



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

(21) **PI0611948-4 A2**

(22) Data de Depósito: 15/06/2006
(43) Data da Publicação: 13/10/2010
(RPI 2075)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 491/04
A61P 25/24
A61K 31/407
A61K 31/436
C07C 22/00

(54) Título: **COMPOSTOS ÚTEIS COMO INIBIDORES DE SEROTONINA E AGONISTAS DE ANTAGONISTA DE 5-HT_{1A}**

(30) Prioridade Unionista: 17/06/2005 US 60/691,960

(73) Titular(es): WYETH

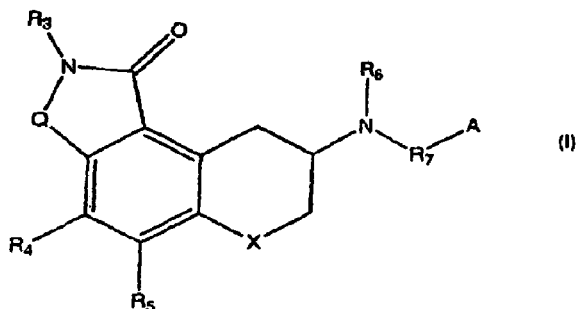
(72) Inventor(es): Boyd Lynn Harrison, Sivaramakrishnan P. Ramamoorthy, Zhonggi Shen

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

(86) Pedido Internacional: PCT US2006023467 de 15/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/138549 de 28/12/2006

(57) Resumo: COMPOSTOS ÚTEIS COMO INIBIDORES DE SEROTONINA E AGONISTAS DE ANTAGONISTAS DE 5-HT_{1A}. A presente invenção refere-se a derivados de 3-amino cromano e 2-amino tetralina e composições contendo tais compostos são descritos. Tais compostos são úteis para modulação da atividade de um receptor 5-HT_{1A} (agonização ou antagonização) em um paciente. Esses compostos são úteis ainda para inibição da ligação a um receptor de serotonina. Métodos de uso dos compostos 3-amino cromano e 2-amino tetralina e composições contendo tais compostos no tratamento de distúrbios de serotonina, tal como depressão e ansiedade, são também descritos.



Pi 0611948-4

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS ÚTEIS COMO INIBIDORES DE SEROTONINA E AGONISTAS DE ANTAGONISTAS DE 5-HT_{1A}**".

CAMPO DA INVENÇÃO

- 5 A presente invenção refere-se a derivados de 3-amino cromano e 2-amino tetralina, e, em particular, ao seu uso como ambos inibidores de reabsorção de serotonina e agonistas e antagonistas de receptor 5-HT_{1A}, e ao seu uso relacionado para, *inter alia*, o tratamento e/ou prevenção de depressão e outras condições relacionadas a ou afetadas pela reabsorção de
- 10 serotonina e o receptor 5-HT_{1A}.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

- Distúrbio depressivo maior afeta uma estimativa de 340 milhões de pessoas em todo o mundo. A depressão é o distúrbio psiquiátrico mais freqüentemente diagnosticado e, de acordo com a Organização Mundial de
- 15 Saúde, é o quarto maior problema de saúde pública. Se não tratada, os efeitos da depressão podem ser devastadores, roubando das pessoas a energia ou motivação para realizar atividades do dia-a-dia e, em alguns casos, levando ao suicídio. Sintomas do distúrbio incluem sentimentos de tristeza ou vazio, falta de interesse ou prazer em quase todas as atividades e sentimen-
- 20 tos de inutilidade ou culpa inapropriada. Em adição a custos pessoais de depressão, o distúrbio também foi estimado resultar em mais de \$40 bilhões em custos anuais nos Estados Unidos apenas, devido à morte prematura, perda de produtividade e absenteísmo.

- Inibidores de reabsorção de serotonina seletivos (SSRIs) têm
- 25 tido sucesso significativo no tratamento da depressão e doenças relacionadas e se tornaram dentre os fármacos mais prescritos desde os anos 80. Alguns dos SSRIs mais amplamente conhecidos são fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina e citalopram. Embora eles tenham um perfil de efeito colateral favorável comparado a antidepressivos tricíclicos (TCAs), eles
- 30 têm seu próprio conjunto particular de efeitos colaterais devido à estimulação não-seletiva de sítios serotoninérgicos. Eles tipicamente têm um início de ação lento, freqüentemente levando várias semanas para produzir seu efeito tera-

pêutico integral. Ainda, eles foram geralmente verificados ser eficazes em menos de dois terços dos pacientes.

SSRIs são acreditados funcionar através do bloqueio da reabsorção neuronal de serotonina, aumentando a concentração de serotonina no espaço sináptico, e então aumentando a ativação de receptores de serotonina pós-sinápticos. Embora uma dose única de um SSRI possa inibir o transportador de serotonina neuronal, e então seria esperado aumentar a serotonina sináptica, aperfeiçoamento clínico tem sido observado apenas após tratamento a longo prazo. Foi sugerido que o retardo no início de ação antidepressiva dos SSRIs é o resultado de um aumento nos níveis de serotonina na vizinhança dos corpos de célula serotonérgica. Esta serotonina em excesso é acreditada ativar auto-receptores somatodendríticos, isto é, receptores 5-HT_{1A}, reduzir a atividade de queima celular e, por sua vez, diminuir a liberação de serotonina em áreas do cérebro anterior. Este *feedback* negativo limita o aumento de serotonina sináptica que pode ser induzido por antidepressivos agudamente. Com o tempo, os auto-receptores somatodendríticos se tornam dessensibilizados, permitindo que o efeito integral dos SSRIs seja expresso no cérebro anterior. Este período de tempo foi verificado corresponder com a latência do início de atividade de antidepressivo [Perez, V. e outros, *The Lancet*, 1997, 349; 1594-1597].

Em contraste com SSRIs, um agonista ou agonista parcial de 5-HT_{1A} age diretamente nos receptores de serotonina pós-sinápticos para aumentar a neurotransmissão serotonérgica durante o período de latência do efeito do SSRI. Deste modo, os agonistas parciais de 5-HT_{1A}, buspirona e gepirona [Feiger, A., *Psychopharmacol. Bull.*, 1996, 32(4):659-665; Willcox, C., *Psychopharmacol Bull.*, 1996, 32(93):335-342] e o agonista de 5-HT_{1A}, flesinoxan [Grof, P., *International Clinical Psychopharmacology*, 1993, 8(3):167-172] mostraram eficácia em testes clínicos para o tratamento de depressão. Ainda, tais agentes são acreditados estimular os auto-receptores somatodendríticos, deste modo precipitando sua dessensibilização e diminuindo o período de latência do SSRI. Um agente com um mecanismo duplo de ação antidepressiva seria esperado ter eficácia maior e então reduzir o

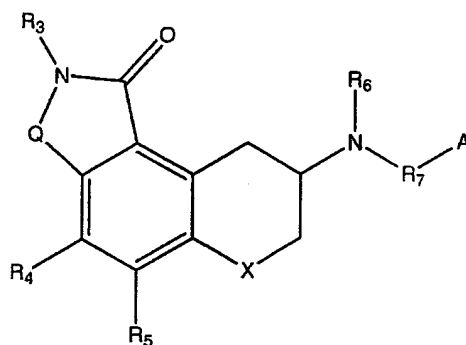
número de pacientes refratários a tratamento. Na verdade, o aumento da buspirona para terapia de SSRI padrão mostrou produzir aperfeiçoamento clínico notável em pacientes inicialmente não-responsivos à terapia antidepressiva padrão [Dimitriou, E., *J. Clinical Psychopharmacol.*, 1998, 18(6): 465-469].

Há ainda uma necessidade não satisfeita quanto a um único agente com um mecanismo de ação antidepressiva único, isto é, um que não apenas iniba ou bloqueie a reabsorção de serotonina (para aumentar os níveis de serotonina na sinapse), mas também antagonize os receptores 5-HT_{1A} (para reduzir o período de latência). A presente invenção refere-se a essas, bem como outras finalidades importantes.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a derivados de 3-amino cromano e 2-amino tetralina e, em particular, a métodos de seu uso no tratamento e/ou prevenção de distúrbios relacionados com serotonina, tal como depressão (incluindo, mas não limitado a distúrbio depressivo maior, depressão infantil e distímia), ansiedade, distúrbio do pânico, distúrbio do estresse pós-traumático, distúrbio disfórico pré-menstrual (também conhecido como síndrome pré-menstrual), distúrbios do déficit de atenção (com ou sem hiperatividade), distúrbio obsessivo-compulsivo, distúrbio de ansiedade social, distúrbio de ansiedade generalizada, obesidade, distúrbios alimentares tal como anorexia nervosa e bulimia nervosa, renite vasomotora, vício de cocaína e álcool, disfunção sexual, déficits cognitivos resultantes de distúrbios neurodegenerativos tal como doença de Alzheimer e doenças relacionadas. Compostos preferidos têm a habilidade em se ligar a receptores 5-HT_{1A}, agir como agonistas, agonistas parciais ou antagonistas nos receptores 5-HT_{1A} e agem como inibidores de reabsorção de serotonina.

Em um aspecto, a presente invenção provê derivados de 3-amino cromano e 2-amino tetralina da Fórmula (I):



(I)

seu estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável;

R^3 é hidrogênio, hidroxila, halogênio, $-(C_1-C_3)$ -alquila, $-O-(C_1-C_3)$ -alquila, $-(C_3-C_6)$ -cicloalquila, $-SO_2R_{20}$ ou $-COR_{20}$, onde $-(C_1-C_3)$ -alquila, $-O-(C_1-C_3)$ -alquila ou $-(C_3-C_6)$ -cicloalquila é opcionalmente ramificada,

5 R_4 e R_5 são cada um independentemente hidrogênio, hidroxila, $-(C_1-C_6)$ -alquila linear ou ramificada, $-(C_2-C_6)$ -alquenila linear ou ramificada, halogênio, $-COR_{14}$, $-OR_{14}$, $-SR_{14}$, $-SO_2NR_{14}R_{15}$, $-NO_2$, $-CONR_{14}R_{15}$ ou $-(C_3-C_6)$ -cicloalquila, onde um ou dois átomos de carbono da alquila, alquenila ou cicloalquila são opcionalmente substituídos por um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre;

10 R_6 é hidrogênio, uma $-(C_1-C_6)$ -alquila linear ou ramificada ou $-(CH_2)_m-B$ linear ou ramificada, onde 1-3 átomos de carbono da cadeia $-(C_1-C_6)$ -alquila ou $-(CH_2)_m$ podem ser opcionalmente substituídos por um átomo de nitrogênio ou oxigênio, contanto que R_6 tenha pelo menos dois átomos de carbono em seqüência $-(C_1-C_2)-$ diretamente ligados ao nitrogênio da Fórmula (I), onde B é uma (C_3-C_5) -cicloalquila, um anel (C_5-C_7) -carbocíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático ou uma fenila fundida a um anel (C_5-C_7) -carbocíclico, saturado, parcialmente saturado ou aromático, onde o anel cicloalquila, fenila ou carbocíclico é opcionalmente substituído por um a

15 dois substituintes por anel, onde os ditos substituintes são independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, $-(C_1-C_6)$ -alquila, $-(C_2-C_6)$ -alquenila, $-(C_2-C_6)$ -alquinila, $-(C_3-C_7)$ -carbociclo, $-(C_1-C_6)$ -alcóxi, $-OCF_3$, $-(C_6-C_{10})$ -arila e $-(C_2-C_9)$ -heterociclo; ainda onde um ou dois átomos no anel no anel cicloalquila, fenila ou carbocíclico podem ser opcionalmente substituídos por um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, e m

20

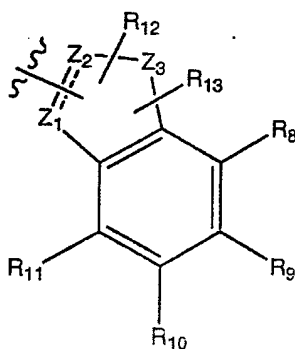
25

é um número de 0 a 7;

