

(11) Número de Publicação: **PT 1458703 E**

(51) Classificação Internacional:

**C07D 311/76** (2006.01) **C07D 409/12** (2006.01)  
**C07D 307/87** (2006.01) **C07D 413/12** (2006.01)  
**C07D 413/06** (2006.01) **C07D 413/14** (2006.01)  
**C07D 407/06** (2006.01) **C07D 409/14** (2006.01)  
**C07D 413/04** (2006.01) **C07D 405/04** (2006.01)  
**C07D 417/12** (2006.01) **C07D 405/12** (2006.01)  
**C07D 405/06** (2006.01) **A61K 31/496** (2006.01)  
**A61P 25/18** (2006.01)

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

(22) Data de pedido: **2002.12.06**

(30) Prioridade(s): **2001.12.19 GB 0130339**

(43) Data de publicação do pedido: **2004.09.22**

(45) Data e BPI da concessão: **2007.02.28**  
**005/2007**

(73) Titular(es):

**ELI LILLY AND COMPANY**  
**LILLY CORPORATE CENTER INDIANAPOLIS, IN**  
**46285 US**

(72) Inventor(es):

JAVIER AGEJAS-CHICHARRO	ES
ANA BELEN BUENO MELENDO	ES
NICHOLAS PAUL CAMP	GB
JEREMY GILMORE	GB
CARLOS LAMAS-PETEIRA	ES

(74) Mandatário:

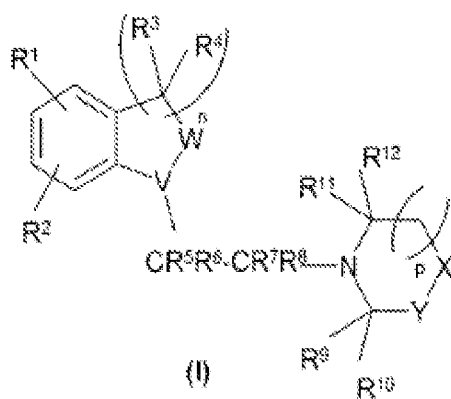
**ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS**  
**RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA PT**

(54) Epígrafe: **COMPOSTOS ISOCROMANO PARA O TRATAMENTO DE PERTURBAÇÕES DO SNC**

(57) Resumo:

**RESUMO****"COMPOSTOS ISOCROMANO PARA O TRATAMENTO  
DE PERTURBAÇÕES DO SNC"**

Esta invenção relaciona-se com compostos de fórmula (I) em que R<sub>1</sub> a R<sub>12</sub>, -W-V-, -X-Y-, p e n têm valores definidos na reivindicação 1, e com a sua preparação e uso como fármacos.



**DESCRIÇÃO****"COMPOSTOS ISOCROMANO PARA O TRATAMENTO  
DE PERTURBAÇÕES DO SNC"**

Esta invenção relaciona-se com novos compostos, a sua preparação e uso como fármacos.

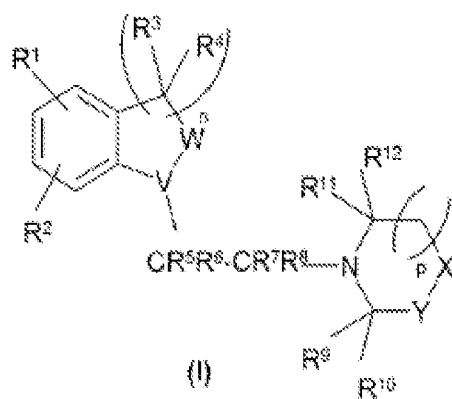
Certos compostos isocromano úteis como antipsicóticos e no tratamento de perturbações do sistema nervoso central, são revelados em WO 95/18118 e WO 97/02259.

US 4 247 553 relaciona-se com isocromanos, isotiocromanos, 2-benzoxepinas e 2-benzotiepinas como agentes hipotensivos e antipsicóticos.

British Journal of Pharmacology, Vol. 127, p 468-72 (1999) relaciona-se com um estudo das propriedades ligantes de certos derivados de isocromano para receptores de 5-HT<sub>1D</sub> e 5-HT<sub>1B</sub> do gorilla e da cobaia, e mutantes dos receptores de 5-HT<sub>1D</sub> da cobaia.

WO 02/50067 relaciona-se com derivados de arilalquil-heterocíclicos, a sua preparação e uso como fármacos.

Os compostos da invenção são da seguinte fórmula geral:

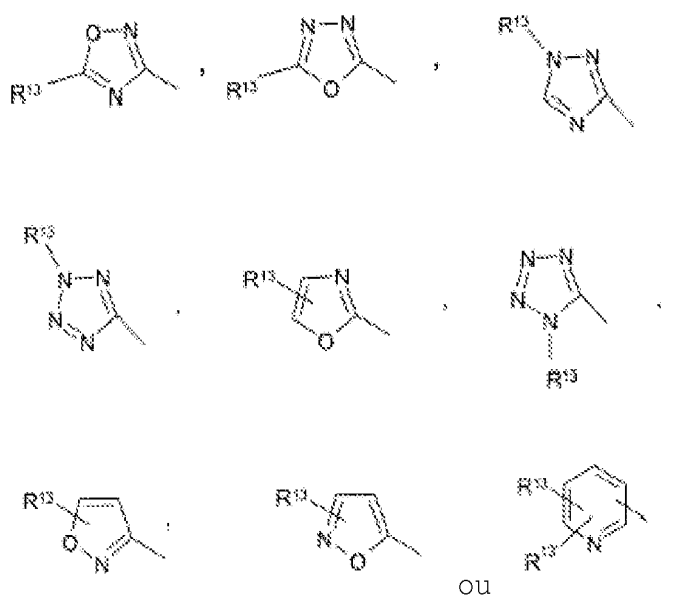


na qual

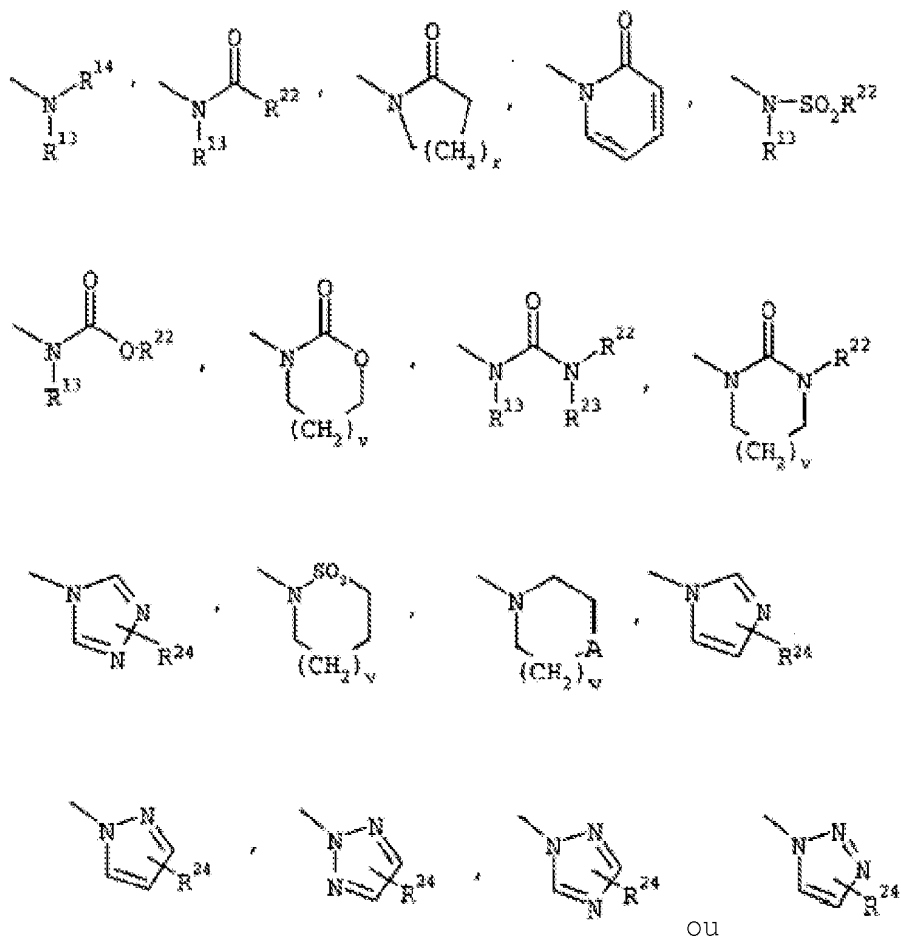
$R^1$  é qualquer um de

$-\text{CN}$ ,  $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,  $-(\text{CH}_2)_1-\text{R}^{21}$ .

$-\text{R}^{21}$  é qualquer um de



$-\text{R}^{21}$  é qualquer um de



em que  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{22}$  e  $R^{23}$  são cada um hidrogénio ou alquilo  $C_{1-6}$ , ou  $R^{13}$  e  $R^{14}$ , tomados em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um anel morfolino, pirrolidino ou piperidinilo opcionalmente substituído com um ou dois grupos alquilo  $C_{1-6}$ .

$R^{13'}$  e  $R^{24}$  são, cada um independentemente, seleccionados de entre hidrogénio, alquilo  $C_{1-6}$ , alcóxido  $C_{1-6}$ , carboxilo, hidróxido, ciano, halo, trifluorometilo, nitro, amino, acilamino  $C_{1-6}$ , tioalquilo  $C_{1-6}$ , fenilo ou fenóxido.

A é O ou S

t é 0, 1 ou 2,

$r$  é 0, 1, 2 ou 3,

$v$  é 0, 1 ou 2;

$R^2$  é hidrogénio, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$  ou halo;

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  e  $R^8$  são cada um hidrogénio ou alquilo  $C_{1-6}$ ;

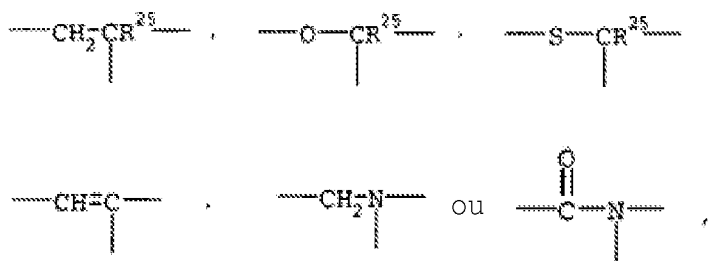
$R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  e  $R^{12}$  são cada um hidrogénio, alquilo  $C_{1-6}$  ou  $-(CH_2)_q-OR^{20}$ , em que  $R^{20}$  é alquilo  $C_{1-6}$ ;

$n$  é 1 ou 2;

$p$  é 0, 1 ou 2;

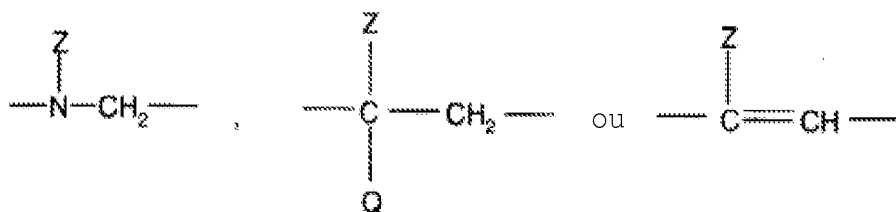
$q$  é 1 ou 2;

$\begin{array}{c} \text{---W---Y---} \\ | \end{array}$  é qualquer um de

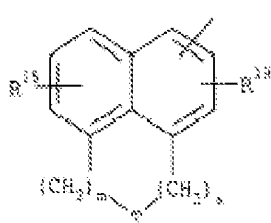


$R^{25}$  é hidrogénio ou alquilo  $C_{1-6}$ ;

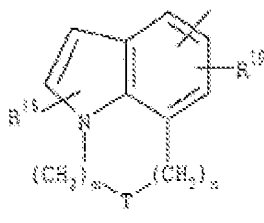
$-X-Y-$  é



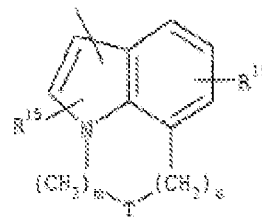
em que Z é qualquer um de



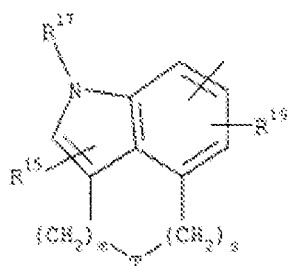
(xxi)



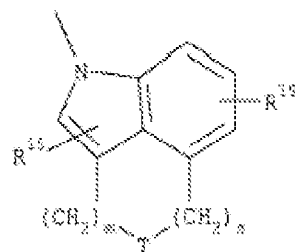
(xxii)



(xxiii)



(xxiv)



(xxv)

em que -T- é -CH<sub>2</sub>-, -O-, -S-, -C(O)- ou -CH=CH-, m e s são cada um 0 ou 1;

R<sup>15</sup> e R<sup>19</sup> são cada um hidrogénio, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> ou alcoxilo C<sub>1-6</sub>, carbóxialquilo C<sub>1-6</sub>, ciano, halogénio, trifluorometilo, trifluorometoxilo, nitro, amino, acilamino C<sub>1-6</sub> ou tioalquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>17</sup> é hidrogénio ou alquilo C<sub>1-6</sub>; e

Q é hidrogénio, halo, nitrilo, carboxialquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub> ou alcoxilo C<sub>1-6</sub>; e seus sais farmaceuticamente aceitáveis; desde que:

a) quando -T- é -CH<sub>2</sub>-, -O-, -S- ou -C(O)-, então (m+s) é 1 ou 2.

Os compostos da invenção e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis são indicados para uso como fármacos. Particularmente, os compostos da invenção e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis são indicados para o uso no tratamento de perturbações do sistema nervoso central.

De acordo com isso, a presente invenção também inclui o uso de um composto de fórmula I, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, na produção de um medicamento para o tratamento de uma perturbação do sistema nervoso central em mamíferos.

Na fórmula (I) acima, um grupo alquilo C<sub>1-6</sub> pode ser ramificado ou não ramificado e, por exemplo, incluir metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo e hexilo, e é preferivelmente metilo ou etilo, e especialmente metilo. Um grupo alcóxido C<sub>1-6</sub> é um tal grupo alquilo ligado a um anel através de um átomo de oxigénio, e é preferivelmente metóxido ou etóxido, e especialmente metóxido. Um grupo halo é fluoro, cloro ou bromo e especialmente fluoro. Um tioalquilo(C<sub>1-6</sub>) é um grupo alquilo ligado a um átomo de enxofre, onde o grupo alquilo é tal como definido acima. Um grupo tioalquilo(C<sub>1-6</sub>) inclui, por exemplo, tiometilo ou tioetilo. Um grupo acilamino C<sub>1-6</sub> é um grupo alquilo ligado a um grupo amida, em que o alquilo é tal como definido acima, e é preferi-



velmente da fórmula  $R^{IV}-NH-CO-$  onde  $R^{IV}$  é alquilo  $C_1-C_5$ . Um grupo acilamino  $C_1-C_6$  inclui por exemplo acetamida.

Os modelos de realização particulares da presente invenção incluem os grupos seguintes de compostos de fórmula (I) nos quais:

1.  $R^1$  é  $-CONR^{13}R^{14}$  e Z é seleccionado independentemente de entre (xxi), (xxi), (xxiv) ou (xxv);
2. Z é (xxi), T é  $-CH_2-$  e  $(m+s)$  é 1;
3. Z é (xxi), T é  $-O-$  e m é 1 e s é 1;
4. Z é (xxi), T é  $-S-$  e m é 1 e s é 1;
5. Z é (xxi), T é  $-CH=CH-$  e ambos m e s são 0;
6. Z é (xxi), T é  $-C(O)-$  e ambos m e s são 0;
7.  $R^3$  a  $R^8$  são cada um alquilo  $C_1-C_6$ ;
8. n é 1 ou 2, preferivelmente n é 2;
9. n é 1;
10. p é 1;
11. p é 2;
12. cada um de  $R^{13}$  e  $R^{14}$  é hidrogénio; ou
13. um de  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  e  $R^{12}$  é alquilo  $C_1-C_6$ , preferivelmente metilo ou etilo, e cada um dos restantes  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  ou  $R^{12}$  é hidrogénio.

Quando n é 2 será tido em consideração que os valores de  $R^3$  e  $R^4$  nas unidades repetidas podem ser diferentes.

Num modelo de realização particular da presente invenção,  $R^1$  é  $-(CH_2)_t-R^{21}$ .

Num outro modelo de realização da presente invenção,  $R^1$  é  $-(CH_2)_t - R^{21}$  e Z é (xxi), (xxii), (xxiii) ou (xxv).

Qualquer um dos grupos de compostos de fórmula (I) acima pode ser combinado com qualquer outro grupo ou grupos para definir ainda outros modelos de realização particulares da presente invenção.

Num modelo de realização preferido,  $R^1$  é  $CONR^{13}R^{14}$  e Z é (xxi). No referido modelo de realização:

- quando -T- é -O-, preferivelmente m é 1 e s é 1;
- quando -T- é -S-, preferivelmente m é 1 e s é 1;
- quando -T- é  $-CH_2-$ , (m+s) é preferivelmente 1;
- quando -T- é  $-C(O)-$ , (m+s) é preferivelmente 1; e
- quando -T- é  $-CH=CH-$ , (m+s) é preferivelmente 0;

Num grupo preferido de compostos de fórmula (I) de acordo com a presente invenção,  $R^1$  é  $-CONR^{13}R^{14}$ .

Mais preferivelmente,  $R^1$  é  $-CONR^{13}R^{14}$  em que  $R^{13}$  e  $R^{14}$  são cada um hidrogénio ou alquilo  $C_1-C_6$ , especialmente hidrogénio.

Em outro grupo preferido de compostos de fórmula (I) de acordo com a presente invenção,  $R^1$  é  $-(CH_2)_t - R^{21}$ . Mais preferivelmente,  $R^1$  é  $-(CH_2)_t - R^{21}$  em que t é 0 ou 1. No grupo  $-(CH_2)_t - R^{21}$ ,  $R^{21}$  pode ser qualquer um dos valores

definidos acima e:

$R^{13}$  é preferivelmente hidrogénio ou alquilo  $C_1-C_6$ , especialmente hidrogénio;

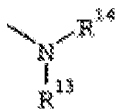
$R^{14}$  é preferivelmente hidrogénio ou alquilo  $C_1-C_6$ , especialmente hidrogénio;

$R^{24}$  é preferivelmente hidrogénio ou alquilo  $C_1-C_6$ , especialmente hidrogénio; ou metilo;

$R^{22}$  é preferivelmente hidrogénio ou alquilo  $C_1-C_6$ , especialmente hidrogénio; ou metilo;

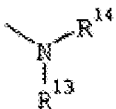
Os grupos preferidos de compoos de fórmula (I) de acordo com a presente invenção, em que  $R^1$  é  $-(CH_2)_t-R^{21}$  incluem os seguintes:

a)  $-R^{21}$  é



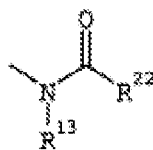
$t$  é 1 e  $R^{14}$  e  $R^{13}$  são cada um hidrogénio;

b)  $-R^{21}$  é



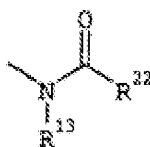
$t$  é 0 e  $R^{14}$  e  $R^{13}$  são cada um hidrogénio;

c)  $-R^{21}$  é



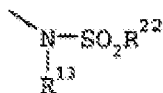
t é 1 e  $R^{13}$  e  $R^{22}$  são cada um hidrogénio;

d)  $-R^{21}$  é



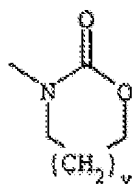
t é 1,  $R^{13}$  é H e  $R^{22}$  é metilo;

e)  $-R^{21}$  é



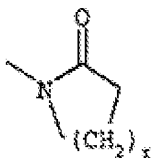
t é 1,  $R^{13}$  é H e  $R^{22}$  é metilo;

f)  $-R^{21}$  é



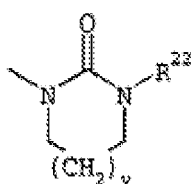
t é 1 e v é 0;

g)  $-R^{21}$  é



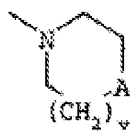
t é 1 e r é 1,

h)  $-R^{21}$  é



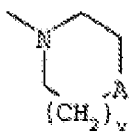
t é 0,  $R^{22}$  é H e v é 0;

i)  $-R^{21}$  é



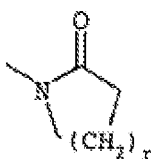
t é 0, v é 1 e A é s

j)  $-R^{21}$  é



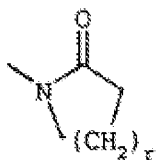
t é 0, v é 1 e A é 0;

k)  $-R^{21}$  é



t é 0 e r é 1;

l)  $-R^{21}$  é



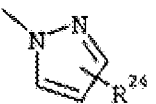
t é 0 e r é 0;

m)  $-R^{21}$  é



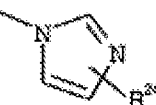
t é 0 e  $R^{24}$  é H;

n)  $-R^{21}$  é



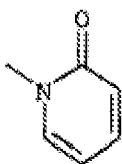
t é 1 e  $R^{24}$  é H;

o)  $-R^{21}$  é



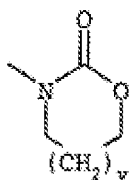
t é 1 e  $R^{24}$  é H;

p)  $-R^{21}$  é



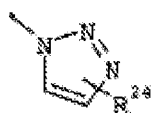
e t é 0;

q)  $-R^{21}$  é



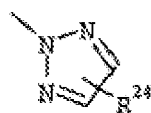
t é 0 e v é 0;

r)  $-R^{21}$  é



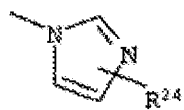
t é 0 e  $R^{24}$  é H;

s)  $-R^{21}$  é



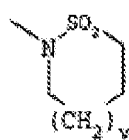
t é 0 e  $R^{24}$  é H;

t)  $-R^{21}$  é



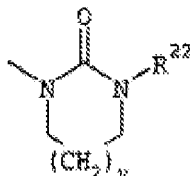
t é 0 e  $R^{24}$  é H;

u)  $-R^{21}$  é



t é 0 e v é 0;

v)  $-R^{21}$  é



t é 0, v é 0 e  $R^{22}$  é metilo;

w)  $-R^{21}$  é



t é 0 e  $R^{24}$  é hidrogénio.

Nos compostos da presente invenção  $R^2$  é preferivelmente hidrogénio ou alquilo  $C_{1-6}$ , especialmente hidrogénio.

Cada um de  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  e  $R^8$  é preferivelmente hidrogénio.

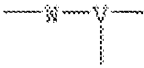
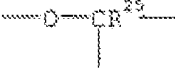
Quando um, ou cada um, de  $R^{11}$  e  $R^{12}$  é alquilo  $C_{1-6}$  ou  $-(CH_2)_q-OR^{22}$ ,  $R^9$  e  $R^{10}$  são ambos preferivelmente hidrogénio.

Quando um, ou cada um, de  $R^9$  e  $R^{10}$  é alquilo  $C_{1-6}$  ou  $-(CH_2)_q-OR^{20}$ ,  $R^{11}$  e  $R^{12}$  são ambos preferivelmente hidrogénio.

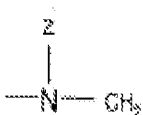


Num modelo de realização preferido,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  e  $R^{12}$  são cada um hidrogénio. Num outro modelo de realização preferido, um de  $R^{11}$  e  $R^{12}$  é metilo e o outro é hidrogénio, e  $R^9$  e  $R^{10}$  são ambos hidrogénio.

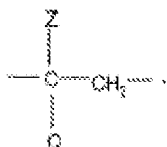
Nos compostos da presente invenção, p é preferivelmente 1 ou 2.

Num modelo de realização preferido da presente invenção,  é . No referido modelo de realização,  $R^{25}$  é preferivelmente hidrogénio.

Num outro modelo de realização preferido da presente invenção, -X-Y- é



Num outro modelo de realização preferido, -X-Y- é



Na referida invenção Q é preferivelmente hidrogénio e mais preferivelmente  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  e  $R^{12}$  são hidrogénio.

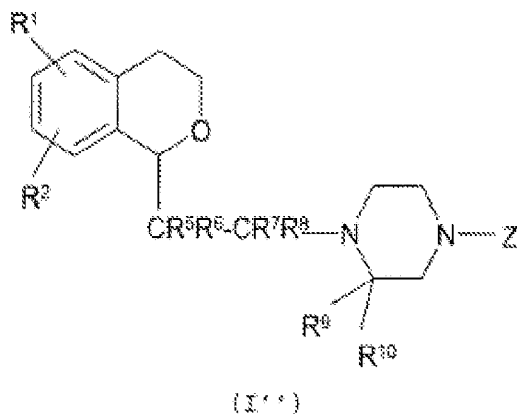
Quando Z é (xxi), preferivelmente m+s é 1 ou 2.

Em outro modelo de realização preferido da presente invenção,  $R^1$  é  $-(CH_2)_t-R^{21}$  e Z é (xxi), em que -T- é preferivelmente  $-CH_2-$  e (m+s) é preferivelmente 1.

Qualquer um dos grupos preferidos aqui incluídos pode ser combinado com qualquer outro grupo ou grupos preferidos para definir ainda outros compostos preferidos.

Os compostos preferidos de fórmula (I) da presente invenção incluem compostos das fórmulas:

(a)



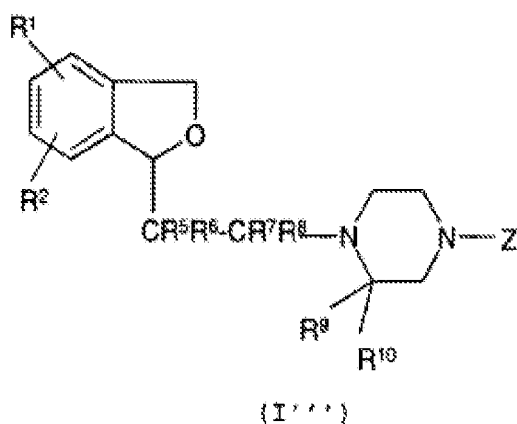
em que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  a  $R^{10}$  e Z têm os valores definidos para a fórmula I acima, com as restrições aplicáveis para a fórmula I;

Os compostos de fórmula (I'') particularmente preferidos incluem grupos de compostos em que  $R^5$  a  $R^8$  são

hidrogénio; ou em que  $R^2$  é hidrogénio; ou em que  $R^1$  é  $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ , em que preferivelmente  $R^{13}$  e  $R^{14}$  são hidrogénio; ou em que Z é (xxi) em que preferivelmente  $-\text{T}-$  é  $-\text{CH}_2-$  e  $(m+s)$  é 1; ou em que um de  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  e  $R^{12}$  é alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , preferivelmente metilo ou etilo, e cada um dos restantes  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  e  $R^{12}$  é hidrogénio.

