340 BEERSE BE
(30) Prioridade(s): 2001.10.15 EP 0120392	
(43) Data de publicação do pedido: 2004.07.21	(72) Inventor(es): THEO FRANS MEERT BE FRANCISCO JAVIER FERNANDEZ-GADEA ES ANTONIO GOMEZ-SANCHEZ ES F.E. JANSSENS BE J.E. LEENAERTS BE
(45) Data e BPI da concessão: 2006.12.06 003/2007	(74) Mandatário: MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA PT

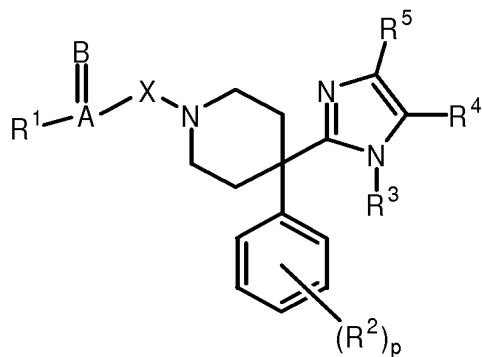
(54) Epígrafe: **NOVOS DERIVADOS 4-FENIL-4-[1H-IMIDAZOLO-2-IL] PIPERIDINA SUBSTITUÍDOS E SUA UTILIZAÇÃO COMO AGONISTAS SELECTIVOS NÃO PEPTÍDICOS DE DELTA OPIÓIDES**

(57) Resumo:

RESUMO

"NOVOS DERIVADOS 4-FENIL-4-[1H-IMIDAZOLO-2-IL] PIPERIDINA SUBSTITUÍDOS E SUA UTILIZAÇÃO COMO AGONISTAS SELECTIVOS NÃO PEPTÍDICOS DE DELTA OPIÓIDES"

A presente invenção refere-se a novos derivados 4-fenil-4-[1H-imidazolo-2-il]piperidina de acordo com a Fórmula (I), respectivos sais de adição ácidos ou básicos farmacologicamente aceitáveis, respectivas formas estereoquimicamente isoméricas, respectivas formas tautoméricas e respectivas formas de N-óxidos. Em particular, são reivindicados compostos de acordo com a Fórmula (I) em que A=B é C=O ou SO₂, X é uma ligação covalente, R¹ é alquiloxi, alquiloalquilo, Ar ou NR⁹R¹⁰, em que R⁹ e R¹⁰, cada um independentemente, são hidrogénio ou Ar; ou A=B e R¹ em conjunto formam um radical benzoxazolilo; p é zero, R³ é benzilo opcionalmente substituído com hidróxi, alquilo ou alquiloxicarbonilo e R⁴ e R⁵ são, cada um, hidrogénio. A invenção também se refere a processos para a preparação dos compostos de acordo com a invenção e à sua utilização em medicina, em particular como agonistas selectivos não peptídicos de d-opioides para utilização no tratamento de vários estados dolorosos.



(I)

DESCRIÇÃO

"NOVOS DERIVADOS 4-FENIL-4-[1H-IMIDAZOLO-2-IL] PIPERIDINA SUBSTITUÍDOS E SUA UTILIZAÇÃO COMO AGONISTAS SELECTIVOS NÃO PEPTÍDICOS DE DELTA OPIÓIDES"

A presente invenção refere-se a novos derivados 4-fenil-4-[1H-imidazolo-2-il]piperidina, a processos para a sua preparação e à sua utilização em medicina, em particular como agonistas selectivos não peptídicos de d-opioides.

A presença de pelo menos três populações de receptores opioides (habitualmente conhecidos como receptores mu (μ), delta (δ) e kapa (κ)) está agora bem estabelecida e documentada, e as três populações parecem estar presentes no sistema nervoso central e periférico de muitas espécies, incluindo o homem (Lord J.A.H. et al., *Nature* 1977, 267, 495).

A modulação de um ou mais destes subtipos de receptores opioides pode conduzir a uma variedade de efeitos observados em modelos animais, originando perfis farmacológicos únicos para cada receptor. Por exemplo, os d-agonistas aparentam exercer um efeito analgésico (espinal e supraespinal) em diferentes estados dolorosos em ratinhos, ratos, roedores, primatas e mesmo no homem (Moulin et al. *Pain*, 1985, 23, 213), aumentam a libertação da hormona de crescimento e inibem a libertação de dopamina, ao passo que os d-antagonistas não exercem nenhum efeito analgésico e diminuem a libertação da hormona de crescimento (Goodman e Gilman, "The Pharmacological Basis of Therapeutics", 9ª Edição, McGraw-Hill, 1996, 525).

Algumas experiências também sugerem que os d-analgésicos também podem não exibir os efeitos secundários habituais associados à activação dos receptores μ e κ (Galligan et al., *J. Pharm. Exp. Ther.* 1984, 229, 641).

Modelos animais também demonstraram que agonistas dos receptores d-opioides podem exercer um efeito directo no tracto gastrointestinal (por exemplo, efeito antidiarreico) e respiratório (por exemplo, efeito estimulador da actividade respiratória). Suplementarmente, foi mostrado que agonistas de receptores d-opioides podem desempenhar um papel sinérgico numa variedade de efeitos farmacológicos. De facto, modulam positivamente a antinocicepção central e actividade antitússica de μ -agonistas, resultando num regime de dosagem decrescida que retarda os efeitos secundários indesejáveis associados a estes narcóticos. É interessante notar que a actividade imunoestimuladora de alguns agonistas de receptores d-opioides pode ter valor no desenvolvimento de estratégias terapêuticas para perturbações de deficiências imunológicas no homem (Dondio et al. "Review: Non-peptide d-opioid agonists and antagonists" *Exp. Opin. Ther. Patents*, 1997, 10, 1075).

Considerando o seu valor farmacológico importante, são necessários agonistas de receptores d-opioides que sejam selectivos quanto à sua acção como agonistas (exibindo acção antagonista fraca ou nula) e quanto aos d-receptores (exibindo preferência fraca ou nula para o subtipo de receptores μ ou κ -opioides). Suplementarmente, esses agonistas de receptores d-opioides não devem ser de natureza peptídica, pois esses compostos são instáveis para administração por vias sistémicas.

Agonistas não peptídicos de receptores delta opióides presentemente conhecidos compreendem indolo- e benzofuranomorfinanos (US-5354863 (1994) pela Searle & Co., WO-9531464 (1995) pela Astra AB), octa-hidroisoquinolinas (por exemplo, TAN-67 pela Toray Inc., publicado em JP-4275288 (1992) e WO-9710216 (1997) pela Smithkline Beecham SPA), derivados piperazina (por exemplo, BW373U86 e SNC 80 pela The Welcome Foundation, publicado em WO-9315062 (1993)), pirrolo-octa-hidroisoquinolinas (WO-9504734 (1995) pela Smithkline Beecham SPA), derivados etilamina (WO-9622276 (1996) pela Nippon Shinyaku Co. Ltd.), triaza-espirodecanonas (WO 0146192 (2001) pela Meiji Seika Kaisha Ltd.) e derivados amino substituídos (EP-864559 (1998) pela Gruenenthal GmbH).

As patentes WO-9828270 (1998) e WO-9828275 (1998), pela Astra AB, revelam derivados piperidina com actividade analgésica. Esses compostos não estão estruturalmente relacionados com os compostos da presente invenção.

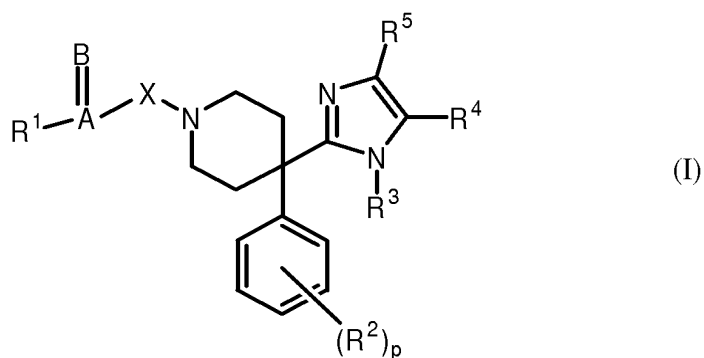
A patente EP 1 038 872 A1 (2000), pela Pfizer Products Inc., revela certos derivados 4-fenil-4-heteroaril-piperidina como ligandos de receptores opióides. Esses compostos são estruturalmente diferentes dos da presente candidatura - entre outros factores - quanto à natureza da substituição do azoto de piperidinilo, que não tem a substituição do radical bivalente da ligação π .

Na patente WO 00/37470 (2000), pela Janssen Pharmaceutica N.V., é genericamente revelada uma via para a síntese de compostos espiro anti-histamínicos utilizando alguns compostos de acordo com a invenção. No entanto, esses compostos não foram exemplificados na candidatura da

técnica anterior, nem há qualquer sugestão de que possam ter propriedades de agonistas de receptores d-opioides.

O objectivo da presente invenção consiste em fornecer uma nova classe de agonistas altamente selectivos de receptores d-opioides baseados numa fracção piperidina. Outro objectivo da presente invenção consiste em fornecer agonistas de receptores d-opioides úteis como analgésicos com efeitos secundários reduzidos. Um objectivo suplementar da presente invenção consiste em fornecer agonistas de receptores d-opioides activos em doenças mediadas por receptores d-opioides.

A presente invenção refere-se a novos derivados 4-fenil-4-[1H-imidazolo-2-il]piperidina substituídos de acordo com a Fórmula geral (I):



aos respectivos sais de adição ácidos ou básicos farmacologicamente aceitáveis, às respectivas formas estereoquimicamente isoméricas, às respectivas formas tautoméricas e às respectivas formas de N-óxidos, em que:

A=B é um radical bivalente de ligação π ;

X é uma ligação covalente, $-\text{CH}_2-$ ou CH_2CH_2- ;

- R^1 é hidrogénio, alquiloxi, alquilcarboniloxi, Ar-oxi, Het-oxi, Ar-carboniloxi, Het-carboniloxi, Ar-alquiloxi, Het-alquiloxi, alquilo, poli-haloalquilo, alquiloalquilo, Ar-alquilo, Het-alquilo, Ar, Het, tio, alquiltio, Ar-tio, Het-tio ou NR^9R^{10} , em que R^9 e R^{10} , cada um independentemente, são hidrogénio, alquilo, Ar, Ar-alquilo, Het, Het-alquilo, Ar-carbonilo, Het-carbonilo ou alquiloalquilo; ou A=B e R^1 em conjunto formam um radical Het² ou Het³ carbocíclico ou heterocíclico semi-aromático ou aromático opcionalmente substituído;
- R^2 é hidroxi, alquiloxi, alquilcarboniloxi, feniloxi, fenilcarboniloxi, halo, ciano, alquilo, poli-haloalquilo, alquiloalquilo, formilo, carboxi, alquilcarbonilo, alquiloalquilo, aminocarbonilo, mono- ou dialquilaminocarbonilo, fenilo, nitro, amino, mono- ou dialquilamino, tio ou alquiltio;
- R^3 é alquilo, Ar, Ar-alquilo, Ar-alcenilo, Ar-carbonilo, Het, Het-alquilo, Het-alcenilo ou Het-carbonilo;
- R^4, R^5 , cada um independentemente, são hidrogénio, alquilo, carboxi, aminocarbonilo, alquiloalquilo, halo ou hidroxialquilo;
- p é um inteiro igual a zero, 1, 2 ou 3.

Na estrutura desta candidatura, alquilo é um radical hidrocarboneto saturado linear ou ramificado com 1 até 6 átomos de carbono, ou é um radical hidrocarboneto saturado e cíclico (cicloalquilo) com 3 até 7 átomos de carbono, ou é um radical hidrocarboneto saturado e cíclico com 3 até 7 átomos de carbono ligado a um radical hidrocarboneto

saturado linear ou ramificado com 1 até 6 átomos de carbono; em que cada átomo de carbono pode estar opcionalmente substituído com amino, nitro, tio, hidroxí, oxo, ciano, formilo ou carboxi. Preferivelmente, alquilo é metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, tert-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-hexilmetilo e ciclo-hexiletilo.