R_7 é selecionado de $-(C_1-C_6)$ -alquileno linear ou ramificado, $-(C_2-C_6)$ -alquenileno linear ou ramificado ou $-(CH_2)_p-(C_3-C_6)$ -cicloalquil- $(CH_2)_q$ -, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um halogênio ou hidroxila, onde pelo menos um átomo no anel da $-(C_3-C_6)$ -cicloalquila é opcionalmente substituído com um nitrogênio, enxofre ou oxigênio, e pelo menos dois átomos no anel do alquileno, alquenileno ou cicloalquila são átomos de carbono, e p e q são cada um independentemente 0, 1 ou 2;

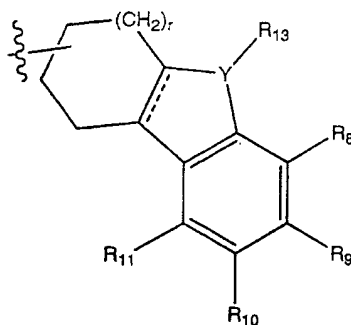
Q é selecionado de $-(C_1-C_3)$ -alquileno, $-O-(C_1-C_2)$ -alquileno, $-(C_2-C_3)$ -alquenileno- ou $-O-(C_2)$ -alquenileno-, onde o alquileno ou alquenileno é opcionalmente substituído com uma $-(C_1-C_3)$ -alquila ou um halogênio, e onde para $-O-(C_1-C_2)$ -alquileno- ou $-O-(C_2-C_3)$ -alquenileno-, o O é diretamente ligado ao anel fenila;

A é



(A₁)

ou



(A₂)

R_8 , R_9 , R_{10} e R_{11} são cada um independentemente hidrogênio, ciano, carboxamido, carboalcóxi, trifluormetila, hidróxi, $-(C_1-C_6)$ -alquila linear

ou ramificada, $-(C_2-C_6)$ -alquenila linear ou ramificada, halogênio, $-OCF_3$, alcanoilóxi, alcanamido, alcanossulfonila, alcanossulfonamido, fenila, $-NR_{16}R_{17}$, $-COR_{16}$, $-OR_{16}$, $-SR_{16}$, $-OR_{16}$ ou $-NO_2$, W, X e Y são cada um independentemente $-CR_{18}R_{19}$, $-O$, $-NR_{18}$ ou $-S$;

5 X e Y são cada um independentemente $-CR_{18}R_{19}$, $-O$, $-NR_{18}$ ou $-S$;

Z_1 é carbono ou nitrogênio, Z_2 é carbono e Z_3 é carbono, nitrogênio, oxigênio ou enxofre; onde pelo menos um de Z_1 e Z_3 não é carbono, onde uma ligação dupla está opcionalmente presente entre Z_1 e Z_2 , onde A_1 está ligado a R_7 através de Z_1 , Z_2 ou Z_3 exceto quando Z_3 é oxigênio, e ainda onde quando R_7 for ligado a Z_3 , então Z_3 é nitrogênio;

R_{12} e R_{13} são cada um independentemente hidrogênio ou uma $-(C_1-C_6)$ -alquila linear ou ramificada, onde R_{12} e R_{13} podem ser ligados em qualquer um de Z_1 , Z_2 ou Z_3 , e ainda onde R_{13} está opcionalmente presente em Z_1 ou Z_2 quando Z_3 é oxigênio;

R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} e R_{19} são cada um independentemente hidrogênio, hidroxila, halogênio, uma (C_1-C_6) -alquila linear ou ramificada ou (C_2-C_6) -alquenila linear ou ramificada; R_{20} é um hidrogênio, uma (C_1-C_6) -alquila linear ou ramificada ou uma (C_3-C_7) -cicloalquila; e as linhas pontilhadas representam ligações duplas opcionais.

Em modalidades preferidas, no composto da Fórmula (I), onde A é A_2 , Y é $-NH-$ ou $-O-$. Alternativamente, em modalidades preferidas no composto da Fórmula (I), onde A é A_1 , R_7 está ligado em Z_1 , Z_3 é $-N-$, R^{13} é hidrogênio ou $-CH_3$, e uma ligação dupla está presente entre Z_1 e Z_2 . Em modalidades preferidas adicionais, onde A é A_1 , Z_1 é carbono, Z_3 é $-O-$, R_{13} não está presente e uma ligação dupla está presente entre Z_1 e Z_2 .

Ainda, preferidos são compostos de acordo com a reivindicação 1 da Fórmula (I), onde X é $-O-$.

Ainda preferidos são compostos da Fórmula (I) onde R_6 é selecionado de:

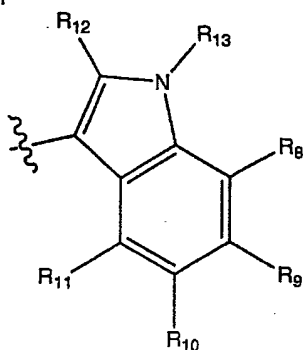
$-(CH_2)_m-B$, m é 0 ou 1, e B é uma C_3-C_6 -cicloalquila, uma C_2-C_4 alquila linear ou uma C_3-C_5 -alquila ramificada,

$-(CH_2)_m-B$, m é 0 ou 1, e B é um anel (C₅-C₇)-carbocíclico, onde um a dois átomos no anel podem ser opcionalmente substituídos por um oxigênio, e

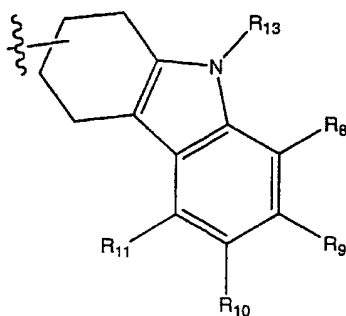
- 5 $-(CH_2)_m-B$, m é 2, 3 ou 4 e B é uma fenila fundida a um anel (C₅-C₇)-carbocíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático, onde o anel fenila ou carbocíclico é opcionalmente substituído por um ou dois átomos de halogênio, ainda onde um a dois átomos no anel do anel (C₅-C₇)-carbocíclico podem ser opcionalmente substituídos por um átomo de nitrogênio ou oxigênio.

10

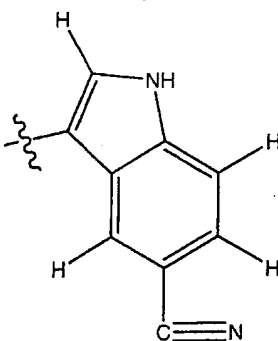
Em compostos preferidos de Fórmula (I), A é



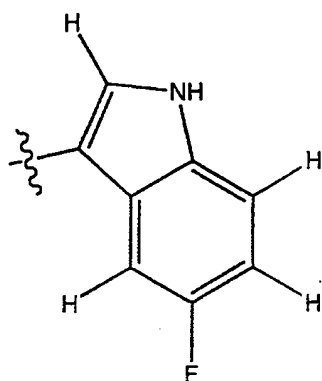
Alternativamente, em modalidades preferidas, A é



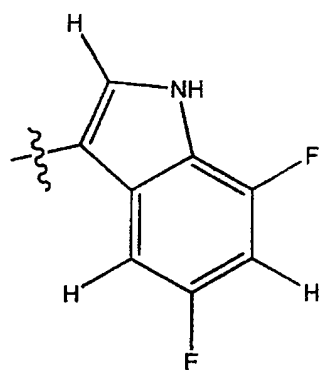
Ainda, preferidos são compostos de Fórmula (I), onde A é



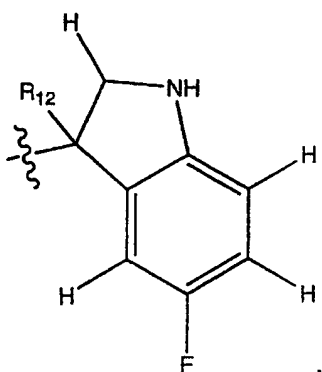
ou



ou

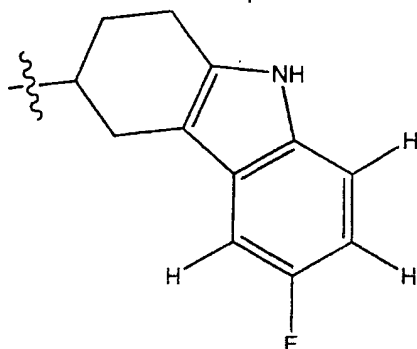


ou



onde R_{12} é uma $-(C_1-C_6)$ -alquila linear, de preferência metila ou etila.

Também preferidos são compostos de Fórmula (I), onde A é



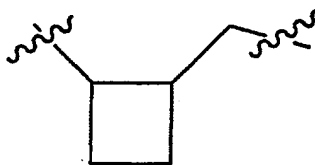
menos um de R_5 , R_8 , R_9 , R_{10} e R_{11} é flúor. Em modalidades particulares, R_8 , R_9 e R_{11} são hidrogênio e R_{10} é flúor.

Ainda, R_3 é de preferência $-\text{CH}_3$ ou hidrogênio, e, com mais preferência, $-\text{CH}_3$ em modalidades particulares.

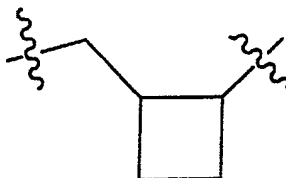
- 5 Q é de preferência $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2=\text{CH}_2-$ ou $-\text{O}-\text{CH}_2=\text{CH}_2-$.

- De preferência, no composto de Fórmula (I), R_4 ou R_5 é $-\text{O}-\text{CH}_2$ ou $-\text{NO}_2$. Em modalidades adicionais, R_4 é de preferência hidrogênio. Modalidades adicionais incluem R_5 , de preferência sendo $-\text{OR}_{14}$, halogênio ou hidrogênio e em particular R_5 sendo $-\text{OCH}_3$.
- 10

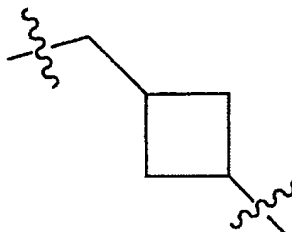
R_7 é de preferência um $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alquilenos ou $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ -cicloalquil- $(\text{CH}_2)_q$ - linear. Em modalidades adicionais, R_7 é



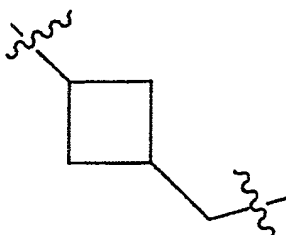
ou



ou



ou

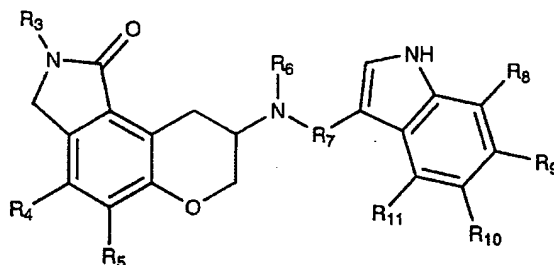


15

Ainda preferido são compostos de Fórmula (I), onde R_{10} é um

grupo nitrila.

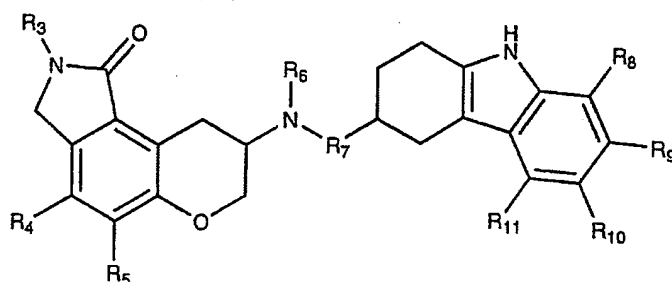
Em algumas modalidades preferidas, a presente invenção provê compostos de Fórmula (Ia):



(Ia)

5 onde R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀ e R₁₁ são conforme anteriormente definido ou um pró-fármaco, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável dele.