Os compostos particularmente preferidos da invenção incluem os compostos de fórmula (I'') acima, em que  $R^5$  a  $R^8$  são hidrogénio,  $R^1$  é  $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ , em que preferivelmente  $R^{13}$  e  $R^{14}$  são hidrogénio, Z é (xxi), em que preferivelmente  $-\text{T}-$  é  $-\text{CH}_2-$  e  $(m+s)$  é 1 e um de  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  e  $R^{12}$  é alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , preferivelmente metilo ou etilo, e cada um dos restantes  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  e  $R^{12}$  é hidrogénio;

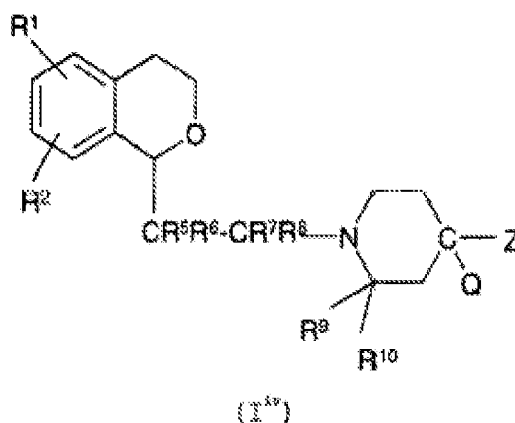
(b)



em que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  a  $R^{10}$  e Z têm os valores definidos para a fórmula I acima, com as restrições aplicáveis para a fórmula I;

Os compostos particularmente preferidos da fórmula (I''') incluem os grupos de compostos em que  $R^5$  a  $R^8$  são hidrogénio; ou em que  $R^2$  é hidrogénio; ou em que  $R^1$  é  $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ , em que preferivelmente  $R^{13}$  e  $R^{14}$  são hidrogénio; ou em que Z é (xxi) em que preferivelmente  $-\text{T}-$  é  $-\text{CH}_2-$  e  $(m+s)$  é 1; ou em que um de  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  e  $R^{12}$  é alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , preferivelmente metilo ou etilo, e cada um dos restantes  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  e  $R^{12}$  é hidrogénio. Os compostos particularmente preferidos da invenção incluem os compostos de fórmula (I''') acima, em que  $R^5$  a  $R^8$  são hidrogénio,  $R^2$  é hidrogénio,  $R^1$  é  $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ , em que preferivelmente  $R^{13}$  e  $R^{14}$  são hidrogénio, Z é (xxi), em que preferivelmente  $-\text{T}-$  é  $-\text{CH}_2-$  e  $(m+s)$  é 1 e um de  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  e  $R^{12}$  é alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , preferivelmente metilo ou etilo e cada um dos restantes  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  e  $R^{12}$  é hidrogénio; e

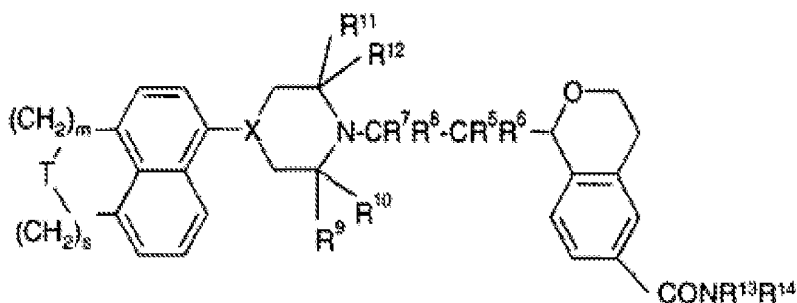
(c)



em que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  a  $R^{10}$ , Q e Z têm os valores definidos para a fórmula I acima, com as restrições aplicáveis para a fórmula I; Os compostos particularmente preferidos de

fórmula (iiv) incluem os grupos de compostos em que  $R^5$  a  $R^8$  são hidrogénio; ou em que  $R^2$  é hidrogénio; ou em que Q é hidrogénio; ou em que um de  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  e  $R^{12}$  é alquilo  $C_{1-6}$ , preferivelmente metilo ou etilo, e cada um dos restantes  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  e  $R^{12}$  é hidrogénio. Os compostos particularmente preferidos da invenção incluem os compostos de fórmula (iiv) acima, em que  $R^5$  a  $R^8$  são hidrogénio,  $R^2$  é hidrogénio, Q é hidrogénio e um de  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  e  $R^{12}$  é alquilo  $C_{1-6}$ , preferivelmente metilo ou etilo, e cada um dos restantes  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  e  $R^{12}$  é hidrogénio.

Os compostos particularmente preferidos da presente invenção de fórmula (I'):



em que

Cada um de  $R^{13}$  e  $R^{14}$  é H ou alquilo  $C_{1-6}$ , preferivelmente hidrogénio;

Cada um de  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  e  $R^8$  é H ou alquilo  $C_{1-6}$ , preferivelmente hidrogénio;

Um, ou ambos, de  $R^{11}$  e  $R^{12}$  é alquilo  $C_{1-6}$ , preferivelmente metilo ou etilo, e especialmente metilo; preferivelmente um de  $R^{11}$  e  $R^{12}$  é alquilo  $C_{1-6}$ , preferivelmente metilo ou etilo e especialmente metilo e o outro é hidrogénio;

Cada um de  $R^9$  e  $R^{10}$  é hidrogénio, alquilo  $C_1-C_6$ , preferivelmente metilo ou hidrogénio e especialmente hidrogénio. -X- é -CH- ou -N-, especialmente -N-;

T é -CH<sub>2</sub>-, -O-, -S-, -C(O) ou -CH=CH-, especialmente -CH<sub>2</sub>- desde que quando T é -CH<sub>2</sub>-, -O-, -S- ou -C(O)-, m+s é 1 ou 2, e cada um de m e s é 0 ou 1; e quando T é -CH<sub>2</sub>-, m+s é especialmente 1.

Um modelo de realização da invenção particularmente preferido inclui compostos de fórmula (I) seleccionados de entre:

(1S)-1-{2-[(2R)-4-(1,2-di-hidro-5-acenaftilenil)-2-metilpiperazinil]etil}-3,4-di-hidro-1H-2-benzopirano-6-carboxamida,

(1S)-1-{2-[(2R)-4-(1,2-di-hidro-5-acenaftilenil)-2-etilpiperazinil]etil}-3,4-di-hidro-1H-2-benzopirano-6-carboxamida,

(1S)-1-{2-[(2S)-4-(1,2-di-hidro-5-acenaftilenil)-2-tilpiperazinil]etil}-3,4-di-hidro-1H-2-benzopirano-6-carboxamida,

(1S)-1-{2-[4-(1,2-di-hidro-5-acenaftilenil)hexa-hidro-1H-1,4-diazepin-1-il]etil}-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-6-carboxamida.

(1S)-1-{2-[(2R)-4-(5-acenaftilenil)-2-metilpiperazinil]etil}-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-6-carboxamida

(1S)-1-{2-[(2R)-2-metil-4-(1H,3H-nafto[1,8-cd]piran-6-il)piperazinil]etil}-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-6-carboxamida

(1S)-1-{2-[(2R)-2-metil-4-(1H,3H-nafto[1,8-cd]tiopiran-6-il)piperazinil]etil}-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-6-carboxamida

(1S)-1-{2-[4-(1,2-di-hidro-5-acenaftilenil)-1-piperidinil]etil}-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-6-carboxamida

(1S)-1-{2-[(2R)-4-(1,2-di-hidro-5-acenaftilenil)-2-metilpiperazinil]etil}-1,3-di-hidro-2-benzofuran-5-carboxamida

(1S)-1-{2-[(2R)-4-(1,2-di-hidro-5-acenaftilenil)-2-metilpiperazinil]etil}-1,3-di-hidro-2-benzofuran-5-carboxamida

1-{2-[4-(1,2-di-hidro-5-acenaftilenil)hexa-hidro-1H-1,4-diazepin-1-il]etil}-1,3-di-hidro-2-benzofuran-5-carboxamida  
3-[(1S)-1-{2-[(2R)-4-(1,2-di-hidro-5-acenaftilenil)-2-metilpiperazinil]etil}-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-6-il]metil]-1,3-oxazolidin-2-ona

1-[(1S)-1-{2-(2R)-4-[(1,2-di-hidro-5-acenaftilenil)-2-metilpiperazinil]etil}-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-6-il]metil]-2-pirrolidinona

(2R)-4-(1,2-di-hidro-5-acenaftilenil)-1-{2-[(1S)-6-(1H-imizadol-1-ilmetil)3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-1-il]etil}-2-metilpiperazina

3-[(1S)-1-{2-[(2R)-4-(1,2-di-hidro-5-acenaftilenil)-2-metilpiperazinil]etil}-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-6-il]metil]-1,3-oxazolidin-2-ona

(2R)-4-(1,2-di-hidro-5-acenaftilenil)-1-{2-[(1S)-6-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-1-il]etil}-2-metilpiperazina

(2R)-4-(1,2-di-hidro-5-acenaftilenil)-2-metil-1-{2-[(1S)-6-(1H-pirazol-1-il)-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-1-il]etil}piperazina

(2R)-4-(1,2-di-hidro-5-acenaftilenil)-1-{2-[(1S)-6-(1H-imidazol-1-il)-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-1-il]etil}-2-metilpiperazina

(2R)-4-(1,2-di-hidro-5-acenaftilenil)-2-metil-1-{2-[(1S)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-1-il]etil}piperazina

(2R)-4-(1,2-di-hidro-5-acenaftilenil)-2-metil-1-{2-[(1S)-6-(1H-1,2,3-triazol-2-il)-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-1-il]etil}piperazina

(2R)-4-(1,2-di-hidro-5-acenaftilenil)-2-metil-1-{2-[(1S)-6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-1-il]etil}piperazina

1-((1S)-1-{2-[(2R)-4-(1,2-di-hidro-5-acenaftilenil)-2-metilpiperazinil]etil}-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-6-il)-2(1H)-piridinona, e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Um composto especialmente preferido de fórmula (I) é (1S)-1-{2-[(2R)-4-(1,2-di-hidro-5-acenaftilenil)-2-metilpiperazinil]etil}-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-6-carboxamida e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Tal como indicado acima, é possível, como é claro, preparar sais dos compostos da invenção e tais sais estão incluídos na invenção. Os sais de adição ácidos são preferivelmente os sais de adição não-tóxicos farmaceu-

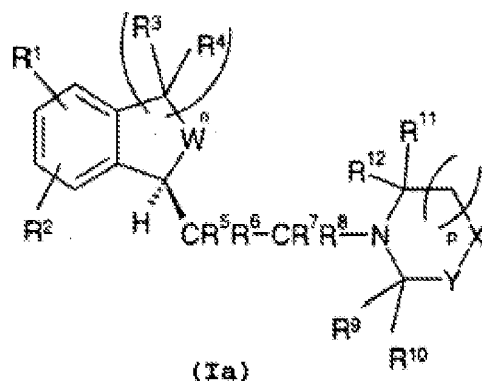


ticamente aceitáveis com ácidos adequados, tais como aqueles com ácidos inorgânicos, por exemplo ácidos clorídrico, bromídrico, nítrico, sulfúrico ou fosfórico ou com ácidos orgânicos, tais como ácidos carboxílicos orgânicos, por exemplo, ácido glicólico, maleico, hidroximaleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, salicílico, o-acetoxibenzoico, ou ácidos sulfônicos orgânicos, 2-hidroxietano-sulfônico, tolueno-p-sulfônico, naftaleno-2-sulfônico ou bisetano-sulfônico. O fumarato é um sal dos mais preferidos.

Em adição aos sais farmacêuticamente aceitáveis, outros sais estão incluídos na invenção. Eles podem servir como intermediários na purificação de compostos, ou na preparação de compostos, ou na preparação de outros, por exemplo sais de adição ácidos farmacêuticamente aceitáveis, ou são úteis para identificação, caracterização ou purificação.

Será tido em consideração que os compostos da invenção podem conter um ou mais átomos de carbono assimétricos, o que dá origem a isômeros. Os compostos são normalmente preparados como misturas racêmicas, mas os isômeros individuais podem ser isolados por técnicas convencionais se isso for desejado. Tais misturas racêmicas e os isômeros ópticos individuais formam parte da presente invenção, sendo os compostos empregues como racematos ou na forma enantiomericamente pura.

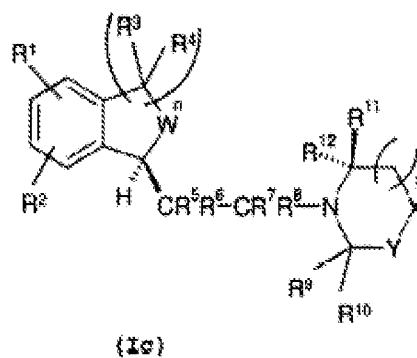
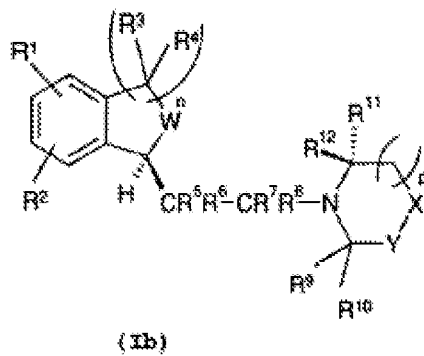
Os compostos preferidos da invenção são aqueles de fórmula



em que

-X-Y-,  $R^1$  a  $R^{12}$ ,  $n$  e  $p$  têm os valores definidos para a fórmula I acima, e -W- é  $-CH_2-$ ,  $-O-$  ou  $-S-$ , com as restrições aplicáveis à fórmula I acima.

Os compostos de fórmula Ia podem conter mais carbonos assimétricos. Por exemplo quando os grupos  $R^{11}$  e  $R^{12}$  são diferentes, isto dá origem a mais isómeros, tais como compostos de fórmula (Ib) e (Ic):

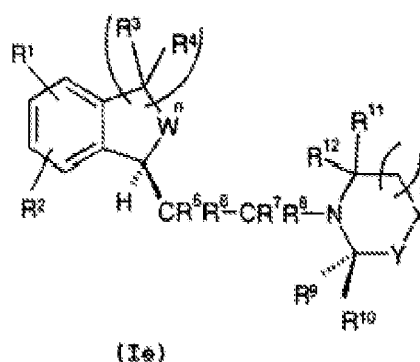
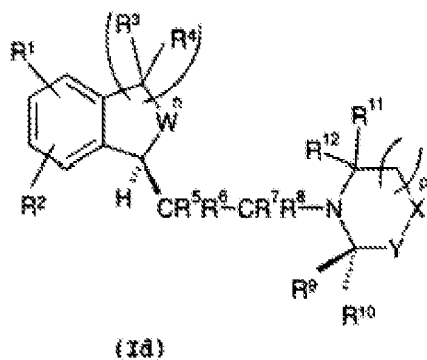


em que todos os valores de -X-Y-,  $R^1$  a  $R^{12}$ ,  $n$  e  $p$  são tal

como definidos na fórmula (I) acima, e -W- é -CH<sub>2</sub>-, -O- ou -S-, com as restrições aí aplicáveis. Os referidos isómeros são também um aspecto da presente invenção.

São preferidos os compostos de fórmula (Ib) acima, em que o grupo R<sup>11</sup> tem prioridade sobre R<sup>12</sup>, de acordo com as regras de sequência de Cahn-Ingold-Prelog, tal como descrito em J. March, Quarta Edição, Capítulo 4, página 109, e em que dessa forma a configuração do carbono ao qual R<sup>11</sup> e R<sup>12</sup> estão ligados é R. Os compostos particularmente preferidos são aqueles de fórmula (Ib) em que R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> e R<sup>12</sup> são hidrogénio e R<sup>11</sup> é alquilo C<sub>1-6</sub>.

Da mesma forma, quando os grupos R<sup>9</sup> e R<sup>10</sup> são diferentes nos compostos de fórmula Ia, isto também dá origem a isómeros, tais como compostos de fórmula (Id) e (Ie):

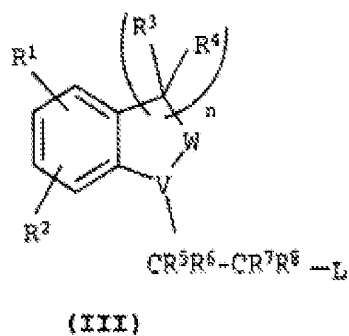


em que todos os valores de -X-Y-, R<sup>1</sup> a R<sup>12</sup>, n e p têm os valores definidos para a fórmula I acima, e -W- é -CH<sub>2</sub>-, -O- ou -S- com as restrições tal como aplicáveis para a fórmula I. Os referidos isómeros também são um aspecto da invenção.

São preferidos os compostos de fórmula (Id) acima, em que o grupo  $R^9$  tem prioridade sobre  $R^{10}$  de acordo com as regras de sequência de Cahn-Ingold-Prelog tal como descrito em J. March, Quarta Edição, Capítulo 4, página 109, e em que dessa forma a configuração do carbono ao qual  $R^9$  e  $R^{10}$  estão ligados é *R*. Os compostos particularmente preferidos são aqueles de fórmula (Id) em que  $R^9$  é alquilo  $C_{1-6}$  e  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  e  $R^{12}$  são hidrogénio.

A estereoquímica preferida detalhada acima aplica-se também aos compostos da presente invenção de fórmulas (I'), (I''), (I''') e (I<sup>iv</sup>).

Os compostos da invenção podem ser produzidos por reacção de um composto tendo a fórmula:

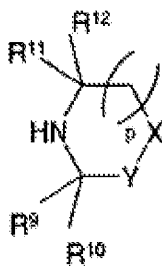


em que L é um grupo separável, com um composto da fórmula:

em que os substituintes têm os valores definidos para a fórmula (I) acima.

A reacção é preferivelmente levada a cabo na presença de uma base, tal como carbonato de potássio, num solvente orgânico tal como um solvente aprótico polar, por exemplo acetonitrilo, a uma temperatura de desde 20°C a 100°C. Exemplos de grupos separáveis adequados são o mesilato, tosilato, triflato, cloreto, brometo e iodeto, especialmente brometo e iodeto.

Os compostos intermédios de fórmula (III) podem, por exemplo, ser preparados a partir dos alcoóis correspondentes de fórmula:



(IV)

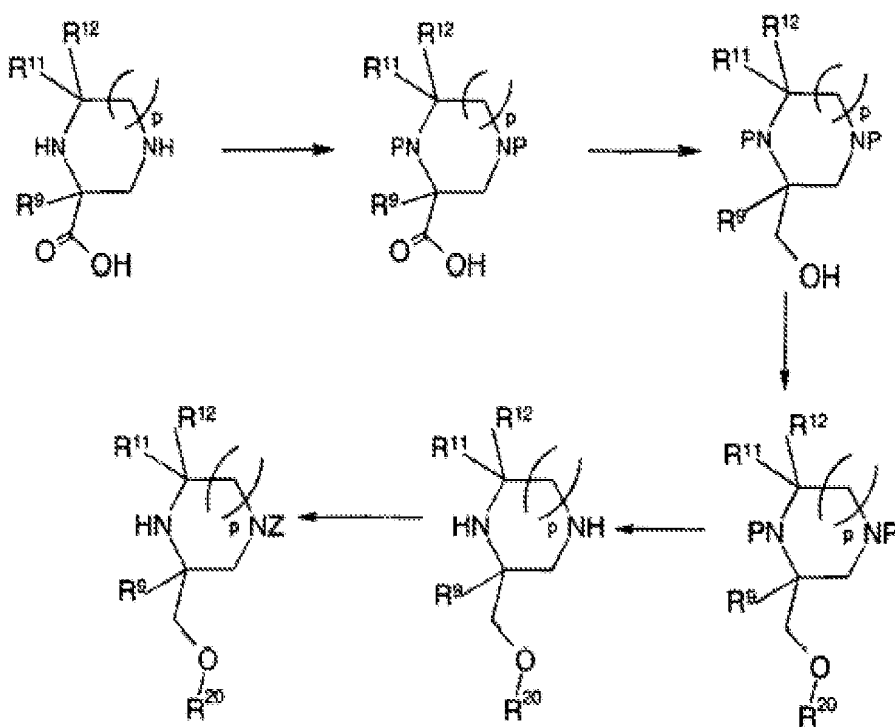
usando métodos padrão conhecidos na literatura, tais como aqueles mostrados em March, Advanced Organic Chemistry, Quarta Edição, por exemplo os métodos mencionados nas páginas 353 e 354.

Os compostos de fórmula (IV) podem ser preparados por uma variedade de métodos bem conhecidos na técnica. 3-(1,2,3,6-tetra-hidro-4-piridinil)-1H-indoles substituídos, - 3-(4-piperidinil)-1H-indoles substituídos com flúor e (3R)-

6-fluoro-3-(3-pirrolidinil)-1*H*-indole podem ser preparados usando métodos descritos no pedido de patente Europeia EP-A-0897921 e pedidos de patente WO 99/58525 e WO 00/02341. 4-(1-naftil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridinas e 4-(1-naftil)piperidinas substituídas e não substituídas podem ser preparadas usando métodos descritos nas patentes USA 5 472 966, 5 250 544 e 5 292 711. 1-(1-naftil)piperazinas substituídas e não substituídas podem ser preparadas usando métodos descritos na patente USA 5 166 156. (2*R*, 4*S*)-2-metil-4-(2-naftil)piperidina foi preparada usando métodos referidos em Med. Chem. Res. (1997), 7(4), 207-218. 4-(1-benzopiran-3-il)-1,2,3,6-tetra-hidropiridinas e 4-(1-benzopirano-3-il)piperidinas podem ser preparadas usando métodos descritos em EP-A 0466585 ou na patente Japonesa JP 2000086603. 6-fluoro-3-(1,2,3,6-tetra-hidro-4-piridinil)-1,2-benzisoxazole pode ser preparado por métodos baseados na patente USA 3 678 062. 6-fluoro-1-3-(1,2,3,6-tetra-hidro-4-piridinil)-1*H*-indazoles substituídos e não substituídos podem ser preparados por métodos descritos em EP-A 0135781. 4-(tieno[3,2-*b*]pirrol-6-il)-1,2,3,6-tetra-hidropiridina pode ser preparado por métodos encontrados em Heterocycl. Commun. (1999), 5(4) 305-310. 4-(1-benzotienil-7-il)-1,2,3,6-tetra-hidropiridinas e 4-(fluoro-1-benzopiran-7-il)-1,2,3,6-tetra-hidro-piridina substituídas e não substituídas podem ser preparadas usando métodos descritos em WO 00/00198. 2-[3,4-di-hidro-1*H*-2-benzopiran-1-il]etil metano-sulfonatos com substituição na posição 6 podem ser feitos por procedimentos descritos em WO 95/18118. 5-metoxi-3-(1,2,3,6-tetra-hidro-4-piridinil)-1*H*-indole podem

ser obtidos de Tocris Cookson. 3-[2-(4-piperidinil)etil]-1H-indoles podem ser preparados usando métodos descritos em J. Med. Chem. 1993, 36(15), 2242 e J. Med. Chem, 36(9) 1194.

Os compostos de fórmula (IV) em que  $R^{10}$  é  $-\text{CH}_2-$  OR<sup>20</sup> e  $-\text{X}-\text{Y}-$  é  $\begin{array}{c} \text{Z} \\ | \\ \text{---N---CH}_2\text{---} \end{array}$  podem ser preparados tal como descrito no esquema de síntese abaixo:



No esquema acima, os átomos de azoto são protegidos com um grupo protector adequado tal como N-*tert*-butoxicarbonil (BOC) ou qualquer outro grupo adequado usando métodos descritos em Green e Wuts, Protecting Groups In Organic Synthesis, 3<sup>a</sup> Ed., John Wiley & Sons, seguido

por redução da fracção ácido a álcool, alquilação do referido álcool e desprotecção dos átomos de azoto.

A piperidina não protegida é então reagida com um composto de fórmula  $Z-L^{iii}$  na presença de um catalisador de paládio, tal como acetato de paládio, BINAP ((R)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil) e uma base, tal como carbonato de cézio.

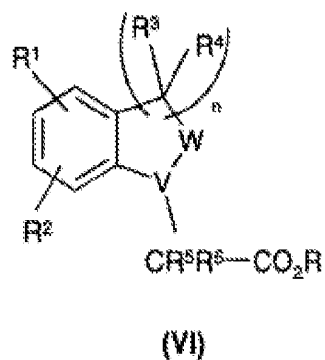
Os grupos de azoto podem por exemplo ser protegidos com um grupo BOC usando dicarbonato de di-tert-butilo na presença de uma base, tal como hidróxido de sódio, num solvente orgânico, tal como o etanol.

A redução é preferivelmente levada a cabo na presença de um agente de redução, tal como sulfureto de dimetil borano, num solvente orgânico, tal como THF, a uma temperatura que varia de 0°C até à temperatura ambiente.

A reacção de alquilação é preferivelmente levada a cabo num solvente orgânico tal como DMF, na presença de uma base, tal como hidreto de sódio, e um agente alquilante, tal como iodometano (para compostos em que  $R^{20}$  é metilo).

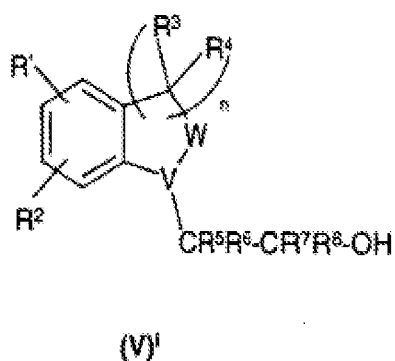
Compostos de fórmula (V) em que  $R^7$  e  $R^8$  são hidrogénio podem, por exemplo, ser preparados a partir dos ésteres apropriados de fórmula:





em que R é alquilo C<sub>1-6</sub>. Tais ésteres podem ser reduzidos na presença de um agente de redução, tal como boro-hidreto de lítio ou hidreto de alumínio e lítio, num solvente orgânico adequado, tal como tetra-hidrofurano (THF).

Os compostos de fórmula (V) em que R<sup>1</sup> é -CONR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> podem ser preparados a partir dos alcoóis com substituição halo apropriados de fórmula:



em que R' é um grupo halo, tal como cloro, bromo ou iodo. Tais alcoóis são preparados usando as mesmas condições tal como mostradas acima. Então o álcool é protegido usando um grupo protector adequado tal como

mostrado em Green e Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed., John Wiley & Sons. Os grupos protectores preferidos são os grupos protectores sililoxilo, tais como, por exemplo, o grupo *tert*-butildimetilsililo.

O halogénio é então convertido no grupo carboxamido correspondente ( $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ ), pela via da formação do grupo carboxilo correspondente e depois condensação com a amina apropriada de fórmula  $\text{HNR}^{13}\text{R}^{14}$ . O grupo carboxilo é formado por reacção do reagente intermediário de organolítio com dióxido de carbono num solvente orgânico adequado, tal como THF. A reacção de condensação subsequente com a amina apropriada de fórmula  $\text{HNR}^{13}\text{R}^{14}$  é preferivelmente levada a cabo na presença de um reagente de acoplamento, tal como carbonildiimidazole (CDI) num solvente adequado, tal como o dioxano.