Na estrutura desta candidatura, alcenilo é um radical alquilo como definido acima com uma ou mais ligações duplas. Preferivelmente, alcenilo é etenilo e propenilo.

Na estrutura desta candidatura, Ar é um homociclo seleccionado do grupo que consiste em fenilo e naftilo, cada um opcionalmente substituído com um ou mais substituintes, em que cada substituinte é independentemente seleccionado do grupo que consiste em hidroxí, alquiloxi, alquilcarboniloxi, feniloxi, fenilcarboniloxi, poli-haloalquiloxi, halo, ciano, alquilo, poli-haloalquilo, alquiloalquilo, formilo, haloformilo, carboxi, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, mono- ou dialquilaminocarbonilo, fenilalquilo, fenilo, nitro, amino, mono- ou dialquilamino, tio, alquiltio ou $\text{SO}_2\text{-CH}_3$. Preferivelmente, Ar é naftilo ou fenilo, cada um opcionalmente substituído com hidroxí, metiloxi, etiloxi, feniloxi, tri-halometiloxi, halo, metilo, trifluorometilo, cloroformilo, carboxi, metiloxicarbonilo, etiloxicarbonilo, dietilaminocarbonilo, fenilo, nitro, metiltio, trifluorometiloxi ou $\text{SO}_2\text{-C}_{1-3}$ alquilo.

Na estrutura desta candidatura, halo é um substituinte seleccionado do grupo que consiste em fluoro, cloro, bromo e iodo, e poli-haloalquilo é um radical hidrocarboneto

saturado linear ou ramificado com 1 até 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto saturado e cíclico com 3 até 7 átomos de carbono em que um ou mais átomos de carbono estão substituídos com um ou mais átomos halo. Preferivelmente, halo é bromo, fluoro ou cloro e, preferivelmente, poli-haloalquilo é trifluorometilo.

Na estrutura desta candidatura, Het é um radical heterocíclico seleccionado do grupo que consiste em Het¹, Het² e Het³. Het¹ é um radical heterocíclico monocíclico alifático seleccionado do grupo que consiste em pirrolidinilo, dioxolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, dioxilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo e tetra-hidrofurilo. Het² é um radical heterocíclico monocíclico semi-aromático seleccionado do grupo que consiste em 2H-pirrolilo, pirrolinilo, imidazolinilo e pirazolinilo. Het³ é um radical heterocíclico monocíclico aromático seleccionado do grupo que consiste em pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo ou triazinilo, ou um radical heterocíclico bicíclico aromático seleccionado do grupo que consiste em quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzofuranilo e benzotienilo; em que cada radical heterocíclico monocíclico e bicíclico pode estar opcionalmente substituído, num átomo de carbono e/ou num heteroátomo, com halo, hidroxilo, alquilo, Ar, Ar-alquilo ou piridinilo.

Um grupo interessante de compostos consiste naqueles compostos de acordo com a Fórmula (I), respectivos sais de

adição ácidos ou básicos farmacologicamente aceitáveis, respectivas formas estereoquimicamente isoméricas, respectivas formas tautoméricas e respectivas formas de *N*-óxidos, em que A=B é seleccionado do grupo que consiste em C=O, C=N-R⁶, em que R⁶ é hidrogénio ou ciano, C=S, S=O, SO₂ e C=CR⁷R⁸, em que R⁷ e R⁸, cada um independentemente, são hidrogénio, nitro ou alquilo.

Outro grupo interessante de compostos consiste naqueles compostos de acordo com a Fórmula (I), respectivos sais de adição ácidos ou básicos farmacologicamente aceitáveis, respectivas formas estereoquimicamente isoméricas, respectivas formas tautoméricas e respectivas formas de *N*-óxidos, em que R¹ é seleccionado do grupo que consiste em alquiloxi, Ar-alquiloxi, alquilo, poli-haloalquilo, alquiloalquilo, Ar-alquilo, Het-alquilo, Ar, piperazinilo, pirrolilo, tiazolilo, pirrolidinilo e NR⁹R¹⁰, em que R⁹ e R¹⁰, cada um independentemente, são hidrogénio, alquilo, Ar, Ar-alquilo, piridinilo ou alquiloilcarbonil-alquilo.

Outro grupo interessante de compostos consiste naqueles compostos de acordo com a Fórmula (I), respectivos sais de adição ácidos ou básicos farmacologicamente aceitáveis, respectivas formas estereoquimicamente isoméricas, respectivas formas tautoméricas e respectivas formas de *N*-óxidos, em que A=B e R¹ em conjunto formam um radical seleccionado do grupo que consiste em Het² e Het³. Mais preferivelmente, A=B e R¹ em conjunto formam um radical seleccionado do grupo que consiste em benzoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo e pirimidinilo.

Ainda outro grupo interessante de compostos consiste naqueles compostos de acordo com a Fórmula (I), respectivos sais de adição ácidos ou básicos farmacologicamente aceitáveis, respectivas formas estereoquimicamente isoméricas, respectivas formas tautoméricas e respectivas formas de *N*-óxidos, em que X é uma ligação covalente ou uma fracção -CH₂-. Preferivelmente, X é uma ligação covalente.

Ainda outro grupo interessante de compostos consiste naqueles compostos de acordo com a Fórmula (I), respectivos sais de adição ácidos ou básicos farmacologicamente aceitáveis, respectivas formas estereoquimicamente isoméricas, respectivas formas tautoméricas e respectivas formas de *N*-óxidos, em que R² é alquiloxi ou halo.

Ainda outro grupo interessante de compostos consiste naqueles compostos de acordo com a Fórmula (I), respectivos sais de adição ácidos ou básicos farmacologicamente aceitáveis, respectivas formas estereoquimicamente isoméricas, respectivas formas tautoméricas e respectivas formas de *N*-óxidos, em que R³ é seleccionado do grupo que consiste em fenilalquilo e naftilo, cada um independentemente substituído com pelo menos um substituinte seleccionado do grupo que consiste em halo, alquiloxicarbonilo, hidroxilo, alquiloxi e dialquilamino-carbonilo.

Quando R³ for alquilo, então, preferencialmente, alquilo será ciclo-hexilmetilo.

Ainda outro grupo interessante de compostos consiste naqueles compostos de acordo com a Fórmula (I), respectivos sais de adição ácidos ou básicos farmacologicamente

aceitáveis, respectivas formas estereoquimicamente isoméricas, respectivas formas tautoméricas e respectivas formas de *N*-óxidos, em que A=B é C=O ou SO₂, R¹ é alquiloxi, alquiloalquilo, Ar ou NR⁹R¹⁰, em que R⁹ e R¹⁰, cada um independentemente, são hidrogénio ou Ar, ou A=B e R¹ em conjunto formam um radical benzoxazolilo, p é zero, R³ é benzilo opcionalmente substituído com hidroxil, alquilo ou alquiloxicarbonilo e R⁴ e R⁵ são, cada um, hidrogénio.

Mais especificamente, os compostos seguintes são os compostos mais preferidos:

1-etoxicarbonil-4-fenil-4-[1-(fenilmetil)-1*H*-imidazolo-2-il]-piperidina;

1-propiloxicarbonil-4-fenil-4-[1-(fenilmetil)-1*H*-imidazolo-2-il]-piperidina;

1-etoxicarbonil-4-fenil-4-[1-[(4-hidroxifenil)metil]-1*H*-imidazolo-2-il]-piperidina;

1-etoxicarbonil-4-fenil-4-[1-(1-feniletíl)-1*H*-imidazolo-2-il]-piperidina;

1-isopropiloxicarbonil-4-fenil-4-[1-(fenilmetil)-1*H*-imidazolo-2-il]-piperidina;

1-etoxicarbonil-4-fenil-4-[1-[[4-(metoxicarbonil)fenil]metil]-1*H*-imidazolo-2-il]-piperidina;

1-benzoil-4-fenil-4-[1-(fenilmetil)-1*H*-imidazolo-2-il]-piperidina;

1-(metoxiacetil)-4-fenil-4-[1-(1-feniletíl)-1*H*-imidazolo-2-il]-piperidina;

metilbenzoato de 4-[[2-(1-benzoil-4-fenil-4-piperidinil)-1*H*-imidazolo-1-il]-metilo];

metilbenzoato de 4-[[2-[1-(2-benzoxazolil)-4-fenil-4-piperidinil]-1*H*-imidazolo-1-il]metilo];

1-benzoil-4-fenil-4-[1-(1-feniletíl)-1*H*-imidazolo-2-il]-piperidina;

1-etoxicarbonil-4-fenil-4-[1-[1-[4-(etoxicarbonil)-
fenil]etil]-1*H*-imidazolo-2-il]-piperidina;
N,4-difenil-4-[1-(fenilmetil)-1*H*-imidazolo-2-il]-1-
piperidinossulfonamida, e
ácido [4-(1-benzil-1*H*-imidazolo-2-il)-4-fenil-piperidino-1-
il]acético.

Os sais de adição ácidos farmacologicamente aceitáveis são definidos para compor as formas de sais de adição ácidos não tóxicas e terapêuticamente activas que os compostos de acordo com a Fórmula (I) são capazes de formar. Esses sais de adição ácidos podem ser obtidos tratando a forma de base dos compostos de acordo com a Fórmula (I) com ácidos apropriados, por exemplo, ácidos inorgânicos, por exemplo, ácido halogenídrico, em particular ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico e ácido fosfórico; ácidos orgânicos, por exemplo, ácido acético, ácido hidroxiaacético, ácido propanóico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido mandélico, ácido metanossulfónico, ácido etanossulfónico, ácido benzenossulfónico, ácido *p*-toluenossulfónico, ácido ciclâmico, ácido salicílico, ácido *p*-aminossalicílico e ácido pamóico.

Os compostos de acordo com a Fórmula (I) contendo protões acídicos também podem ser convertidos nas suas formas de sais de adição básicos não tóxicos e terapêuticamente activos por tratamento com bases orgânicas e inorgânicas apropriadas. Formas apropriadas de sais básicos compreendem, por exemplo, os sais de amónio, os sais de metais alcalinos e alcalino-terrosos, em particular os sais

de lítio, sódio, potássio, magnésio e cálcio, sais com bases orgânicas, por exemplo, os sais de benzatina, *N*-metil-D-glucamina, hidrabamina, e sais com aminoácidos, por exemplo, arginina e lisina.

Inversamente, essas formas de sais de adição ácidos ou básicos podem ser convertidas nas formas livres por tratamento com uma base ou ácido apropriado.

O termo sal de adição, tal como é utilizado na estrutura desta candidatura, também compreende os solvatos que os compostos de acordo com a Fórmula (I), bem como os seus sais, são capazes de formar. Esses solvatos são, por exemplo, hidratos e alcoolatos.

O termo "formas estereoquimicamente isoméricas", tal como é aqui utilizado, define todas as possíveis formas isoméricas que os compostos de Fórmula (I) possam possuir. A menos que mencionado ou indicado em contrário, a designação química dos compostos designa a mistura de todas as possíveis formas estereoquimicamente isoméricas, em que essas misturas contêm todos os diastereómeros e enantiómeros da estrutura molecular básica. Mais em particular, centros estereogênicos podem ter a configuração R ou S; substituintes em radicais cíclicos bivalentes (parcialmente) saturados podem ter a configuração cis ou trans. Obviamente, pretende-se que as formas estereoquimicamente isoméricas dos compostos de Fórmula (I) estejam abrangidas no âmbito desta invenção.