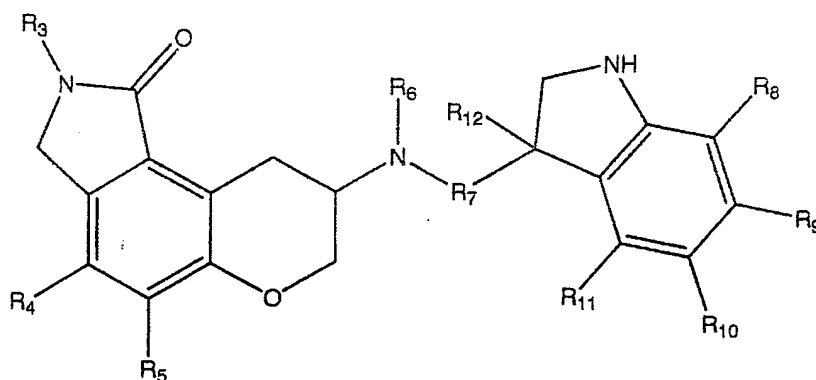
Em outras modalidades preferidas, a presente invenção refere-se a compostos de Fórmula (Ib)



(Ib)

10 onde R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀ e R₁₁ são conforme anteriormente definido ou um pró-fármaco, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável dele.

Em modalidades adicionais, os compostos são de Fórmula (Ic)



(Ic)

onde R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} e R_{12} são conforme anteriormente definido ou um pró-fármaco, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável dele. Modalidades particulares incluem pelo menos um do que segue: R_3 , R_4 , R_8 , R_9 e R_{11} são hidrogênio; R_5 é $-\text{OCH}_3$ ou flúor; R_6 é $-(\text{CH}_2)_m\text{-B}$, com -B sendo uma $-(\text{C}_3\text{-C}_5)\text{-cicloalquila}$ (em particular onde m é 1 e B é um anel $\text{C}_4\text{-cicloalquila}$, isto é, anel ciclobutila); R_7 é $-(\text{CH}_2)_p\text{-(C}_3\text{-C}_6\text{)-cicloalquil-}(\text{CH}_2)_q\text{-}$ (particularmente onde p é 0 e q é 1 ou p é 1 e q é 0, e a cicloalquila é $\text{-C}_4\text{-cicloalquila}$, isto é, -ciclobutila-); R_{10} é um halogênio, de preferência flúor; e R_{12} é uma $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alquila}$, de preferência um grupo metila ou etila.

Em outra modalidade, a presente invenção refere-se aos compostos ou um pró-fármaco, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável dele do composto da Fórmula (I) ou Fórmula (Ia) ou Fórmula (Ib) ou Fórmula (Ic) e um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis.

Em uma modalidade, os compostos ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da Fórmula (I) ou Fórmula (Ia) ou Fórmula (Ib) ou Fórmula (Ic) são úteis como inibidores de reabsorção de serotonina.

Em uma modalidade adicional, os compostos ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da Fórmula (I) ou Fórmula (Ia) ou Fórmula (Ib) ou Fórmula (Ic) são úteis como agonistas e/ou antagonistas de receptores 5-HT_{1A} .

A presente invenção também provê métodos de tratamento e/ou prevenção de um distúrbio relacionado com serotonina em um paciente suspeito de sofrer de um distúrbio relacionado com serotonina compreendendo a etapa de administração ao paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I) ou Fórmula (Ia) ou Fórmula (Ib). Em uma modalidade adicional, a presente invenção provê métodos para tratamento e/ou prevenção de depressão (incluindo, mas não limitado a, distúrbio depressivo maior, depressão infantil e distímia), ansiedade, distúrbio do pânico, distúrbio do estresse pós-traumático, distúrbio disfórico pré-menstrual (também conhecido como síndrome pré-menstrual), distúrbio do déficit de atenção (com ou sem hiperatividade), distúrbio obsessivo compulsivo, distúrbio de ansiedade social, distúrbio de ansiedade generalizada, obesidade,

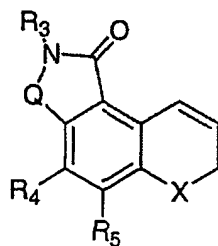
distúrbios alimentares tal como anorexia nervosa e bulimia nervosa, renite vasomotora, vício de cocaína e álcool, disfunção sexual, déficits cognitivos resultantes de distúrbios neurodegenerativos tal como doença de Alzheimer e doenças relacionadas.

5 Em outra modalidade, a presente invenção refere-se a métodos de inibição de reabsorção de serotonina em um paciente com necessidade dele, compreendendo a etapa de administrar a um paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I) ou Fórmula (Ia) ou Fórmula (Ib).

10 A presente invenção refere-se também a um método de agoni-zação e/ou antagonização de receptores 5-HT_{1A} em um paciente com ne-cessidade dele compreendendo a etapa de administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I) ou Fór-mula (Ia) ou Fórmula (Ib).

15 A presente invenção refere-se ainda a um método de fabricação de um composto da invenção da Fórmula (I), onde o dito método compreen-de

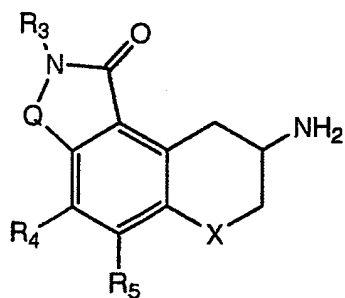
(a) nitração de um composto de fórmula (II)



(II),

(b) redução do composto para prover um composto de fórmula (III)

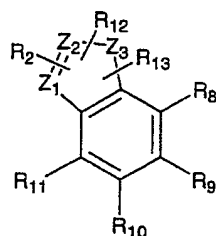
20



(III),

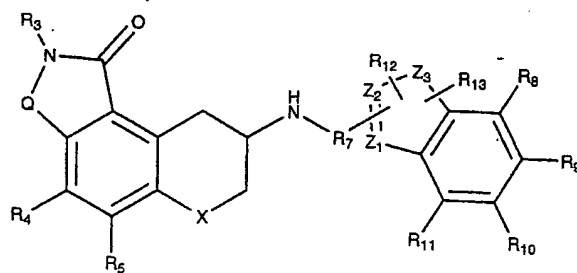
e

- (c) submissão do composto da fórmula (III) à aminação redutiva com um aldeído de fórmula (IV)



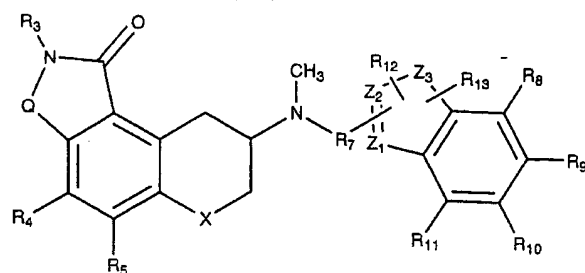
(IV)

onde R_2 é o aldeído correspondente de R_7 sob condições suficientes para produzir um composto de fórmula



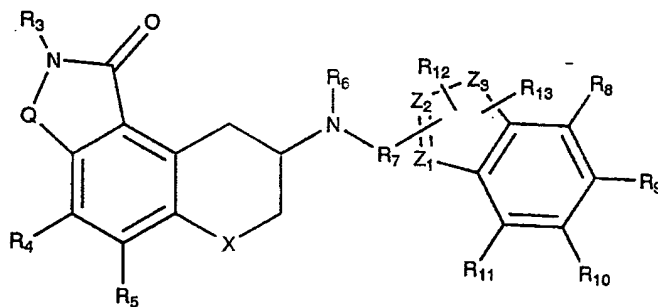
(V)

- 5 onde o dito composto de fórmula (V) é opcionalmente submetido a uma alquilação na presença de uma base sob condições eficazes para produzir um composto de fórmula (VI)



(VI)

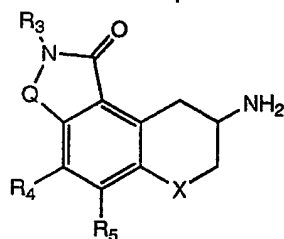
ou é opcionalmente submetido a uma aminação redutiva através de reação com um composto de fórmula R_6CHO para produzir um composto de fórmula (VII)



(VII)

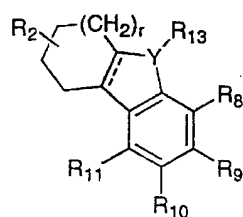
É ainda compreendido um método de fabricação de um composto da invenção de Fórmula (I), onde o dito método compreende

(a) combinação de um composto de fórmula (III)



(III)

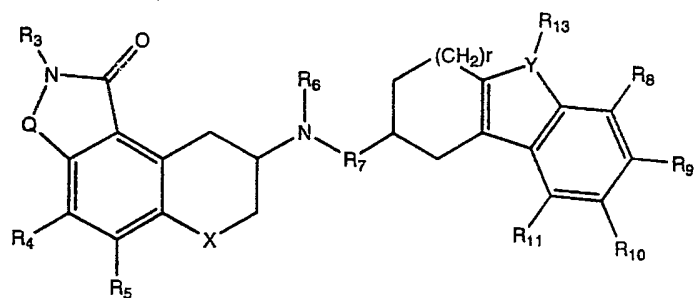
com um composto de fórmula (VIII)



(VIII)

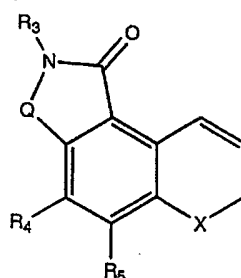
onde R_2 é a amina correspondente de R_7 , sob condições suficientes para aaminação redutiva;

(b) combinação do produto de (a) com um composto de fórmula R_6CHO sob condições para aaminação redutiva, para se obter um composto de fórmula (IX)



(IX)

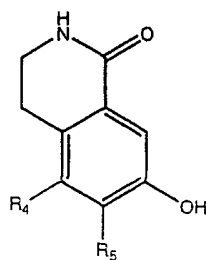
De preferência, o método compreende ainda a etapa de alquilação do composto de fórmula (II) com um haleto de alquila sob condições suficientes para produzir um composto de fórmula (IIa)



(IIa)

antes da etapa (b), onde R_3 é uma $-(C_1-C_3)$ -alquila.

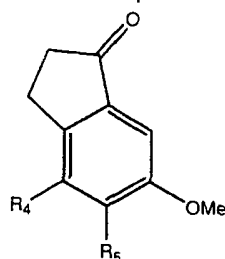
- 5 A presente invenção provê ainda um método de fabricação de um composto de fórmula (XII)



(XII)

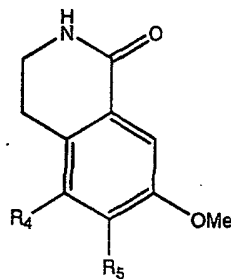
onde o dito método compreende

- (a) submissão de um composto de fórmula (X)



(X)

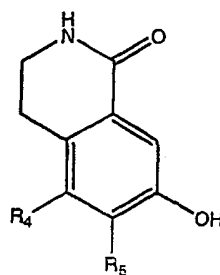
a uma reação de rearranjo sob condições suficientes para produzir um composto de fórmula (XI)



(XI)

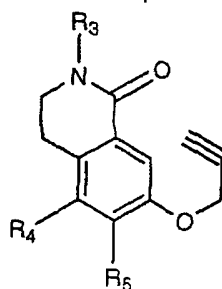
- (b) isolamento do composto de fórmula (XI),
 (c) desproteção do composto de fórmula (XI) para produzir um composto de fórmula (XII)

5



(XII)

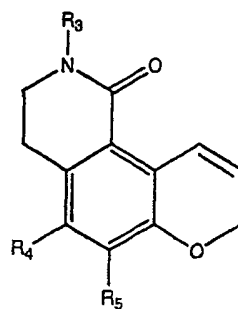
A presente invenção inclui ainda um método com o que o composto de fórmula (XII) é submetido a uma reação de propargilação sob condições suficientes para produzir um composto de fórmula (XIIa)



(XIIa)

- submissão do composto de fórmula (XIIa) a uma reação de ciclização sob condições suficientes para produzir um composto de fórmula (XIII)

10



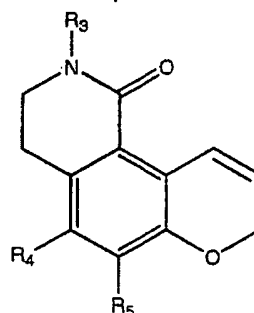
(XIII).