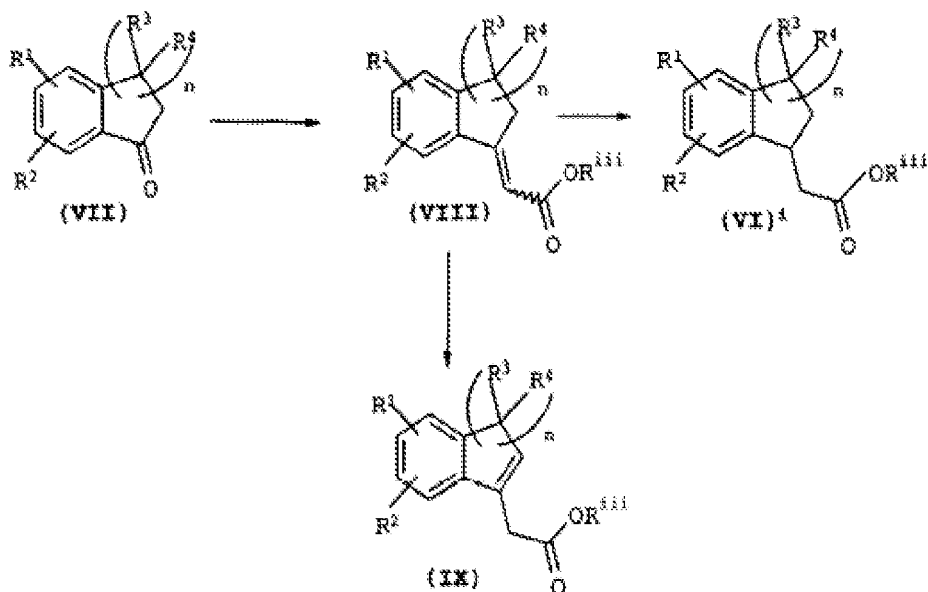
Similarmente o halogénio pode ser convertido, num passo, no grupo carboxamido correspondente por reacção do reagente de organolítio descrito acima com isocianato de trimetilsililo.

Alternativamente, o halogénio pode ser convertido no grupo carboxamido correspondente por reacção inicial com um cianeto inorgânico, tal como cianeto de zinco, na presença de um catalisador de paládio, tal como tris-(dibenzilidenoacetona) dipaládio, e um ligando de fosfina, tal como tri-*tert*-butilfosfina. A reacção é levada a cabo num solvente adequado, tal como o dioxano, usualmente em

refluxo. O nitrilo resultante é então hidrolisado à carboxamida sob condições básicas, tais como peróxido de hidrogénio com carbonato de potássio. A reacção é levada a cabo num solvente adequado, tal como DMSO em metanol. Nesta conversão não há necessidade de proteger a função álcool.

Depois os alcoóis são desprotegidos usando métodos padrão conhecidos na literatura, tais como Greene e Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed., John Wiley & Sons.

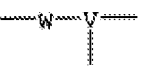
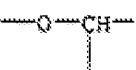
Os compostos de fórmula (VI) em que  $\begin{array}{c} \text{---W---} \\ | \\ \text{---T---} \end{array}$  é  $\begin{array}{c} \text{---CH}_2\text{---CH---} \\ | \\ \text{---} \end{array}$  e  $R^5$  e  $R^6$  são hidrogénio podem ser preparados a partir das cetonas apropriadas de fórmula (VII), tal como mostrado no Esquema 1 abaixo.



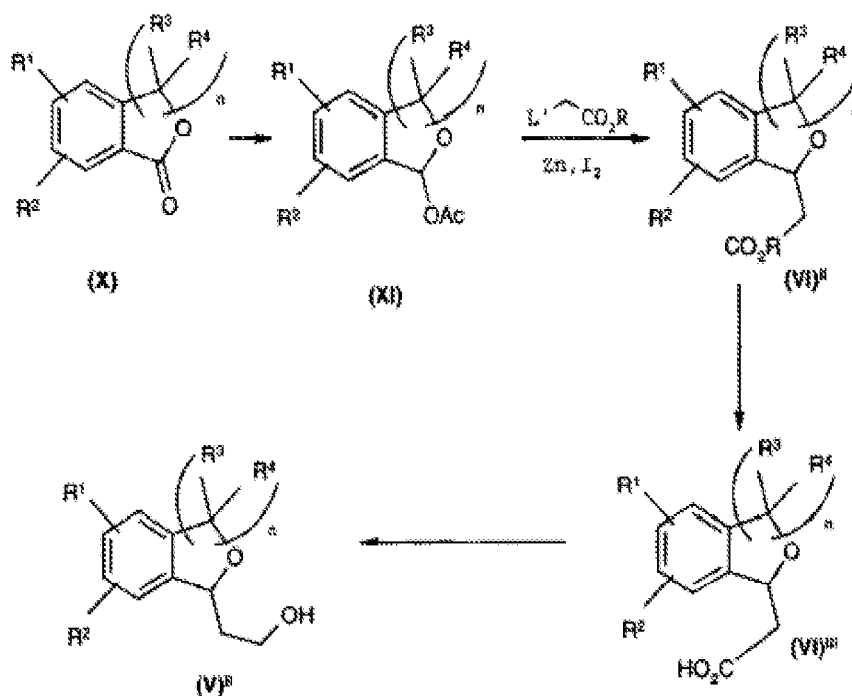
Esquema 1

Tais cetonas reagem com os ilídeos activados, tais como por exemplo um fosfonato da fórmula  $(R^{ii}O)_2P(O)CH_2CO_2R^{iii}$ , em que  $R^{ii}$  e  $R^{iii}$  são cada um alquilo  $C_{1-6}$ , na presença de uma base, tal como hidreto de sódio, num solvente adequado, tal como, por exemplo, THF, para formar o éster não saturado correspondente (VIII). O alceno é reduzido por exemplo via hidrogenação na presença de um catalisador, tal como Pd em carvão, num solvente adequado, tal como etanol ou metanol.

Os ésteres não saturados de fórmula (IX) podem ser preparados pela via da isomerização do éster não saturado correspondente da fórmula (VIII), tal como mostrado no esquema 1 acima. Esta reacção é levada a cabo na presença de uma base adequada, tal como metaneto de sódio, num solvente adequado, tal como THF.

Os compostos de fórmula (VI) em que  é  podem ser preparados tal como mostrado no esquema

2 a partir das lactonas apropriadas de fórmula (X).



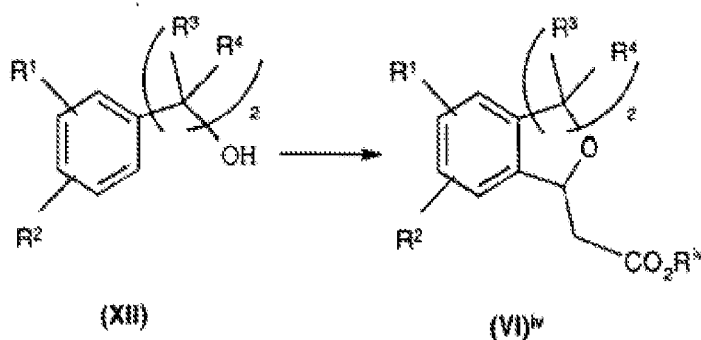
Esquema 2

Tais lactonas são convertidas nos hemiacetais correspondentes pela via da redução da lactona usando um agente de redução, tal como hidreto de diisobutilalumínio (DIBAL) na presença de um solvente adequado, tal como diclorometano, seguido da protecção do hemiacetal intermediário com um grupo de protecção adequado, tal como o acetato. O hemiacetal protegido é reagido com um organozincato apropriado derivado do haloacetal correspondente de fórmula  $L^i-CH_2-CO_2R$  em que  $L^i$  é um grupo halogénio, tal como bromo ou iodo, e R tem o valor definido acima, na presença de um ácido de Lewis, tal como trimetilsililtriflato, para formar ésteres de fórmula (VI)ii.

Alternativamente, o hemiacetal é reagido directa-

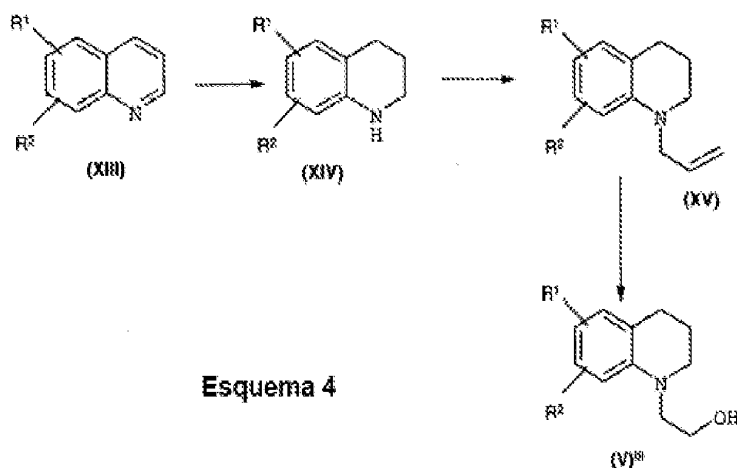
mente com um ilídeo activado, tal como, por exemplo, um fosfonato da fórmula  $(R^{ii}O)_2P(O)CH_2CO_2R^{iii}$ , em que  $R^{ii}$  e  $R^{iii}$  são cada um alquilo  $C_{1-6}$ , na presença de uma base, tal como carbonato de cézio, num solvente adequado, tal como, por exemplo, THF, para formar o éster correspondente (VI)<sup>ii</sup>. Tais ésteres podem ser convertidos aos alcoóis correspondentes usando o método mencionado acima. Alternativamente, podem ser hidrolisados em condições ácidas ao ácido, seguindo-se a formação do anidrido misto e redução final de tal anidrido misto ao álcool correspondente de fórmula (V)<sup>ii</sup>.

Os compostos alternativos acima em que  $n$  é 2 podem ser sintetizados via uma ciclização padrão, catalisada por ácido, do álcool fenílico correspondente de fórmula (XII) com um aldeído apropriado de fórmula  $CHO-CH_2-COOR^{iv}$  ou o seu acetal correspondente de fórmula  $(R^vO)_2CH-CH_2-COOR^{iv}$ , em que  $R^{iv}$  e  $R^v$  são cada um independentemente um grupo alquilo  $C_1-C_6$ , na presença de um ácido de Lewis, tal como tetracloreto de titânio, num solvente adequado, tal como diclorometano, ver Esquema 3 abaixo.



Esquema 3


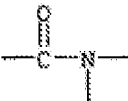
Os compostos de fórmula (V) em que  $\text{---W---V---}$  é  $\text{---CH}_2\text{---N---}$  podem ser preparados tal como mostrado no esquema 4 a partir das quinolinas apropriadas de fórmula (XIII).



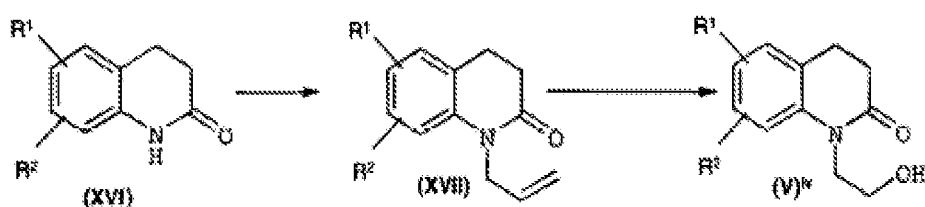
Esquema 4

Tais quinolinas são convertidas nas 1,2,3,4 tetraquinolinas correspondentes por redução, por exemplo por hidrogenação na presença de um formato de amónio e de um catalisador adequado, tal como Paládio sobre carvão, num solvente adequado, tal como o metanol. A tetra-hidroquinolina é então alquilada com um haleto de alilo por exemplo brometo de alilo na presença de uma base adequada, tal como hidreto de sódio, num solvente adequado, tal como dimetilformamida (DMF). A ligação dupla do grupo alilo é então quebrada por exemplo via ozonólise. O ozonido intermediário formado é reduzido com um agente de redução adequado, tal como boro-hidreto de sódio, para dar o álcool correspondente. Alternativamente, uma tal ligação dupla pode ser quebrada, por exemplo, com tetróxido de ósmio e

periodato de sódio na presença de um agente de redução adequado, tal como boro-hidreto de sódio.

Os compostos de fórmula (V) em que  é  podem ser preparados tal como mostrado no esquema

5 a partir da 2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina de fórmula (XVI).

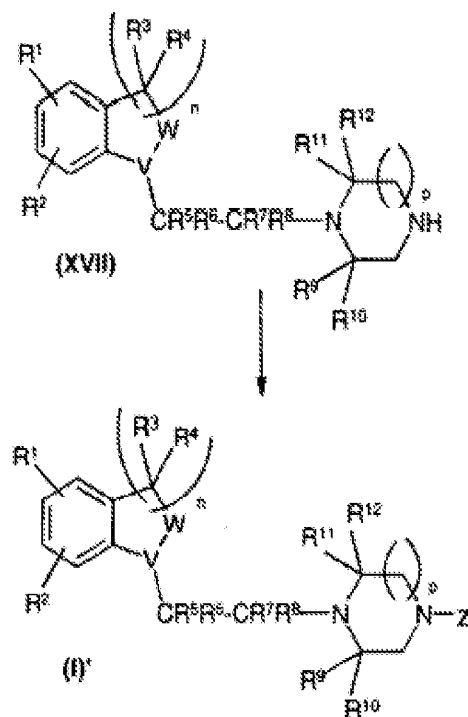


Esquema 5

Tais 2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroquinolinas podem ser alquiladas com um haleto de alquilo, por exemplo brometo de alilo, na presença de uma base adequada, tal como hidreto de sódio, num solvente adequado, tal como dimetilformamida (DMF). O grupo alilo pode ser convertido no álcool correspondente usando o método mostrado acima.

Os compostos da invenção podem também ser sintetizados pela via da reacção da amina de fórmula (XIX) correspondente com um composto de fórmula  $Z-L^{iii}$  em que  $L^{iii}$  é um grupo separável, tal como triflato, ou haleto, tal como brometo ou iodeto.



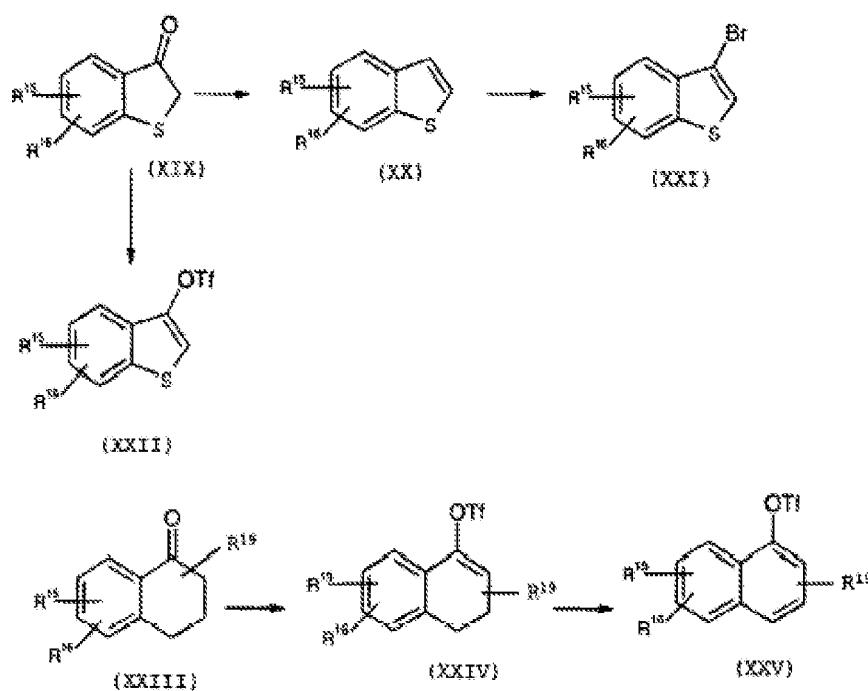


Esquema 6

Tais reacções são usualmente levadas a cabo na presença de um catalisador de paládio, tal como acetato de paládio, e uma base, tal como tertbutóxido de potássio.

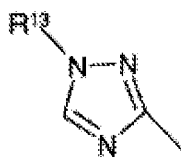
Alguns intermediários de fórmula geral Z-L<sup>iii</sup> em que L<sup>iii</sup> é um grupo halogénio, tal como bromo, estão disponíveis comercialmente. Alternativamente, podem ser sintetizados a partir de vias conhecidas da literatura, tal como por adição de bromo ao grupo aromático correspondente com NBS. Os intermediários em que L<sup>iii</sup> é um triflato podem ser preparados usando métodos conhecidos na técnica, tal como a partir de cetonas correspondentes, na presença de anidrido triflico. Tais intermediários são ilustrados no esquema 7 para um composto em que Z é (i) e (xii), mas será tido em consideração que um tal método pode ser usado para

quaisquer valores de Z. Também será tido em consideração que, para os compostos em que Z é (xxi) a (xxv), o ligante -T- pode ter que ser protegido durante qualquer um destes processos, especialmente para os compostos em que -T- é C(O)- ou -CH=CH-.



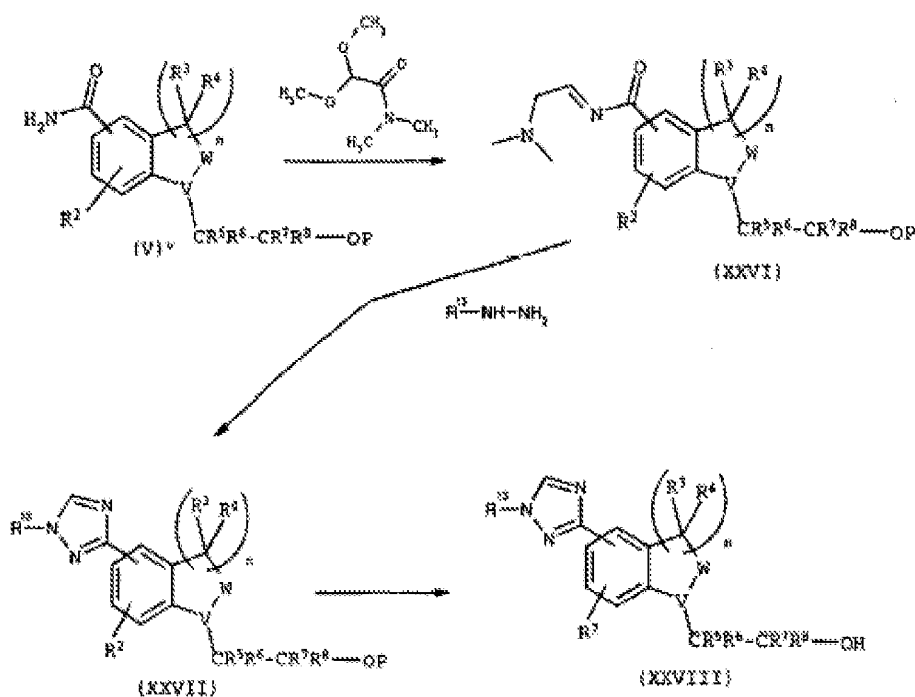
Esquema 7

Os compostos de fórmula (I) em que  $R^1$  é



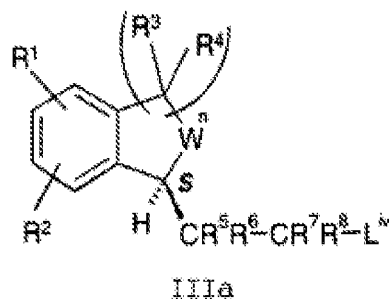
podem ser sintetizados a partir dos intermediários de amida correspondentes de fórmula (V)<sup>v</sup> em que a porção de álcool está protegida com um grupo protector de álcool apropriado P, tal como aqueles mostrados em Green e Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3<sup>a</sup> Ed., John Wiley & Sons.

Tais compostos intermediários são ciclizados pela via de uma reacção com dimetilacetal dimetilformamida num solvente adequado, tal como o tolueno, seguida por reacção com a hidrazina correspondente de fórmula  $R^{13}-NH-NH_2$  num solvente adequado, tal como por exemplo o metanol. Então os alcoóis são desprotegidos usando métodos conhecidos na técnica, tais como aqueles mostrados em Green e Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>a</sup> Ed., John Wiley & Sons.



Esquema 8

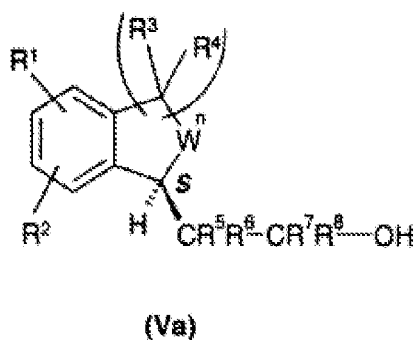
Tal como descrito acima, os componentes da invenção podem ter um centro assimétrico, os referidos compostos, por exemplo compostos de fórmula Ia, podem ser preparados de uma forma similar às dos compostos de fórmula geral I, por reacção de um composto de fórmula:



em que  $n$  e  $R^1$  a  $R^8$  têm os valores definidos para a fórmula I acima,  $-W-$  é  $-CH_2-$ ,  $-O-$ , ou  $-S-$ , e  $L^{iv}$  é um grupo separável, com um composto de fórmula (IV).

A reacção é preferivelmente levada a cabo usando as mesmas condições descritas acima, tal como na presença de uma base, tal como o carbonato de potássio, num solvente orgânico, tal como um solvente aprótico polar, por exemplo, acetonitrilo, a uma temperatura de desde  $20^\circ\text{C}$  a  $100^\circ\text{C}$ . Os exemplos de grupos separáveis adequados são o mesilato, tosilato, triflato, cloreto, brometo e iodeto.

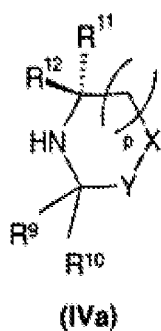
Os compostos intermediários de fórmula (IIIa) podem, por exemplo, ser preparados a partir dos alcoóis correspondentes de fórmula:



em que os substituintes têm os valores definidos para a fórmula (IIIa) acima, usando métodos padrão conhecidos na literatura, tais como aqueles mostrados em March, *Advanced Organic Chemistry*, Quarta Edição, por exemplo os métodos mencionados nas páginas 353 e 354.

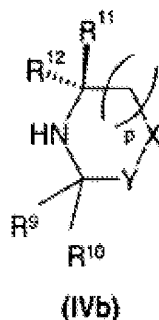
Os referidos alcoóis de fórmula (Va) podem ser preparados pela via dos métodos conhecidos na literatura, tal como, por exemplo, o procedimento descrito em TenBrink *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1996, **39**, 2435-2437.

Da mesma forma, os compostos da invenção que tenham dois átomos de carbono assimétricos, tais como os compostos de fórmula (Ib), podem ser preparados por reacção do intermediários quirais correspondentes, tais como um composto de fórmula (IIIa), com um composto de fórmula:



ou

Para os compostos de fórmula (Ic), por reacção de um composto de fórmula (IIIa) com um composto da fórmula:

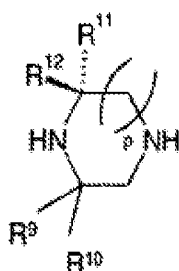


em que os substituintes têm os valores definidos para as fórmulas (Ib) e (Ic) acima.

A reacção é preferivelmente levada a cabo na presença de uma base tal como carbonato de potássio, num solvente orgânico, tal como um solvente aprótico polar, por exemplo acetonitrilo, a uma temperatura de desde 20°C a 100°C. Os exemplos de grupos separáveis adequados são o mesilato, tosilato, triflato, cloreto, brometo e iodeto.

Será tido em consideração que os compostos de fórmulas (Ib) e (Ic) também podem ser produzidos pela preparação de compostos de fórmula (Ia) como a mistura racémica, seguida pela separação dos isómeros correspondentes.

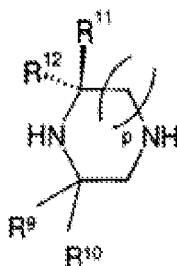
Os compostos intermediários de fórmula (IVa) em que -X-Y- é -N(Z)-CH<sub>2</sub>- podem ser sintetizados pela via da reacção da piperazina não protegida da fórmula



com um composto de fórmula  $Z-L^{iii}$ .

Tais reacções podem usualmente ser levadas a cabo na presença de um catalisador de paládio, tal como acetato de paládio, BINAP ((R)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo) e uma base, tal como o carbonato de Césio.

Da mesma forma, os compostos intermediários de fórmula (Ivb) em que  $-X-Y-$  é  $-N(Z)-CH_2-$  podem ser sintetizados pela via da reacção da piperazina não protegida da fórmula



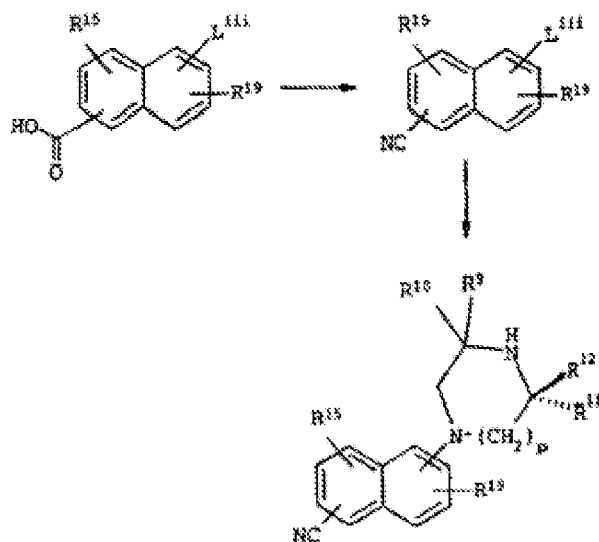
com um composto de fórmula  $Z-L^{iii}$ , usando as mesmas condições de reacção tais como descritas acima.

Os métodos para a preparação de compostos intermediários de fórmula (IVa) são ainda mais ilustrados abaixo. Os referidos métodos referem-se a compostos em que  $-X-Y-$  é  $-N(Z)-CH_2-$  para os métodos (a) a (l) ou  $-C(Q)(Z)-CH_2-$  para o método (m), e em que Z tem valores diferentes, e vários padrões de substituição. Adicionalmente, os métodos (n) a (s) ilustram os métodos para a preparação de compostos intermediários de fórmula (IIIa) com valores de  $R^1$

diferentes. Qualquer uma das variedades de compostos intermediários de fórmula (IVa) pode ser usada para a preparação dos materiais de partida e pode igualmente ser usada para obter os compostos intermediários correspondentes de fórmula (IVb). Todos usam o passo comum de reacção da piperazina não protegida com um composto de fórmula  $Z-L^{iii}$  usando as condições acima, salvo estabelecido de forma diferente.

Método de referência a)

Os compostos intermediários de fórmula (IVa) em que Z é (xii)a e  $R^{16}$  é CN podem ser preparados tal como mostrado no esquema abaixo:



pela via da conversão do ácido naftóico no naftonitrilo correspondente, seguida por reacção com a piperazina não protegida, tal como descrito acima. A última reacção é

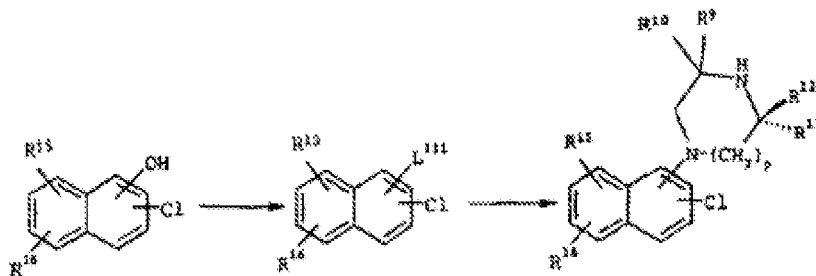


preferivelmente levada a cabo num solvente, tal como o tolueno, e na presença de um catalisador de Paládio, tal como tris(dibenzilidenoacetona)dipaladio(0), (R)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (BINAP), e uma base, tal como *tert*-butóxido de sódio.