Seguindo as convenções da nomenclatura CAS, quando estiverem presentes numa molécula dois centros estereogênicos de configuração absoluta conhecida, é

atribuído um descritor R ou S (com base na regra de sequências de Cahn-Ingold-Prelog) ao centro quiral de número mais baixo, o centro de referência. A configuração do segundo centro estereogénico é indicada utilizando descritores relativos $[R^*,R^*]$ ou $[R^*,S^*]$, em que R^* é sempre especificado como centro de referência, $[R^*,R^*]$ indica centros com a mesma quiralidade e $[R^*,S^*]$ indica centros de quiralidade diferente. Por exemplo, se o centro quiral de número mais baixo presente na molécula tiver uma configuração S e o segundo centro for R , o descritor estereoquímico será especificado como $S-[R^*,S^*]$. Se forem utilizados " α " e " β ": a posição do substituinte de maior prioridade no átomo de carbono assimétrico no sistema em anel com o menor número de anel é arbitrariamente sempre a posição " α " do plano médio determinado pelo sistema em anel. A posição do substituinte de maior prioridade no outro átomo de carbono assimétrico no sistema em anel, relativamente à posição do substituinte de maior prioridade no átomo de referência, é denominada " α " se estiver no mesmo lado do plano médio determinado pelo sistema em anel ou " β " se estiver no outro lado do plano médio determinado pelo sistema em anel.

Salientamos que o átomo de carbono substituído na posição 4 da fracção piperidinilo é um átomo aquiral; em consequência, compostos de Fórmula (I) só podem ter na sua estrutura pelo menos um centro estereogénico em virtude de um substituinte quiral R^1 , R^2 , R^3 , R^4 ou R^5 .

Pretende-se que as formas tautoméricas dos compostos de Fórmula (I) compreendam aqueles compostos de Fórmula (I) em que, por exemplo, um grupo enol é convertido num grupo ceto (tautomerismo ceto-enol).

Pretende-se que as formas de *N*-óxidos dos compostos de acordo com a Fórmula (I) compreendam aqueles compostos de Fórmula (I) em que um ou vários átomos de azoto estão oxidados formando o denominado *N*-óxido, particularmente aqueles *N*-óxidos em que está oxidado o azoto da fracção piperidina e/ou da fracção imidazolo.

Os compostos de Fórmula (I), tal como são preparados pelos processos descritos abaixo, podem ser sintetizados na forma de misturas racémicas de enantiómeros, que podem ser separados uns dos outros seguindo procedimentos de resolução conhecidos na área. Os compostos racémicos de Fórmula (I) podem ser convertidos nas formas correspondentes de sais diastereoméricos por reacção com um ácido quiral adequado. Essas formas de sais diastereoméricos são subsequentemente separadas, por exemplo, por cristalização selectiva ou fraccionada, e os enantiómeros são libertados por acção de alcali. Um modo alternativo de separar as formas enantioméricas dos compostos de Fórmula (I) envolve cromatografia líquida utilizando uma fase estacionária quiral. Essas formas estereoquimicamente isoméricas puras também podem ser derivadas das correspondentes formas estereoquimicamente isoméricas puras dos materiais de partida apropriados, desde que a reacção ocorra de forma estereoespecífica. Preferivelmente, se for desejado um estereoisómero específico, esse composto será sintetizado por métodos de preparação estereoespecíficos. Vantajosamente, estes métodos empregarão materiais de partida enantiomericamente puros.

Surpreendentemente, foi descoberto que os compostos de acordo com a invenção são úteis em terapia, especialmente para o tratamento de vários estados dolorosos, tais como e em particular, dor mediada centralmente, dor mediada periféricamente, dor relacionada com lesão estrutural ou em tecido mole, dor relacionada com doença progressiva, dor neuropática e dor aguda, como a causada por lesão aguda, traumatismo ou cirurgia, e dor crónica, como a causada por estados neuropáticos, neuropatia diabética periférica, neuralgia pós-herpética, neuralgia trigeminal, síndromas dolorosas pós-acidente vascular cerebral e cefaleias em salva ("cluster") ou de enxaquecas.

Os compostos de acordo com a invenção também podem ser úteis no tratamento de artrite, psoríase, asma, doença inflamatória do intestino, perturbação da função respiratória, diarreia funcional, dispepsia não ulcerogénica e incontinência. Essa utilização também foi documentada na patente WO/9852929 (Pfizer Ltd, 1998).

A presença de receptores delta-opioides no cólon humano também foi demonstrada por estudos de ligação de ligandos radioactivos e autorradiográficos. A maior densidade de ligação (80-90%) foi localizada nos neurónios do plexo mientérico situado entre as camadas de músculo liso circulares e longitudinais, com uma baixa densidade de receptores localizados nas camadas do músculo liso. Em estudos funcionais, agonistas de delta-opioides conseguem inibir a neurotransmissão excitadora colinérgica e não colinérgica no cólon humano. Com base nestas observações, será de esperar que agonistas de receptores delta-opioides inibam a motilidade do cólon no homem. Também foi mostrado que o agonista delta-opiídeo selectivo de actuação

periférica UK-321130 exibiu inibição potente e relacionada com a dose da motilidade do cólon em estudos pré-clínicos. Em consequência, os compostos da presente invenção também são reivindicados para o tratamento da síndrome do intestino irritável (IBS).

Assim, a presente invenção refere-se a compostos de Fórmula (I) como aqui definidos acima, aos respectivos sais de adição ácidos ou básicos farmacologicamente aceitáveis, às respectivas formas estereoquimicamente isoméricas, às respectivas formas tautoméricas e às respectivas formas de *N*-óxidos para utilização como medicamento.

Podem utilizar-se estudos de transdução do sinal de receptores e neurotransmissores *in vitro* para avaliar as actividades de agonistas dos receptores delta, mu e kapa opióides, como descrito suplementarmente nesta candidatura.

A invenção também se refere a uma composição compreendendo um transportador farmacologicamente aceitável e, como ingrediente activo, uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de acordo com a invenção. Os compostos de acordo com a invenção podem ser formulados em várias formas farmacêuticas para fins de administração. Como composições apropriadas podem citar-se todas as composições habitualmente empregues para administrar fármacos sistemicamente. Para preparar as composições farmacêuticas desta invenção, uma quantidade eficaz do composto particular, opcionalmente na forma de sal de adição, como ingrediente activo, é combinada em mistura íntima com um transportador farmacologicamente aceitável, cujo transportador pode tomar uma variedade de formas dependendo da forma da preparação desejada para administração. Estas

composições farmacêuticas estão, desejavelmente, em formas galénicas unitárias adequadas, em particular, para administração por injeção ou infusão parentérica. Por exemplo, na preparação das composições pode empregar-se qualquer um dos meios farmacêuticos habituais. Para composições parentéricas, o transportador compreenderá habitualmente água esterilizada, pelo menos em grande parte, apesar de poderem ser incluídos outros ingredientes, por exemplo, para auxiliar a solubilidade. Por exemplo, podem preparar-se soluções injectáveis em que o transportador compreende solução salina, solução de glucose ou uma mistura de solução salina e de glucose. Também podem preparar-se suspensões injectáveis, em cujo caso se podem empregar transportadores líquidos e agentes de suspensão apropriados e afins. Também estão incluídas preparações em forma sólida destinadas a serem convertidas, pouco tempo antes da utilização, em preparações em forma líquida.

Dependendo do modo de administração, a composição farmacêutica compreenderá, preferivelmente, desde 0,05 até 99% por peso, mais preferivelmente desde 0,1 até 70% por peso do ingrediente activo e desde 1 até 99,95% por peso, mais preferivelmente desde 30 até 99,9% por peso de um transportador farmacêuticamente aceitável, em que todas as percentagens são baseadas na composição total.

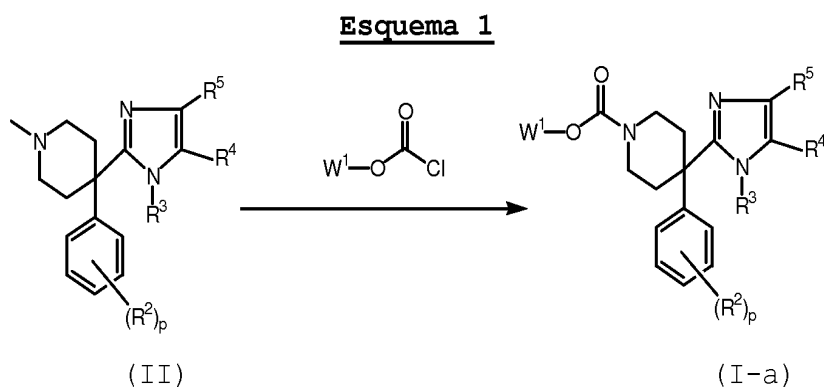
A composição farmacêutica pode conter adicionalmente vários ingredientes diferentes conhecidos na área, por exemplo, um agente estabilizador, agente de tamponamento, agente emulsionante, agente regulador da viscosidade, surfactante ou conservante.

Suplementarmente, a presente invenção também se refere à utilização de um composto de Fórmula (I), aos respectivos sais de adição ácidos ou básicos farmacologicamente aceitáveis, às respectivas formas estereoquimicamente isoméricas, às respectivas formas tautoméricas e às respectivas formas de *N*-óxidos, bem como a qualquer uma das suas composições farmacêuticas acima mencionadas, para o fabrico de um medicamento destinado ao tratamento de vários estados dolorosos, tais como e em particular, dor mediada centralmente, dor mediada periféricamente, dor relacionada com lesão estrutural ou em tecido mole, dor relacionada com doença progressiva, dor neuropática e dor aguda, como a causada por lesão aguda, traumatismo ou cirurgia, e dor crónica, como a causada por estados neuropáticos, neuropatia diabética periférica, neuralgia pós-herpética, neuralgia trigeminal, síndromas dolorosas pós-acidente vascular cerebral, cefaleias em salva ou de enxaquecas, artrite, psoríase, asma, doença inflamatória do intestino, perturbação da função respiratória, diarreia funcional, dispepsia não ulcerogénica, incontinência e síndrome do intestino irritável (IBS).

Os compostos da presente invenção em forma isotopicamente etiquetada são úteis como agentes de diagnóstico. Em consequência, a presente invenção também se refere a esses compostos isotopicamente etiquetados, bem como a um método de diagnóstico que utiliza os compostos isotopicamente etiquetados de acordo com a presente invenção.

Os compostos de acordo com a invenção podem ser geralmente preparados por uma sucessão de passos, cada um dos quais é conhecido do técnico experimentado. Em particular, os compostos de acordo com a Fórmula (I-a) podem ser

preparados fazendo reagir um intermediário de Fórmula (II) de acordo com o esquema reaccional (1), uma reacção que é conduzida num solvente adequado inerte para a reacção, como tolueno, na presença de uma base adequada, como trietilamina. No esquema reaccional (1), todas as variáveis são definidas como na Fórmula (I) e W^1 , juntamente com a fracção à qual está ligado, é igual a R^1 ; exemplos de W^1 são alquilo, Ar ou Het. Um exemplo de $W^1OC(=O)Cl$ é cloroformiato.



Os compostos de acordo com as Fórmulas (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) e (I-h) também podem ser preparados fazendo reagir um intermediário de Fórmula (III) de acordo com qualquer uma das reacções apresentadas no esquema reaccional (2). Nessas reacções, todas as variáveis são definidas como na Fórmula (I) e W^1 , juntamente com a fracção à qual está ligado, é igual a R^1 ; exemplos de W^1 são alquilo, Ar ou Het.

A reacção (a) é conduzida num solvente adequado, como dicloroetano, e utilizando BOC_2O . A reacção é convenientemente conduzida durante várias horas sob refluxo.

A reacção (b) é conduzida num solvente adequado, como THF. A reacção é convenientemente conduzida durante uma até várias horas à temperatura ambiente.

A reacção (c) é conduzida num solvente adequado, como diclorometano, na presença de uma base adequada, como Et_3N , à temperatura ambiente durante uma hora.

A reacção (d) é conduzida num solvente adequado, como THF ou DMF, à temperatura ambiente durante várias horas, sem ser necessária nenhuma base.

A reacção (e) é conduzida em acetona no refluxo ou em DMF na presença de uma base adequada, como carbonato de potássio, e pode ser convenientemente conduzida a 80°C . A reacção (f) é conduzida num solvente adequado, como diclorometano, na presença de uma base adequada, como trietilamina, e à temperatura ambiente durante cerca de 30 até 120 minutos.