De preferência, R_3 é hidrogênio ou uma $-(C_1-C_3)$ -alquila. Para R_3 ser uma alquila, por exemplo, o composto é alquilado através de reação com um haleto de alquila sob condições suficientes para substituir R_3 por H. Outros métodos conhecidos na técnica podem ser usados para substituir grupos R_3 adicionais.

5

Adicionalmente, a invenção provê um método de fabricação de um composto da Fórmula (I), onde o dito método compreende

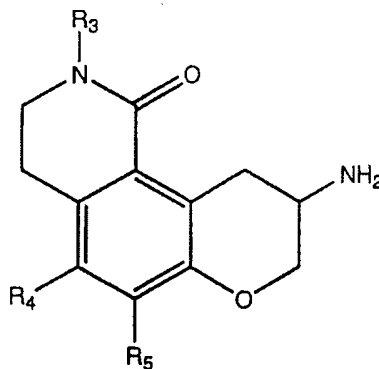
(a) nitração de um composto de fórmula (XIII)



(XIII),

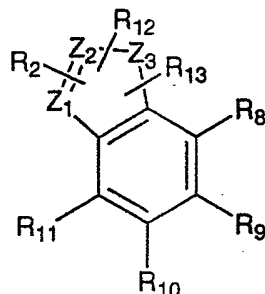
(b) redução do composto para produzir um composto de fórmula (XIV)

10



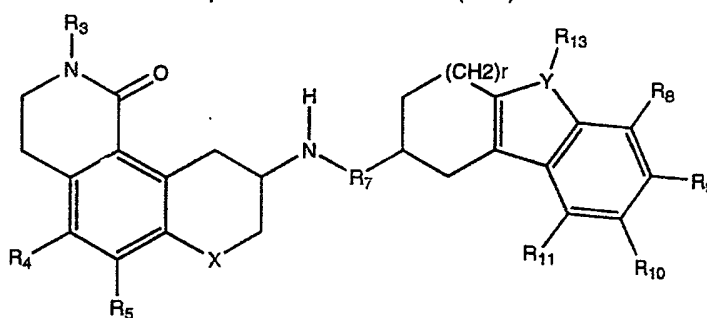
(XIV),

- (c) submissão do composto de fórmula (XIV) à aminação redutiva com um aldeído de fórmula (IV)



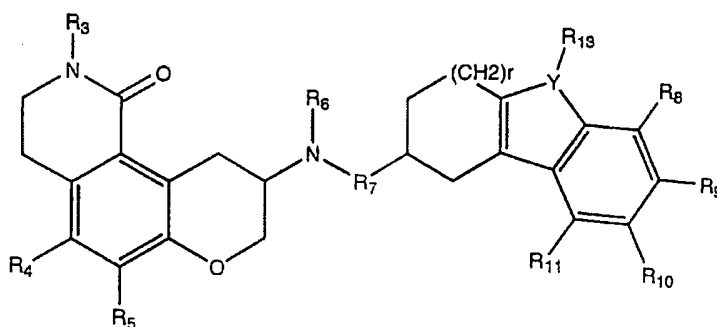
(IV)

onde R₂ é o aldeído correspondente de R₇ sob condições suficientes para produzir um composto de fórmula (XV)



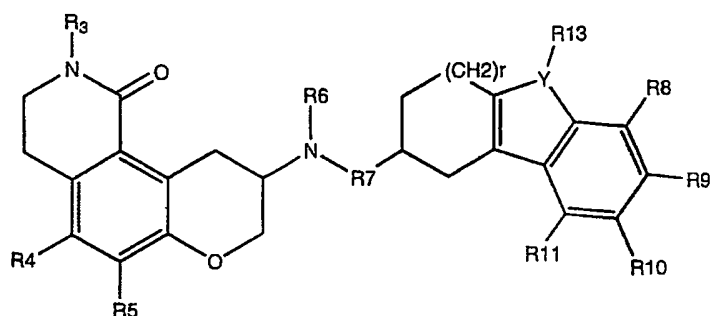
(XV)

- 5 onde o dito composto de fórmula (XV) é opcionalmente submetido a uma alquilação na presença de uma base sob condições eficazes para produzir um composto de fórmula (XVI)



(XVI)

- onde R₆ é uma -(C₁-C₃)-alquila ou é opcionalmente substituído a uma aminação redutiva através de reação com um composto de fórmula R₆CHO para produzir um composto de fórmula (XVII)
- 10

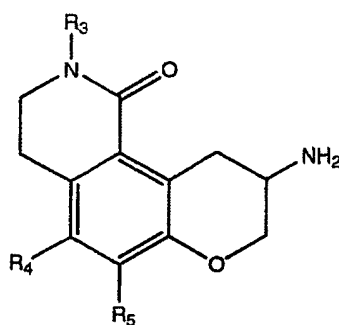


(XVII)

onde R₆ é conforme definido na reivindicação 1.

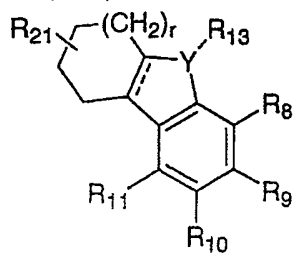
A invenção provê ainda um método de fabricação de um composto de Fórmula (I), onde o método compreende

- (a) combinação de um composto de fórmula (XIV)



(XIV)

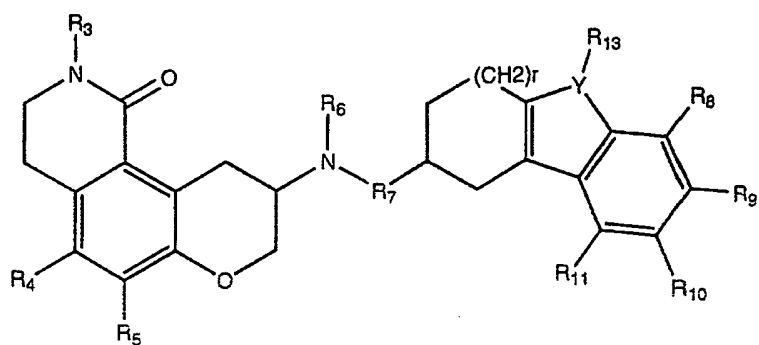
- 5 com um composto de fórmula (VIII)



(VIII)

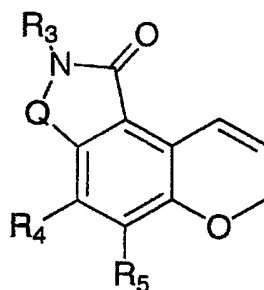
sob condições para aaminação redutiva;

- (b) combinação do produto de (a) com um composto de fórmula R₆CHO sob condições para aaminação redutiva, para se obter um composto de fórmula (XVI)



(XVI).

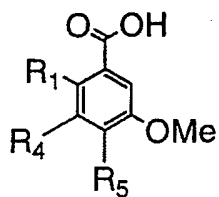
A presente invenção provê ainda um método de fabricação de um composto de fórmula (IIb)



(IIb)

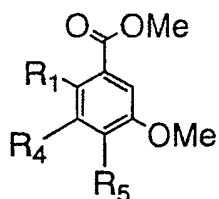
compreendendo

(a) proteção de um ácido carboxílico de fórmula (XVII)



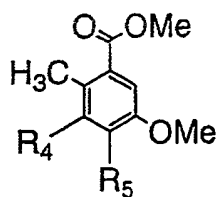
(XVII)

5 onde R₁ é -Br, -Cl ou -OSO₂CF₃, através de alquilação sob condições suficientes para produzir um composto de fórmula (XVIII)



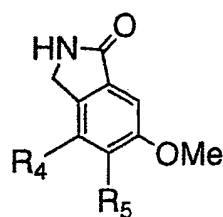
(XVIII)

(b) substituição de R₁ com um grupo metila para produzir um composto de fórmula (XIX)



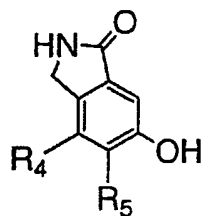
(XIX)

- (c) halogenação do composto de fórmula (XIX) e aquecimento sob condições suficientes para produzir um composto de fórmula (XX)



(XX)

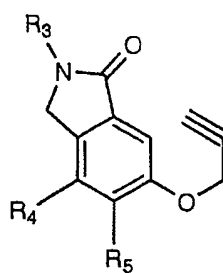
- (d) desproteção do composto de fórmula (XX) sob condições suficientes para produzir um composto de fórmula (XXI)



(XXI)

e

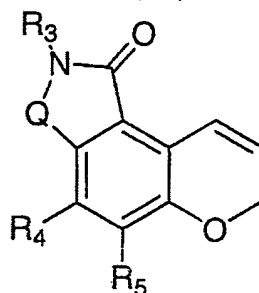
- (e) propargilação sob condições suficientes para produzir um composto de fórmula (XXII)



(XXII)

- (f) submissão do composto da fórmula (XXII) a uma reação de ciclização sob condições suficientes para produzir um

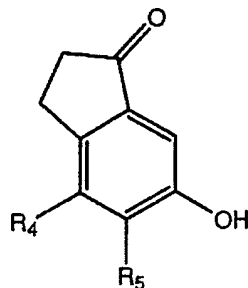
composto de fórmula (IIb)



(IIb).

- De preferência, R_3 é hidrogênio ou uma $-(C_1-C_3)$ -alquila. Para R_3 ser uma alquila, por exemplo, o composto pode ser alquilado através de reação com um haleto de alquila sob condições suficientes para substituir R_3 por H. Outros métodos conhecidos na técnica podem ser usados para substituir grupos R^3 adicionais.

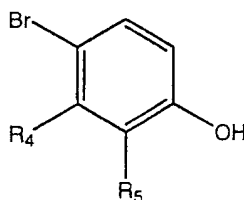
Um método de fabricação de um composto de fórmula (XXIII)



(XXIII)

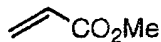
compreendendo

- (a) reação de um composto de fórmula (XXIV)



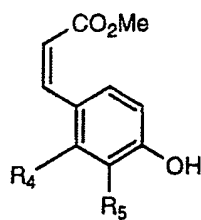
(XXIV)

- 10 com um composto de fórmula (XXV)



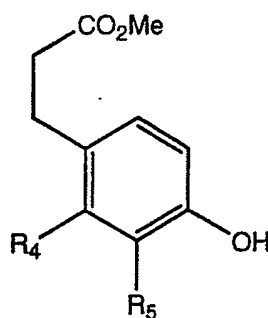
(XXV)

sob condições suficientes para produzir um composto de fórmula (XXVI)



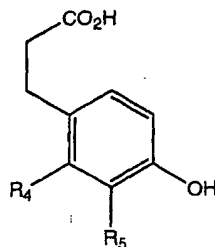
(XXVI),

- (b) redução do composto de Fórmula (XXVI) para produzir um metil éster saturado de fórmula (XXVII)



(XXVII)

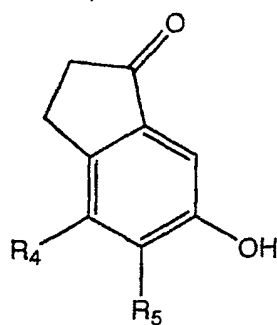
- (c) hidrólise do éster sob condições suficientes para prover um ácido carboxílico de fórmula (XXVIII)



(XXVIII)

5

- (d) ciclização do ácido carboxílico através de aquecimento na presença de um ácido Lewis sob condições suficientes para prover um composto de fórmula (XXIX)

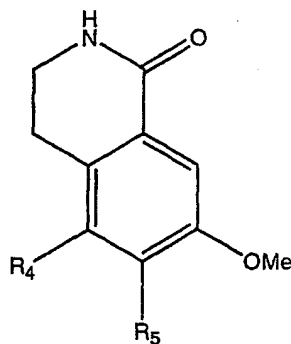


(XXIX).