A porção ácido é convertida ao nitrilo usando métodos gerais conhecidos na técnica, por exemplo a reacção pode ser levada a cabo na presença de um reagente activante, tal como cloreto de metano-sulfonilo, e reagindo o composto intermediário reactivo com amoníaco num solvente orgânico, tal como a piridina. A adição posterior de cloreto de metano-sulfonilo desidrata a carboxamida intermediária em nitrilo.

Método de referência b)

Os intermediários de fórmula (IVa) em que Z é (xii)a e R<sup>19</sup> é Cl podem ser preparados tal como mostrado no esquema abaixo:

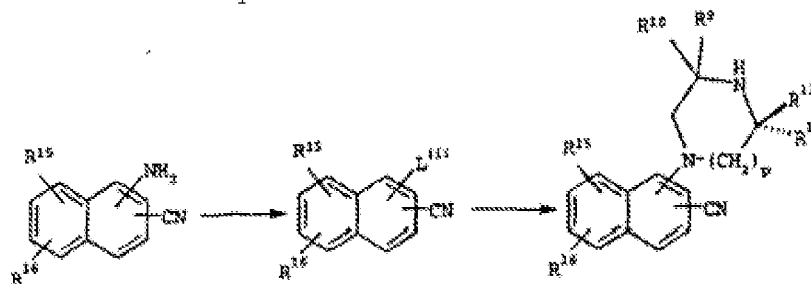


pela via da conversão do álcool num grupo separável adequado L<sup>iii</sup>, seguido de reacção com a piperazina não protegida, tal como descrito acima. Quando o grupo L<sup>iii</sup> é um

triflato, a reacção do álcool pode, por exemplo, ser levada a cabo num solvente orgânico, tal como THF, na presença de uma base tal como *tert*-butóxido de sódio e um agente de formação de triflato, tal como, por exemplo, N-feniltrifluorometano-sulfonimida.

Método de referência c)

Os compostos intermediários de fórmula (IVa) em que Z é (xii)a e R<sup>19</sup> é CN também podem ser preparados tal como mostrado no esquema abaixo:

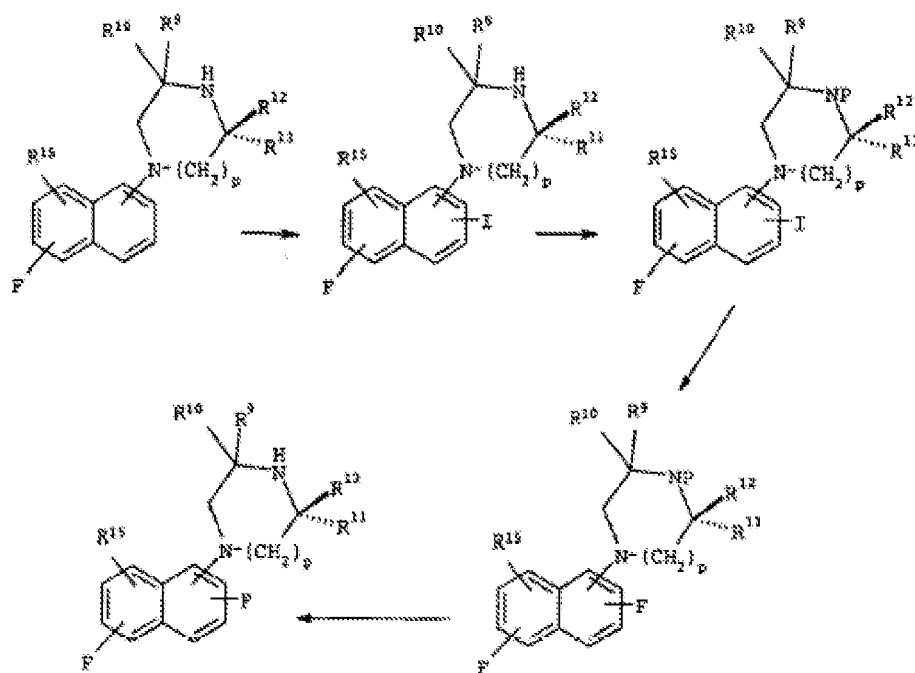


pela via da conversão do grupo amina do aminonaftonitrilo correspondente num grupo separável adequado L<sup>iii</sup>, seguido de reacção com a piperazina não protegida, tal como descrito acima. Quando o grupo L<sup>iii</sup> é um haleto, a reacção pode, por exemplo, ser levada a cabo na presença de haleto de cobre (I) e ácido nitroso, formado a partir de uma mistura de nitrito de sódio aquoso e um ácido, tal como o ácido clorídrico.

Método de referência d)

Os compostos intermediários de fórmula (IVa) em

que Z é (xiiia) e  $R^{16}$  e  $R^{19}$  são ambos F podem ser preparados tal como mostrado no esquema abaixo:



Um grupo iodo é introduzido no anel naftaleno, seguido de protecção do átomo de azoto com um grupo protector adequado P, conversão do grupo iodo a um grupo fluoro e desprotecção final.

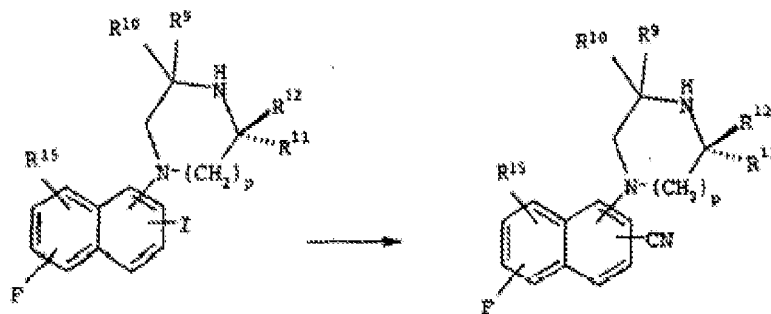
A introdução do grupo iodo é preferivelmente levada a cabo usando condições de iodização gerais, tais como na presença de uma mistura de tetrafluorobrato de bis(piridina)iodónio(I) e ácido tetrafluorobórico, num solvente orgânico, tal como diclorometano.

O átomo de azoto pode ser protegido usando condições gerais tal como descrito em Greene e Wuts, Protecting

Groups in Organic Synthesis, 3<sup>a</sup> Ed., John Wiley & Sons. Um grupo protector adequado é por exemplo CBZ. Os referidos grupos protectores podem ser clivados seguindo aos procedimentos também descritos em Greene e Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3<sup>a</sup> Ed., John Wiley & Sons.

O grupo iodo é convertido num grupo fluoro na presença de N-fluorobenzeno-sulfonimida e uma base, tal como *tert*-butil-lítio, num solvente orgânico, tal como o tetra-hidrofurano.

Os compostos intermediários de fórmula (IVa) em que Z é (xii)a e R<sup>16</sup> é F e R<sup>19</sup> é CN podem ser preparados tal como mostrado no esquema abaixo:



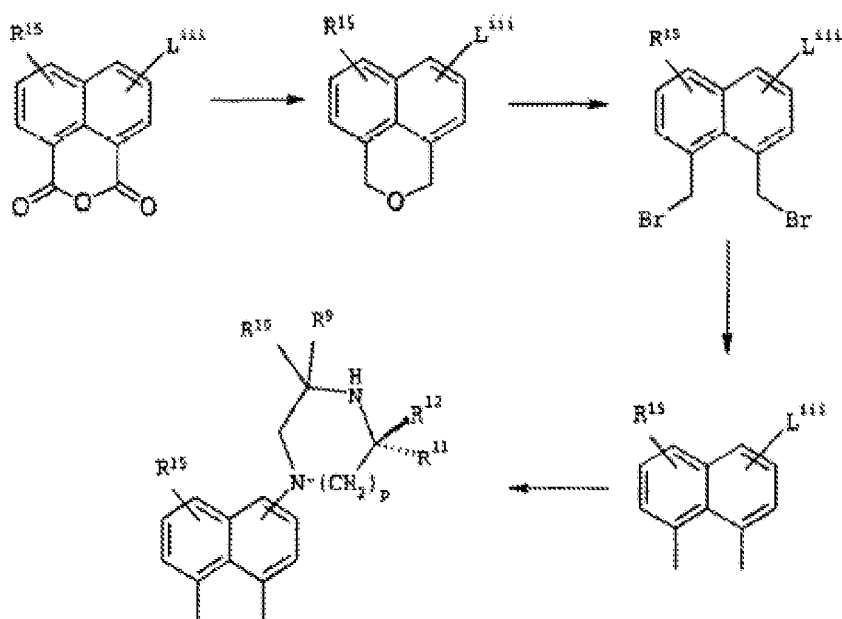
pela via da conversão do grupo iodo no grupo nitrilo correspondente.

A reacção é preferivelmente levada a cabo na presença de um cianeto, tal como cianeto de potássio, um catalisador tal como o iodeto de cobre (I) e um catalisador de paládio, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0),

num solvente orgânico, tal como o tetra-hidrofurano. A mistura de reacção é preferivelmente aquecida, por exemplo, a uma temperatura de cerca de 100° C.

Método de referência e)

Os compostos intermediários de fórmula (IVa) em que Z é (xii)<sub>a</sub> e R<sup>16</sup> e R<sup>19</sup> são ambos metilo podem ser preparados tal como mostrado no esquema abaixo:



em que o 1*H*,3*H*-nafto[1,8-*cd*]piran-1,3-diona é reduzido ao 1*H*,3*H*-nafto[1,8-*cd*]pirano correspondente. Depois, o anel pirano do 1*H*,3*H*-nafto[1,8-*cd*]pirano é então aberto para dar o derivado bis(bromometil)naftaleno correspondente, o qual é subsequentemente convertido no composto dimetilo. A reacção com a piperazina não protegida correspondente é levada a cabo tal como descrito acima.

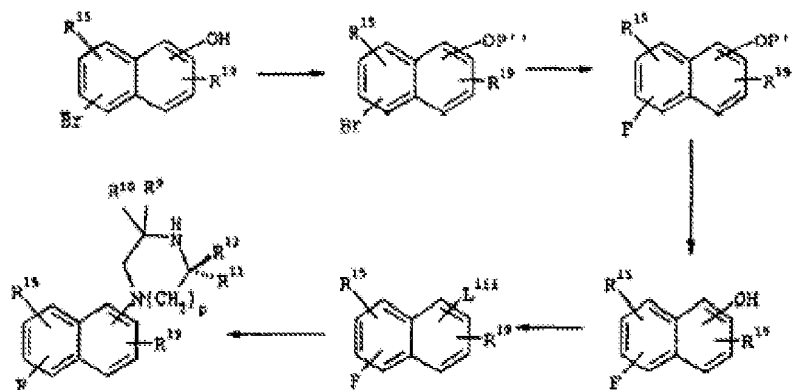
A redução é preferivelmente levada a cabo na presença de um agente de redução, tal como boro-hidreto de sódio, num solvente orgânico, tal como o etanol, seguido de reacção com um ácido, tal como ácido trifluoroacético, num solvente orgânico, tal como o diclorometano, e na presença de um agente de redução, tal como o trietilsilano.

O anel pirano é preferivelmente aberto na presença de um reagente, tal como o tribrometo de boro, num solvente orgânico, tal como o diclorometano em refluxo.

O composto dimetilo é preferivelmente preparado na presença de um agente de redução, tal como o boro-hidreto de sódio, na presença de um agente de activação, tal como nitrato de prata, num solvente orgânico, tal como a dimetiformamida.

Método de referência f)

Os compostos intermediários de fórmula (IVa) em que Z é (xii)<sub>a</sub> e R<sup>16</sup> é F pode ser preparado tal como mostrado no esquema abaixo:



em que o composto naftol é protegido com um grupo protector de álcool adequado P'', tal como descrito em Greene e Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed., John Wiley & Sons, seguido de conversão do grupo bromo num grupo fluoro. O álcool é desprotegido e convertido num grupo separável adequado L<sup>iii</sup>, depois é reagido com a piperazina não protegida correspondente, tal como descrito acima.

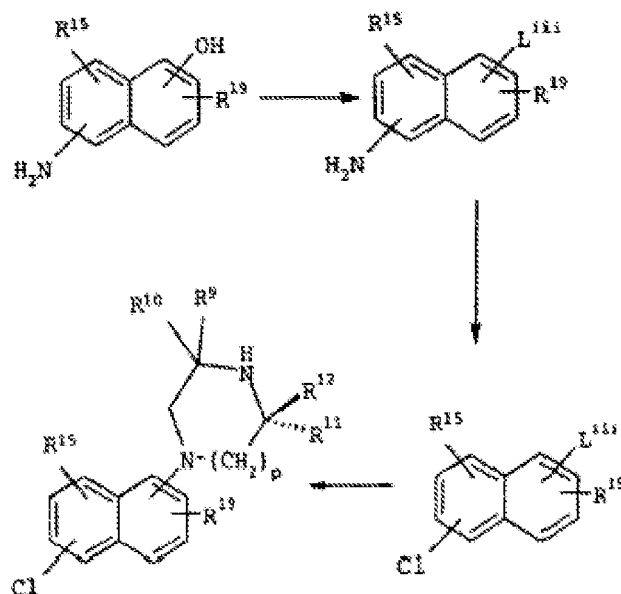
O álcool pode ser protegido usando condições gerais, tal como descrito em Greene e Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed., John Wiley & Sons, um grupo protector adequado é, por exemplo, *tert*-butil-dimetilsilano. Os referidos grupos protectores podem ser clivados seguindo os procedimentos também descritos em Greene e Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed., John Wiley & Sons.

O grupo bromo é convertido num grupo fluoro na presença de N-fluorobenzeno-sulfonimida e uma base, tal como o *tert*-butil-lítio, num solvente orgânico, tal como o tetra-hidrofurano.

A conversão do álcool num grupo separável adequado, tal como o triflato, pode ser levada a cabo num solvente orgânico, tal como THF, na presença de uma base, tal como *tert*-butóxido de sódio, e um agente de formação de triflato, tal como, por exemplo, N-feniltrifluorometano-sulfonimida.

Método de referência g)

Os compostos intermediários de fórmula (IVa) em que Z é (xii)<sub>a</sub> e R<sup>16</sup> é Cl também podem ser preparados tal como mostrado no esquema abaixo:

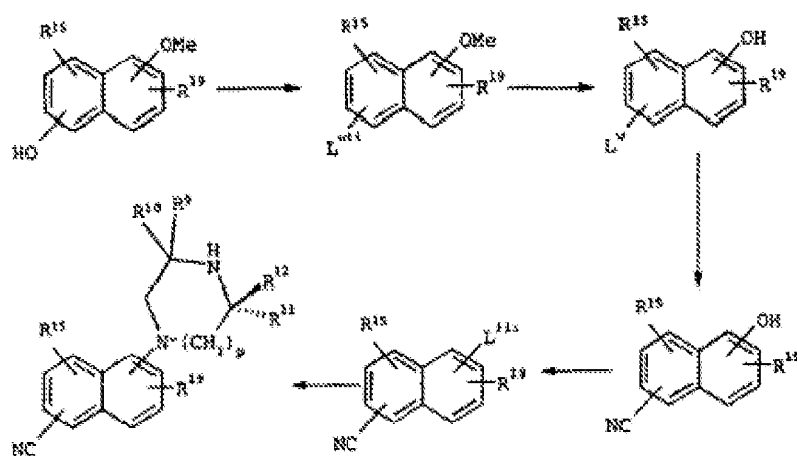


pela via da conversão do álcool num grupo separável adequado L<sup>iii</sup>, o grupo amino num grupo cloro, seguindo-se a reacção com a piperazina não protegida, tal como descrito acima. Quando o grupo L<sup>iii</sup> é um triflato, a primeira reacção pode, por exemplo, ser levada a cabo num solvente orgânico, tal como o THF, na presença de uma base, tal como o *tert*-butóxido de sódio, e um agente de formação de triflato, tal como, por exemplo, N-feniltrifluorometano-sulfonimida.

O grupo amino é preferivelmente reagido com cloreto de cobre (I) e ácido nitroso, preparado a partir de uma mistura de nitrito de sódio aquoso e um ácido, tal como ácido clorídrico.



Os compostos intermediários de fórmula (IVa) em que Z é (xii)a e R<sup>16</sup> é CN também podem ser preparados tal como mostrado no esquema abaixo:



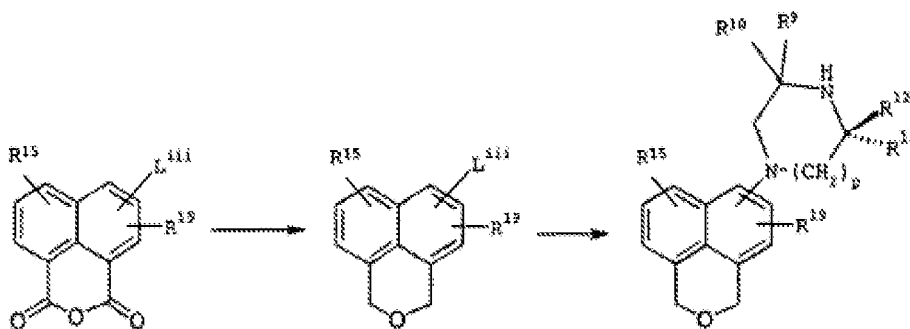
As conversões do álcool em grupos separáveis adequados  $L^{iii}$  e  $L^v$ , quando os grupos  $L^{iii}$  e  $L^v$  são triflatos, podem, por exemplo, ser levadas a cabo num solvente orgânico, tal como o THF, na presença de uma base, tal como *tert*-butóxido de sódio e um agente de formação de triflato, tal como, por exemplo, N-feniltrifluorometano-sulfonimida.

O éter metílico é desprotegido com tribrometo de boro num solvente orgânico adequado tal como o dicloro-metano.

O deslocamento de  $L^v$  com um grupo nitrilo é preferivelmente levado a cabo aquecendo o composto num solvente orgânico adequado, tal como a DMF, na presença de um cianeto, tal como, por exemplo, cianeto de zinco, e um catalisador de paládio, tal como tetraquis trifenilfosfina paládio (0).

Método i)

Os compostos intermediários de fórmula (IVa) em que Z é (xxi), m e s são ambos 1 e -T- é -O-, podem ser preparados tal como mostrado no esquema abaixo:



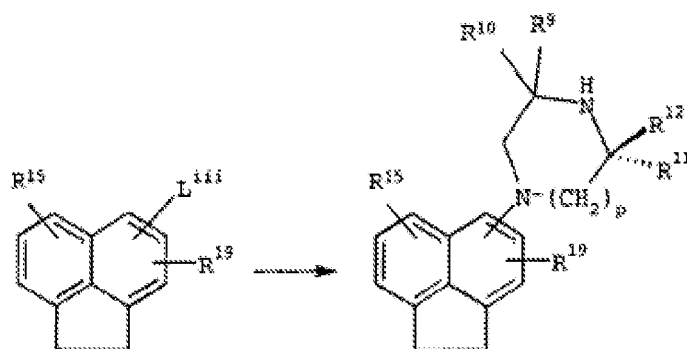
em que o 1*H*,3*H*-nafto[1,8-*cd*]piran-1,3-diona é reduzida ao 1*H*,3*H*-nafto[1,8-*cd*]pirano, seguido de reacção com a piperazina não protegida correspondente, tal como descrito acima.

A redução é preferivelmente levada a cabo na presença de um agente de redução, tal como boro-hidreto de

sódio, num solvente orgânico, tal como o etanol, seguido de reacção com um ácido, tal como o ácido trifluoroacético, num solvente orgânico, tal como o diclorometano, e na presença de um agente de redução iónico, tal como o trietilsilano.

Método j)

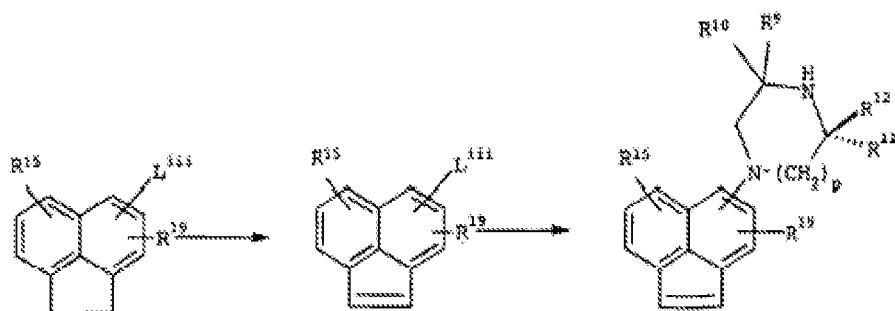
Os compostos intermediários de fórmula (IVa) em que Z é (xxi) e -T- é -CH<sub>2</sub>- podem ser preparados tal como ilustrado no esquema abaixo para compostos em que m é 1, s é 0 e Liii é um grupo separável adequado, tal como o brometo:



pela via da reacção do 5-bromo-1,2-di-hidroacenaftileno correspondente com a piperazina não protegida correspondente, tal como descrito acima.

Método k)

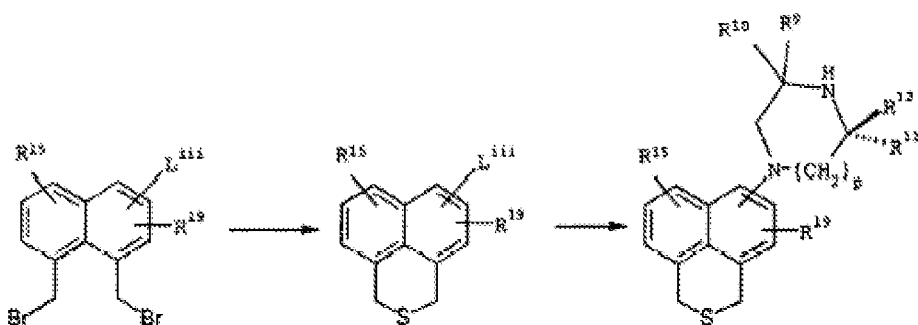
Os compostos intermediários de fórmula (IVa) em que Z é (xxi) e tanto m como s são 0 e -T- é -CH=CH- podem ser preparados a partir do 1,2-di-hidroacenaftileno correspondente, tal como mostrado no esquema abaixo:



pela via da aromatização na presença de um reagente adequado tal como DDQ, e num solvente adequado, tal como diclorometano, seguido por reacção com a piperazina não protegida correspondente, tal como descrito acima.

#### Método 1)

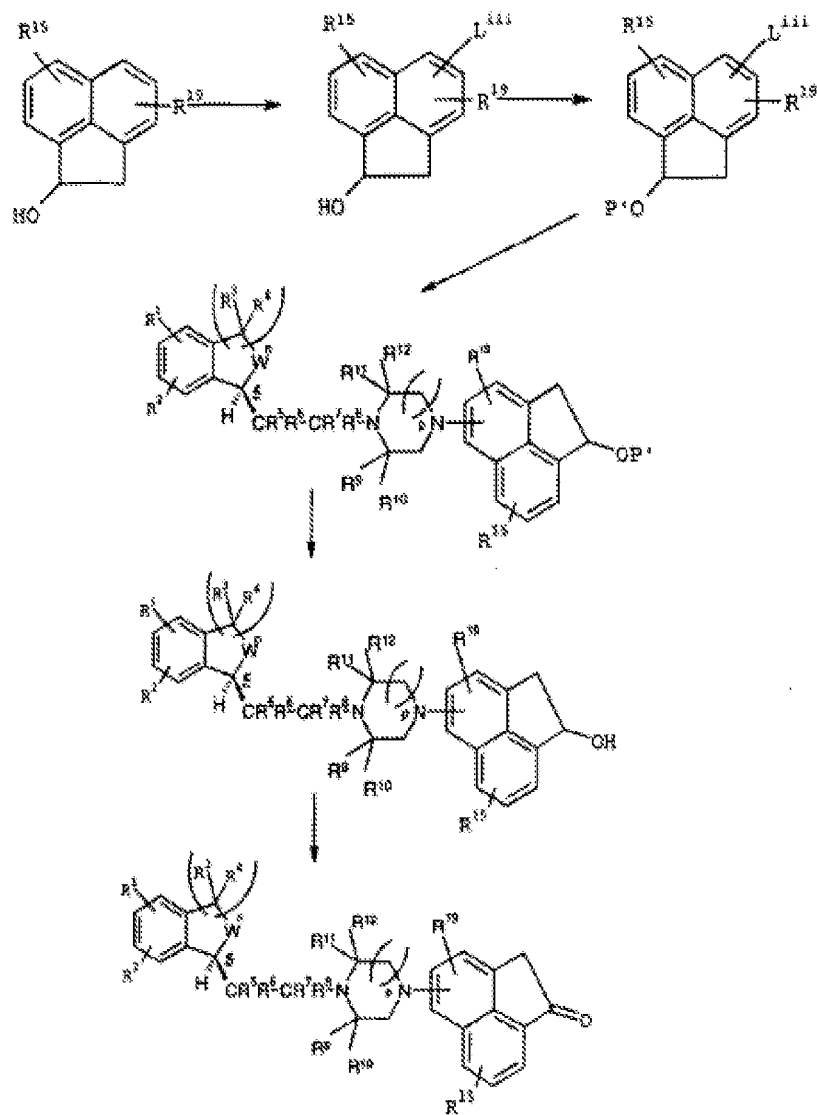
Os compostos intermediários de fórmula (IVa) em que Z é (xxi) e m e s são ambos 1 e -T- é -S-, podem ser preparados tal como mostrado no esquema abaixo:



em que o composto intermediário bis(bromoetil)naftaleno (descrito acima) é ciclizado para resultar no anel de tio-pirano, seguido de reacção com a piperazina não protegida correspondente, tal como descrito acima.

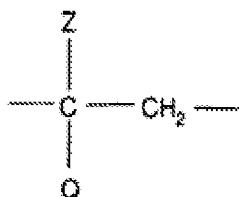
A ciclização é preferivelmente levada a cabo com um sulfureto, tal como o sulfureto de sódio nona-hidratado, num solvente orgânico, tal como a dimetilformamida.

Os compostos de fórmula I em que Z é (xxi), m é 0, s é 1 e -T- é -C(O)- podem ser preparados a partir do 1,2-di-hidroacenaft-1-ol correspondente, tal como mostrado no esquema abaixo:

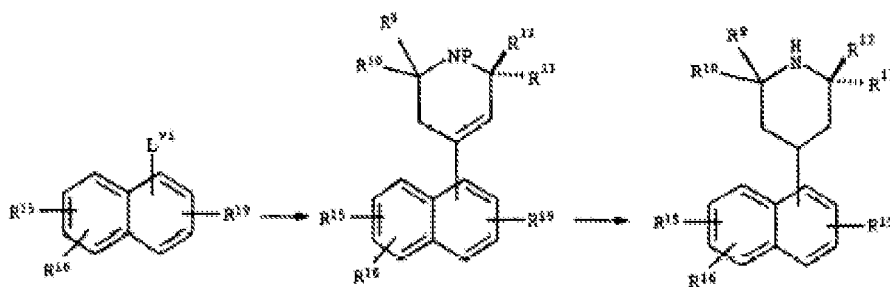


Método m)

Os compostos intermediários de fórmula (IVa) em que -X-Y- é



Q é hidrogénio e por exemplo Z é (xii)a podem ser preparados tal como mostrado no esquema abaixo:



pela via da reacção do composto Z-L<sup>vi</sup>, em que L<sup>vi</sup> é um grupo separável adequado, tal como triflato, com uma 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-di-hidro-1(2H)-piridina com protecção N (a qual pode ser sintetizada de acordo com o procedimento descrito por Paul R. Eastwood em Tetrahedron Letters, 2000, 41, 3705-3708). A reacção é levada a cabo na presença de uma base, tal como o carbonato de potássio e um catalisador de paládio, tal como bis(difenilfosfino)-ferrocenodicloropaladio(II), num solvente adequado, tal como a DMF, para resultar na 3,6-di-hidro-1(2H)-piridina protegido correspondente, a qual é

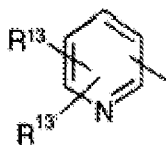
reduzida à piperidina protegida correspondente, e depois desprotegida.