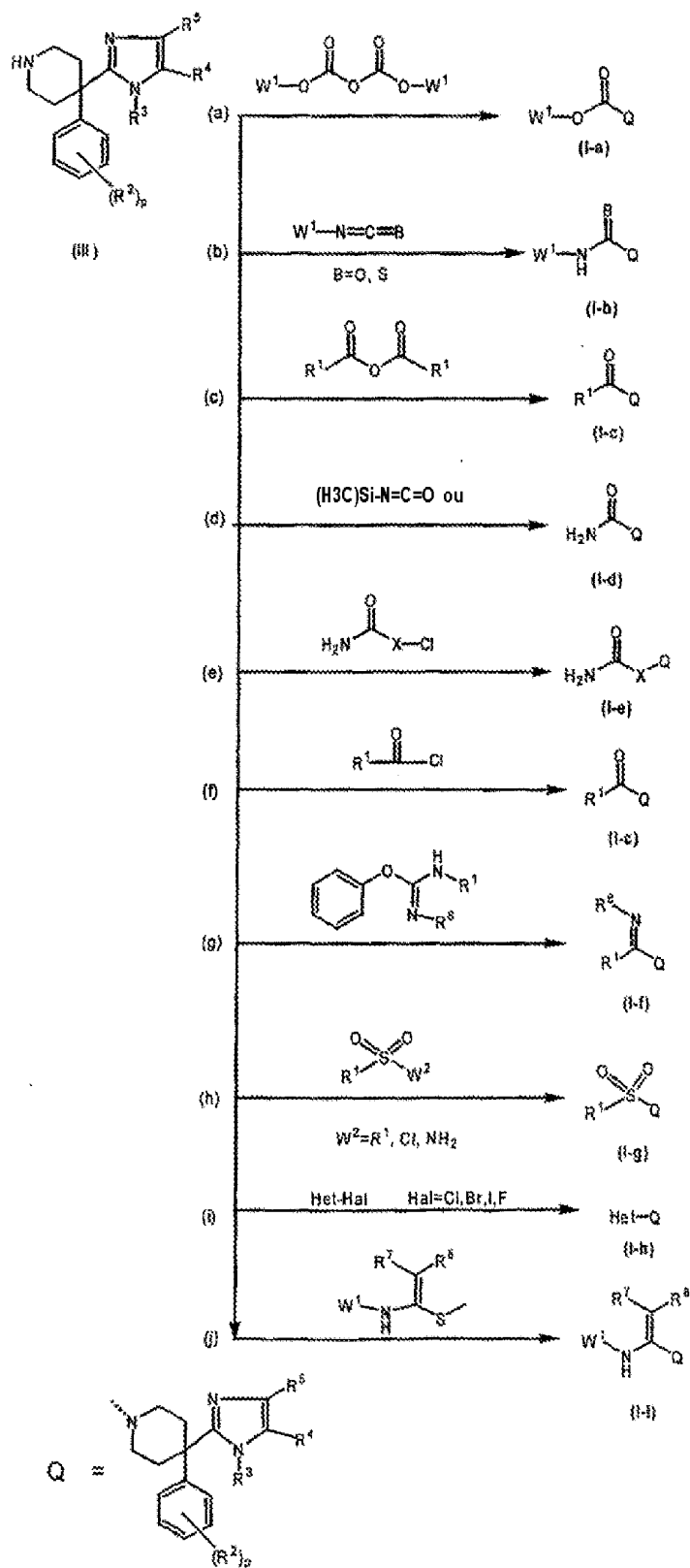
A reacção (g) é conduzida num solvente adequado, como acetonitrilo, sob refluxo durante 24 horas.

A reacção (h) é conduzida em condições diferentes, dependendo de R^1 ; por exemplo, quando $\text{R}^1=\text{CF}_3$, a reacção é conduzida na presença de trietilamina em diclorometano a -78°C durante 1 hora. Para $\text{R}^1=\text{NH}_2$, a reacção é conduzida em dioxano durante 12 horas à temperatura de refluxo. Para $\text{R}^1=\text{CH}_3$, a reacção é conduzida em diclorometano à temperatura ambiente durante 3 horas na presença de trietilamina.

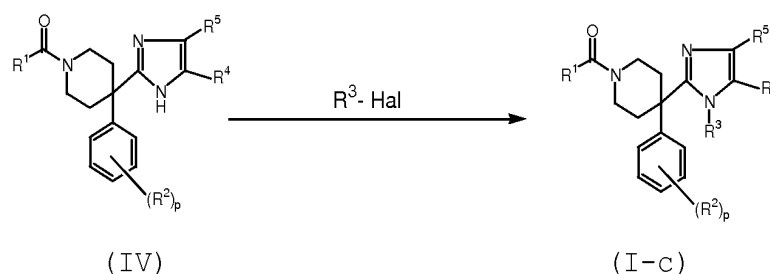
A reacção (i) é conduzida num solvente adequado, como isopropanol, à temperatura de refluxo durante 12-36 horas.

A reacção (j) é conduzida num solvente adequado, como acetonitrilo, à temperatura de refluxo durante 24 horas.

Esquema 2

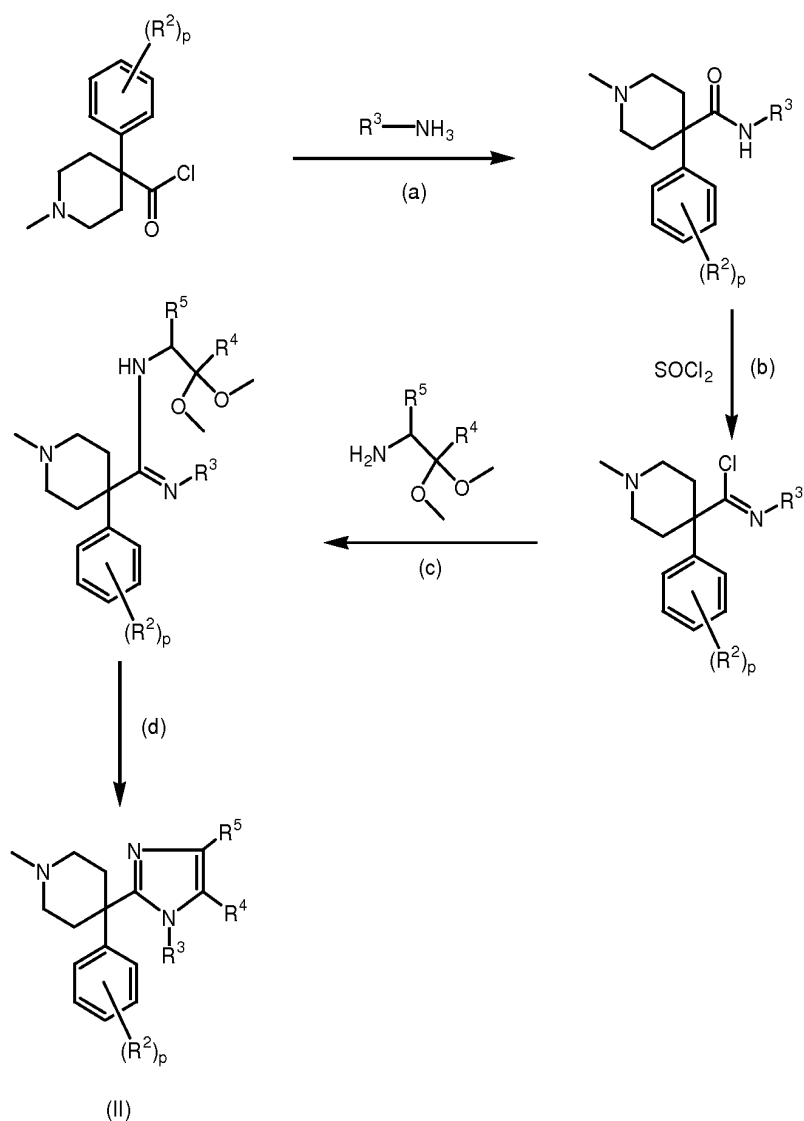


Os compostos de acordo com as Fórmulas (I-c) também podem ser preparados fazendo reagir um intermediário de Fórmula (IV) com um haleto. Nessa reacção, todas as variáveis são definidas como na Fórmula (I). A reacção é efectuada com uma base, como NaH (60% em óleo mineral), e num solvente inerte para a reacção, como DMF ou THF.



Os materiais de partida e os compostos intermediários de acordo com as Fórmulas (II), (III) e (IV) são compostos que estão comercialmente disponíveis ou que podem ser preparados de acordo com procedimentos reaccionais convencionais genericamente conhecidos na área.

Os compostos intermediários de Fórmula (II) podem ser preparados de acordo com o seguinte esquema reaccional (4), em que todas as variáveis são definidas como na Fórmula (I):

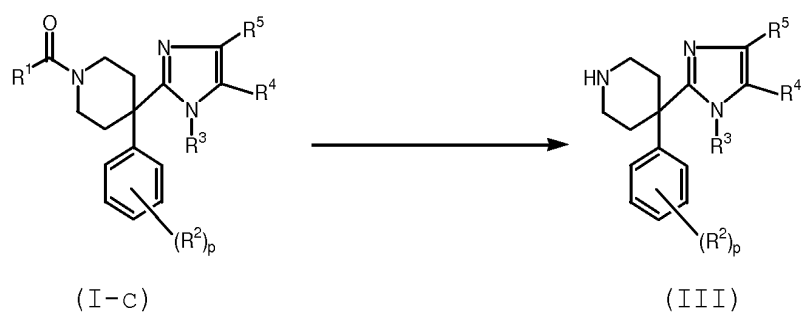
Esquema 4

O esquema reaccional 4 compreende o passo (a), em que um cloreto de acilo do tipo apresentado reage com uma amina primária substituída, por exemplo, benzilamina, na presença de uma base adequada, como Et_3N , e num solvente adequado inerte para a reação, como diclorometano. A reação pode ser convenientemente conduzida à temperatura ambiente.

Num passo (b) seguinte, o aduto obtido no passo (a) reflui com $SOCl_2$, após o que o produto obtido reage com 2,2-

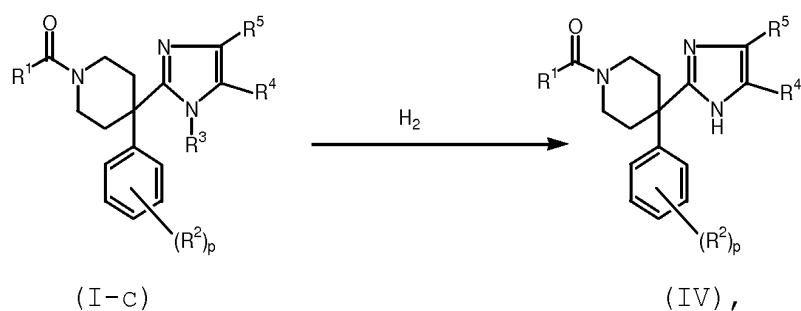
dimetoxietilamina apropriadamente substituída num solvente inerte para a reacção, como DMF, por exemplo, à temperatura ambiente (passo c). No passo (d), o aduto obtido no passo (c) é submetido a ciclização em HC, para se obter a fracção imidazolilo substituído.

Os compostos intermediários de Fórmula (III) podem ser preparados a partir de compostos de acordo com a Fórmula (I-c) reduzindo selectivamente a fracção alquiloxicarbonilo da fracção piperidinilo de acordo com a reacção seguinte:



A reacção é conduzida na presença de uma base adequada, como KOH, num solvente adequado inerte para a reacção, como 2-propanol, e à temperatura de refluxo.

Os compostos intermediários de acordo com a Fórmula (IV) podem ser preparados por hidrogenação de compostos de acordo com a Fórmula (I-c) de acordo com a reacção seguinte:



em que todas as variáveis são definidas como na Fórmula (I). A reacção é efectuada na presença de um catalisador, como Pd/C (10%), em metanol, a uma temperatura moderadamente elevada.

É evidente que, nas reacções anteriores e nas seguintes, os produtos reaccionais podem ser isolados do meio reaccional e, se necessário, podem ser suplementarmente purificados de acordo com metodologias genericamente conhecidas na área, tais como extracção, cristalização e cromatografia. É suplementarmente evidente que produtos reaccionais que existam em mais do que uma forma enantiomérica possam ser isolados da sua mistura por técnicas conhecidas, em particular cromatografia preparativa, como HPLC preparativa.