A invenção provê ainda um método, método que compreende ainda

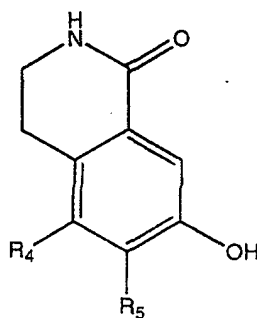
5

- (e) submissão do composto de fórmula (XXIX) a uma reação de rearranjo sob condições de reação suficientes para produzir um composto de fórmula (XXX)



(XXX)

- (b) isolamento do composto de fórmula (XXX),
 (c) desproteção do composto de fórmula (XXX) para produzir um composto de fórmula (XXXI)



(XXXI).

Um composto de fórmula XXXI pode ser opcionalmente substituído com R₃ conforme definido na Fórmula I através de métodos conhecidos daqueles versados na técnica.

Deve ser compreendido que esses processos preferidos podem ser modificados de acordo com habilidade comum na técnica.

DESCRIÇÃO DETALHADA DE MODALIDADES ILUSTRATIVAS

15 (a) Definições

O termo "(C₁-C₆)-alquila" conforme aqui usado refere-se a um hidrocarbono saturado, linear ou ramificado tendo de a partir de 1 a 6 áto-

mos de carbono. Grupos (C₁-C₆)-alquila representativos incluem, mas não estão limitados a, metila, etila, propila, isopropila, butila, sec-butila, terc-butila, pentila, isopentila, neopentila, hexila, isoexila neoexila. Em uma modalidade, o grupo (C₁-C₆)-alquila é substituído com um ou mais dos grupos que
 5 seguem: halogênio, -N₃, -NO₂, -CN, -OR', -SR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -N(R')₂, -COR', -CO₂R', -NR⁵CO₂R', -NR'COR', -NR'CONR' ou -CON(R')₂, onde cada R' é independentemente hidrogênio ou (C₁-C₆)-alquila não-substituída.

O termo "(C₂-C₆)-alquenila" conforme aqui usado refere-se a um hidrocarbono linear ou ramificado de a partir de 2 a 6 átomos de carbono e
 10 tendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Em uma modalidade, a (C₂-C₆)-alquenila tem uma ou duas ligações duplas. A porção (C₂-C₆)-alquenila pode existir na conformação E ou Z e os compostos da presente invenção incluem ambas conformações. Em uma modalidade, o grupo (C₂-C₆)-alquenila é substituído com um ou mais dos grupos que seguem: halogê-
 15 nio, -N₃, -NO₂, -CN, -OR', -SR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -N(R')₂, -COR', -CO₂R', -NR'CO₂R', -NR'COR', -NR'CONR' ou -CON(R')₂, onde cada R' é independentemente hidrogênio ou (C₁-C₆)-alquila não-substituída.

O termo "(C₂-C₆)-alquinila" conforme aqui usado refere-se a um hidrocarbono linear ou ramificado tendo de a partir de 2 a 6 átomos de car-
 20 bono e tendo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono. Em uma modalidade, o grupo (C₂-C₆)-alquinila é substituído com um ou mais dos grupos que seguem: halogênio, -N₃, -NO₂, -CN, -OR', -SR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -N(R')₂, -COR', -CO₂R', -NR'CO₂R', -NR'COR', -NR'CONR' ou -CON(R')₂, onde cada R' é independentemente hidrogênio ou (C₁-C₆)-alquila não-substituída.

25 O termo "administrar", "administrando" ou "administração" conforme aqui usado refere-se a ou administrar diretamente um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto ou uma composição a um animal ou administrar um derivado de pró-fármaco ou análogo do composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto ou composição ao animal, que
 30 pode formar uma quantidade equivalente de composto ativo dentro do corpo do animal.

O termo "animal" conforme aqui usado inclui, sem limitação, um

ser humano, camundongo, rato, porquinho-da-índia, cachorro, gato, cavalo, vaca, porco, macaco, chimpanzé, babuíno ou *Rhesus*. Em uma modalidade, o animal é um mamífero. Em outra modalidade, o animal é um ser humano.

O termo "arila" conforme aqui usado refere-se a uma espécie aromática contendo 1 a 3 anéis aromáticos, ou fundidos ou ligados. Em uma modalidade, o grupo arila é substituído com um ou mais dos grupos que seguem: VH, -V-halogênio, -V-N₃, -V-NO₂, -V-CN, -V-OR', -V-SR', -V-SO₂R⁵, -V-SO₂N(R')₂, -V-N(R')₂, -V-COR', -V-CO₂R', -V-NR'CO₂R', -V-NR'COR', -V-NR⁵CONR' ou -V-CON(R')₂, onde cada R' é independentemente hidrogênio ou (C₁-C₆)-alquila não-substituída; e onde cada V é independentemente uma ligação ou (C₁-C₆)-alquila.

O termo "condições eficazes para" conforme aqui usado refere-se a condições de reação sintética que serão aparentes àqueles versados na técnica de química orgânica sintética.

O termo "grupo cíclico" conforme aqui usado inclui um grupo cicloalquila e um grupo heterocíclico. Qualquer posição no anel adequada do grupo cíclico pode ser covalentemente ligada à estrutura química definida. Em uma modalidade, o grupo cíclico é substituído com um ou mais dos grupos que seguem: VH, -V-halogênio, -V-N₃, -V-NO₂, -V-CN, -V-OR', -V-SR', -V-SO₂R', -V-SO₂N(R')₂, -V-N(R')₂, -V-COR', -V-CO₂R', -V-NR'CO₂R', -V-NR'COR', -V-NR'CONR' ou -V-CON(R')₂, onde cada R' é independentemente hidrogênio ou (C₁-C₆)-alquila não-substituída; e onde cada V é independentemente uma ligação ou (C₁-C₆)-alquila.

O termo "grupo cicloalquila" conforme aqui usado refere-se a um anel carbono saturado ou parcialmente insaturado de três a sete membros. Qualquer posição no anel adequada do grupo cicloalquila pode ser covalentemente ligada à estrutura química definida. Grupos cicloalquila exemplares incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila e cicloeptila. Em uma modalidade, o grupo cicloalquila é substituído com um ou mais dos grupos que seguem: VH, -V-halogênio, -V-N₃, -V-NO₂, -V-CN, -V-OR', -V-SR', -V-SO₂R', -V-SO₂N(R')₂, -V-N(R')₂, -V-COR', -V-CO₂R', -V-NR'CO₂R', -V-NR'COR', -V-NR'CONR' ou -V-CON(R')₂, onde cada R' é independentemente hidrogênio

ou (C₁-C₆)-alquila não-substituída; e onde cada V é independentemente uma ligação ou (C₁-C₆)-alquila.

O termo "quantidade eficaz" conforme aqui usado refere-se a uma quantidade de um composto ou sal farmaceuticamente aceitável de um composto que, quando administrado a um animal, é eficaz para prevenir, para pelo menos parcialmente melhorar, ou para curar, uma condição da qual o animal sofre ou é suspeito de sofrer.

O termo "veículo", conforme aqui usado, deve compreender veículos, excipientes e diluentes.

O termo "pró-fármaco", conforme aqui usado, significa um composto que é conversível *in vitro* por meios metabólicos (por exemplo, através de hidrólise) em um composto de Fórmula (I), (Ia) ou (Ib).

O termo "halogênio" conforme aqui usado refere-se a flúor, cloro, bromo e iodo.

O termo "grupo heterocíclico" conforme aqui usado refere-se a um grupo cicloalquila saturado, parcialmente saturado ou insaturado de três a sete membros onde um a quatro dos átomos de carbono no anel foram independentemente substituídos com um átomo de N, O ou S. Qualquer posição no anel adequada do grupo heterocíclico pode ser covalentemente ligada à estrutura química definida. Grupos heterocíclicos exemplares incluem, mas não estão limitados a, azepanila, azetidinila, aziridinila, furanila, furazanila, homopiperazinila, imidazolidinila, imidazolinila, isotiazolila, isoxazolila, morfolinila, oxadiazolila, oxazolidinila, oxazolila, oxazolidinila, pirimidinila, fenantridinila, fenantrolinila, piperazinila, piperidinila, piranila, pirazinila, pirazolidinila, pirazolinila, pirazolila, piridazinila, piridooxazolila, piridoimidazolila, piridotiazolila, piridinila, pirimidinila, pirrolidinila, pirrolinila, quinuclidinila, tetraidrofurana, tiadiazinila, tiadiazolila, tienila, tienotiazolila, tienooxazolila, tienoimidazolila, tiomorfolinila, tiofenila, triazinila e triazolila. Em uma modalidade, o grupo heterocíclico é substituído com um ou mais dos grupos que seguem: VH, -V-halogênio, -V-N₃, -V-NO₂, -V-CN, -V-OR', -V-SR', -V-SO₂R', -V-SO₂N(R')₂, -V-N(R')₂, -V-COR', -V-CO₂R', -V-NR'CO₂R', -V-NR'COR', -V-NR' CONR' ou -V-CON(R')₂, onde cada V é independentemente uma liga-

ção ou (C₁-C₆)-alquila.

O termo "isolado e purificado" conforme aqui usado refere-se a um componente separado de outros componentes de uma mistura de reação ou uma fonte natural. Em certas modalidades, o isolato contém pelo menos
 5 cerca de 50%, pelo menos cerca de 55%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 65%, pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 75%, pelo menos cerca de 80%, pelo menos cerca de 85%, pelo menos cerca de 90%, pelo menos cerca de 95% ou pelo menos cerca de 98% do composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto em peso do isolato.

10 O termo "sal farmaceuticamente aceitável" conforme aqui usado refere-se a um sal de um ácido e um átomo de nitrogênio básico de um composto da presente invenção. Sais exemplares incluem, mas não estão limitados a, sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloreto, cloridrato, bromidrato, hidrobromidrato, iodo, nitrato, bissulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato,
 15 lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanossulfonato, etanossulfonato, benzenossulfonato, p-toluenossulfonato, canforsulfonato, naftalenossulfonato, propionato, succinato, fumarato, maleato, malonato, mandelato, malato,
 20 ftalato e pamoato. O termo "sal farmaceuticamente aceitável" conforme aqui usado refere-se também a um sal de um composto da presente invenção tendo um grupo funcional ácido, tal como um grupo funcional de ácido carboxílico, e uma base. Bases exemplares incluem, mas não estão limitadas a, hidróxido de metais alcalinos incluindo sódio, potássio e lítio; hidróxidos de
 25 metais alcalino-terrosos tal como cálcio e magnésio; hidróxidos de outros metais, tal como alumínio e zinco; amônia, aminas orgânicas tal como mono-, di- ou tri-alquilaminas não-substituídas ou substituídas com hidroxila, dicloexilamina; tributil amina; piridina; N-metila, N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis- ou tris-(2-OH-(C₁-C₆)-alquilamina), tal como N,N-dimetil-
 30 N-(2-hidroxietil)amina ou tri-(2-hidroxietil)amina; N-metil-D-glucamina; morfina; tiomorfolina; piperidina; pirrolidina; e amino ácidos tal como arginina, lisina e similar. O termo "sal farmaceuticamente aceitável" também inclui um

hidrato de um composto da presente invenção.