O composto de piperidina pode ser preparado por redução com hidrogénio na presença de um catalisador de paládio, tal como paládio sobre carbono, num solvente adequado, tal como o metanol.

A desprotecção da piperidina pode ser levada a cabo de acordo com o grupo de protecção de azoto (P) usado. Os grupos protectores adequados são descritos em Greene e Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed., John Wiley & Sons e incluem *tert*-butilcarboxinil (BOC), o qual pode ser desprotegido, por exemplo num solvente adequado, tal como diclorometano, e na presença de ácido trifluoracético.

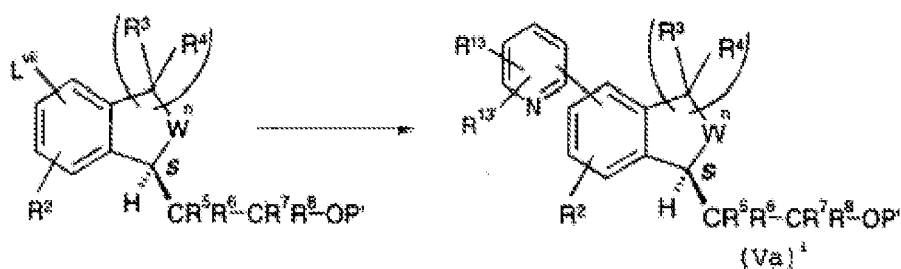
Método n)

Os compostos intermediários de fórmula (IIIa) em que R<sup>1</sup> é



podem ser preparados a partir dos álcoois protegidos correspondentes de fórmula (Va) pela via da desprotecção seguindo as condições adequadas descritas em Greene e Wuts,

Protecting Groups in Organica Synthesis, 3<sup>a</sup> Ed., John Wiley & Sons. Os grupos protectores adequados (P') também são descritos na referência acima e incluem o grupo *tert*-butildimetilsililo. Os referidos alcoóis de fórmula (Va) podem ser preparados tal como mostrado no esquema abaixo:



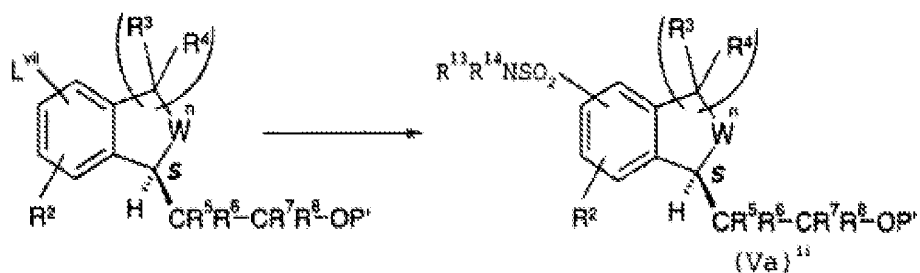
em que  $L^{vii}$  é um grupo separável adequado, tal como o brometo, pela via da reacção com a dioxaborinanil-piridina de correspondente. Esta reacção é preferivelmente levada a cabo na presença de um solvente adequado, tal como o tolueno, e na presença de um catalisador de paládio, tal como tetraquis(trifenilfosfina) paládio e uma base adequada, tal como hidróxido de potássio.

Método o)

Os compostos intermediários de fórmula (IIIa) em que  $R^1$  é  $SO_2NR^{13}R^{14}$  podem ser preparados a partir dos alcoóis protegidos correspondentes de fórmula  $(Va)^{ii}$  pela via da desprotecção segundo as condições adequadas descritas em Greene e Wuts, Protecting Groups in Organica Synthesis, 3<sup>a</sup> Ed., John Wiley & Sons. Os grupos protectores adequados



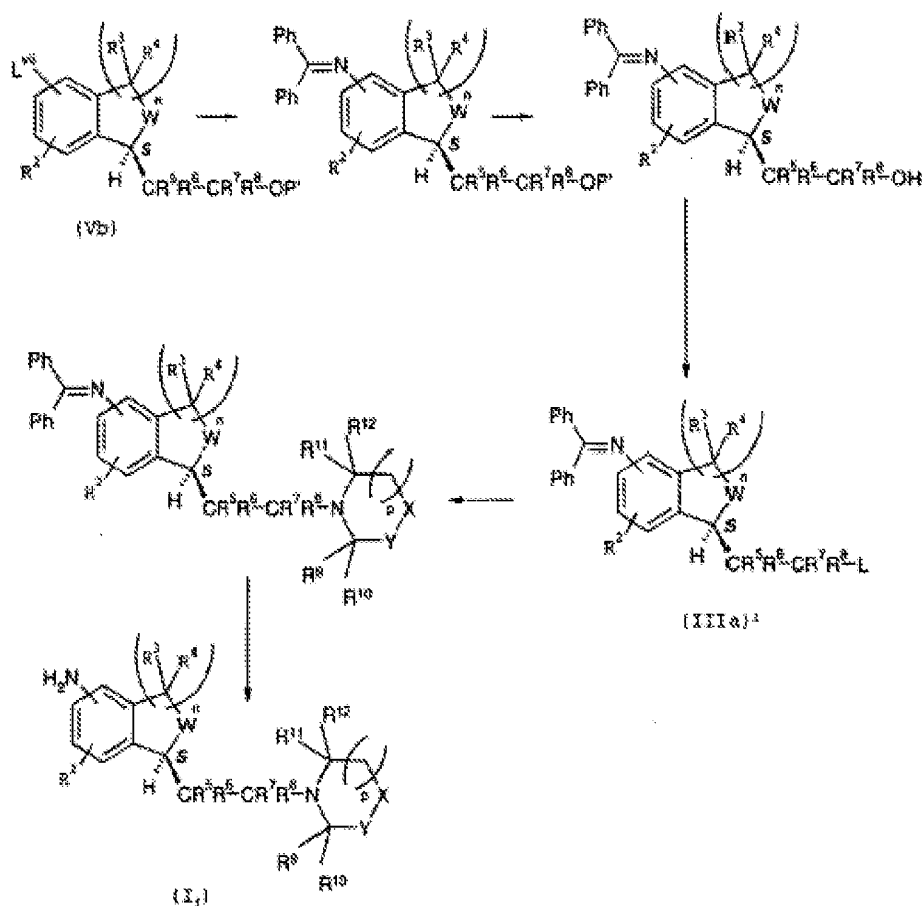
(P') também são descritos na referência acima e incluem os grupos *tert*-butildimetilsililo. Os referidos alcoóis de fórmula (Va)<sup>ii</sup> podem ser preparados tal como mostrado no esquema abaixo:



em que L<sup>vii</sup> é um grupo separável adequado tal como o brometo, pela via da formação da sulfonamida correspondente. Esta reacção é preferivelmente levada a cabo num solvente adequado, tal como o tetra-hidrofurano, e na presença de dióxido de enxofre e uma base adequada, tal como *n*-butil-lítio, seguido de reacção num solvente adequado, tal como o diclorometano na presença de N-cloro-succinimida e a amina correspondente (HNR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>).

Método p)

Os compostos intermediários de fórmula (IIIa) em que R<sup>1</sup> é -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>- R<sup>21'</sup>, t é 0 e R<sup>21'</sup> é um grupo amino protegido podem ser preparados a partir dos alcoóis protegidos correspondentes de fórmula (Vb), tal como mostrado no esquema abaixo:



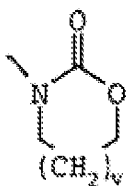
em que L<sup>vii</sup> é um grupo separável adequado, tal como brometo, pela via da reacção com uma imina adequada, tal como, por exemplo, benzofenona imina. Os grupos protectores adequados (P') são descritos em Greene e Wuts, Protecting Groups in Organica Synthesis, 3<sup>a</sup> Ed., John Wiley & Sons, e incluem os grupos *tert*-butildimetilsililo. Os referidos alcoóis protegidos são desprotegidos segundo as condições adequadas, tal como também descrito na referência acima, e são subsequentemente convertidos a compostos intermediários de fórmula (IIIa)<sup>i</sup>.

Os referidos compostos intermediários de fórmula (IIIa)<sup>i</sup> são reagidos com a piperazina não protegida correspondente usando as condições padrão descritas acima. O último passo é a desprotecção do grupo amino protegido para resultar no composto amino livre correspondente de fórmula (I<sub>f</sub>).

O deslocamento do grupo L<sup>vii</sup> é preferivelmente levado a cabo num solvente adequado, tal como o tolueno, na presença de um catalisador, tal como tris(dibenzilideno-acetona) dipaládio, um ligando adequado, tal como BINAP, e uma base adequada, tal como o *tert*-butóxido de sódio.

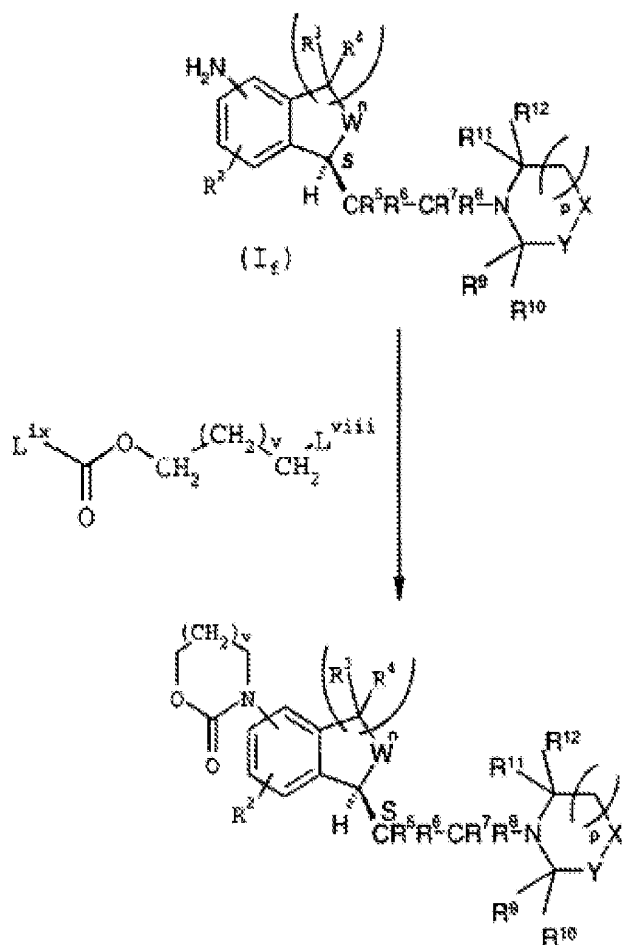
O grupo amino é preferivelmente desprotegido em condições básicas suaves, tais como na presença de hidrocloreto de hidroxilamina e acetato de sódio, num solvente adequado, tal como o metanol.

Os compostos de fórmula (I<sub>f</sub>) podem ser usados como compostos intermediários para síntese de compostos de fórmula I em que R<sup>1</sup> é -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-R<sup>21</sup>, em que t é 0 e R<sup>21</sup> é



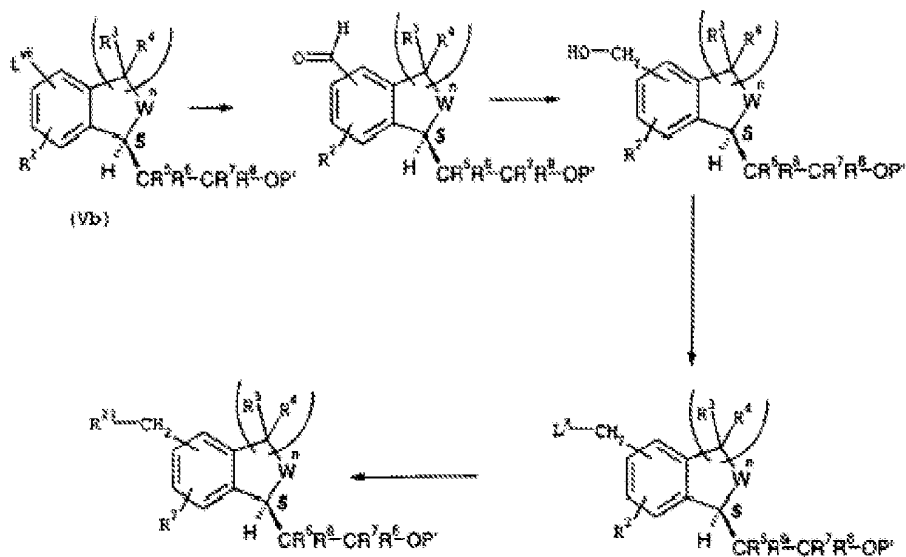
pela via da reacção com L<sup>viii</sup>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-CH<sub>2</sub>-O-L<sup>ix</sup>, em que

ambos  $L^{viii}$  e  $L^{ix}$  são grupos separáveis adequados, tais como, por exemplo, cloreto, na presença de uma base adequada, tal como a piridina, num solvente adequado, tal como a DMF, tal como mostrado no esquema abaixo:



Método q)

Os compostos intermediários de fórmula (IIIa) em que  $R^1$  é  $-CH_2-R^{21}$  podem ser preparados a partir dos alcoóis protegidos correspondentes de fórmula (Vb), tal como mostrado no esquema abaixo:



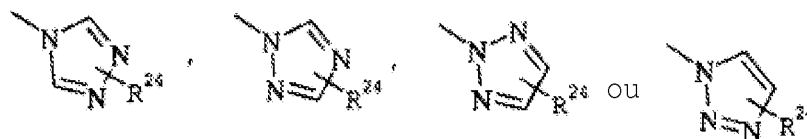
em que  $\text{L}^{\text{vii}}$  e  $\text{L}^X$  são grupos separáveis adequados, e  $\text{P}'$  é um grupo protector de álcool adequado tal como descrito em Greene e Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>a</sup> Ed., John Wiley & Sons, por exemplo um grupo *tert*-butildimetilsililo.

O composto intermediário (Vb) é convertido no carboxaldeído correspondente pela via de uma reacção com dimetilformamida na presença de uma base adequada, tal como *tert*-butil-lítio, e num solvente adequado, tal como o THF. O referido aldeído é reduzido ao álcool correspondente usando agentes de redução padrão, tal como, por exemplo, boro-hidreto de sódio, num solvente adequado, tal como o etanol. O álcool primário resultante é convertido num grupo separável adequado  $\text{L}^X$ , tal como, por exemplo, mesilato, na presença de cloreto de mesilo e uma base adequada, tal como a trietilamina. O referido mesilato é subsequentemente deslocado com o correspondente composto  $\text{HR}^{21}$  contendo azoto

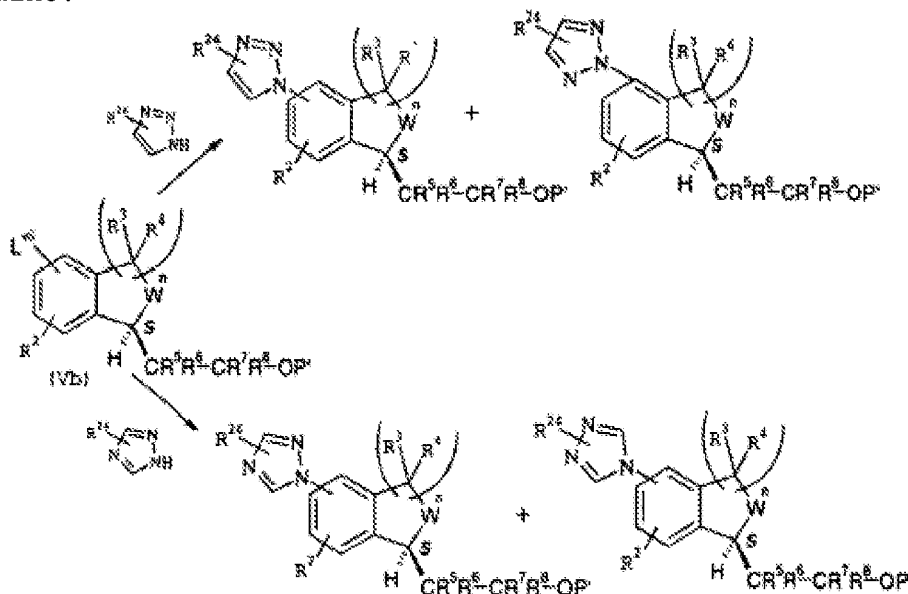
na presença de uma base adequada, tal como, por exemplo, hidreto de sódio, e num solvente adequado, tal como a DMF.

Método r)

Os compostos intermediários de fórmula (IIIa) em que  $R^1$  é  $-(CH_2)_t-R^{21}$ ,  $t$  é 0 e  $R^{21}$  é



podem ser preparados a partir dos alcoóis protegidos correspondentes de fórmula (Vb), tal como mostrado no esquema abaixo:



em que  $L^{vii}$  é um grupo separável adequado, tal como, por exemplo, brometo, cloreto, iodeto ou mesilato.  $P'$  é um grupo protector de álcool adequado, tal como descrito em Greene e Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª

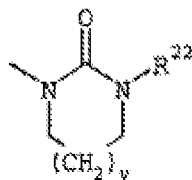
Ed., John Wiley & Sons, por exemplo um grupo *tert*-butildimetilsililo.

$L^{vii}$  do composto intermediário (Vb) é deslocado pela via de uma reacção com o triazole correspondente, num solvente adequado tal como a DMF e na presença de uma quantidade catalítica de iodeto de cobre e uma base adequada tal como carbonato de potássio.

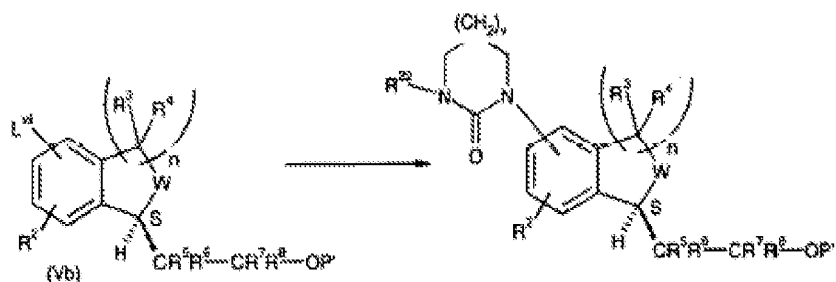
Será tido em consideração que o esquema de reacção acima é ilustrado para compostos em que o álcool é protegido mas pode igualmente ser levado a cabo para os alcoóis não protegidos correspondentes em que  $P'$  é hidrogénio.

Método s)

Os compostos intermediários de fórmula (IIIa) em que  $R^1$  é  $-(CH_2)_t-R^{21}$ ,  $t$  é 0 e  $R^{21}$  é



podem ser preparados a partir dos alcoóis protegidos correspondentes de fórmula (Vb), tal como ilustrado no esquema abaixo, para compostos em que  $R^{21}$  é 2-imidazolidinona:



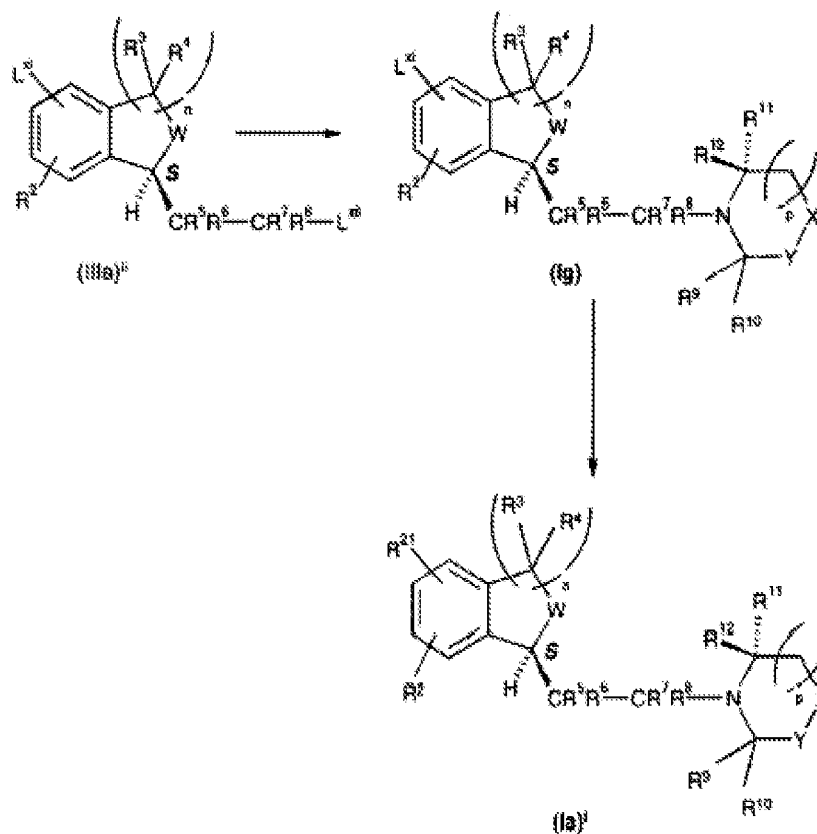
em que  $L^{vii}$  é um grupo separável adequado, tal como, por exemplo, brometo, cloreto, iodeto ou mesilato.  $P'$  é um grupo protector de álcool adequado tal como descrito em Greene e Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>a</sup> Ed., John Wiley & Sons, por exemplo um grupo *tert*-butildimetilsililo.

$L^{vii}$  do composto intermediário (Vb) é deslocado pela via de uma reacção com a imidazolidinona correspondente, num solvente adequado, tal como a DMF, e na presença de uma quantidade catalítica de iodeto de cobre e numa base adequada, tal como carbonato de potássio.

Será tido em consideração que o esquema de reacção acima é ilustrado para compostos em que o álcool é protegido mas pode igualmente ser levado a cabo para os alcoóis não protegidos correspondentes em que  $P'$  é hidrogénio.

Alternativamente, os compostos de fórmula I em que  $R^1$  é  $-(CH_2)_t-R^{21}$  e  $t$  é 0, podem ser preparados a partir da reacção de compostos de fórmula (IIIa)<sup>ii</sup>, tal como mostrado no esquema abaixo:

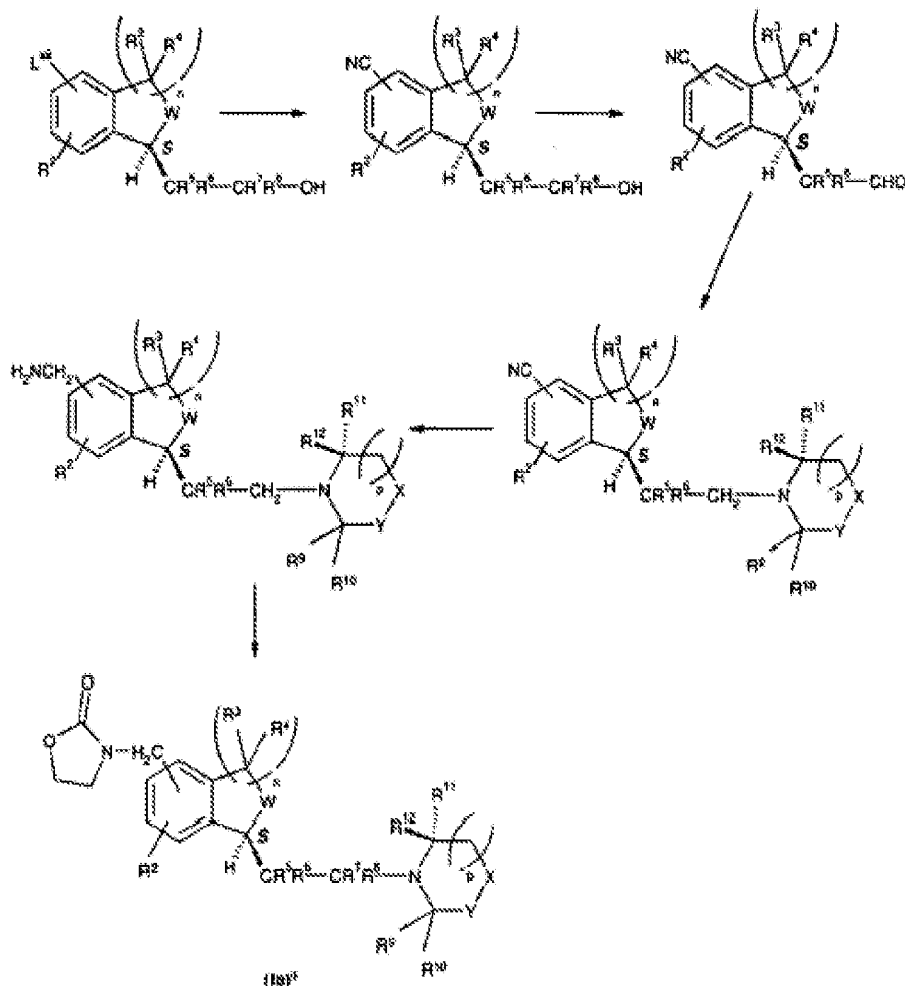




em que  $L^{xi}$  e  $L^{xii}$  são grupos separáveis adequados. O composto intermediário (IIIa)<sup>ii</sup> é reagido com um composto de fórmula (IVa), segundo procedimentos padrão descritos acima, para resultar num composto de fórmula (Ig). Lxi do composto intermediário (Ig) é convertido a  $R^{21}$  pela via da reacção com  $HR^{21}$ , na presença de um catalisador adequado, tal como tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio, um ligando adequado, tal como BINAP, uma base adequada, tal como o Carbonato de Césio, e num solvente adequado, tal como o tolueno.

Da mesma forma, os compostos de fórmula I em que  $R^1$  é  $-(CH_2)_t-R^{21}$  e t é 1, podem ser preparados a partir dos

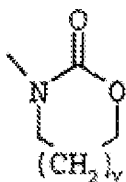
nitrilos correspondentes, tal como mostrado no esquema abaixo:



em que  $L^{xiii}$  é um grupo separável adequado, tal como, por exemplo, o brometo, cloreto, iodeto ou mesilato. O referido grupo separável é convertido no nitrilo usando métodos padrão descritos acima. O álcool livre pode ser convertido num grupo separável adequado, o qual pode ser deslocado com um composto de fórmula (IVa).

Alternativamente, o referido álcool pode ser oxi-

dado ao aldeído correspondente usando procedimentos de oxidação padrão conhecidos na literatura, seguido de aminação redutora na presença de uma piperazina não protegida, usando as condições padrão descritas acima. O nitrilo é então reduzido à amina correspondente na presença de um agente de redução adequado, tal como, por exemplo, hidreto de lítio alumínio. A referida amina pode ser convertida a vários dos substituintes de  $R^{21}$ , tal como por exemplo,



pela via da ciclização na presença de  $L^{viii}-CH_2-(CH_2)_v-CH_2-O-CO-L^{ix}$ , tal como ilustrado no método (p) acima.