Os exemplos seguintes ilustram a invenção sem a limitar.

Parte experimental

Para alguns dos compostos aqui apresentados não se determinou experimentalmente a configuração estereoquímica absoluta do(s) átomo(s) de carbono estereogénico(s). Nesses casos, a forma estereoquimicamente isomérica que foi isolada em primeiro lugar é designada "A" e a segunda "B", sem mais referências à configuração estereoquímica real. No entanto, essas formas isoméricas "A" e "B" podem ser inequivocamente caracterizadas pelo experimentado na área utilizando métodos conhecidos na área, tais como, por exemplo, difracção de raios X. O método de isolamento é descrito em pormenor abaixo.

Daqui em diante, "DMF" é definido como *N,N*-dimetilformamida, "THF" é definido como tetra-hidrofurano e "DIPE" é definido como éter diisopropílico.

A. Preparação dos compostos intermediários

Exemplo A1

Adicionou-se em porções, à temperatura ambiente, cloreto de 1-metil-4-fenil-4-piperidinocarbonilo (0,49 mol) a uma mistura com agitação de benzenometanamina (0,49 mol) e *N,N*-dietiletanamina (1,223 mol) em CH₂Cl₂ (2500 ml). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionaram-se K₂CO₃ (150 g) e H₂O. A mistura foi agitada e separada nas suas camadas. A camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica combinada foi seca (MgSO₄) e filtrada e o solvente foi evaporado. Rendimento: 144 g (95%) de 1-metil-4-fenil-*N*-(fenilmetil)-4-piperidino-carboxamida (intermediário 1).

Exemplo A2

Uma mistura de intermediário 1 (0,47 mol) em SOCl₂ (750 ml) foi agitada e refluuiu durante 1 hora. Evaporou-se o solvente. Adicionou-se tolueno duas vezes e evaporou-se novamente o sistema. Rendimento: 190 g (100%) de cloridrato de *N*-[cloro(1-metil-4-fenil-4-piperidinil)metileno]benzenometanamina (intermediário 2).

Exemplo A3

Uma mistura de intermediário 2 (0,47 mol) em DMF (750 ml) foi arrefecida num banho de gelo. Adicionou-se gota-a-gota 2,2-dimetoxietanamina (0,54 mol) dissolvida em DMF. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante a noite. Evaporou-se o solvente. Rendimento: 210 g (100%) de

dicloridrato de *N*-(2,2-dimetoxietil)-1-metil-4-fenil-*N'*-(fenilmetil)-4-piperidinocarboximidamida (intermediário 3).

Exemplo A4

Uma mistura de intermediário 3 (0,47 mol) em HCl 6 N (1500 ml) foi agitada até se formar uma solução turva, depois foi lavada com CH₂Cl₂ (900 ml), foi agitada a 80°C durante 1 hora, arrefecida, alcalinizada com uma solução de NaOH a 50% e extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO₄) e filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi cristalizado a partir de CH₃CN. O precipitado foi removido por filtração e foi seco. Rendimento: 38,3 g (25%) de 1-metil-4-fenil-4-[1-(fenil-metil)-1*H*-imidazolo-2-il]piperidina (intermediário 4).

Exemplo A5

Uma mistura de composto 1 (0,089 mol) em metanol (250 ml) foi hidrogenada a 50°C com Pd/C 10% (3 g) como catalisador. Após captação de hidrogénio (1 equivalente), o catalisador foi removido por filtração e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi cristalizado a partir de CH₃CN. O precipitado foi removido por filtração e foi seco. Rendimento: 23,89 g (90%) de 4-fenil-4-(1*H*-imidazolo-2-il)-1-piperidino-carboxilato de etilo (intermediário 5).

Exemplo A6

Uma mistura de intermediário 5 (0,026 mol) e KOH (0,26 mol) em 2-propanol (150 ml) foi agitada e refluxiu durante 10 horas. Evaporou-se o solvente. O resíduo foi recolhido em H₂O e a mistura foi extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi separada, seca e filtrada e o solvente foi evaporado. Rendimento: 9,4 g de 4-fenil-4-[1-(fenilmetil)-1*H*-imidazolo-2-il]piperidina (intermediário 6).

Exemplo A7

Reacção sob atmosfera de N₂. Uma mistura de intermediário 5 (0,0033 mol) em DMF (5 ml) e THF (5 ml) foi adicionada gota-a-gota a uma solução de NaH, 60% em óleo mineral (0,004 mol) em THF (10 ml), agitada à temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante uma hora à temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se gota-a-gota uma solução de 4-(acetiloxi)benzenometanol (0,004 mol) em THF e extraiu-se a mistura reaccional resultante com CH₂Cl₂. A camada orgânica separada foi seca (Na₂SO₄) e filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna curta aberta em sílica gel (eluente: CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃) 95/5). Recolheram-se as fracções puras e evaporou-se o solvente. Rendimento: 1,33 g de 4-fenil-4-[1-((4-metilcarboxi)fenilmetil)-1*H*-imidazolo-2-il]-1-piperidinocarboxilato de etilo (intermediário 7).

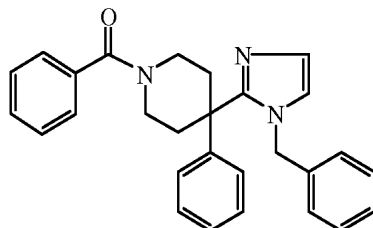
B. Preparação dos compostos finaisExemplo B1

Agitou-se a 100°C uma mistura de intermediário 4 (0,05 mol) e *N,N*-dietiletanamina (0,15 mol) em tolueno (750 ml). Adicionou-se gota-a-gota cloroformato de etilo (0,25 mol), a mistura reaccional foi agitada e refluiu durante 1 hora e depois foi arrefecida. A mistura foi derramada numa solução aquosa de K₂CO₃ (35 g de K₂CO₃). Separaram-se as camadas. Extraiu-se a camada aquosa com CH₂Cl₂. A camada orgânica separada foi seca (MgSO₄) e filtrada e o solvente foi evaporado. Purificou-se o resíduo em sílica gel num filtro de vidro (eluente: CH₂Cl₂/C₂H₅OH 98/2). Recolheram-se as fracções desejadas e evaporou-se o solvente. O resíduo foi cristalizado a partir de CH₃CN, foi removido por filtração e foi seco. Rendimento: 16,7 g (86%) de 4-fenil-4-[1-

(fenilmetil)-1*H*-imidazolo-2-il]-1-piperidinocarboxilato de etilo (composto 1).

Exemplo B2

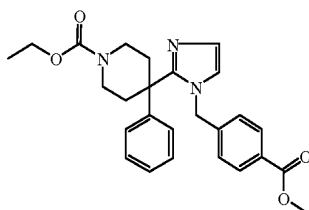
Preparação do composto 2



Adicionou-se cloreto de benzoílo (0,0023 mol) a uma mistura de intermediário 6 (0,0019 mol) e *N,N*-dietiletanamina (0,0024 mol) em CH₂Cl₂ (15 ml), agitada à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura reaccional durante 30 minutos à temperatura ambiente. Adicionou-se água. Separaram-se as camadas. Extraíu-se a camada aquosa com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na₂SO₄) e filtradas e o solvente foi evaporado. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna curta aberta em sílica gel (eluente: CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃) 98/2). Recolheram-se as fracções puras e evaporou-se o solvente. O resíduo foi recristalizado a partir de *n*-hexano, foi removido por filtração e foi seco. Rendimento: 0,42 g (52%) do composto 2; p.f. 122,7°C.

Exemplo B3

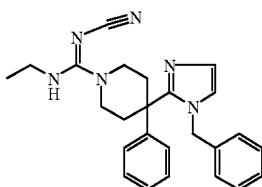
Preparação do composto 3



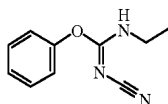
Reacção sob atmosfera de N_2 . Uma solução de intermediário 5 (0,0054 mol) em DMF (10 ml) e THF (10 ml) foi adicionada gota-a-gota a NaH (0,00624 mol) em THF (30 ml), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. Em seguida, adicionou-se gota-a-gota 4-(bromometil)benzoato de metilo (0,00624 mol) em THF (5 ml) e agitou-se a mistura reaccional a $60^\circ C$ durante 3 horas. Adicionou-se água e extraiu-se a mistura com CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4) e filtradas e o solvente foi evaporado. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna curta aberta em sílica gel (eluente: $CH_2Cl_2/(CH_3OH/NH_3)$ 98/2). Recolheram-se as fracções puras e evaporou-se o solvente. O resíduo foi cristalizado a partir de DIPE, foi removido por filtração e foi seco. Rendimento: 1,7 g (70%) do composto 3; p.f. $149,1^\circ C$.

Exemplo B4

Preparação do composto 4



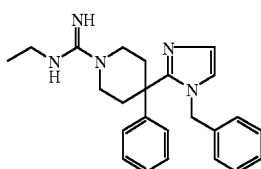
Uma mistura de intermediário 6 (0,0059 mol) e:



(0,0059 mol) em CH_3CN (70 ml) foi agitada e refluxiu durante 24 horas. Evaporou-se o solvente. Adicionou-se água. Extraiu-se esta mistura com CH_2Cl_2 . A camada orgânica separada foi seca (Na_2SO_4 , anidro) e filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi cristalizado a partir de DIPE, foi removido por filtração, recristalizado a partir de CH_3CN , removido por filtração e seco. Rendimento: 0,33 g de composto 4; p.f. $84,2^\circ\text{C}$.

Exemplo B5

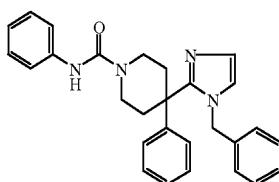
Preparação do composto 5



Uma mistura de composto 4 (0,0001 mol) em HCl 6 N (22,8 ml) foi agitada e refluxiu durante 4 horas. A mistura reaccional foi alcalinizada e depois foi extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica separada foi seca (Na_2SO_4 , anidro) e filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi cristalizado a partir de DIPE, foi removido por filtração e foi seco. Rendimento: 0,24 g (62%) de composto 5.

Exemplo B6

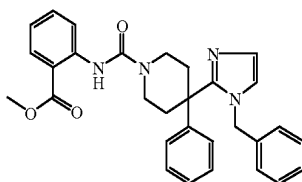
Preparação do composto 6



Adicionou-se, gota-a-gota, isocianato de fenilo (0,0094 mol) a intermediário 6 (0,0094 mol) em THF (50 ml) e agitou-se a mistura reaccional durante 30 minutos à temperatura ambiente. Adicionou-se água e extraiu-se esta mistura com CH_2Cl_2 . A camada orgânica separada foi seca (Na_2SO_4) e filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo sólido foi lavado com 2-propanona, foi removido por filtração e foi seco. Rendimento: 2,7 g (68%) do composto 6.

Exemplo B7

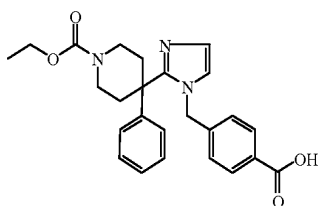
Preparação do composto 7



Adicionou-se isocianato de 2-metoxicarbonilfenilo (0,0007 mol) a intermediário 6 (0,0007 mol) em THF (10 ml) e agitou-se a mistura reaccional durante 3 horas à temperatura ambiente. Adicionou-se água e extraiu-se esta mistura com CH_2Cl_2 . A camada orgânica separada foi seca (Na_2SO_4) e filtrada e o solvente foi evaporado. Purificou-se o resíduo (0,4 g) por HPLC em sílica gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2). Recolheram-se as fracções desejadas e evaporou-se o solvente. Rendimento: 0,2 g (66%) de composto 7.