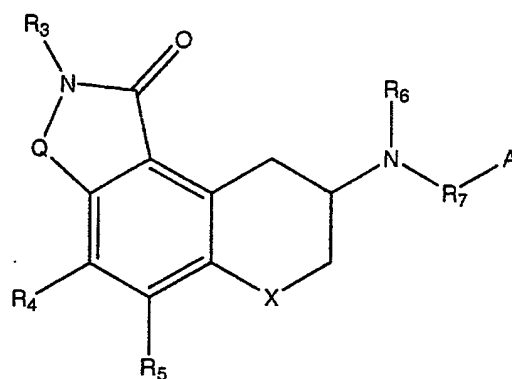
O termo "fenila" conforme usado aqui refere-se a um grupo fenila substituído ou não-substituído. Em uma modalidade, o grupo fenila é substituído com um ou mais dos grupos que seguem: VH, -V-halogênio, -V-N₃, -V-NO₂,
 5 -V-CN, -V-OR', -V-SR', -V-SO₂R', -V-SO₂N(R')₂, -V-N(R')₂, -V-COR', -V-CO₂R',
 -V-NR'CO₂R', -V-NR'COR', -V-NR'CONR' ou -V-CON(R')₂, onde cada R' é independentemente hidrogênio ou (C₁-C₆)-alquila não-substituída; e onde cada V é independentemente uma ligação ou (C₁-C₆)-alquila.

O termo "substancialmente livre de seu enantiômero oposto correspondente" conforme aqui usado significa que o composto não contém mais do que cerca de 10% em peso de seu enantiômero oposto correspondente. Em outras modalidades, o composto que é substancialmente livre de seu enantiômero oposto correspondente contém não mais do que cerca de 5%, não mais do que cerca de 1%, não mais do que cerca de 0,5% ou não
 15 mais do que cerca de 0,1% em peso de seu enantiômero oposto correspondente. Um enantiômero que é substancialmente livre de seu enantiômero oposto correspondente inclui um composto que foi isolado e purificado ou foi preparado substancialmente livre de seu enantiômero oposto correspondente.

O termo "tautômero" conforme aqui usado refere-se a compostos produzidos através do fenômeno onde um próton de um átomo de uma molécula muda para outro átomo. Vide, por exemplo, Jerry March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures*, Quarta Edição, John Wiley & Sons, pages 69-74 (1992).

25 (b) Compostos e Sais Farmaceuticamente Aceitáveis de Compostos da Invenção

Em uma modalidade, a presente invenção refere-se a compostos da Fórmula (I):



(I)

ou um pró-fármaco, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável dele, onde

R^3 é hidrogênio, hidroxila, halogênio, $-(C_1-C_3)$ -alquila, $-O-(C_1-C_3)$ -alquila, $-(C_3-C_6)$ -cicloalquila, $-SO_2R_{20}$ ou $-COR_{20}$, onde $-(C_1-C_3)$ -alquila, $-O-$
 5 (C_1-C_3) -alquila ou $-(C_3-C_6)$ -cicloalquila é opcionalmente ramificada,

R_4 e R_5 são cada um independentemente hidrogênio, hidroxila, $-(C_1-C_6)$ -alquila linear ou ramificada, $-(C_2-C_6)$ -alquenila linear ou ramificada, halogênio, $-COR_{14}$, $-OR_{14}$, $-SR_{14}$, $-SO_2NR_{14}R_{15}$, $-NO_2$, $-CONR_{14}R_{15}$ ou $-(C_3-C_6)$ -cicloalquila, que contém opcionalmente um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre;
 10

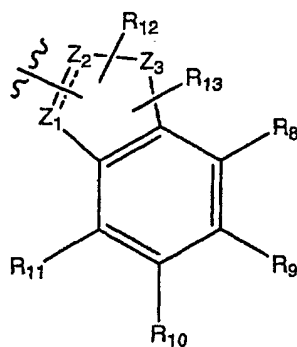
R_6 é hidrogênio, uma $-(C_1-C_6)$ -alquila linear ou ramificada ou $-(CH_2)_m$ -B linear ou ramificada, a $-(C_1-C_6)$ -alquila ou $-(CH_2)_m$ pode ser opcionalmente substituída por um átomo de nitrogênio ou oxigênio contanto que R_6 tenha pelo menos dois átomos de carbono em seqüência diretamente
 15 ligados ao nitrogênio da Fórmula (I), onde B é uma (C_3-C_5) -cicloalquila, um anel (C_5-C_7) -carbocíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático ou uma fenila fundida a um anel (C_5-C_7) -carbocíclico, saturado, parcialmente saturado ou aromático, onde o anel cicloalquila, fenila ou carbocíclico é opcionalmente substituído por um a dois substituintes por anel, onde os ditos
 20 substituintes são independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, $-(C_1-C_6)$ -alquila, $-(C_2-C_6)$ -alquenila, $-(C_2-C_6)$ -alquinila, $-(C_3-C_7)$ -carbociclo, $-(C_1-C_6)$ -alcóxi, $-OCF_3$, $-(C_6-C_{10})$ -arila e $-(C_2-C_9)$ -heterociclo; ainda onde um ou dois átomos no anel no anel cicloalquila, fenila ou carbocíclico podem ser opcionalmente substituídos por um átomo de nitrogênio,

oxigênio ou enxofre, e m é um número de 0 a 7;

- 5 R_7 é selecionado de $-(C_1-C_6)$ -alquileno linear ou ramificado, $-(C_2-C_6)$ -alquenileno linear ou ramificado ou $-(CH_2)_p$ -(C_3-C_6)-cicloalquil- $(CH_2)_q$ -, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um halogênio ou hidroxila, onde um ou dois átomos no anel da cicloalquila podem ser opcionalmente substituídos por um átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, e p e q são cada um independentemente 0, 1 ou 2;

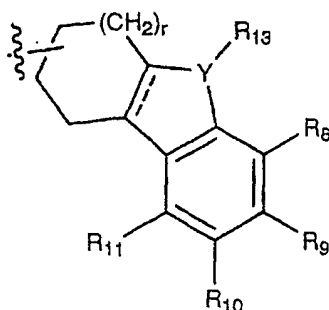
- 10 Q é selecionado de $-(C_1-C_3)$ -alquileno, $-O-(C_1-C_2)$ -alquileno, $-(C_2-C_3)$ -alquenileno- ou $-O-(C_2)$ -alquenileno-, onde o alquileno ou alquenileno é opcionalmente substituído com uma $-(C_1-C_3)$ -alquila ou um halogênio, e onde para $-O-(C_1-C_2)$ -alquileno- ou $-O-(C_2-C_3)$ -alquenileno-, o O é diretamente ligado ao anel fenila;

A é



(A₁)

ou



- 15 R_8 , R_9 , R_{10} e R_{11} são cada um independentemente hidrogênio, ciano, carboxamido, carboalcóxi, trifluormetila, hidroxila, $-(C_1-C_6)$ -alquila linear ou ramificada, $-(C_2-C_6)$ -alquenila linear ou ramificada, halogênio, $-OCF_3$, alcanolóxi, alcanamido, alcanossulfonila, alcanossulfonamido, fenila, $-NR_{16}R_{17}$ -,

$-\text{COR}_{16}$, $-\text{OR}_{16}$, $-\text{SR}_{16}$, $-\text{OR}_{16}$ ou $-\text{NO}_2$, W, X, Y e Z são cada um independentemente $-\text{CR}_{18}\text{R}_{19^-}$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}_{18^-}$ ou $-\text{S}-$;

X e Y são cada um independentemente $-\text{CR}_{18}\text{R}_{19^-}$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}_{18^-}$ ou $-\text{S}-$;

5 Z_1 é carbono ou nitrogênio, Z_2 é carbono e Z_3 é carbono, nitrogênio, oxigênio ou enxofre; onde pelo menos um de Z_1 e Z_3 não é carbono, onde uma ligação dupla está opcionalmente presente entre Z_1 e Z_2 , onde A_1 está ligado a R_7 através de Z_1 , Z_2 ou Z_3 exceto quando Z_3 é oxigênio, e ainda onde quando R_7 for ligado a Z_3 , então Z_3 é nitrogênio;

10 R_{12} e R_{13} são cada um independentemente hidrogênio ou uma $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila linear ou ramificada, onde R_{12} e R_{13} podem ser ligados em qualquer um de Z_1 , Z_2 ou Z_3 , e ainda onde R_{13} está opcionalmente presente em Z_1 ou Z_2 quando Z_3 é oxigênio;

15 R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} e R_{19} são cada um independentemente hidrogênio, hidroxila, halogênio, uma $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila linear ou ramificada ou $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -alquenila linear ou ramificada; R_{20} é um hidrogênio, uma $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila linear ou ramificada ou uma $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ -cicloalquila; e as linhas pontilhadas representam ligações duplas opcionais.

20 A presente invenção refere-se a ambos estereoisômeros R e S dos derivados de 3-amino cromano ou 2-amino-tetralina, bem como a misturas racêmicas dos estereoisômeros R e S. Em todo o presente pedido, o nome do produto da presente invenção, onde a configuração absoluta dos 3-amino-cromanos ou 2-amino-tetralinas não é indicada, pretende compreender os enantiômeros R e S individuais, bem como misturas racêmicas.

25 A presente invenção refere-se também a ambos estereoisômeros R e S no carbono alfa ou beta do nitrogênio básico. Em todo presente pedido, o nome do produto da presente invenção, onde a configuração absoluta nas duas posições acima não é indicada, pretende compreender os enantiômeros R e S individuais.

30 Onde um estereoisômeros for preferido, ele pode em algumas modalidades ser provido substancialmente livre do enantiômero correspondente. Deste modo, um enantiômero substancialmente livre do enantiômero

correspondente refere-se a um composto que é isolado ou separado através de técnicas de separação ou preparado livre do enantiômero correspondente. "Substancialmente livre", conforme aqui usado, significa que o composto é feito de uma proporção significativamente maior de um estereoisômero, de preferência menos do que cerca de 50%, com mais preferência menos do que cerca de 75% e com mais preferência ainda menos do que cerca de 90%. O estereoisômero preferido foi isolado de misturas racêmicas através de cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) usando uma coluna quiral.