Tal como foi mostrado acima, os substituintes em qualquer dos anéis aromáticos, tais como  $R^1$  e  $R^2$ , podem estar presentes nos materiais de partida ou podem ser introduzidos num ponto apropriado na produção do composto produto. Se necessário, os referidos substituintes podem ser protegidos durante o procedimento de reacção.

Foi demonstrado que os compostos da invenção são activos no receptor de serotonina 5-HT 1D. A sua actividade de ligação foi demonstrada num teste descrito por Pullar I. A et al., European Journal of Pharmacology, 407 (2000), 39-40.

Tal como foi mencionado acima, os compostos da invenção e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis têm actividade útil no sistema nervoso central. Foi mostrado que aumentam a libertação de 5HT tritiado de cortes corticais de porquinhos da Índia num teste com o procedimento seguinte.

Cortes corticais dos cérebros de porquinhos da Índia machos foram incubados com [3H]-5-HT a 50 nM, durante 30 minutos, a 37°C. Os cortes foram lavados em tampão basal contendo paroxetina 1 µM e depois foram transferidos para cestos. Os cestos foram usados para transferir o tecido entre a lavagem e os tampões de libertação, todos os quais continham paroxetina 1 µM.

De forma a obter uma libertação de linha de base sustentada, os cortes foram incubados durante 11 minutos em tampão e depois foram transferidos durante 4 minutos para um segundo tubo contendo tampão. A seguir à incubação os cortes foram de novo transferidos, durante mais 4 minutos, para um tampão no qual o NaCl tenha sido substituído, numa base equimolar, para dar uma concentração de KCl de 30 mM (amostra de libertação).

O trítio nas amostras de tecidos e nos tampões dos três períodos de incubação foi estimado por espectroscopia de cintilação líquida. O composto de teste estava presente ao longo dos três períodos de incubação. Os compostos da invenção melhoraram a libertação de 5-HT.

Os compostos da invenção são inibidores de re-absorção de serotonina, e têm excelente actividade como, por exemplo, no teste descrito por Carroll et al., J. Med. Chem. (1993), 36, 2886-2890, no qual é medida a actividade intrínseca do composto para inibir competitivamente a ligação de inibidores selectivos de re-absorção de serotonina ao transportador de serotonina. Estes resultados também foram confirmados por testes *in vivo* nos quais é medido o efeito do composto num síndrome comportamental em ratos doseados com 5-HTP e um inibidor de monoamina oxidase (MAOI), tal como a pargilina, ver Christensen, A. V., et al., Eur. J. Pharmacol. 41, 153-162 (1977).

Tendo em vista a afinidade selectiva dos compostos da invenção para os receptores de serotonina, eles são indicados para o uso no tratamento de uma variedade de condições associadas com a disfunção de serotnina em mamíferos incluindo perturbações do sistema nervoso central, tais como a depressão, doença bipolar, ansiedade, obesidade, perturbações alimentares, tais como a anorexia e a bulímia, alcoolismo, dor, hipertensão, envelhecimento, perda de memória, disfunção sexual, perturbações psicóticas, esquizofrenia, perturbações gastrointestinais, dor de cabeça, perturbações cardiovasculares, abandono do fumo, epilepsia, abuso de drogas e adicção, emese, doença de Alzheimer e perturbações do sono. Os compostos da invenção são destinados principalmente para o

tratamento da depressão ou ansiedade, ou perturbações com sintomas de depressão ou ansiedade.

De acordo com isso, a presente invenção inclui o uso de um composto de fórmula I, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, na produção de um medicamento para o tratamento de qualquer uma das perturbações mencionadas acima.

Os compostos da invenção são eficazes numa larga gama de dosagem, sendo a dose real administrada dependente de factores tais como o composto particular a ser usado, a condição a ser tratada e o tipo e dimensão do animal a ser tratado. No entanto, a dosagem requerida situar-se-á normalmente dentro da gama de 0,001 a 20, tal como 0,01 a 20 mg/kg por dia, por exemplo no tratamento de seres humanos adultos podem ser usadas dosagens de desde 0,5 a 100 ou 200 mg por dia.

Os compostos da invenção serão normalmente administrados oralmente ou por injeção e, para este propósito, os compostos serão usualmente utilizados na forma de uma composição farmacêutica. Tais composições são preparadas de uma forma bem conhecida na técnica farmacêutica e incluem pelo menos um composto activo.

De acordo com isto, a invenção inclui uma composição farmacêutica que inclui, como ingrediente activo, um composto de fórmula (I) ou um seu sal farma-

ceuticamente aceitável, associado com um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável. Ao serem produzidas as composições da invenção, o ingrediente activo será usualmente misturado com um veículo, ou diluído por um veículo, ou contido dentro de um veículo o qual pode estar na forma de uma cápsula, saquinho, papel ou outro contentor. Claro que pode ser empregado mais do que um ingrediente ou excipiente. O excipiente pode ser um material sólido, semi-sólido ou líquido o qual actua como um veículo, excipiente ou meio para o ingrediente activo. Alguns exemplos de excipientes adequados são a lactose, dextrose, sacarose, sorbitol, manitol, amidos, goma arábica, fosfato de cálcio, alginatos, tragacanto, gelatina, xarope, metilcelulose, metil- e propil-hidroxibenzoato, talco, estearato de magnésio ou óleo. As composições da invenção podem, se for desejado, ser formuladas de forma a fornecer libertação rápida, sustentada ou retardada, do ingrediente activo após a administração ao paciente.

Dependendo da via de administração, as composições anteriores pode ser formuladas como comprimidos, cápsulas ou suspensões para uso oral e soluções de injeção ou suspensões para uso parentérico ou como supositórios. Preferivelmente, as composições são formuladas numa forma de dosagem unitária, contendo cada dosagem de 0,5 a 100 mg, mais usualmente 1 a 100 mg, do ingrediente activo.

As Preparações e Exemplos seguintes ilustram as vias de síntese dos compostos da invenção.

Preparação

(1*S*)-1-(2-Hidroxietil)-3,4-di-hidro-1*H*-2-benzopiran-6-carboxamida

Método A

a) Éster etílico de ácido 2-(6-Bromo-3,4-di-hidro-1*H*-2-benzopiran-1-il)acético

Uma solução de álcool 3-bromofenetílico (15 g, 74,6 mmol) e etil-3-3-dietoxipropionato (17,1 g, 89,9 mmol) em diclorometano (60 ml), sob uma atmosfera de azoto, foi arrefecido a -10°C e tratado com uma solução 4 N de tetracloreto de titânio em diclorometano (61,5 ml, 3,3 equiv.) ao longo de um período de 15 minutos. A mistura de reacção foi então deixada a arrefecer até à temperatura ambiente. A análise de uma alíquota por HPLC indicou que a reacção estava completa após 3 h à temperatura ambiente. A mistura de reacção foi então arrefecida a 0°C e foi adicionada água lentamente (ao longo de 15 minutos) mantendo a temperatura entre 0 e 10°C. A mistura foi agitada durante um período adicional de 15 minutos e as camadas foram separadas. Após a lavagem com água (60 ml), com NaOH 0,5 N (80 ml) e depois com solução salina (80 ml), a camada orgânica foi concentrada *in vacuo* para resultar no composto de título como um óleo.



b) Ácido 2-(6-bromo-3,4-di-hidro-1*H*-2-benzopiran-1-il)acético

Éster etílico de ácido 2-(6-bromo-3,4-di-hidro-1*H*-2-benzopiran-1-il)acético (20 g, 66,9 mmol) foi dissolvido em etanol absoluto (40 ml). A mistura foi arrefecida a 0°C e foi adicionado NaOH 4 N (22 ml) ao longo de cinco minutos. A mistura de reacção foi então agitada durante 1,5 h à temperatura ambiente. Foi adicionada água (22 ml) e a solução foi lavada com diclorometano (70 ml). A camada aquosa foi recolhida e acidificada com HCl 6 N (17 ml) e foi extraída com diclorometano (70 ml). A camada orgânica foi concentrada *in vacuo* para resultar num sólido esbranquiçado. Este sólido foi suspenso em tolueno (66 ml) e foi aquecido a 100°C. A solução resultante foi arrefecida a 80°C e foi adicionada ciclo-hexano (66 ml). A suspensão resultante foi arrefecida à temperatura ambiente e foi agitada durante uma hora. O sólido foi então separado por filtração, lavado com ciclo-hexano (20 ml), e foi seco a 40°C *in vacuo*, para resultar no composto de título como um sólido branco.

c) Ácido 2-((1*S*)-6-bromo-3,4-di-hidro-1*H*-2-benzopiran-1-il)acético

A uma suspensão de ácido 2-(6-bromo-3,4-di-hidro-1*H*-2-benzopiran-1-il)acético (55 g, 203 mmol) em acetonitrilo (375 ml) e água (40 ml) foi adicionada uma solução de (R)-1-(4-metilfenil)etilamina (27,45 g, 203

mmol) em acetonitrilo (370 ml). A mistura foi aquecida em refluxo e a solução resultante foi arrefecida até à temperatura ambiente. Aquando do arrefecimento surgiu um precipitado. Após agitação durante 2 h o sal foi separado por filtração, lavado com acetonitrilo/água a 95/5 (80 ml), e foi seco *in vacuo*. O sal foi re-cristalizado em acetonitrilo/água a 95/5 para resultar um sólido o qual foi suspenso em água (390 ml) e foi tratado com HCl 6N (17 ml). Após agitação durante 1,5 h, filtração, lavagem e secagem resultou o composto de título (98 %) como um sólido branco.

d) 2-((1S)-6-Bromo-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-1-il)etanol

A uma solução de ácido 2-((1S)-6-bromo-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-1-il)acético (21,3 g, 78,6 mmol) em THF anidro (65 ml) sob uma atmosfera de azoto e arrefecida a 0°C, foi adicionado complexo borano.THF em THF (1 M), gota a gota (94 ml, 94 mmol). Após agitação durante 1 h entre 0 e 10°C, a mistura de reacção foi tratada com carbonato de sódio aquoso e depois foi extraída em tolueno. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico aquoso diluído, depois foi concentrada *in vacuo* para resultar no composto de título como um sólido branco.

e) (1S)-1-(2-Hidroxietil)-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-6-carbonitrilo

Uma suspensão de 2-((1S)-6-bromo-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-1-il)etanol (300 g, 1,17 mol), cianeto de

cobre (I) (209 g, 2,34 mol), e iodeto de cobre (I) (33,3 g, 0,18 mol) em DMF seca (1,16 l), sob uma atmosfera de azoto, foi aquecida a 140°C. Após 8 h a esta temperatura, a análise HPLC de uma alíquota indicou que a reacção estava completa. A mistura de reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente e foi deitada sobre uma solução aquosa de etilenodiamina ( 3l, v/v 3/1) depois foi extraída em tolueno. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e foram concentradas *in vacuo* para resultar no composto de título em bruto. Este material é usado no passo subsequente sem mais purificação.

f) (1S)-1-(2-Hidroxetil)-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-6-carboxamida

A uma solução de (1S)-1-(2-hidroxietil)-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-6-carbonitrilo (178 g, 0,88 mol) em metanol (460 ml) e DMSO (125 ml) foi adicionado carbonato de potássio (13 g, 94 mmol). Foi então adicionado peróxido de hidrogénio a 35 % (102 ml), gota a gota, enquanto se manteve a temperatura da mistura abaixo de 50°C. A mistura de reacção foi então deixada a agitar durante 1 h à temperatura ambiente. A análise de uma alíquota por TLC sobre sílica (acetato de etilo) indicou que a reacção estava completa. Foi adicionada água (130 ml) e foi removido metanol *in vacuo*. Foram adicionados água (800 ml) e HCl 1 N (100 ml) e a mistura foi deixada a agitar durante a noite. O sólido foi filtrado, lavado com água e foi seco. A re-cristalização a partir de metil(i-butil)cetona resultou no composto de título.

Método B

a) Éter 2-((1S)-6-bromo-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-1-il)etílico e *tert*-butil(dimetil)silílico

Uma solução 1 M de cloreto de *tert*-butildimetil-sililo em diclorometano (30 ml, 30 mmol) foi adicionada, gota a gota, sob azoto, a uma solução, arrefecida em gelo/água, de 2-((1S)-6-bromo-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-1-il)etanol (6,7 g, 24,4 mmol), di-isopropiletilamina (6,7 g, 51,8 mmol) e dimetilaminopiridina (0,32 g, 2,5 mmol) em dimetilformamida seca (70 ml). Após agitação durante a noite à temperatura ambiente, a mistura foi temperada com gelo/água e foi extraída com éter (2x). Os extractos orgânicos combinados foram lavados com água (5x), secos (MgSO<sub>4</sub>) e evaporados *in vacuo* para resultar num óleo. Este foi purificado por cromatografia *flash* sobre sílica, eluindo com acetato de etilo/hexano (0:100 a 10:90), para resultar no composto de título como um óleo.

b) Ácido (1S)-1-(2-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}etil)-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-6-carboxílico

Uma solução de *tert*-butil-lítio 1,7 M em pentano (1,75 ml, 2,97 mmol) foi adicionada, sob azoto, a uma solução de éter *tert*-butil(dimetil)sililo de 2((1S)-6-bromo-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-1-il)etilo (0,5 g, 1,35 mmol) em tetra-hidrofurano (10 ml), mantida a 70°C. Após

agitação durante 30 min, foi borbulhado dióxido de carbono através da mistura de reacção durante 30 min. Após agitação à temperatura ambiente durante a noite, foi adicionado cloreto de amónio saturado em água e o produto foi extraído em acetato de etilo. Os extractos orgânicos foram secos ( $\text{MgSO}_4$ ) e foram evaporados *in vacuo* para resultar num óleo (0,57 g). Este foi purificado por cromatografia *flash* sobre sílica eluindo com acetato de etilo/hexano (0:100 a 25\_75) para resultar no composto de título como um sólido branco.

c) (1*S*)-1-(2-([*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi)etil)-3,4-di-hidro-1*H*-2-benzopiran-6-carboxamida

Uma solução de ácido (1*S*)-1-(2-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)etil)-3,4-di-hidro-1*H*-2-benzopiran-6-carboxílico (20,7 g, 61,2 mmol) e 1,1'-carbonildiimidazole (20 g, 123 mmol) em tetra-hidrofurano (450 ml) foi agitada sob azoto, à temperatura ambiente, durante 16 h. Uma solução de amoníaco 0,5 M em dioxano (620 ml, 310 mmol) foi adicionada e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 dia. Foi adicionada água (1 l) e o produto foi extraído em diclorometano (2 x 1 l). Os extractos orgânicos combinados foram lavados com bicarbonato de sódio aquoso (2 x 500 ml) e com solução salina (2 x 500 ml) e foram secos ( $\text{MgSO}_4$ ) e evaporados *in vacuo* para resultar num sólido (21 g). Este foi purificado por cromatografia *flash* sobre sílica, eluindo com hexano/acetato de etilo (1:1) depois acetato de etilo para resultar no composto de título.

d) (1S)-1-(2-Hidroxietil)-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-6-carboxamida

(1S)-1-(2-{[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-6-carboxamida (1 g, 2,98 mmol) foi dissolvida numa mistura de ácido acético (10 ml) e água (5 ml), depois foi agitada durante 2 h. A solução foi evaporada para resultar num resíduo que foi seco *in vacuo* a 55°C para resultar no composto de título como um sólido branco.

2-[(1S)-6-(Aminocarbonil)-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-1-il]etil metano-sulfonato

(1S)-1-(2-Hidroxietil)-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-6-carboxamida (5 g, 22,6 mmol) foi dissolvida numa mistura de tetra-hidrofurano seco (375 ml) e dimetilformamida seca (15 ml) com a ajuda de um aquecimento suave. Foi adicionada trietilamina (4,6 g, 45,5 mmol), seguida de cloreto de metano-sulfonilo (2,72 g, 23,8 mmol). A mistura foi agitada sob azoto à temperatura ambiente durante 1 dia. A mistura de reacção foi temperada com água (1000 ml) e o produto foi extraído em acetato de etilo (2 x 500 ml). Os extractos orgânicos combinados foram lavados com solução salina (2 x 500 ml), secos (MgSO<sub>4</sub>) e evaporados *in vacuo* para resultar o produto em bruto como um sólido branco (6,5 g, 97%). O sólido foi triturado com éter (300 ml) para resultar em 2-[(1S)-6-(aminocarbonil)-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-1-il]etil metano-sulfonato como um sólido branco.

(3R)-1-(6-Fluoro-1-naftil)-3-metilpiperazina

a) Trifluorometano-sulfonato de 6-fluoro-3,4-di-hidro-1-naftalenilo

A uma solução agitada de 6-fluoro-3,4-di-hidro-1(2H)-naftalenona (0,50 g, 3 mmol), em THF seco (25 ml), a -78°C, sob azoto, foi adicionado bis(trimetilsilil)amida de lítio (1 M em THF) (3,6 ml, 3,6 mmol) ao longo de 5 min. A solução foi agitada durante 1 h, depois foi adicionada N-feniltrifluorometano-sulfonimida (1,3 g, 3,6 mmol) numa só porção e a mistura de reacção foi deixada aquecer até à temperatura ambiente. A agitação foi continuada durante 2 h, depois o solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em acetato de etilo e lavado com hidróxido de sódio 2 M, com água e depois com solução salina. Os extractos orgânicos foram secos (MgSO<sub>4</sub>) e concentrados *in vacuo*. O óleo vermelho resultante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, eluindo com acetato de etilo/hexano (1:9), para resultar em 6-fluoro-3,4-di-hidro-1-naftalenil trifluorometano sulfonato como um óleo incolor.

b) Trifluorometano-sulfonato de 6-fluoro-1-naftilo

A uma solução de trifluorometano-sulfonato de 6-fluoro-3,4-di-hidro-1-naftalenilo (0,77 g, 2,8 mmol) em dioxano (15 ml) foi adicionada 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (0,95 g, 4,2 mmol) e a mistura de reacção foi

aquecida em refluxo durante 18 h. O solvente foi removido *in vacuo* e o produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, eluindo com hexano, para resultar em trifluorometano-sulfonato de 6-fluoro-1-naftilo como um sólido branco.

c) (3R)-1-(6-Fluoro-1-naftil)-3-metilpiperazina

A uma solução de trifluorometano-sulfonato de 6-fluoro-1-naftilo (0,29 g, 1 mmol) em tolueno (2 ml), sob azoto, foi adicionada (2R)-metilpiperazina (0,10 g, 1,2 mmol), (R)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (47 mg, 0,075 mmol), acetato de paládio (II) (11 mg, 0,05 mmol) e carbonato de cézio (0,46 mg, 1,4 mmol). A suspensão resultante foi aquecida a 110°C durante 6 h. Aquando do arrefecimento, a mistura foi filtrada através de um tampão de celite curto (lavando com acetato de etilo), o filtrado foi concentrado *in vacuo* e o produto em bruto foi purificado por cromatografia *flash* em coluna sobre sílica gel, eluindo com diclorometano/metanol (7:3), para resultar em (3R)-1-(6-fluoro-1-naftil)-3-metilpiperazina como um óleo castanho.

(3R)-1-(6-Ciano-1-naftil)-3-metilpiperazina

a) 5-Bromo-2-naftonitrilo

A uma solução de ácido 5-bromo-2-naftóico (4,3 g, 17 mmol) em piridina seca (75 ml), a 0°C, foi adicionado



cloreto de metano-sulfonilo (1,4 ml, 18 mmol). Após agitação a 0°C durante 1 h, foi borbulhada amoníaco gasosa através da solução durante 10 min, enquanto se manteve a temperatura abaixo dos 5°C. Durante a adição de gás a solução tornou-se viscosa, por essa razão foi adicionada piridina seca adicional (~30 ml). A amoníaco em excesso foi removida *in vacuo*, a solução foi de novo arrefecida a 0°C, depois foi tratada com cloreto de metano-sulfonilo adicional (12,5 ml) e deixada a aquecer até à temperatura ambiente durante a noite. A solução foi deitada sobre água gelada, a mistura foi agitada durante 30 min e o precipitado castanho foi recolhido por filtração, lavado no filtro sinterizado com água gelada, depois seco *in vacuo*. O produto em bruto foi dissolvido em clorofórmio quente (~35 ml) e o material insolúvel foi separado por filtração. O clorofórmio foi removido e o resíduo foi dissolvido num volume mínimo de éter em refluxo. Foi adicionado hexano até a solução permanecer turva, em refluxo, a solução foi filtrada rapidamente para um balão pré-aquecido, e foi deixada arrefecer lentamente até à temperatura ambiente. O precipitado foi recolhido por filtração, lavado com hexano, e seco *in vacuo*, para resultar em 5-bromo-2-naftonitrilo. Foram obtidas ainda outras recolhas por arrefecimento do filtrado a -18°C durante a noite.

b) (3R)-1-(6-Ciano-1-naftil)-3-metilpiperazina

A uma solução de 5-bromo-2-naftonitrilo (0,47 g, 2 mmol) em tolueno seco (30 ml) foi adicionado tris(diben-

zilidenoacetona)dipaládio (0) (40 mg), (R)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (82 mg), (2R)-metilpiperazina (0,24 g, 2,4 mmol) e *tert*-butóxido de sódio (0,27 g, 2,8 mmol). A solução foi evacuada até se iniciar o borbulhamento e depois a atmosfera foi substituída com azoto. Este procedimento de purga e de evacuação foi repetido durante 15 min, depois a mistura foi aquecida em refluxo durante 8 h. A mistura de reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente, diluída com acetato de etilo e filtrada através de celite. O filtrado foi lavado com amoníaco aquosa e foi seco (MgSO<sub>4</sub>), filtrado e evaporado *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em metanol (10 ml) e aplicado a um cartucho de SCX activado (10 mg). O cartucho foi lavado com metanol (100 ml), depois o produto foi isolado por eluição com amoníaco 2 M em metanol (50 ml). O solvente foi removido *in vacuo* e ainda purificado por cromatografia *flash* sobre sílica, eluindo com acetona, para resultar em (3R)-1-(6-ciano-1-naftil)-3-metilpiperazina.

(3R)-1-(6-Ciano-1-benzotien-3-il)-3-metilpiperazina

a) 3-Bromo-1-benzotiofeno-6-carbonitrilo

A uma solução de 1-benzotiofeno-6-carbonitrilo (2,13 g, 13,4 mmol) em DMF seca (20 ml), a -10°C, foi adicionada N-bromosuccinimida acabada de re-cristalizar (2,38 g, 13,4 mmol). A solução foi deixada a aquecer até à temperatura ambiente e foi agitada durante o fim de semana. A mistura foi diluída com água e extraída para éter

dietílico, e o extracto orgânico foi lavado com água, depois com solução salina. Os extractos foram secos ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrados e evaporados *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado por cromatografia *flash* sobre sílica, eluindo com acetato de etilo/hexano (1:9), para resultar no composto de título como um sólido branco.

b) (3R)-1-(6-Ciano-1-benzotien-3-il)-3-metilpiperazina

3-Bromo-1-benzotiofeno-6-carbonitrilo foi acoplado com (2R)-metilpiperazina, tal como descrito acima para (3R)-1-(6-ciano-1-benzotien-3-il)-3-metilpiperazina.

Exemplo 1

(1S)-1-{2-[(2R)-4-(1,2-Di-hidro-5-acenaftilenil)-2-metilpiperazinil]etil}-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-6-carboxamida

a) (3R)-1-(1,2-Di-hidro-5-acenaftilenil)-3-metilpiperazina

Uma mistura de 2-(R)-metilpiperazina (0,124 g, 1,1 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (49 mg, 0,05 mmol), rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (69 mg, 0,10 mmol) e *tert*-butóxido de sódio (0,148 g, 1,5 mmol) foram agitados em tolueno (50 ml), sob azoto, durante 15 min, para resultar numa solução vermelho sangue. Foi adicionado 5-bromo-1,2-di-hidroacenaftileno (0,256 g, 1,1

mmol) e a solução foi agitada sob azoto em refluxo durante 3 h. A mistura foi arrefecida, diluída com diclorometano e foi filtrada através de celite. A fase orgânica foi lavada com água, seca ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e evaporada *in vacuo*. O produto em bruto foi levado em frente para o próximo passo sem mais purificação.

b) (1S)-1-{2-[(2R)-4-(1,2-Di-hidro-5-acenaftilenil)-2-metilpiperazinil]etil}-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-6-carboxamida

(3R)-1-(1,2-Di-hidro-5-acenaftilenil)-3-metilpiperazina (0,138 g, 0,55 mmol), metano-sulfonato de 2-[(1S)-6-(aminocarbonil)-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-1-il]etilo (0,15 g, 0,50 mmol), carbonato de potássio (0,138 g, 1,0 mmol), iodeto de potássio (0,083 g, 1,0 mmol) e acetonitrilo (50 ml) foram aquecidos, sob refluxo, durante 1 dia, com agitação, sob azoto. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, os compostos inorgânicos foram separados por filtração e o solvente foi evaporado *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado por LC-MS preparativa para resultar no composto de título.  $M+H = 456$ .

Os Exemplos seguintes foram preparados por substituição da (2R)-metilpiperazina no Exemplo acima com piperazina ou homopiperazina alternativa tal como indicado abaixo:

Exemplo 2

(1S)-1-{2-[(2R)-4-(1,2-Di-hidro-5-acenaftilenil)-2-  
etilpiperazinil]etil}-3,4-di-hidro-1H-2-benzopirano-6-  
carboxamida

Preparada a partir de 5-bromo-1,2-di-hidro-acenaftileno e (2R)-etilpiperazina. M+H = 470.

Exemplo 3

(1S)-1-{2-[(2S)-4-(1,2-Di-hidro-5-acenaftilenil)-2-  
etilpiperazinil]etil}-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-6-  
carboxamida.

Preparada a partir de 5-bromo-1,2-di-hidro-acenaftileno e (2S)-etilpiperazina. M+H = 470.

Exemplo 4

(1S)-1-{2-[4-(1,2-Di-hidro-5-acenaftilenil)hexa-hidro-1H-  
1,4-diazepin-1-il]etil}-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-6-  
carboxamida.

Preparada a partir de 5-bromo-1,2-di-hidro-acenaftileno e homopiperazina. M+H = 456.

Exemplo 5

(1S)-1-{2-[(2R)-4-(5-Acenaftilenil)-2-metilpiperazinil]-etil}-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-6-carboxamida.

## a) 5-Bromoacenaftileno

A 5-bromo-1,2-di-hidroacenaftaleno (0,10 g, 0,43 mmol) em diclorometano (10 ml) foi adicionada 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (0,117 g, 0,515 mmol) e foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 dia. Uma porção adicional de DDQ (0,10 g) foi adicionada e a reação foi agitada durante mais 1 dia. A mistura foi lavada com água e a fase orgânica foi seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e evaporada *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado por cromatografia "flash" sobre sílica, eluindo com acetato de etilo/heptano (0:10 a 1:9), para resultar no composto de título.

## b) (3R)-1-(5-Acenaftilenil)-3-metilpiperazina

5-Bromoacenaftileno foi acoplado com (2R)-metilpiperazina, tal como descrito para o Exemplo 1 a).