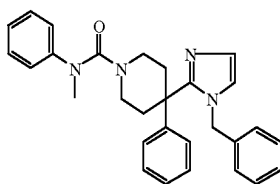
Exemplo B8

a) Preparação do composto 8



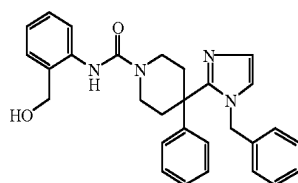
Uma mistura de composto 3 (0,002 mol) e LiOH (0,02 mol) em THF (11 ml) e H₂O (11 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. Adicionou-se H₂O. Ajustou-se a mistura para pH 6 e depois extraiu-se a mistura com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi separada, seca e filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi lavado com CH₂Cl₂. Rendimento: 0,72 g (83%) de composto 8; p.f. 251,6°C.

b) Preparação do composto 9



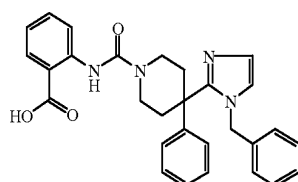
Reacção sob atmosfera de N₂. Agitou-se à temperatura ambiente uma solução de NaH a 60% (0,000642 mol) em DMF (2 ml). Adicionou-se gota-a-gota uma solução de composto 6 (0,000642 mol) em DMF (8 ml) e agitou-se a mistura reaccional durante uma hora à temperatura ambiente. Adicionou-se CH₃I (0,001284 mol) e agitou-se a mistura reaccional a 60°C, num reactor de pressão Parr, durante 2 horas. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o resíduo por cromatografia líquida de alto desempenho em sílica gel (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2). Recolheram-se as fracções desejadas e evaporou-se o solvente. Rendimento: 0,14 g (49%) de composto 9.

c) Preparação do composto 10



Adicionou-se gota-a-gota LiAlH_4 1 M em THF (0,000444 mol) a uma solução de composto 7 (0,000404 mol) em THF (5 ml), agitada a 0°C . Agitou-se a mistura reaccional durante 30 minutos a 0°C . A mistura foi tratada com uma solução aquosa a 10% de NH_4Cl e foi extraída com EtOAc. A camada orgânica separada foi seca (Na_2SO_4) e filtrada e o solvente foi evaporado. Purificou-se o resíduo por CC-TLC em Chromatotron (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 96/4). Recolheram-se as fracções desejadas e evaporou-se o solvente. O resíduo foi cristalizado a partir de $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$, foi removido por filtração e foi seco. Rendimento: 0,020 g (10%) de composto 10.

d) Preparação do composto 11



Adicionou-se, em porções, LiOH (0,001423 mol) a uma solução de composto 7 (0,0006469 mol) em dioxano/ H_2O 1/1 (6 ml). Agitou-se a suspensão resultante durante 18 horas à temperatura ambiente. Evaporou-se o solvente. O resíduo foi recolhido em água e extraído com uma mistura de EtOAc e 1-butanol. A camada orgânica foi separada, seca (Na_2SO_4) e filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi recolhido em HCl 1 N e depois foi extraído com EtOAc. A camada orgânica foi separada, lavada com solução salina, seca (Na_2SO_4) e filtrada e o solvente foi evaporado. O

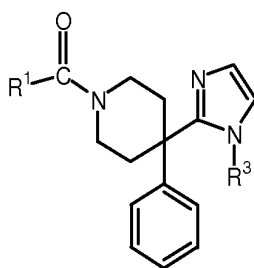
resíduo foi cristalizado a partir de Et₂O/CH₂Cl₂, foi removido por filtração e foi seco. Rendimento: 0,16 g (51%) do composto 11.

Exemplo B9

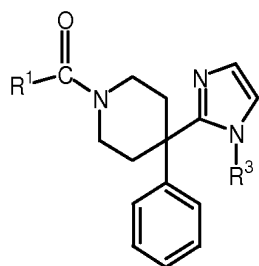
Adicionou-se LiOH (0,018 mol) a uma mistura de intermediário 7 (0,0018 mol) em THF (10 ml) e H₂O (10 ml). Agitou-se a mistura reaccional durante 3 horas à temperatura ambiente. Adicionou-se água. Adicionou-se CH₂Cl₂. Extraiu-se a mistura reaccional. A camada orgânica foi separada, seca (Na₂SO₄) e filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo sólido branco foi lavado com metanol e CH₂Cl₂ e depois foi seco. Rendimento: 0,54 g de 4-fenil-4-[1-(4-hidroxifenilmetil)-1*H*-imidazolo-2-il]-1-piperidino-carboxilato de etilo (composto 12).

Prepararam-se os compostos seguintes listados nas Tabelas 1-5:

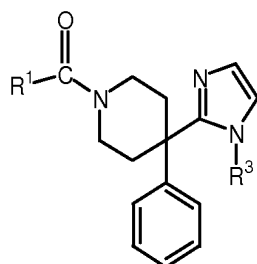
Tabela 1:



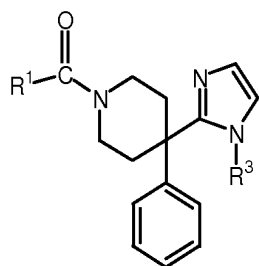
Comp. n°	Exp. n°	R ¹ ---	R ³ ---	Prop. fís.
110	B2	---H		
13	B1			



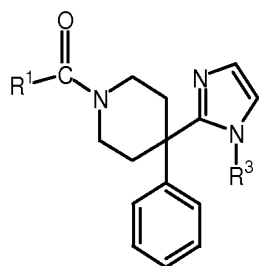
Comp. n°	Exp. n°	R ¹ ---	R ³ ---	Prop. fís.
14	B3			p.f.=137
1	B1			
12	B9			
15	B3			
16	B3			p.f.=117
17	B3			p.f.=127
18	B3			p.f.=125
8	B6			p.f.=252
3	B3			p.f.=149
19	B3			



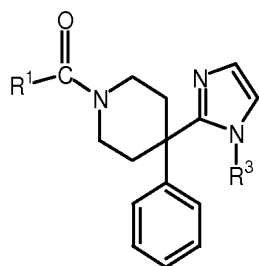
Comp. n°	Exp. n°	R ¹ ---	R ³ ---	Prop. fís.
20	B3			
21	B3			
22	B3			
23	B3			p.f.=199
112	B3			p.f.=128
24	B1			p.f.=130
25	B1			p.f.=160
26	B2			p.f.=133
27	B1			p.f.=80
28	B1			p.f.=215
29	B2			p.f.=111



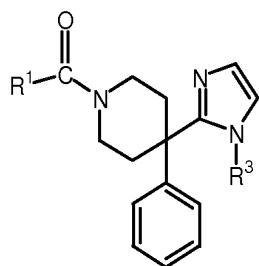
Comp. n°	Exp. n°	R ¹ ---	R ³ ---	Prop. fís.
30	B3			
31	B3			
32	B1			
33	B2	CH ₃ ---		p.f.=183
34	B2	CH ₃ CH ₂ ---		p.f.=133
35	B2	isopropyl---		p.f.=107
36	B2			p.f.=111
37	B2	tert-butyl---		p.f.=165
2	B2			p.f.=123
38	B3			
39	B3			



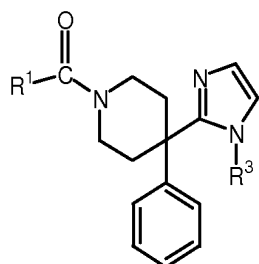
Comp. n°	Exp. n°	R ¹ ---	R ³ ---	Prop. fís.
40	B3			
41	B3			
42	B2			p.f.=151
43	B2			p.f.=79
44	B2			p.f.=149
45	B2			
46	B2	NH ₂ ---		p.f.=208
47	B2			p.f.=144
48	B2			
49	B2			



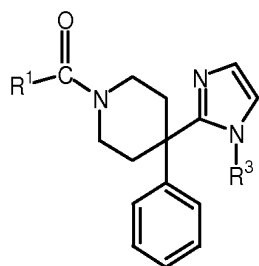
Comp. n°	Exp. n°	R ¹ ---	R ³ ---	Prop. fís.
50	B2			
51	B2			
6	B6			
52	B3			
53	B3			
54	B3			
55	B3			
56	B3			
57	B3			
58	B3			



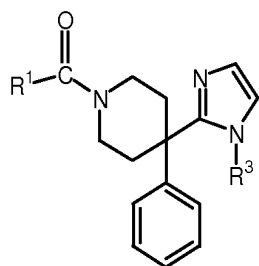
Comp. n°	Exp. n°	R ¹ ---	R ³ ---	Prop. fís.
59	B3			
60	B3			
61	B3			
62	B3			
63	B3			
64	B2			
65	B2			
66	B2			
67	B2			
68	B2			



Comp. n°	Exp. n°	R ¹ ---	R ³ ---	Prop. fís.
7	B7			
69	B2			
7	B2			
70	B2			
71	B2			
72	B2			
73	B2			
74	B2			
10	B6			

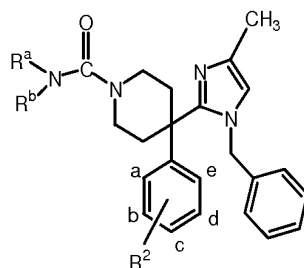


Comp. n°	Exp. n°	R ¹ ---	R ³ ---	Prop. fís.
75	B2			
76	B2			
77	B2			
11	B6			
78	B2			
79	B2			
9	B6			
80	B2			
81	B2			



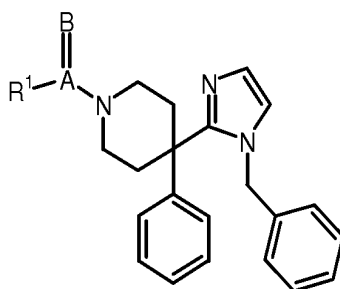
Comp. n°	Exp. n°	R ¹ ---	R ³ ---	Prop. fís.
113	B2			
82	B2			
83	B2			p.f.=74
84	B2			
85	B2			p.f.=165
86	B2			
87	B2			

Tabela 2:



Comp. n°	Exp. n°	R ^a ---	R ^b ---	R ² ---	Posição de R ²	Dados físicos
88	B3		H		c	
89	B3		H	---F	c	
90	B3		H	---F	a	
114	B3			-	-	
115	B3		H	-	-	

Tabela 3



Comp. n°	Exp. n°	A=B	R ¹	Dados físicos
5	B5	C=NH		

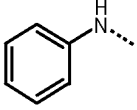
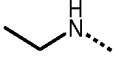
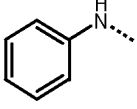
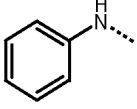
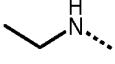
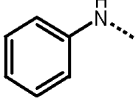
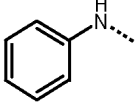
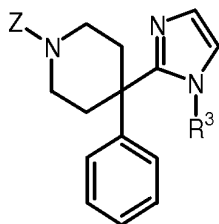
91	B5	C=N-H		
4	B4	C=N-CN		p.f.=84
92	B4	C=N-CN		
93	B4	C=C-NO ₂		
95	B2	C=S		p.f.=172
96	B2	C=S		
94	B2	SO ₂	---CH ₃	p.f.=167
97	B2	SO ₂	---NH ₂	p.f.=212
111	B2	SO ₂	---CF ₃	p.f.=104
98	B2	SO ₂		

Tabela 4:



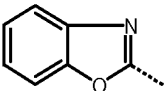
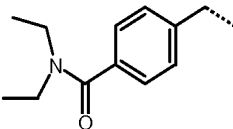
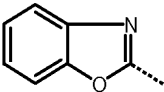
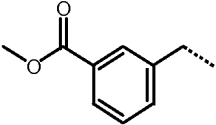
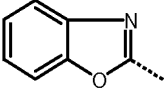
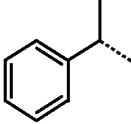
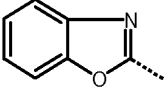
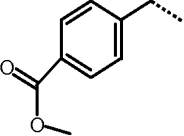

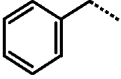
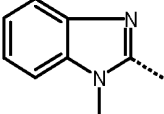
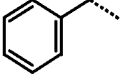

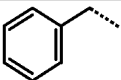
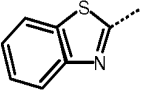
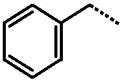
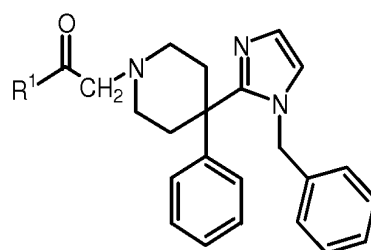
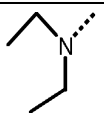
Comp. n°	Exp. n°	Z (A=B e R ¹ em conjunto)	R ³ ---	Dados físicos
99	B3			
100	B3			
101	B3			
102	B3			
103	B2			p.f.=204
104	B2			p.f.=181
105	B2			p.f.=190
106	B2			p.f.=107

Tabela 5:



Comp. n°	Exp. n°	R ¹ ---	Dados físicos
107	B3	---OH	
108	B2		p.f.=105
109	B2	---NH ₂	p.f.=136

B. Exemplos farmacológicos

Examinaram-se as propriedades farmacológicas, em ensaios de ligação de ligandos radioactivos bem como de ligação de GTPγS, dos compostos seleccionados nos receptores δ, κ e μ opióides humanos clonados, expressos numa linha de células de mamífero. Mediu-se a sinalização de segundos mensageiros em preparações membranares via estimulação da ligação de [³⁵S]GTPγS. Neste ensaio funcional investigaram-se as propriedades agonistas e antagonistas dos compostos.