Os compostos de Fórmula (I) que seguem são particularmente preferidos:

8-[[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino]-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona;

(8S)-8-[[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino]-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona;

(8R)-8-[[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino]-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona;

8-((ciclopropilmetil)[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino)-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona;

(8S)-8-((ciclopropilmetil)[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino)-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona;

(8R)-8-((ciclopropilmetil)[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino)-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona;

8-{ciclobutil[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino}-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona;

8-((ciclobutilmetil)[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino)-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona;

8-((ciclobutilmetil)[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino)-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona;

8-[[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil](metil)amino]-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona;

8-{etil[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino}-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona;

- dol- 1(7H)-ona;
 8-[[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil](isobutil)amino]-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona;
 8-((cicloexilmetil)[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino)-2,3,8,9-tetraidropirano
 5 [3,2-e] isoindol- 1(7H)-ona;
 8-{benzil[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino}-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e] isoindol-1(7H)-ona;
 8-[[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil](3-furilmetil)amino]-2,3,8,9-tetraidropirano [3,2-e]isoindol-1(7H)-ona;
 10 8-[[3-(5,7-diflúor-1H-indol-3-il)propil]amino]-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e] isoindol- 1(7H)-ona;
 8-{ciclobutil[3-(5,7-diflúor-1H-indol-3-il)propil]amino}-2,3,8,9-tetraidropirano [3,2-e] isoindol-1(7H)-ona;
 3-{3-[(1-oxo-1,2,3,7,8,9-hexaidropirano[3,2-e]isoindol-8-il)amino]propil}-1H-
 15 indol-5-carbonitrila;
 3-{3-[(ciclopropilmetil)(1-oxo-1,2,3,7,8,9-hexaidropirano[3,2-e]isoindol-8-il) amino]propil}-1H-indol-5-carbonitrila;
 3-(3-{(ciclopropilmetil)[(8S)-1-oxo-1,2,3,7,8,9-hexaidropirano[3,2-e]isoindol-8-il]amino}propil)-1H-indol-5-carbonitrila;
 20 3-(3-{(ciclopropilmetil)[(8R)-1-oxo-1,2,3,7,8,9-hexaidropirano[3,2-e]isoindol-8-il]amino}propil)-1H-indol-5-carbonitrila;
 8-{ [4-(5-flúor-1H-indol-3-il)butil]amino}-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona;
 8-((ciclopropilmetil)[4-(5-flúor-1H-indol-3-il)butil]amino)-2,3,8,9-tetraidropirano
 25 [3,2-e]isoindol-1(7H)-ona;
 8-[[6-flúor-2,3,4,9-tetraidro-1H-carbazol-3-il)metil]amino]-2,3,8,9- tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona;
 8-[[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino]-2-metil-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e] isoindol-1(7H)-ona;
 30 8-((ciclopropilmetil)[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino)-2-metil-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona;
 (8S)-8-((ciclopropilmetil)[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino)-2-metil-2,3,8,9-

- tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona;
 (8R)-8-((ciclopropilmetil)[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino)-2-metil-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona;
 8-[[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil](metil)amino]-2-metil-2,3,8,9-tetraidropirano
 5 [3,2-e]isoindol-1(7H)-ona;
 8-{etil[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino}-2-metil-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona;
 8-[[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil](isobutil)amino]-2-metil-2,3,8,9-tetraidropirano [3,2-e]isoindol-1(7H)-ona;
 10 8-{ciclobutil[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino}-2-metil-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona;
 8-((ciclobutilmetil)[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino)-2-metil-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona;
 3-{3-[(2-metil-1-oxo-1,2,3,7,8,9-hexaidropirano[3,2-e]isoindol-8-il)amino] propil}-1H-indol-5-carbonitrila;
 15 3-{3-[(ciclopropilmetil)(2-metil-1-oxo-1,2,3,7,8,9-hexaidropirano[3,2-e]isoindol-8-il)amino]propil}-1H-indol-5-carbonitrila;
 8-[[3-(5,7-diflúor-1H-indol-3-il)propil]amino]-2-metil-2,3,8,9-tetraidropirano [3,2-e] isoindol-1(7H)-ona;
 20 8-((ciclopropilmetil)[3-(5,7-diflúor-1H-indol-3-il)propil]amino)-2-metil-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona;
 8-[[3-(6-flúor-2,3,4,9-tetraidro-1H-carbazol-3-il)metil]amino]-2-metil-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona;
 8- ((ciclopropilmetil)[(6-flúor-2,3,4,9-tetraidro-1H-carbazol-3- il)metil]amino)-2-metil-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona;
 25 8- {ciclobutil[(6-flúor-2,3,4,9-tetraidro-1H-carbazol-3-il)metil]amino}-2-metil-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona;
 9-{[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino}-3,4,9,10-tetraidro-2H-pirano[2,3-h] isoquinolin-1(8H)-ona;
 30 9-[[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil](metil)amino]-3,4,9,10-tetraidro-2H-pirano [2,3-h]isoquinolin-1(8H)-ona;
 9-{etil[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino}-3,4,9,10-tetraidro-2H-pirano[2,3-h]

- isoquinolin-1(8H)-ona;
 9-[[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil](propil)amino]-3,4,9,10-tetraidro-2H-pirano
 [2,3-h]isoquinolin-1(8H)-ona;
 9-[[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil](isobutil)amino]-3,4,9,10-tetraidro-2H-pirano
 5 [2,3-h]isoquinolin-1(8H)-ona;
 9-((ciclopropilmetil)[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino)-3,4,9,10-tetraidro-
 2H-pirano[2,3-h]isoquinolin-1(8H)-ona;
 9-{ciclobutil[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino}-3,4,9,10-tetraidro-2H-pirano
 [2,3-h]isoquinolin-1(8H)-ona;
 10 9-[[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil](isopropil)amino]-3,4,9,10-tetraidro-2H-pira-
 no[2,3-h]isoquinolin-1(8H)-ona;
 9-{benzil[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino}-3,4,9,10-tetraidro-2H-pirano
 [2,3-h]isoquinolin-1(8H)-ona;
 9-[[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil](piridin-4-ilmetil)amino]-3,4,9,10-tetraidro-
 15 2H-pirano[2,3-h]isoquinolin-1(8H)-ona;
 9-[[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil](3,3,3-trifluorpropil)amino]-3,4,9,10-tetraidro-
 2H-pirano[2,3-h]isoquinolin-1(8H)-ona;
 6-flúor-9-[[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino]-3,4,9,10-tetraidro-2H-pirano
 [2,3-h]isoquinolin-1(8H)-ona;
 20 9-((ciclopropilmetil)[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino)-6-flúor-3,4,9,10-
 tetraidro-2H-pirano[2,3-h]isoquinolin-1(8H)-ona;
 9-{etil[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino}-6-flúor-3,4,9,10-tetraidro-2H-
 pirano [2,3-h]isoquinolin-1(8H)-ona;
 8-{Ciclopropilmetil-[3-(5-flúor-3-metil-2,3-diidro-1H-indol-3-ilmetil)-ciclobutil]-
 25 amino}-5-metóxi-2,3,8,9-tetraidro-7H-pirano[3,2-e]isoindol-1-ona;
 8-{Ciclopropilmetil-[3-(5-flúor-3-metil-2,3-diidro-1H-indol-3-ilmetil)-ciclobutil]-
 amino}-5-flúor-2,3,8,9-tetraidro-7H-pirano[3,2-e]isoindol-1-ona;
 8-{Ciclobutilmetil-[3-(5-flúor-3-metil-2,3-diidro-1H-indol-3-ilmetil)-ciclobutil]-
 amino}-5-metóxi-2,3,8,9-tetraidro-7H-pirano[3,2-e]isoindol-1-ona; ou
 30 8- {Ciclobutilmetil-[3-(5-flúor-3-metil-2,3-diidro-1H-indol-3-ilmetil)-ciclobutil]-
 amino}-5-flúor-2,3,8,9-tetraidro-7H-pirano[3,2-e]isoindol-1-ona.

O composto de Fórmula geral (I) e compostos de estruturas (Ia)

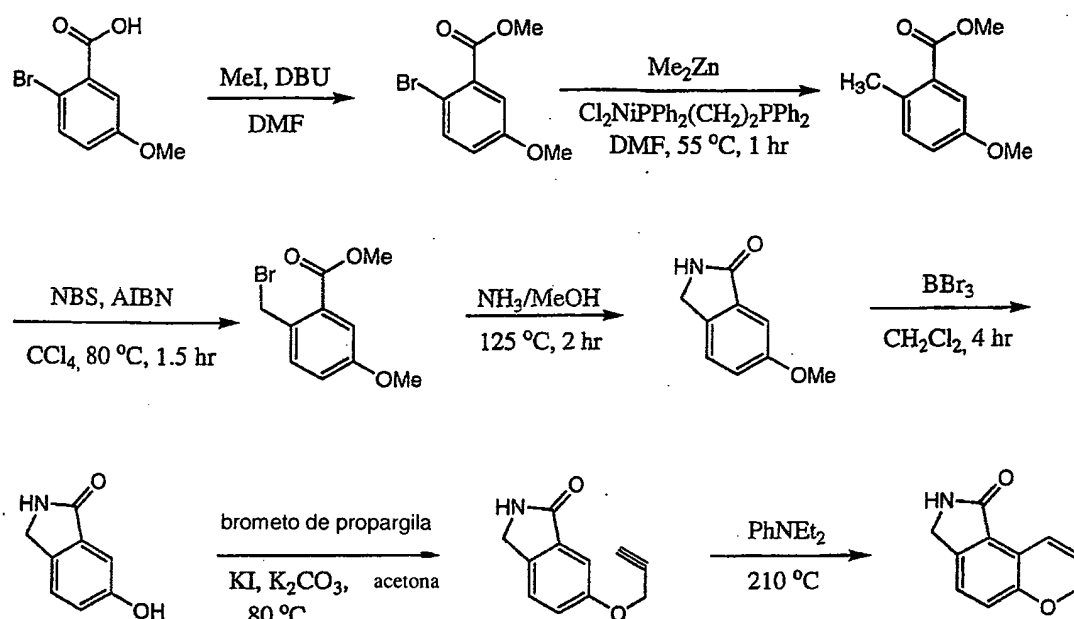
e (Ib) podem ser preparados através de técnicas sintéticas convencionais. Nas técnicas sintéticas que seguem, solventes polares apróticos adequados incluem, mas não estão limitados a, sulfóxido de dimetila, dimetilformamida, tetraidrofurano, acetona e etanol. Agentes de ligação ácidos adequados incluem, mas não estão limitados a, bases terciárias orgânicas, tal como, por exemplo, trietilamina, trietanolamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) e diisopropiletilamina (DIPEA); e carbonatos de metal alcalino, tal como, por exemplo, carbonato de potássio e carbonatos de sódio. Agentes de redução adequados incluem, mas não estão limitados a, cianoboroidreto de sódio e triacetoxiboroidreto de sódio.

Métodos para fabricação de derivados de indol, benzotiofeno, benzofurano e indeno cicloalquilfundidos são descritos no Pedido Provisório No. 60/653.666 (AM101783) depositado em ____ de fevereiro de 2005. Métodos de fabricação de derivados de 3-amino-cromano e 2-amino-tetralina são descritos no Pedido No. 10/898.866 depositado em 26 de julho de 2004. As descrições e métodos para fabricação desses compostos são aqui incorporados a título de referência em sua totalidade.

Esquema(s) Sintético(s) Geral(ais) para Preparação de Compostos

Compostos de Fórmula (I) podem ser preparados através de métodos convencionais conforme ilustrado nos esquemas sintéticos que seguem.