## c) (1S)-1-{2-[(2R)-4-(5-Acenaftilenil)-2-metilpiperazinil]-etil}-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-6-carboxamida

Metano-sulfonato de (3R)-1-(5-acenaftilenil)-3-metilpiperazina foi condensada com 2-[(1S)-6-(aminocarbonil)-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-1-il]etilo, tal como

descrito para o Exemplo 1 b), para resultar no composto de título. M+H = 454.

#### Exemplo 6

(1S)-1-{2-[(2R)-4-(1-Oxo-1,2-di-hidro-5-acenaftilenil)-2-metilpiperazinil]etil}-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-6-carboxamida

##### a) 5-Bromo-1,2-di-hidro-1-acenaftilenol

A 1,2-di-hidro-1-acenaftilenol (0,34 g, 2 mmol) em DMF seca (10 ml) foi adicionada N-bromo-succinimida recristalizada (0,39 g, 2,2 mmol) e a mistura foi agitada durante 3 h, sob azoto. A solução foi deitada sobre água (500 ml) e o precipitado foi separado por filtração. O sólido resultante foi re-dissolvido em metanol, filtrado e evaporado *in vacuo* para resultar no composto de título como um sólido castanho.

##### b) [(5-Bromo-1,2-di-hidro-1-acenaftilenil)oxi](*tert*-butil)-difenilsilano

A 5-bromo-1,2-di-hidro-1-acenaftilenol (0,25 g, 1 mmol) em THF seco (30 ml) foi adicionado cloro(*tert*-butil)difenilsilano (0,275 mg, 1 mmol) e imidazole (0,34 g, 5 mmol), e a reacção foi agitada à temperatura ambiente, sob azoto, durante 18 h. A mistura foi diluída com éter dietílico, filtrada através de um tampão de sílica, e

evaporada *in vacuo*. A purificação por cromatografia "flash" sobre sílica, eluindo com acetato de etilo/hexano (1:9 a 1:1), resultou no composto de título como um óleo incolor.

c) (3*R*)-1-(1-{[*tert*-butil(difenil)silil]oxi}-1,2-di-hidro-5-acenaftilenil)-3-metilpiperazina

[(5-bromo-1,2-di-hidro-1-acenaftilenil)oxi](*tert*-butil)difenilsilano foi acoplado com (2*R*)-metilpiperazina, tal como descrito para o Exemplo 1 a).

d) (1*S*)-1-{2-[(2*R*)-4-(1-{[*tert*-butil(difenil)silil]-oxi}-1,2-di-hidro-5-acenaftilenil)-2-metil-piperazinil]etil}-3,4-di-hidro-1*H*-2-benzopiran-6-carboxamida

(3*R*)-1-(1-{[*tert*-Butil(difenil)silil]oxi}-1,2-di-hidro-5-acenaftilenil)-3-metilpiperazina foi condensada com metano-sulfonato de 2-[(1*S*)-6-(aminocarbonil)-3,4-di-hidro-1*H*-2-benzopiran-1-il]etilo, tal como descrito para o Exemplo 1b).

e) (1*S*)-1-{2-[(2*R*)-4-(1-hidroxi-1,2-di-hidro-5-acenaftilenil)-2-metilpiperazinil]etil}-3,4-di-hidro-1*H*-2-benzopiran-6-carboxamida

A uma solução de (1*S*)-1-{2-[(2*R*)-4-(1-{[*tert*-butil(difenil)silil]-oxi}-1,2-di-hidro-5-acenaftilenil)-2-metil-piperazinil]etil}-3,4-di-hidro-1*H*-2-benzopiran-6-carboxamida (1,72 g, 2,43 mmol) em THF seco (70 ml) foi



adicionado lentamente fluoreto de tetrabutylamónio (solução 1 M em THF) (2,9 ml, 2,92 mmol) e a mistura foi agitada, durante 18 h, à temperatura ambiente. Foi adicionado diclorometano à reacção, a qual foi depois lavada com água. As fases orgânicas combinadas foram secas ( $\text{MgSO}_4$ ), filtradas e evaporadas *in vacuo* para resultar num óleo castanho. O resíduo foi dissolvido em metanol e aplicado a um cartucho de permuta iónica SCX-2 activado. O cartucho foi lavado com metanol e depois o produto foi isolado por eluição com amoníaco 2 M em metanol. O solvente foi removido *in vacuo* e o produto em bruto foi ainda purificado por LC-MS preparativa, para resultar no composto de título.

f) (1S)-1-{2-[(2R)-2-metil-4-(1-oxo-1,2-di-hidro-5-acenaftilenil)piperazinil]etil}-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-6-carboxamida

A uma solução de (1S)-1-{2-[(2R)-4-(1-hidroxi-1,2-di-hidro-5-acenaftilenil)-2-metilpiperazinil]etil}-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-6-carboxamida (0,10 g, 0,21 mmol) em DMF seca (2 ml), arrefecida a 0°C sob azoto, foi adicionado dicromato de piridínio (0,80 g, 0,21 mmol) e a mistura foi agitada durante 4 h, deixando-se a reacção a aquecer até à temperatura ambiente. Foi adicionado ainda mais um equivalente de dicromato de piridínio e a reacção foi agitada durante mais 1 h. A mistura foi deitada sobre água e o precipitado resultante foi separado por filtração. A purificação por LC-MS preparativa resultou em (1S)-1-{2-[(2R)-2-metil-4-(1-oxo-1,2-di-hidro-5-acenaftilenil)pipera-

zinil]etil}-3,4-di-hidro-1*H*-2-benzopiran-6-carboxamida. M+H = 470.

#### Exemplo 7

(1*S*)-1-{2-[(2*R*)-2-Metil-4-(1*H*,3*H*-nafto[1,8-*cd*]piran-6-il)piperazinil]etil}-3,4-di-hidro-1*H*-2-benzopiran-6-carboxamida

a) 6-Bromo-1*H*,3*H*-nafto[1,8-*cd*]pirano

A 6-bromo-1*H*,3*H*-nafto[1,8-*cd*]piran-1,3-diona (1,5 g, 5,4 mmol) em etanol (10 ml) foi adicionado boro-hidreto de sódio (0,41 g, 10,8 mmol) e a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 h. A reacção foi temperada com ácido clorídrico 3 M e foi extraída em diclorometano. Os extractos orgânicos combinados foram secos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e foram concentrados *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em diclorometano e foram adicionados ácido trifluoroacético (1,05 ml, 13,53 mmol) e trietilsilano (4,3 ml, 27 mmol). Após agitação durante 5 min à temperatura ambiente, o solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel, eluindo com diclorometano, para resultar em 6-bromo-1*H*,3*H*-nafto[1,8-*cd*]pirano como um sólido branco.

b) (3*R*)-3-Metil-1-(1*H*,3*H*-nafto[1,8-*cd*]piran-6-il)piperazina

Uma mistura de 6-bromo-1*H*,3*H*-nafto[1,8-*cd*]pirano

(0,30 g, 1,2 mmol), 2-(R)-metilpiperazina (0,145 g, 1,44 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (55 mg, 0,06 mmol), rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (56 mg, 0,09 mmol) e *tert*-butóxido de sódio (0,162 g, 1,68 mmol) em tolueno (5 ml) foi aquecida sob refluxo durante 2 h. O solvente foi evaporado *in vacuo* e a mistura em bruto foi purificada por cromatografia em coluna sobre sílica gel, eluindo com diclorometano/metanol (9:1), para resultar em (3R)-3-metil-1-(1H,3H-nafto[1,8-cd]piran-6-il)piperazina como um sólido cor de laranja.

c) (1S)-1-{2-[(2R)-2-Metil-4-(1H,3H-nafto[1,8-cd]piran-6-il)piperazinil]etil}-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-6-carboxamida

(3R)-3-metil-1-(1H,3H-nafto[1,8-cd]piran-6-il)piperazina foi acoplada com 2-[(1S)-6-aminocarbonil]-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-1-il]etil metano-sulfonato tal como descrito para o Exemplo 1 b), para resultar em (1S)-1-{2-[(2R)-2-metil-4-(1H,3H-nafto[1,8-cd]piran-6-il)piperazinil]etil}-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-6-carboxamida. M+H = 472.

#### Exemplo 8

(1S)-1-{2-[(2R)-2-Metil-4-(1H,3H-nafto[1,8-cd]tiopiran-6-il)piperazinil]etil}-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-6-carboxamida

a) 6-Bromo-1*H*,3*H*-nafto[1,8-*cd*]tiopirano

Uma mistura de 1-bromo-4,5-bis(bromoetil)-naftaleno (0,38 g, 0,97 mmol) e sulfureto de sódio nona-hidratado (0,25 g, 1,04 mmol) em dimetilformamida (13 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 5 h, na presença de sulfato de sódio como armadilha para a água. A mistura de reacção foi deitada sobre água e extraída para éter dietílico. Os extractos orgânicos combinados foram lavados com água, secos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e foram concentrados até à secura, para resultar em 6-bromo-1*H*,3*H*-nafto[1,8-*cd*]tiopirano como um sólido amarelo pálido.

b) (3*R*)-3-Metil-1-(1*H*,3*H*-nafto[1,8-*cd*]tiopiran-6-il)piperazina

O procedimento usado para a síntese de (3*R*)-3-metil-1-(1*H*,3*H*-nafto[1,8-*cd*]piran-6-il)piperazina (Exemplo 5b)) foi seguido, usando 6-bromo-1*H*,3*H*-nafto[1,8-*cd*]tiopirano como material de partida e fazendo variações não críticas, para se obter o composto de título (3*R*)-3-metil-1-(1*H*,3*H*-nafto[1,8-*cd*]tiopiran-6-il)piperazina como um sólido castanho.

c) (1*S*)-1-{2-[(2*R*)-2-Metil-4-(1*H*,3*H*-nafto[1,8-*cd*]tiopiran-6-il)piperazinil]etil}-3,4-di-hidro-1*H*-2-benzopiran-6-carboxamida

(3*R*)-3-Metil-1-(1*H*,3*H*-nafto[1,8-*cd*]tiopiran-6-

il)piperazina foi acoplada com metano-sulfonato de 2-[(1S)-6-aminocarbonil)-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-1-il]etilo, tal como descrito para o Exemplo 1 b), para resultar em (1S)-1-{2-[2-[(2R)-2-metil-4-(1H,3H-nafto[1,8-cd]tiopiran-6-il)piperazinil]etil}-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-6-carboxamida. M+H = 488.

#### Exemplo 9

(1S)-1-{2-[2-[4-(1,2-Di-hidro-5-acenaftilenil)-1-piperidinil]etil}-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-6-carboxamida

a) 4-(1,2-Di-hidro-5-acenaftilenil)-4-hidroxi-1-piperidino-carboxilato de *tert*-butilo

A uma solução de 5-bromoacenaftileno (1,00 g, 4,29 mmol) em THF seco (20 ml), sob azoto, a -78°C, foi adicionada uma solução de n-butil-lítio (2,5 M em hexanos) (1,89 ml, 4,72 mmol) ao longo de um período de 30 min. A solução vermelho profundo resultante foi deixada a agitar por mais 30 minutos a -78°C. Foi então adicionada uma solução de *tert*-butil 4-oxo-1-piperidinocarboxilato (0,94 g, 4,72 mmol) em THF seco (10 ml) ao longo de 30 min. Após 2,5 h foi adicionada uma solução arrefecida saturada de cloreto de amónio (30 ml), a mistura de reacção foi deixada a aquecer até à temperatura ambiente e depois foi extraída com éter dietílico. Os extractos orgânicos combinados foram secos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e foram concentrados *in vacuo* para resultar num óleo espesso, castanho amarelado. Este óleo foi

purificado por cromatografia "flash" sobre sílica, eluindo com um gradiente de metanol/diclorometano, para resultar em *tert*-butil 4-(1,2-di-hidro-5-acenaftilenil)-4-hidroxi-1-piperidinocarboxilato como um resíduo amarelo pegajoso.

b) 4-(1,2-Di-hidro-5-acenaftilenil)piperidina

A uma solução de 4-(1,2-di-hidro-5-acenaftilenil)-4-hidroxi-1-piperidinocarboxilato de *tert*-butil (0,44 g, 1,24 mmol) em diclorometano (4 ml) foi adicionado tri-etilsilano (1,10 ml, 6,22 mmol), sob azoto. A mistura foi arrefecida a -30°C e depois foi adicionado, gota a gota, ácido trifluoroacético (0,48 ml, 6,22 mmol), mantendo a temperatura abaixo de -25°C. Após 2,5 h, a mistura de reacção foi deixadaa aquecer até 0°C e foi adicionado ácido trifluoroacético adicional (0,48 ml, 6,22 mmol) ao longo de 5 min. A mistura de reacção foi deixada a aquecer até à temperatura ambiente e foi deixada a agitar durante 3 dias. Foi então adicionado gelo à mistura de reacção, seguido de hidróxido de potássio a um pH de 14, e a suspensão resultante foi extraída com diclorometano. Os extractos orgânicos combinados foram secos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e foram concentrados *in vacuo* para resultar num óleo amarelo. O óleo foi dissolvido em metanol e carregado numa coluna SCX-2. A coluna foi lavada com metanol, depois com uma solução 2 N de amoníaco em metanol. A concentração *in vacuo* da solução de amoníaco resultou em 4-(1,2-di-hidro-5-acenaftilenil)piperidina como um óleo amarelo pálido.

c) (1S)-1-{2-[4-(1,2-Di-hidro-5-acenaftilenil)-1-piperidinil]etil}-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-6-carboxamida

4-(1,2-Di-hidro-5-acenaftilenil)piperidina foi acoplada com 2-[(1S)-6-aminocarbonil]-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-1-il]etil metano-sulfonato, tal como descrito para o Exemplo 1 b), para resultar em (1S)-1-{2-[4-(1,2-di-hidro-5-acenaftilenil)-1-piperidinil]etil}-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-6-carboxamida como um óleo amarelo pálido M+H = 441.

#### Exemplo 10

(1S)-1-{2-[(2R)-4-(1,2-Di-hidro-5-acenaftilenil)-2-metilpiperazinil]etil-1,3-di-hidro-2-benzofuran-5-carboxamida

a) 5-Cloro-1,3-di-hidro-2-benzofuran-1-ol

A uma solução de 5-cloroftalida (3,64 g, 21,6 mmol) em diclorometano (100 ml), a -78°C, foi adicionado hidreto de di-isobutilalumínio (1 M em tolueno) (23,8 ml, 23,8 mmol), gota a gota. Após 1 h, a mistura de reacção foi temperada com uma solução saturada de tartarato de sódio (250 ml), deixada a aquecer até à temperatura ambiente e foi agitada durante 1 h. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram secas (MgSO<sub>4</sub>), filtradas e

concentradas *in vacuo* para resultar no composto de título como um sólido branco.

b) (5-Cloro-1,3-di-hidro-2-benzofuran-1-il)acetato de etilo

5-Cloro-1,3-di-hidro-2-benzofuran-1-ol (2,95 g, 17,3 mmol) foi dissolvido em THF (60 ml) e arrefecido a 0°C. Foram adicionados fosfonoacetato de trietilo (11,7 g, 52,1 mmol) e carbonato de cézio (17 g, 52,1 mmol). Após 20 min o banho frio foi removido e a mistura de reacção foi deixada a agitar à temperatura ambiente durante 3 h, depois foi temperada com uma solução saturada de cloreto de amónio e foi extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina, secas com (MgSO<sub>4</sub>), filtradas e evaporadas *in vacuo*. A purificação por cromatografia em coluna, eluindo com acetato de etilo/hexano (1:4), resultou no composto de título como um óleo incolor.

c) 2-(5-Cloro-1,3-di-hidro-2-benzofuran-1-il)etanol

(5-Cloro-1,3-di-hidro-2-benzofuran-1-il)acetato de etilo (2,79 g, 11,6 mmol) em THF (60 ml) foi arrefecido a -78°C e foi adicionado hidreto de di-isobutilalumínio (1 M em tolueno), gota a gota. Após 1 h, a mistura de reacção foi temperada com solução saturada de tartarato de sódio (150 ml), deixada a aquecer até à temperatura ambiente e agitada durante 1 h. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com acetato de etilo. As camadas



orgânicas combinadas foram secas ( $\text{MgSO}_4$ ), filtradas e evaporadas *in vacuo*. O composto intermediário em bruto foi dissolvido em metanol (50 ml), arrefecido a  $0^\circ\text{C}$  e foi adicionado boro-hidreto de sódio em porções (0,48 g, 12,7 mmol). A reacção foi temperada com carbonato de hidrogénio e sódio e foi extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina, secas ( $\text{MgSO}_4$ ), filtradas e evaporadas *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em colna, eluindo com acetato de etilo/hexano (1:2), para resultar no composto de título como um sólido branco.

d) *tert*-Butil-[2-(5-cloro-1,3-di-hidro-2-benzofuran-1-il)-etoxi]dimetilsilano

Preparado a partir de 2-(5-cloro-1,3-di-hidro-2-benzofuran-1-il)etanol, tal como descrito para a preparação de 2-((1*S*)-6-bromo-3,4-di-hidro-1*H*-2-benzopiran-1-il)etil *tert*-butil(dimetil)silil éter, para resultar em *tert*-butil-[2-(5-cloro-1,3-di-hidro-2-benzofuran-1-il)etoxi]dimetilsilano.

e) 1-[2-(*tert*-Butildimetilsilanoxi)-etil]-1,3-di-hidro-2-benzofuran-5-carboxamida

Uma solução de *tert*-butil-[2-(5-cloro-1,3-di-hidro-2-benzofuran-1-il)etoxi]dimetilsilano (0,94 g, 1,48 mmol) em dioxano (2 ml) e uma solução de tri-*tert*-butilfosfina (89 mg, 0,44 mmol) em dioxano (0,7 ml) foram adicionadas, gota a gota, a um balão de fundo redondo

carregado com tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio (136 mg, 0,148 mmol) e cianeto de zinco (0,208 g, 1,78 mmol). O balão foi adaptado com um condensador de refluxo e a suspensão vermelho-púrpura resultante foi aquecida a 120°C, sob azoto. Após 16 h, a mistura de reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente e foi diluída com acetato de etilo, filtrada através de um tampão de celite e foi concentrada *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado por cromatografia sobre sílica, eluindo com hexano/acetato de etilo (10:1), para resultar no composto de título contaminado com dibenzilidenoacetona. Esta mistura em bruto foi dissolvida em diclorometano (3 ml) e foi adicionado hidrogeno-sulfato de tetrabutylamónio (0,29 mmol) numa só porção. Foram adicionados, gota a gota, peróxido de hidrogénio (solução aquosa a 30 % p/v) (5,75 mmol) e hidróxido de sódio (solução aquosa 2 N) (1,15 ml, 2,3 mmol). A mistura de reacção resultante foi sonicada durante 1 h, depois foi temperada com hidrogeno sulfato de potássio (4 ml), diluída com diclorometano e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa de sulfito de sódio, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e evaporada *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado por cromatografia sobre sílica, eluindo com acetato de etilo/hexano (1:1), para resultar no composto de título como um sólido branco.

f) 1-(2-Hidroxietil)-1,3-di-hidro-2-benzofuran-5-carboxamida

Preparada a partir de 1-[2-(*tert*-butildimetilsilanoxi)-etil]-1,3-di-hidro-2-benzofuran-5-carboxamida, al

como descrito para a preparação de (1*S*)-1-(2-hidroxietil)-3,4-di-hidro-1*H*-2-benzopiran-6-carboxamida.

g) (1*S*)-{2-[(2*R*)-4-Di-hidro-5-acenaftilenil]-2-metilpiperazinil]etil}-1,3-di-hidro-2-benzofuran-5-carboxamida

O composto de título foi preparado a partir de 1-(2-hidroxietil)-1,3-di-hidro-2-benzofuran-5-carboxamida por formação inicial do metano-sulfonato, tal como descrito para a preparação de metano-sulfonato de 2-[(1*S*)-6-(aminocarbonil)-3,4-di-hidro-1*H*-2-benzopiran-1-il]etilo, e condensação deste sulfonato com (3*R*)-1-(1,2-di-hidro-5-acenaftilenil)-3-metilpiperazina, tal como descrito para o Exemplo 1 b). A mistura de diastereómeros foi separada por HPLC quiral usando uma coluna Chiracel OJ, eluindo com hexano/etanol (1:1) com 0,2 % de dimetiletilamina. M+H = 442.

#### Exemplo 11

1-{2-[4-(1,2-Di-hidro-5-acenaftilenil)hexa-hidro-1*H*-1,4-diazepin-1-il]etil}-1,3-di-hidro-2-benzofuran-5-carboxamida

a) Ácido (-)-(5-cloro-1,3-di-hidro-2-benzofuran-1-il)acético

(+/-)-(5-Cloro-1,3-di-hidro-2-benzofuran-1-il)-acetato de etilo (6,1 g, 25,3 mmol) e Amano Lipase P30 (3,8 g) foram suspensos em solução tampão de pH 7 (150 ml) e a

mistura foi agitada vigorosamente durante 24 h. A suspensão foi então filtrada através de um tampão de celite e o tampão de filtração foi lavado com água, ácido clorídrico (1 M) e várias vezes com acetato de etilo. A camada aquosa foi separada e foi lavada duas vezes com acetato de etilo. A fase orgânica combinada foi depois extraída com solução aquosa de bicarbonato de sódio (3 x 150 ml) e foi seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e evaporada sob pressão reduzida para resultar num óleo amarelo pálido, (+)-etil (5-cloro-1,3-di-hidro-2-benzofuran-1-il)acetato (95% ee por HPLC quiral) - este podia ser reciclado por racemização de base, tal como descrito abaixo.

A camada aquosa de bicarbonato foi então acidificada com ácido clorídrico (1 N) e extraída com diclorometano (3 x), seca ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e evaporada *in vacuo* para resultar num sólido cristalino branco. (95 % ee por HPLC quiral). O sólido foi re-cristalizado a partir de hexano-éter para fornecer o ácido de título (> 98% ee).

b) (-)-2-(5-Cloro-1,3-di-hidro-2-benzofuran-1-il)etanol

Ácido (-)-(5-cloro-1,3-di-hidro-2-benzofuran-1-il)acético (1,91 g, 9,0 mmol) foi dissolvido em THF seco (8 ml), sob azoto, e foi arrefecido a 0°C. Foi adicionado por meio de uma seringa complexo (0,155 mk, 1,64 mmol). Após 1 h o banho de arrefecimento foi removido e a solução foi agitada, à temperatura ambiente, durante 2 h. A solução foi

repartida entre carbonato de sódio hidrogénio aquoso saturado e éter dietílico. A camada aquosa foi ainda extraída com éter e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina, secas ( $\text{MgSO}_4$ ), filtradas e concentradas *in vacuo*. Isto resultou no composto de título como um sólido branco (> 98% ee por HPLC quiral).

c) (5-Cloro-1,3-di-hidro-2-benzofuran-1-il)acetato de (±)-etilo

(5-Cloro-1,3-di-hidro-2-benzofuran-1-il)acetato de (+)-etilo (95% ee) (185 mg, 0,77 mmol) foi dissolvido em etanol seco (8 ml), sob azoto. Foi adicionado etóxido de sódio (5 mg, 0,07 mmol) numa só porção e a mistura de reacção foi agitada à temperatura durante a noite. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi repartido entre água e diclorometano. A camada orgânica foi lavada com solução salina, seca ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e concentrada *in vacuo* para fornecer o composto de título como um óleo amarelo.

(-)-2-[(5-aminocarbonil)-1,3-di-hidro-2-benzofuran-1-il]etil metano-sulfonato

Preparado a partir de (-)-2-(5-cloro-1,3-di-hidro-2-benzofuran-1-il)etanol, tal como descrito no Exemplo 10 com o álcool racémico correspondente.

e) (-)-1-{2-[4-(1,2-di-hidro-5-acenaftilenil)hexa-hidro-1H-1,4-diazepin-1-il]etil}-1,3-di-hidro-2-benzofuran-5-carboxamida

Preparado a partir de 1-(1,2-di-hidro-5-acenaftilenil)hexa-hidro-1H-1,4-diazepina e metano-sulfonato de (-)-2-[(5-aminocarbonil)-1,3-di-hidro-2-benzofuran-1-il]etilo, tal como descrito para o Exemplo 8. M+H = 442.

#### Exemplo de Referência 16

5-[(3R)-3-Metil-4-(2-{(1S)-6-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)metil]-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-1-il}etil)pipe-razinil]-2-naftonitrilo

a) Éter 2-((1S)-6-bromo-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-1-il)-etílico e *tert*-butil(difenil)silílico

A uma solução de 2-((1S)-6-bromo-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-1-il)etanol (3,0 g, 11,7 mmol) em THF seco (100 ml) foi adicionado imidazole (3,97 g, 58,4 mmol) e cloro-*tert*-butil(difenil)silano (6,42 g, 23,4 mmol) e a mistura foi agitada, sob azoto, à temperatura ambiente, durante 20 h. Foi adicionado éter dietílico e a mistura foi filtrada através de um tampão de sílica. O filtrado foi evaporado *in vacuo* e o produto em bruto foi purificado por cromatografia "flash" sobre sílica, eluindo com acetato de etilo/heptano (0:10 a 2:8), para resultar no composto de título.

b) (1*S*)-1-(2-([*tert*-Butil(difenil)silil]oxi)etil)-3,4-di-hidro-1*H*-2-benzopiran-6-carbaldeído

A uma solução agitada de éter 2-((1*S*)-6-bromo-3,4-di-hidro-1*H*-2-benzopiran-1-il)etílico e *tert*-butil-(difenil)silílico (2,5 g, 5,05 mmol) em THF seco (60 ml), arrefecida a -78°C, sob azoto, foi adicionado lentamente *n*-butil-lítio (2,5 M em THF) (5,4 ml, 13,5 mmol). Após 30 min de agitação a -78°C, foi adicionada dimetilformamida seca (3,5 ml, 45 mmol) e a reacção foi deixada a arrefecer até à temperatura ambiente durante a noite. A reacção foi temperada por adição de água e foi extraída para acetato de etilo. Os extractos orgânicos combinados foram lavados com solução salina, secos (MgSO<sub>4</sub>), filtrados e evaporados *in vacuo*. O óleo amarelo resultante foi purificado por cromatografia "flash" sobre sílica, eluindo com acetato de etilo/hexano (0:4 a 1:3), para resultar no composto de título como um óleo incolor.

c) [(1*S*)-1-(2-([*tert*-Butil(difenil)silil]oxi)etil)-3,4-di-hidro-1*H*-2-benzopiran-6-il]metanol

A uma solução agitada de (1*S*)-1-(2-([*tert*-butil-(difenil)silil]oxi)etil)-3,4-di-hidro-1*H*-2-benzopiran-6-carbaldeído (0,97 g, 2,18 mmol) em etanol (30 ml) foi adicionado boro-hidreto de sódio (0,116 g, 3,06 mmol) e a mistura foi agitada durante 1,5 h, à temperatura ambiente.