Utilizou-se DPDPE ((D-Pen^{2,5})encefalina) como agonista de referência e naltrindole como antagonista de referência para o receptor δ opióide (Malatynska E., Wang Y., Knapp R.J., Santoro G., Li X., Waite S., Roeske W.R., Yamamura H.I.: "Human δ opioid receptor: a stable cell line for functional studies of opioids" *NeuroReport* 6, 613-616, 1995) e (Portoghese P.S., Sultana M., Takemori A.E.: "Naltrindole, a highly selective and potent non-peptide δ opioid receptor antagonist" *Eur. J. Pharmacol.* 146, 185-186, 1988) e utilizaram-se U69593 e nor-binaltorfimina (nor-BNI) para o receptor κ opióide como agonista e antagonista de referência, respectivamente. Para o receptor μ opióide utilizou-se morfina como agonista de referência e naloxona como antagonista de referência (Alt A., Mansour A., Akil H., Medzihradsky F., Traynor J.R., Woods J.H.:

"Stimulation of guanosine-5'-O-(3-[³⁵S]thio)triphosphate binding by endogenous opioids acting at a cloned Mu Receptor" *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 286, 282-288, 1998) e (Smart D., Hirst R.A., Hirota K., Grandy D.K., Lambert D.G.: "The effects of recombinant rat μ -opioid receptor activation in CHO cells on phospholipase C, [Ca²⁺]I and adenylyl ciclase" *Br. J. Pharmacol.* 120, 1165-1171, 1997).

Materiais e métodos

Cultura de células

Células CHO, transfectadas permanentemente com o receptor κ ou μ opióide, foram cultivadas em meio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM)/Mistura de nutrientes de Ham F12 (razão 1:1) suplementado com soro fetal de vitelo 10% inativado pelo calor e uma solução de antibióticos contendo 100 IU/ml de penicilina G, 100 μ g/ml de sulfato de estreptomicina, 110 μ g/ml de ácido pirúvico e 300 μ g/ml de L-glutamina. Células de glioma C6, transfectadas permanentemente com o receptor δ opióide, requereram um meio DMEM enriquecido com soro fetal de vitelo 10% inativado pelo calor e a solução de antibióticos descrita acima.

Preparação de membranas

Prepararam-se as membranas na forma de fracções totais em partículas. Todas as linhas de células foram cultivadas até 90% de confluência em placas de Petri de 145 mm e foram tratadas com butirato de sódio 5 mM 24 horas antes da recolha. O meio de cultura foi removido e as células foram lavadas com solução salina tamponada com fosfato gelada (PBS sem Ca²⁺ nem Mg²⁺), foram raspadas das placas em tampão Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, e foram recolhidas por centrifugação (10 minutos a 16 000 RPM a 4°C). O grânulo

celular foi novamente suspenso em tampão Tris-HCl 5 mM hipotónico, pH 7,4, e foi novamente homogeneizado num homogeneizador Ultra Turrax. O homogenato foi centrifugado a 18000 RPM durante 20 minutos a 4°C. O grânulo final foi novamente suspenso em tampão Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, e foi armazenado em alíquotas a -70°C. Efectuou-se uma determinação de proteínas utilizando o ensaio de proteínas Biorad (Bradford), usando como padrão albumina de soro bovino (BSA) (Bradford, M.M.: "A rapid and sensitive method for the quantification of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding" *Analytical Biochem.* 72: 248-254, 1976).

Ligação de ligandos radioactivos

Realizaram-se experiências preliminares de ligação de ligandos radioactivos com a finalidade de determinar as condições óptimas de ensaio para estes subtipos de receptores opióides nas membranas correspondentes de células de mamífero.

Procedeu-se à inibição competitiva de [³H]DPDPE pelos compostos com uma concentração do ligando radioactivo de 2 nM ($K_d=1,7$ nM) e várias concentrações separadas dos compostos abrangendo pelo menos 3 ordens de grandeza em redor do valor pIC_{50} . Para a ligação de competição nos receptores κ e μ utilizaram-se, respectivamente, [³H]U69593 ($K_d=0,4$ nM) e [³H]DAMGO ($K_d=0,6$ nM) numa concentração de 1 nM. As membranas foram descongeladas em gelo e diluídas num tampão Tris-HCl 50 mM, pH 7,4. Para o receptor δ opióide, este tampão de incubação foi suplementado com $MgCl_2$ 2 mM, EGTA 1 mM e BSA 0,1%. A ligação inespecífica foi definida na presença de 1 μ M de naltrindole, espiradolina e dextromoramida para os receptores δ , κ e μ opióides, respectivamente. Verificou-se que uma incubação de 1 hora a

25°C é óptima para os ensaios de ligação de competição dos três subtipos de receptores. Os ensaios foram realizados num volume final de 500 µl. A reacção foi terminada por filtração rápida num UniFilter™-96, GF/B™ sob pressão reduzida utilizando Filtermate 196 (Packard). Determinou-se a quantidade de radioactividade ligada na unidade de filtração, após secagem do filtro e adição de cintilações (Microscint-O; Packard), por contagem de cintilações líquidas.

Ligação de [³⁵S]GTPγS

Procedeu-se à determinação da ligação de [³⁵S]GTPγS às proteínas G com um procedimento modificado de Lazareno (Lazareno S.: "Measurement of agonist-stimulated [³⁵S]GTPγS binding to cell membranes" *Meth. Molec. Biol.* 106, 231-243, 1999). Em experiências preliminares de ligação de [³⁵S]GTPγS optimizaram-se as condições do ensaio, resultando na escolha dos seguintes tampões: Hepes 20 mM com NaCl 100 mM, contendo GDP 3 µM e MgCl₂ 1 mM para as membranas de CHO com o receptor µ opióide, contendo GDP 10 µM e MgCl₂ 1 mM para as membranas de células de glioma C6 com o receptor δ opióide e GDP 10 µM e MgCl₂ 0,3 mM para as membranas de CHO com o receptor κ opióide. As misturas de ensaio continham 10 µg de proteínas membranares. Adicionou-se às membranas diluídas uma quantidade suplementar de 10 µg/ml de saponina como detergente, para maximizar a penetração de [³⁵S]GTPγS nas membranas.

Para a realização de testes da actividade agonista, 175 µl de membranas diluídas foram pré-incubados no tampão descrito acima juntamente com 25 µl de tampão e 25 µl de

concentrações variáveis do composto, num volume total de 225 μ l. Para as actividades antagonistas, os 25 μ l da adição de tampão foram substituídos pelo agonista de referência para a estimulação dos níveis basais. Para as três linhas de células utilizou-se uma concentração de 300 nM de DPDPE, U69593 e morfina para os subtipos de receptores correspondentes. Após um período de pré-incubação de 20 minutos a 37°C, adicionaram-se 25 μ l de [³⁵S]GTP γ S para uma concentração final de 0,25 nM, e as misturas de ensaio foram suplementarmente incubadas durante 20 minutos a 37°C. As [³⁵S]GTP γ S ligada e livre foram separadas por filtração rápida num UniFilter™-96, GF/B™ sob pressão reduzida utilizando Filtermate 196 (Packard). Determinou-se a quantidade de radioactividade ligada na unidade de filtração, após secagem do filtro e adição de cintilações (Microscint-O; Packard), por contagem de cintilações líquidas. Mediu-se a ligação de [³⁵S]GTP γ S basal na ausência de compostos. Calculou-se a estimulação pelo agonista na forma do aumento da percentagem acima dos níveis basais. As curvas de resposta sigmoidais de concentração do agonista para aumentos da ligação de [³⁵S]GTP γ S e as curvas de inibição pelo antagonista para a inibição da ligação de referência de [³⁵S]GTP γ S estimulada pelo agonista foram analisadas por regressão não linear, utilizando o programa GraphPad Prism. Os dados foram recolhidos de experiências independentes, e os diferentes valores de concentração foram testados em duplicado.

Todos os compostos de acordo com a invenção exibiram um valor pIC₅₀ de pelo menos 6 para o receptor delta opióide e um valor pIC₅₀ de 6 ou inferior para cada um dos receptores mu e kapa.

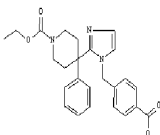
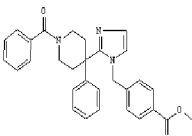
Os compostos listados na Tabela 6 exibiram um valor pIC_{50} entre 7 e 8 para o receptor delta opióide e um valor pIC_{50} de 6 ou inferior para cada um dos receptores mu e kapa. Os compostos listados na Tabela 7 exibiram um valor pIC_{50} superior a 8 para o receptor delta opióide e um valor pIC_{50} de 6 ou inferior para cada um dos receptores mu e kapa. A selectividade para o receptor delta opióide, relativamente ao receptor mu opióide, é tão elevada quanto 600.

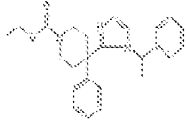
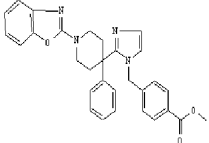
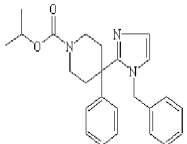
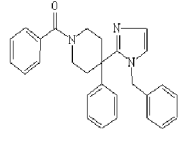
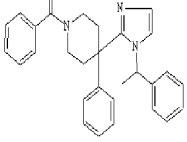
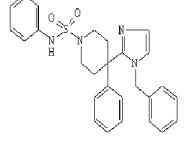
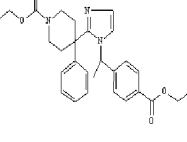
Tabela 6: Valores pIC_{50} para o teste de agonistas do receptor delta opióide

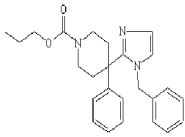
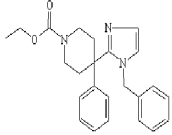
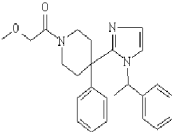
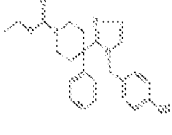
Comp. N°	pIC_{50}	Comp. N°	pIC_{50}
43	7,9	22	7,3
17	7,9	87	7,3
30	7,9	45	7,3
105	7,9	51	7,3
78	7,9	4	7,3
101	7,8	55	7,3
28	7,8	71	7,3
11	7,8	99	7,3
29	7,8	34	7,2
67	7,8	72	7,2
7	7,7	81	7,2
9	7,7	64	7,2
52	7,7	18	7,2
103	7,7	42	7,2
26	7,7	10	7,2

Comp. N°	pIC ₅₀	Comp. N°	pIC ₅₀
27	7,7	33	7,1
15	7,6	37	7,1
69	7,6	80	7,1
50	7,6	90	7,1
32	7,6	56	7,1
93	7,5	47	7,1
65	7,5	43	7,1
84	7,5	48	7,1
66	7,5	79	7,0
75	7,4	111	7,0
13	7,4	7	7,0
76	7,4	68	7,0
96	7,4	95	7,0
94	7,4	92	7,0
70	7,4	49	7,0
36	7,3	74	7,0

Tabela 7: Resultados dos testes de ligação agonista receptor (pIC₅₀) e de ligação de transporte do sinal (pIC₅₀). n.d.: não determinado

Comp. N°	Fórmula	Ligação agonista receptor (pIC ₅₀)			Ligação de transporte do sinal (pIC ₅₀)	
		delta	mu	kapa	agonista de delta	antagonista de delta
3		8,8	6	n.d.	7,3	5
38		8,7	6	n.d.	n.d.	n.d.