A reacção foi extraída de água para acetato de etilo, os extractos orgânicos combinados foram secos ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrados e evaporados *in vacuo*, para resultar no composto de título como um óleo incolor.

d) 3-{[(1*S*)-1-(2-{[*tert*-Butil(difenil)silil]oxi}etil)-3,4-di-hidro-1*H*-2-benzopiran-6-il]metil}-1,3-oxazolidin-2-ona

A uma solução agitada de [(1*S*)-1-(2-{[*tert*-butil(difenil)silil]oxi}etil)-3,4-di-hidro-1*H*-2-benzopiran-6-il]metanol (0,30 g, 0,67 mmol) em éter dietílico seco (5 ml) e trietilamina (0,11 ml, 0,80 mmol) foi adicionado cloreto de metano-sulfonilo (0,057 ml, 0,74 mmol) e a mistura foi agitada durante 2 h, sob azoto. Num balão separado, foi adicionado hidreto de sódio (suspensão a 60% em óleo) (0,107 g, 2,68 mmol) a uma solução agitada de 1,3-oxazolidin-2-ona (0,175 g, 2,1 mmol) e a mistura foi aquecida a 50°C, durante 2 h. A esta solução foi adicionada a solução filtrada do mesilato e a mistura foi aquecida a 50°C, com agitação, por mais 1,5 h, depois foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Foram adicionados à solução acetato de etilo e água, a camada orgânica foi lavada com solução salina, seca ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e evaporada *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado por cromatografia "flash" sobre sílica, eluindo com acetato de etilo/hexano (1:99 a 60:40), para resultar no composto de título.



e) 3-{[(1S)-1-(2-Hidroxietil)-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-6-il]metil}-1,3-oxazolidin-2-ona

A uma solução agitada de 3-{[(1S)-1-(2-{[tert-butil(difenil)silil]oxi}etil)-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-6-il]metil}-1,3-oxazolidin-2-ona (0,22 g, 0,43 mmol), em THF seco (30 ml), foi adicionado fluoreto de tetrabutilamónio (solução 1 M em THF) (0,51 ml, 0,51 mmol) e a reacção foi agitada à temperatura ambiente, sob azoto, durante o fim de semana. A reacção foi temperada por adição de água e extraída com diclorometano. Os extractos orgânicos combinados foram secos (MgSO<sub>4</sub>), filtrados e evaporados *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado por cromatografia "flash" sobre sílica, eluindo com metanol/diclorometano (1:9), para resultar no composto de título como um óleo incolor.

f) 5-[(3R)-3-Metil-4-(2-{(1S)-6-[(oxo-1,3-oxazolidin-3-il)metil]-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-1-il}etil)piperazil]-2-naftonitrilo

3-{[(1S)-1-(2-hidroxietil)-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-6-il]metil}-1,3-oxazolidin-2-ona foi reagida com cloreto de metano-sulfonilo, tal como descrito para a preparação de 2-[(1S)-6-(aminocarbonil)-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-1-il]etil metano-sulfonato. O mesilato em bruto resultante foi depois condensado com (3R)-1-(6-cinao-1-naftil)-3-metilpiperazina, tal como descrito para o Exemplo 1 b), para resultar no composto de título. M+H = 511.

Os Exemplos seguintes foram preparados de forma similar, substituindo a 1,3-oxazolidin-2-ona no Exemplo 16 d) com o heterociclo apropriado e aumentando o tempo de reacção com o mesilato de 1,5 h para 3 h, a 50°C.

Exemplo 17

3-[(1S)-1-{2-[(2R)-4-(1,2-Di-hidro-5-acenaftilenil)-2-metilpiperazinil]etil}-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-6-il)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona

Preparada a partir de 1,3-oxazolidin-2-ona. M+H = 512.

Exemplo 19

1-[(1S)-1-{2-(2R)-4-[(1,2-Di-hidro-5-acenaftilenil)-2-metilpiperazinil]etil}-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-6-il)metil]-2-pirrolidinona

Preparada a partir de 2-pirrolidinona. M+H = 510.

Exemplo 21

(2R)-4-(1,2-Di-hidro-5-acenaftilenil)-1-{2-[(1S)-6-(1H-imizadol-1-ilmetil)3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-1-il]etil}-2-metilpiperazina

Preparada a partir de imidazole. M+H = 493.

Exemplo de Referência 25

3-((1S)-1-[2-(2R)-4-(6-Fluoro-1-naftil)-2-metilpiperazini-  
nil]etil}-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-6-il)-1,3-oxazoli-  
din-2-ona

A uma solução de (1S)-1-{2-[(2S)-4-(6-fluoro-1-naftil)-2-metil-piperazinil]etil}-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-6-amina (0,217 g, mmol) em DMF seca (5 ml) foi adicionada piridina (0,05 ml, mmol) e cloroformato de 2-cloroetilo (0,055 ml, mmol) e a reacção foi agitada à temperatura ambiente, sob azoto, durante 2 h. A reacção foi temperada por adição de hidróxido de sódio 2 M (3 ml), diluída com água e extraída para diclorometano. Os extractos orgânicos combinados foram secos (MgSO<sub>4</sub>), filtrados e evaporados *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado por LCMS prep para resultar em 3-((1S)-1-[2-(2R)-4-(6-fluoro-1-naftil)-2-metilpiperazinil]-etil}-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona. M+H = 490.

Exemplo 27

3-((1S)-1-{2-[(2R)-4-(1,2-Di-hidro-5-acenaftilenil)-2-  
metilpiperazinil]etil}-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-6-il)-  
1,3-oxazolidin-2-ona

Preparada a partir de (1S)-1-{2-[(2R)-4-(1,2-di-

hidro-5-acenaftilenil)-2-metilpiperazinil]etil}-3,4-di-hidro-1*H*-2-benzopiran-6-amina, tal como descrito para o Exemplo 25. M+H = 498.

Exemplo 34

(2*R*)-4-(1,2-Di-hidro-5-acenaftilenil)-1-{2-[(1*S*)-6-(1,2-dioxido-2-isotiazolidinil)-3,4-di-hidro-1*H*-2-benzopiran-1-il]etil}-2-metilpiperazina

a) N-[(1*S*)-1-(2-{[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)-3,4-di-hidro-1*H*-2-benzopiran-6-il]-3-cloro-1-propano-sulfonamida

A uma solução agitada de (1*S*)-1-(2-{[*tert*-butil-(dimetil)silil]oxi}etil)-3,4-di-hidro-1*H*-2-benzopiran-6-amina (0,15 g, 0,49 mmol) em acetato de etilo (18 ml), arrefecida a 0°C, foi adicionada trietilamina (0,274 ml, 1,37 mmol) depois cloreto de 3-cloro-1-propano-sulfonilo (0,070 ml, 0,576 mmol) e a mistura reaccional foi deixada a aquecer até à temperatura ambiente. Após agitação durante 1 h, a reacção foi tornada básica com hidróxido de sódio 1 N (2,5 ml) e foi extraída com acetato de etilo. Os extractos orgânicos combinados foram lavados com solução salina, secos (MgSO<sub>4</sub>), filtrados e evaporados *in vacuo* para resultar no composto de título como um óleo. Este produto em bruto foi usado no próximo passo sem mais purificação.

b) 1,1-Dióxido de 2-[(1S)-1-(2-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}etil)-3,4-di-hidro-1*H*-2-benzopiran-6-il]isotiazolidina

A uma solução agitada de N-[(1S)-1-(2-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}etil)-3,4-di-hidro-1*H*-2-benzopiran-6-il]-3-cloro-1-propano-sulfonamida (0,367 g, 0,82 mmol) em DMF (8 ml), arrefecida a 0°C, foi adicionado hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo) (0,036 g, 0,9 mmol) e a mistura foi deixada a arrefecer até à temperatura ambiente. Após 30 min, a reacção foi temperada por adição de água e foi extraída com acetato de etilo. Os extractos orgânicos combinados foram lavados com solução salina, secos (MgSO<sub>4</sub>), filtrados e evaporados *in vacuo*. O composto de título, como um óleo, foi usado no próximo passo sem mais purificação.

c) 2-[(1S)-6-(1,1-Dioxido-1-isotazolidinil)-3,4-di-hidro-1*H*-2-benzopiran-1-il]etanol

Preparado a partir de 2-[(1S)-1-(2-{[*tert*-butil(dimetil)-silil]oxi}etil)-3,4-di-hidro-1*H*-2-benzopiran-6-il]isotiazolidina 1,1-dioxido, tal como descrito para a preparação de (1S)-1-(2-hidroxietil)-3,4-di-hidro-1*H*-2-benzopiran-6-carboxamida

b) (2*R*)-4-(1,2-Di-hidro-5-acenaftilenil)-1-{2-[(1S)-6-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-3,4-di-hidro-1*H*-2-benzopiran-1-il]etil}-2-metilpiperazina

2-[(1S)-6-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-3,4-di-hidro-1*H*-2-benzopiran-1-il]etanol foi reagido com cloreto

de metano-sulfonilo, tal como descrito para a preparação de metano-sulfonatode 2-[(1S)-6-(aminocarbonil)-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-1-il]etil. O mesilato em bruto resultante foi depois condensado com (3R)-1-(1,2-di-hidro-5-acenaftilenil)-3-metilpiperazina, tal como descrito para o Exemplo 1 b), para resultar no composto de título. M+H = 532.

#### Exemplo 40

(2R)-4-(1,2-Di-hidro-5-acenaftilenil)-2-metil-1-{2-[(1S)-6-(1H-pirazol-1-il)-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-1-il]etil}-piperazina

a) 2-[(1S)-6-(1H-pirazol-1-il)-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-1-il]etanol

2-((1S)-6-bromo-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-1-il)etanol (0,54 g, 2,1 mmol), pirazole (0,29 g, 4,3 mmol) iodeto de cobre (I) (0,062 g, 0,33 mmol) e carbonato de potássio (0,30 g, 2,2 mmol) foram agitados em DMF seca (3 ml), sob azoto, e aquecidos a 150°C, durante 18 h. A mistura de reacção foi arrefecida e foi extraída de água para diclorometano. Os extractos orgânicos combinados foram secos (MgSO<sub>4</sub>), filtrados e evaporados *in vacuo*. O produto em bruto foi usado no próximo passo sem mais purificação.

b) Metano-sulfonato de 2-[(1S)-6-(1H-pirazol-1-il)-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-1-il]etilo

Preparado a partir de 2-[(1S)-6-(1H-pirazol-1-

il)-3,4-di-hidro-1*H*-2-benzopiran-1-il]etanol e cloreto de metano-sulfonilo, tal como descrito para a preparação de 2-[(1*S*)-6-(aminocarbonil)-3,4-di-hidro-1*H*-2-benzopiran-1-il]etil metano-sulfonato.

c) (2*R*)-4-(1,2-di-hidro-5-acenaftilenil)-2-metil-1-{2-[(1*S*)-6-(1*H*-pirazol-1-il)-3,4-di-hidro-1*H*-2-benzopiran-1-il]etil}piperazina

Preparada por condensação de 2-[(1*S*)-6-(1*H*-pirazol-1-il)-3,4-di-hidro-1*H*-2-benzopiran-1-il]etil metano sulfonato com (3*R*)-1-(1,2-di-hidro-5-acenaftilenil)-3-metilpiperazina, tal como descrito para o exemplo 1 b). M+H = 479

Os Exemplos seguintes foram preparados de forma similar, reagindo 2((1*S*)-6-bromo-3,4-di-hidro-1*H*-2-benzopiran-1-il)etanol com o heterociclo apropriado e depois condensando o mesilato subsequente com a aril-piperazina apropriada:

#### Exemplo 42

(2*R*)-4-(1,2-Di-hidro-5-acenaftilenil)-1-{2-[(1*S*)-6-(1*H*-imidazol-1-il)-3,4-di-hidro-1*H*-2-benzopiran-1-il]etil}-2-metilpiperazina

Preparada a partir de imidazole. M+H = 479.

Exemplo 44

(2R)-4-(1,2-Di-hidro-5-acenaftilenil)-2-metil-1-{2-[(1S)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-1-il]etil}piperazina

Preparada a partir de 1,2,3-triazole para resultar numa mistura com o 6-(triazol-1-il)benzopirano, o qual é preparado por LC-MS preparativa. M+H = 480.

Exemplo 45

(2R)-4-(1,2-Di-hidro-5-acenaftilenil)-2-metil-1-{2-[(1S)-6-(1H-1,2,3-triazol-2-il)-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-1-il]etil}piperazina

Preparada a partir de 1,2,3-triazole para resultar numa mistura com o 6-(triazol-1-il)benzopirano, o qual é preparado por LC-MS preparativa. M+H = 480.

Exemplo 48

(2R)-4-(1,2-Di-hidro-5-acenaftilenil)-2-metil-1-{2-[(1S)-6-(1H-1,2,4-triazol-2-il)-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-1-il]etil}piperazina

Preparada a partir de 1,2,4-triazole. M+H = 480.



Exemplo 50

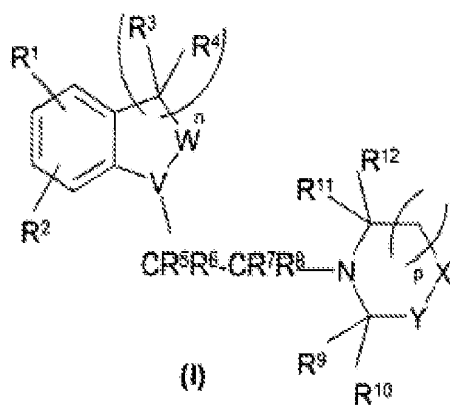
1-((1S)-1-{2-[(2R)-4-(1,2-Di-hidro-5-acenaftilenil)-2-metilpiperazinil]etil}-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-6-il)-2-(1H)-piridinona

Preparada a partir de 2-hidroxipiridina. M+H = 506.

Lisboa, 18 de Abril de 2007

REIVINDICAÇÕES

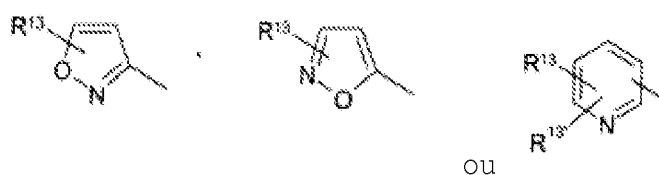
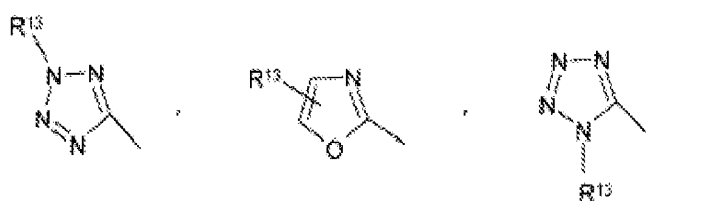
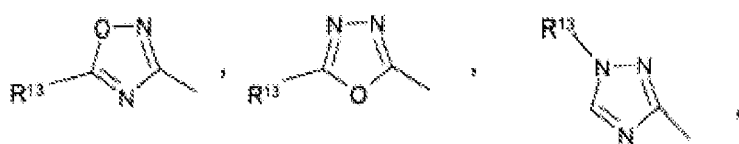
1. Um composto de fórmula (I)



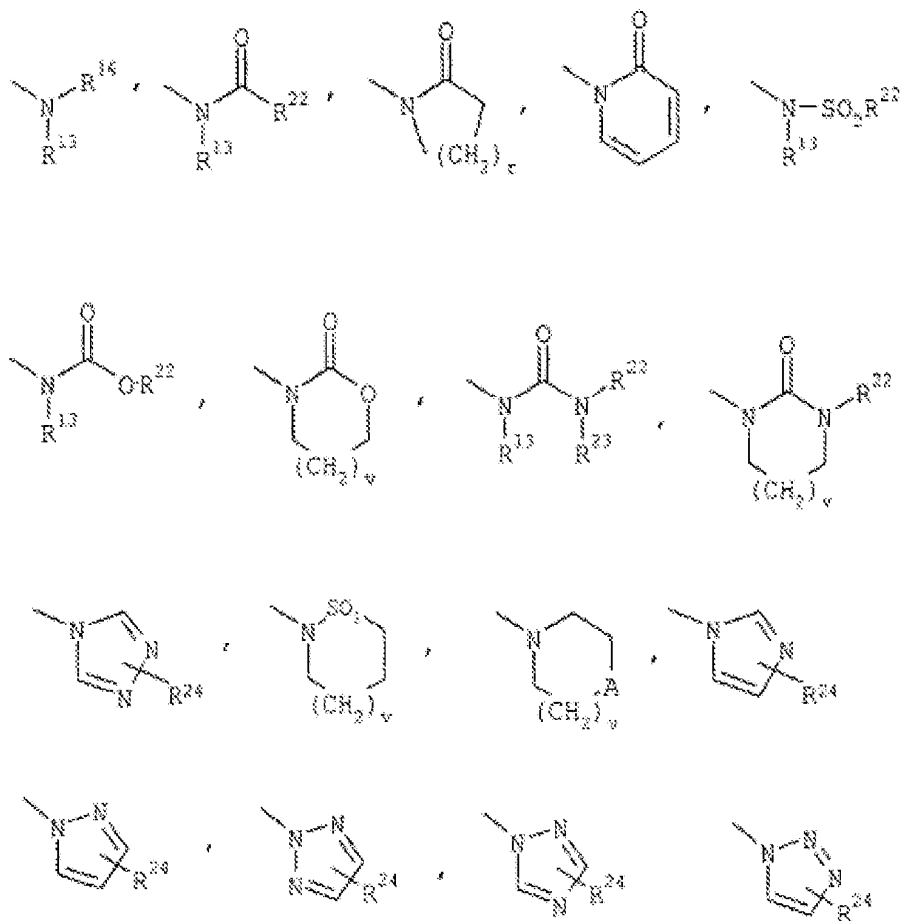
no qual

$R^1$  é

$-\text{CN}$ ,  $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,  $-(\text{CH}_2)_t-\text{R}^{21}$



$R^{21}$  é



ou

em que  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{22}$  e  $R^{23}$  são, cada um, hidrogénio ou alquilo  $C_1-C_6$ , ou  $R^{13}$  e  $R^{14}$ , tomados em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um anel morfolino, pirrolidino ou piperidinilo opcionalmente substituído com um ou dois grupos alquilo  $C_1-C_6$ ;

$R^{13'}$  e  $R^{24}$  são, cada um independentemente, seleccionados de entre hidrogénio, alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxilo  $C_1-C_6$ , carboxilo, hidroxilo, ciano, halo, trifluorometilo, nitro, amino, acilamino  $C_1-C_6$ , tioalquilo  $C_1-C_6$ , fenilo ou fenoxilo; A é O ou S;

t é 0, 1 ou 2;

r é 0, 1 ou 2;

v é 0, 1 ou 2;

R<sup>2</sup> é hidrogénio, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou halo;

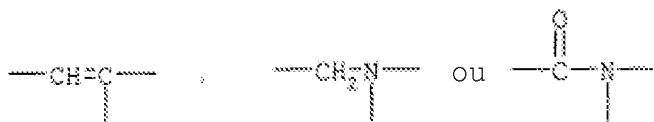
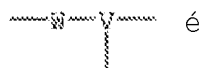
R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> são cada um hidrogénio ou alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> e R<sup>12</sup> são cada um hidrogénio, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou - (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-OR<sup>20</sup>, em que R<sup>20</sup> é alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

n é 1 ou 2;

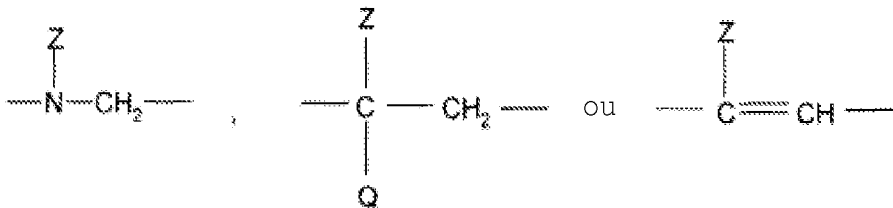
p é 0, 1 ou 2;

q é 1 ou 2;

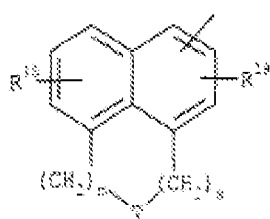


R<sup>25</sup> é hidrogénio ou alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

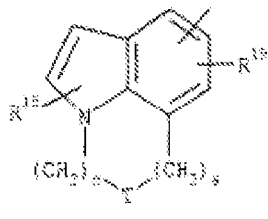
-X-Y- é



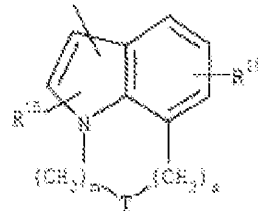
em que Z é



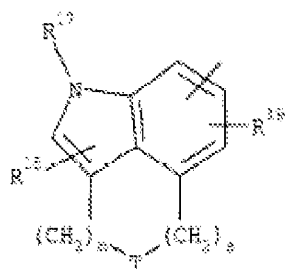
(xxi)



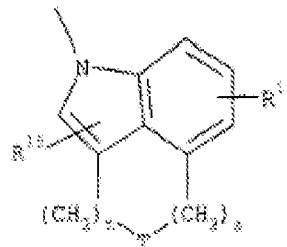
(xxii)



(xxiii)



(xxiv)



(xxv)

em que -T- é -CH<sub>2</sub>-, -O-, -S-, -C(O)- ou -CH=CH-, e m e s são cada um 0 ou 1;

R<sup>15</sup> e R<sup>19</sup> são cada um hidrogénio, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> ou alcoxilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> carboxilo, ciano, halogénio, trifluorometilo, trifluorometoxilo, nitro, amino, acilamino C<sub>1-6</sub> ou tioalquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>17</sup> é hidrogénio ou alquilo C<sub>1-6</sub>; e

Q é hidrogénio, halo, nitrilo, alquilo C<sub>1-6</sub> carboxilo, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub> ou alcoxilo C<sub>1-6</sub>; e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis; desde que:

Quando -T- é -CH<sub>2</sub>-, -O-, -S- ou -C(O)-, então (m+s) é 1 ou 2.

2. Um composto de acordo com a reivindicação 1, em que



3. Um composto de acordo com as reivindicações 1 ou 2, em que  $R^{25}$  é hidrogénio.

4. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes 1 a 3, em que  $n$  é 2.

5. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes 1 a 3, em que  $n$  é 1.

6. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes 1 a 5, em que  $R^2$  é hidrogénio ou alquilo  $C_{1-6}$ .

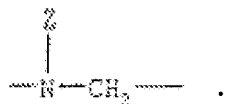
7. Um composto de acordo com a reivindicação 6, em que  $R^2$  é hidrogénio.

8. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes 1 a 5, em que cada um de  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  e  $R^8$  é hidrogénio.

9. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes 1 a 8, em que  $p$  é 1.

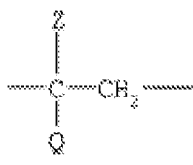
10. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes 1 a 8, em que  $p$  é 2.

11. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes 1 a 10, em que  $-X-Y-$  é



12. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes 1 a 11, em que um de  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  e  $R^{12}$  é alquilo  $C_{1-6}$  e cada um dos restantes  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  e  $R^{12}$  é hidrogénio.

13. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes 1 a 10 em que  $-X-Y-$  é



14. Um composto de acordo com a reivindicação 13, em que Q é hidrogénio.

15. Um composto de acordo com qualquer das reivindicações 13 ou 14, em que  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  e  $R^{12}$  são hidrogénio.

16. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes 1 a 15, em que  $R^1$  é  $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ .

17. Um composto de acordo com a reivindicação 16, em que cada um de  $R^{13}$  e  $R^{14}$  é hidrogénio ou alquilo  $C_{1-6}$ .

18. Um composto de acordo com a reivindicação 17, em que cada um de  $R^{13}$  e  $R^{14}$  é hidrogénio.

19. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes 1 a 15, em que  $R^1$  é  $-(CH_2)_t-R^{21}$ .

20. Um composto de acordo com a reivindicação 19, em que  $t$  é 1.

21. Um composto de acordo com a reivindicação 19, em que  $t$  é 0.

22. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes 1 a 15, em que  $R^1$  é  $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$  e  $Z$  é (xxi).

23. Um composto de acordo com a reivindicação 22, em que  $-T-$  é  $-\text{CH}_2-$  e  $(m+s)$  é 1.

24. Um composto de acordo com a reivindicação 22, em que  $-T-$  é  $-\text{CH}=\text{CH}-$  e  $(m+s)$  é 0.

25. Um composto de acordo com a reivindicação 22, em que  $-T-$  é  $-\text{C}(\text{O})-$  e  $(m+s)$  é 1.

26. Um composto de acordo com a reivindicação 22, em que  $-T-$  é  $-\text{O}-$ ,  $m$  é 1 e  $s$  é 1.

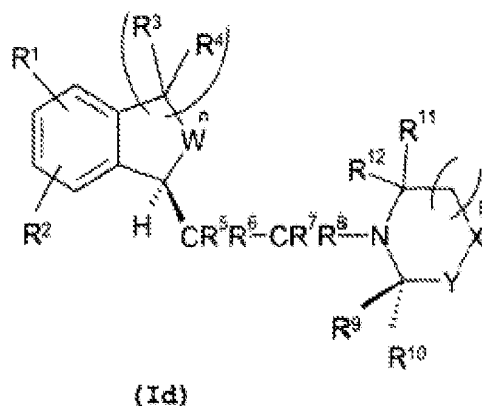


27. Um composto de acordo com a reivindicação 22, em que -T- é -S-, m é 1 e s é 1.

28. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes 1 a 15, em que  $R^1$  é  $-(CH_2)_t-R^{21}$  e Z é (xxi).

29. Um composto de acordo com a reivindicação 28, em que -T- é  $-CH_2-$  e (m+s) é 1.

30. Um composto de acordo com a reivindicação 1 de fórmula (Id)



em que todos os valores  $-X-Y-$ ,  $R^1$  a  $R^{12}$ , n e p têm os valores definidos para a fórmula I na reivindicação 1, com a restrição tal como para a fórmula I;

os valores para os grupos  $R^9$  e  $R^{10}$  são diferentes,  $R^9$  tendo prioridade sobre  $R^{10}$  de acordo com as regras de sequência de Cahn-Ingold-Prelog, e

$-W-$  é  $-CH_2-$ ,  $-O-$ , ou  $-S-$ , ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

31. Um composto de acordo com a reivindicação 30, em que  $R^9$  é alquilo  $C_{1-6}$  e  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  e  $R^{12}$  são hidrogénio.

32. O composto: (1S)-1-{2-[(2R)-4-(1,2-di-hidro-5-acenaftilenil)-2-metilpiperazinil]etil}-3,4-di-hidro-1H-2-benzopiran-6-carboxamida ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

33. O composto de acordo com a reivindicação 32, em que o sal farmacêuticamente aceitável é o sal fumarato.

34. Uma composição farmacêutica incluindo um composto de fórmula I ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, tal como definido em qualquer uma das reivindicações precedentes 1-33, juntamente com um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

35. Um composto de fórmula I ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, tal como definidos em qualquer uma das reivindicações precedentes 1-32, para uso como fármaco.

36. Um composto de fórmula I ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, tal como definido em qualquer uma das reivindicações precedentes 1-33, para uso no tratamento de uma perturbação do sistema nervoso central em mamíferos.

37. O uso de um composto de fórmula I ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, tal como definido em qualquer uma das reivindicações precedentes 1-33, na manufactura de um medicamento para o tratamento de uma perturbação do sistema nervoso central em mamíferos.

Lisboa, 18 de Abril de 2007