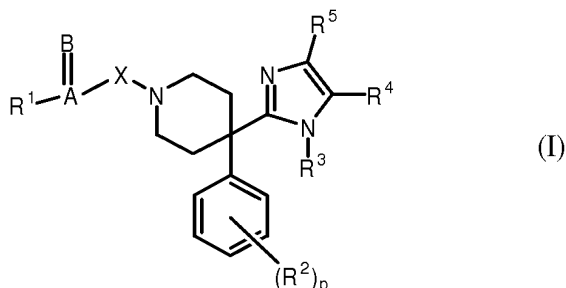
Comp. N°	Fórmula	Ligação agonista receptor (pIC ₅₀)			Ligação de transporte do sinal (pIC ₅₀)	
		delta	mu	kapa	agonista de delta	antagonista de delta
20		8,6	6	n.d.	7	5
102		8,5	6	n.d.	n.d.	n.d.
25		8,4	6	n.d.	6,9	5
2		8,3	6	n.d.	6,8	5
41		8,3	6	n.d.	n.d.	n.d.
98		8,2	5,6	5,8	6,1	5
19		8,2	6	n.d.	6,5	5

Comp. N°	Fórmula	Ligação agonista receptor (pIC ₅₀)			Ligação de transporte do sinal (pIC ₅₀)	
		delta	mu	kapa	agonista de delta	antagonista de delta
24		8,2	6	n.d.	6,9	5
1		8,1	5	6,3	n.d.	5
31		8,1	6	n.d.	n.d.	n.d.
12		8,0	6	n.d.	7	5

Lisboa, 5 de Março de 2007

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de acordo com a fórmula (I):



respectivos sais de adição ácidos ou básicos farmacologicamente aceitáveis, respectivas formas estereoquimicamente isoméricas, respectivas formas tautoméricas e respectivas formas de *N*-óxidos, em que:

A=B é um radical bivalente de ligação π ;

X é uma ligação covalente, $-\text{CH}_2-$ ou CH_2CH_2- ;

R^1 é hidrogénio, alquiloxi, alquilcarboniloxi, Ar-oxi, Het-oxi, Ar-carboniloxi, Het-carboniloxi, Ar-alquiloxi, Het-alquiloxi, alquilo, poli-haloalquilo, alquiloxi-alquilo, Ar-alquilo, Het-alquilo, Ar, Het, tio, alquiltio, Ar-tio, Het-tio ou NR^9R^{10} , em que R^9 e R^{10} , cada um independentemente, são hidrogénio, alquilo, Ar, Ar-alquilo, Het, Het-alquilo, alquilcarbonilo, Ar-carbonilo, Het-carbonilo ou alquilocarbonilalquilo; ou A=B e R^1 em conjunto formam um radical Het² ou Het³ carbocíclico ou heterocíclico semi-aromático ou aromático opcionalmente substituído;

R^2 é hidroxilo, alquiloxi, alquilcarboniloxi, feniloxi, fenilcarboniloxi, halo, ciano, alquilo, poli-haloalquilo, alquiloalquilo, formilo, carboxi, alquilcarbonilo, alquilocarbonilo,

aminocarbonilo, mono- ou dialquilaminocarbonilo, fenilo, nitro, amino, mono- ou dialquilamino, tio ou alquiltio;

R³ é alquilo, Ar, Ar-alquilo, Ar-alcenilo, Het, Het-alquilo ou Het-alcenilo;

R⁴, R⁵, cada um independentemente, são hidrogénio, alquilo, carboxi, aminocarbonilo, alquilocarbonilo, halo ou hidroxialquilo;

p é um inteiro igual a zero, 1, 2 ou 3;

alquilo é um radical hidrocarboneto saturado linear ou ramificado com 1 até 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto saturado e cíclico (cicloalquilo) com 3 até 7 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto saturado e cíclico com 3 até 7 átomos de carbono ligado a um radical hidrocarboneto saturado linear ou ramificado com 1 até 6 átomos de carbono; em que cada átomo de carbono pode estar opcionalmente substituído com amino, nitro, tio, hidroxil, oxo, ciano, formilo ou carboxi;

alcenilo é um radical alquilo com uma ou mais ligações duplas;

Ar é um homociclo seleccionado do grupo que consiste em fenilo e naftilo, cada um opcionalmente substituído com um ou mais substituintes, em que cada substituinte é independentemente seleccionado do grupo que consiste em hidroxil, alquiloxi, feniloxi, fenilcarboniloxi, polihaloalquiloxi, halo, ciano, alquilo, polihaloalquilo, alquiloalquilo, formilo, haloformilo, carboxi, alquilcarbonilo, alquilocarbonilo, aminocarbonilo, mono- ou dialquilaminocarbonilo, fenilalquilo, fenilo,

nitro, amino, mono- ou dialquilamino, tio, alquiltio ou $\text{SO}_2\text{-CH}_3$;

halo é um substituinte seleccionado do grupo que consiste em fluoro, cloro, bromo e iodo;

poli-haloalquilo é um radical hidrocarboneto saturado linear ou ramificado com 1 até 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto saturado e cíclico com 3 até 7 átomos de carbono, em que um ou mais átomos de carbono estão substituídos com um ou mais átomos halo;

Het é um radical heterocíclico seleccionado do grupo que consiste em Het¹, Het² e Het³;

Het¹ é um radical heterocíclico monocíclico alifático seleccionado do grupo que consiste em pirrolidinilo, dioxolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, dioxilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo e tetra-hidrofuranilo;

Het² é um radical heterocíclico monocíclico semi-aromático seleccionado do grupo que consiste em 2H-pirrolilo, pirrolinilo, imidazolinilo e pirazolinilo;

Het³ é um radical heterocíclico monocíclico aromático seleccionado do grupo que consiste em pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo e triazinilo; ou um radical heterocíclico bicíclico aromático seleccionado do grupo que consiste em quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzofuranilo e benzotienilo,

em que cada radical heterocíclico monocíclico e bicíclico pode estar opcionalmente substituído, num átomo de carbono e/ou num heteroátomo, com halo, hidroxil, alquiloxi, alquilo, Ar, Ar-alquilo ou piridinilo, e ácido [4-(1-benzil-1H-imidazolo-2-il)-4-fenil-piperidino-1-il]acético.

2. Composto de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por A=B ser seleccionado do grupo que consiste em C=O, C=N-R⁶, em que R⁶ é hidrogénio ou ciano, C=S, S=O, SO₂ e C=CR⁷R⁸, em que R⁷ e R⁸, cada um independentemente, são hidrogénio, nitro ou alquilo.

3. Composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1-2, caracterizado por R¹ ser seleccionado do grupo que consiste em alquiloxi, Ar-alquiloxi, alquilo, poli-haloalquilo, alquiloalquilo, Ar-alquilo, Het-alquilo, Ar, piperazinilo, pirrolilo, tiazolilo, pirrolidinilo e NR⁹R¹⁰, em que R⁹ e R¹⁰, cada um independentemente, são hidrogénio, alquilo, Ar, Ar-alquilo, piridinilo ou alquiloalquilo.

4. Composto de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por A=B e R¹ em conjunto formarem um radical seleccionado do grupo que consiste em Het² e Het³.

5. Composto de acordo com a Reivindicação 4, caracterizado por A=B e R¹ em conjunto formarem um radical seleccionado do grupo que consiste em benzoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo e pirimidinilo.

6. Composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 até 5, caracterizado por X ser uma ligação covalente.

7. Composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 até 6, caracterizado por R² ser alquiloxi ou halo.

8. Composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 até 7, caracterizado por R³ ser seleccionado do grupo que consiste em fenilalquilo e naftilo, cada um independentemente substituído com pelo menos um substituinte seleccionado do grupo que consiste em halo, alquiloxicarbonilo, hidroxil, alquiloxi e dialquilaminocarbonilo.

9. Composto de acordo com a Reivindicação 1, em que A=B é C=O ou SO₂, R¹ é alquiloxi, alquiloalquilo, Ar ou NR⁹R¹⁰, em que R⁹ e R¹⁰, cada um independentemente, são hidrogénio ou Ar; ou A=B e R¹ em conjunto formam um radical benzoxazolilo; p é zero, R³ é benzilo opcionalmente substituído com hidroxil, alquilo ou alquiloxicarbonilo e R⁴ e R⁵ são, cada um, hidrogénio.

10. Composto de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por o composto de acordo com a Fórmula (I) ser seleccionado do grupo que consiste em:

1-etoxicarbonil-4-fenil-4-[1-(fenilmetil)-1H-imidazolo-2-il]-piperidina;

1-propiloxicarbonil-4-fenil-4-[1-(fenilmetil)-1H-imidazolo-2-il]-piperidina;

1-etoxicarbonil-4-fenil-4-[1-[(4-hidroxifenil)metil]-1H-imidazolo-2-il]-piperidina;

1-etoxicarbonil-4-fenil-4-[1-(1-feniletíl)-1*H*-imidazolo-2-il]-piperidina;
 1-isopropiloxicarbonil-4-fenil-4-[1-(fenilmetil)-1*H*-imidazolo-2-il]-piperidina;
 1-etoxicarbonil-4-fenil-4-[1-[4-(metoxicarbonil)fenil]metil]-1*H*-imidazolo-2-il]-piperidina;
 1-benzoil-4-fenil-4-[1-(fenilmetil)-1*H*-imidazolo-2-il]-piperidina;
 1-(metoxiacetil)-4-fenil-4-[1-(1-feniletíl)-1*H*-imidazolo-2-il]-piperidina;
 metilbenzoato de 4-[[2-(1-benzoil-4-fenil-4-piperidinil)-1*H*-imidazolo-1-il]metilo];
 metilbenzoato de 4-[[2-[1-(2-benzoxazolil)-4-fenil-4-piperidinil]-1*H*-imidazolo-1-il]metilo];
 1-benzoil-4-fenil-4-[1-(1-feniletíl)-1*H*-imidazolo-2-il]-piperidina;
 1-etoxicarbonil-4-fenil-4-[1-[1-[4-(etoxicarbonil)fenil]etil]-1*H*-imidazolo-2-il]-piperidina;
N,4-difenil-4-[1-(fenilmetil)-1*H*-imidazolo-2-il]-1-piperidinossulfonamida, e
 ácido [4-(1-benzil-1*H*-imidazolo-2-il)-4-fenil-piperidino-1-il]acético.

11. Composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 até 10 para utilização como medicamento.

12. Composição farmacêutica compreendendo um transportador farmacêuticamente aceitável e, como ingrediente activo, uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 até 10.

13. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1-10 ou de uma composição farmacêutica de acordo com a Reivindicação 12 para o fabrico de um medicamento destinado a ser utilizado no tratamento de vários estados dolorosos, tais como e em particular, dor mediada centralmente, dor mediada periféricamente, dor relacionada com lesão estrutural ou em tecido mole, dor relacionada com doença progressiva, dor neuropática e dor aguda, como a causada por lesão aguda, traumatismo ou cirurgia, e dor crónica, como a causada por estados neuropáticos, neuropatia diabética periférica, neuralgia pós-herpética, neuralgia trigeminal, síndromas dolorosas pós-acidente vascular cerebral, cefaleias em salva ou de enxaquecas, artrite, psoríase, asma, doença inflamatória do intestino, perturbação da função respiratória, diarreia funcional, dispepsia não ulcerogénica, incontinência e síndrome do intestino irritável (IBS).

14. Composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1-10 em forma isotopicamente etiquetada.

Lisboa, 5 de Março de 2007