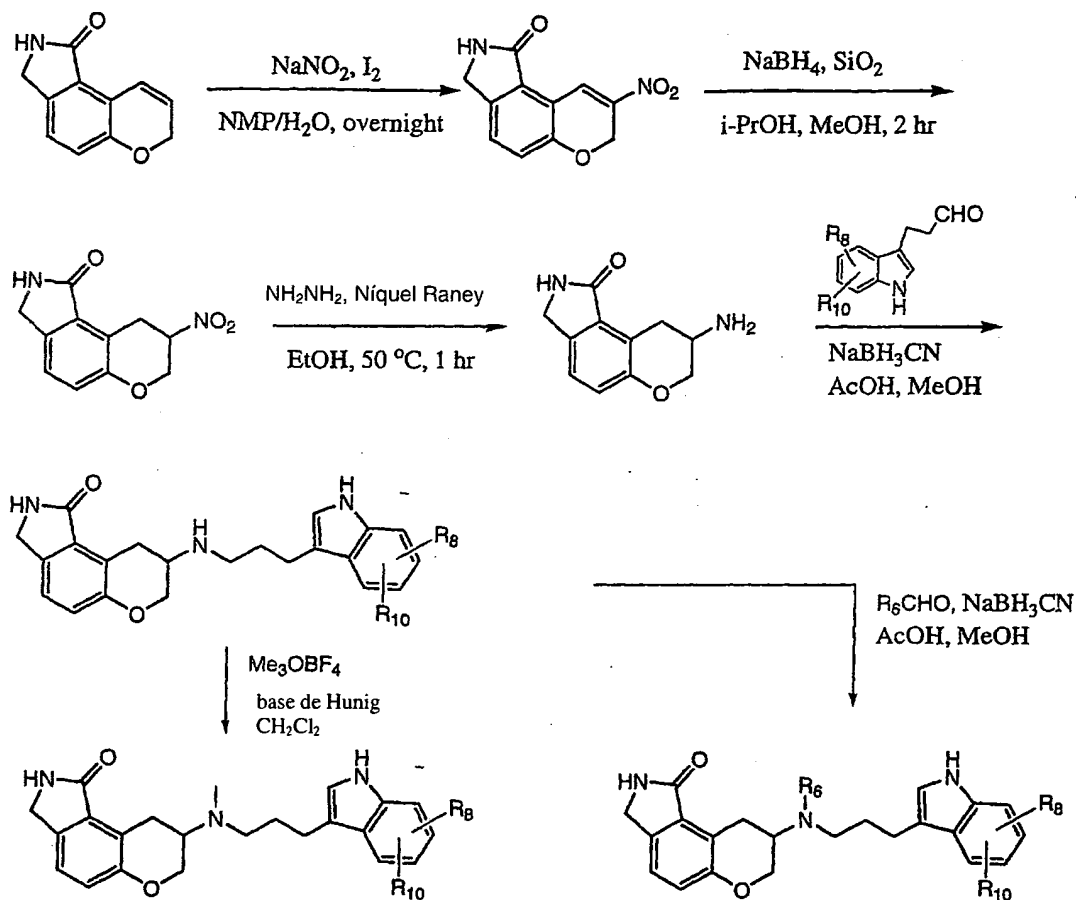
De acordo com o Esquema I, um ácido orto-bromobenzóico adequadamente substituído é protegido como o metil éster através de alquilação com iodeto de metila na presença de uma base tal como DBU em um solvente polar tal como DMF. A funcionalidade bromo é substituída por uma metila em tratamento com dimetilzinco na presença de um catalisador de níquel. Brominação benzílica sob condições padrão seguido por aquecimento com amônia resulta na lactama. Desproteção do metil éter sob condições padrão com um ácido Lewis tal como BBr_3 resulta no fenol. O fenol é propargilado sob condições padrão com brometo de propargila e uma base tal como carbonato de potássio. O éter de propargila é então submetido a aquecimento em N,N-dietilanilina para resultar no diidropirano.

Esquema 1

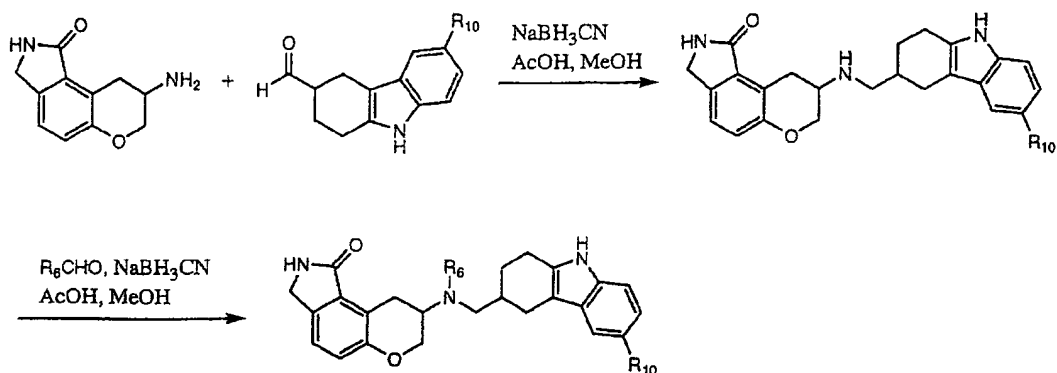
Conforme mostrado no Esquema 2, o diidropirano é submetido à nitração com nitrito de sódio e iodo. Redução da nitroolefina com boroidreto de sódio e sílica resulta no composto nitro saturado, que é reduzido na amina através de tratamento com níquel Raney e hidrazina.

Esta amina é então submetida à aminação redutiva sob condições padrão com um aldeído apropriadamente substituído na presença de cianoboroidreto de sódio e ácido acético em um solvente polar tal como metanol. Os grupos R_8 e R_{10} são conforme definido.

Esta amina secundária é então submetida a uma de duas condições de reação dependendo da escolha de R_6 que é requerida. Quando R_6 é metila, a amina secundária é alquilada com tetrafluorborato de trimetiloxônio na presença de uma base tal como base de Hunig (diisopropiletilamina). Para o resto, uma segunda aminação redutiva dá compostos adicionais da presente invenção onde R_6 é conforme definido na estrutura genérica. A preparação do aldeído bicíclico empregado nesta síntese foi anteriormente descrita no Pedido U.S. No. 10/898.866 depositado em 26 de julho de 2004, que é por isso incorporado a título de referência em sua totalidade.

Esquema 2

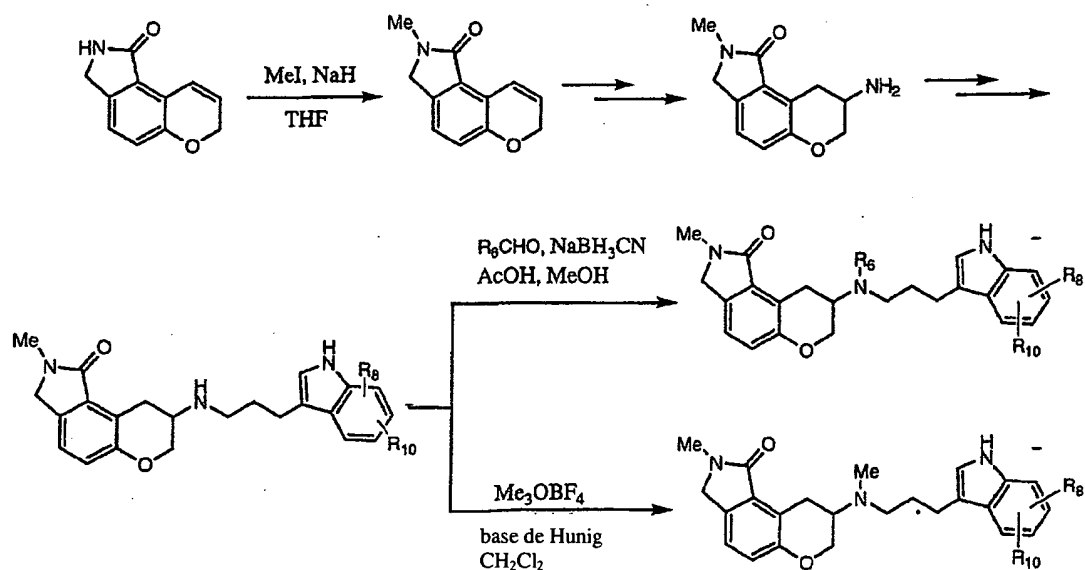
Compostos da presente invenção podem ser também preparados como no Esquema 3 através de duas aminações redutivas sucessivas. A preparação do aldeído tricíclico foi anteriormente descrita no Pedido Provisório No. 60/653.666 (AM101783) depositado em ____ de fevereiro de 2005, que é aqui incorporado a título de referência em sua totalidade.

Esquema 3

O Esquema 4 descreve a preparação de compostos na presente invenção onde o nitrogênio na porção lactama é alquilado. No estágio do

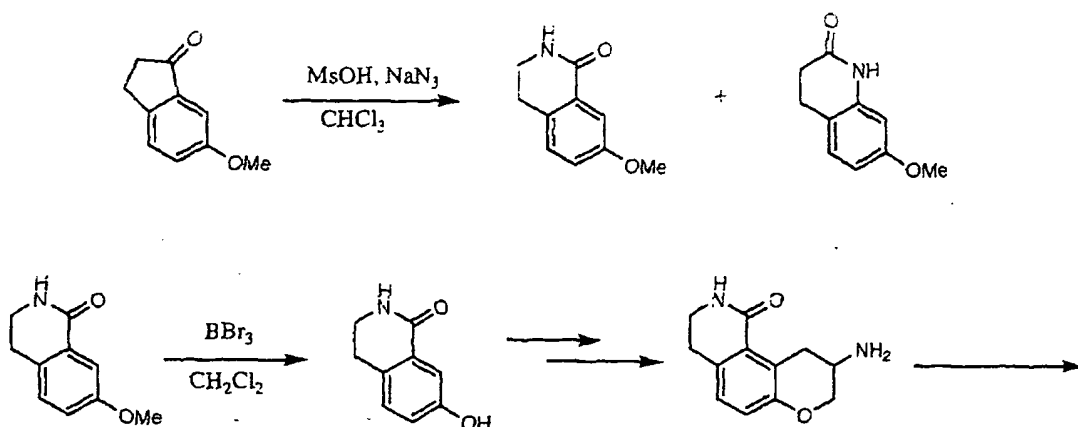
diidropirano, que é preparado conforme descrito no Esquema 1, alquilação com um haleto de alquila tal como iodeto de metila (MeI) após tratamento com uma base tal como hidreto de sódio (NaH), resulta na lactama alquilada. O resto da síntese segue a sequência descrita no Esquema 2.

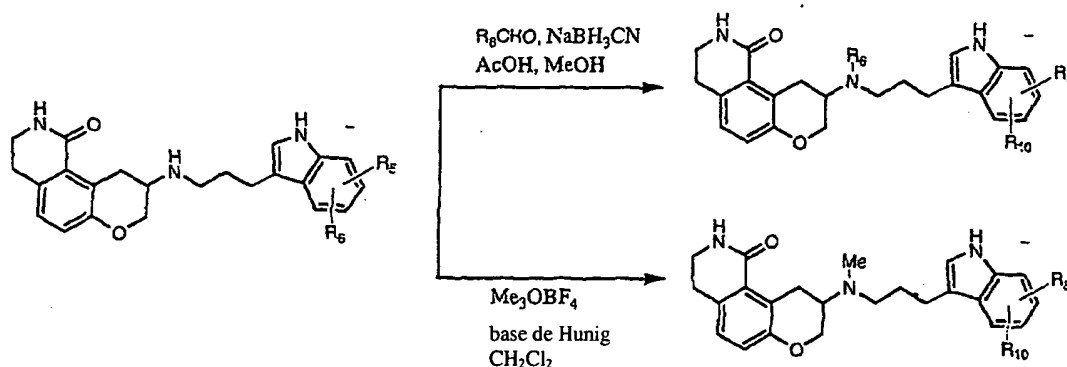
5 Esquema 4



O Esquema 5 descreve a síntese de compostos da presente invenção que contêm um anel lactama de seis membros. Uma indanona apropriadamente substituída é submetida a um rearranjo Schmidt modificado com azida de sódio e ácido metanossulfônico. Esta reação resulta em uma mistura de lactamas regioisoméricas da quais a lactama desejada é separada através de cromatografia de coluna padrão. Esta lactama é então submetida à mesma sequência de etapas descrita nos Esquemas 1 e 2 para resultar nos alvos desejados.

Esquema 5





O Esquema 6 descreve a preparação de intermediários que con-

têm um substituinte flúor para para o grupo carbonila da lactama. Um bro-

mobenzeno apropriadamente substituído é submetido a uma reação Heck

com acrilato de metila na presença de uma quantidade catalítica de acetato

de paládio ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) e tri-*o*-tolilfosfina ($\text{P}(\text{o-tol})_3$). O metil éster insaturado é

reduzido no metil éster saturado sob condições de hidrogenação padrão u-

sando paládio sobre carbono catalítico sob uma atmosfera de hidrogênio. O

metil éster é então hidrolisado sob condições padrão para resultar no ácido

carboxílico. Este ácido carboxílico é então ciclizado através de aquecimento

na presença de um ácido Lewis tal como tricloreto de alumínio (AlCl_3) para

resultar na indanona. A indanona é então submetida a um rearranjo Schmidt

modificado conforme descrito no Esquema 5 para resultar em uma mistura

de lactamas regioisoméricas. A lactama desejada (conforme mostrado) é

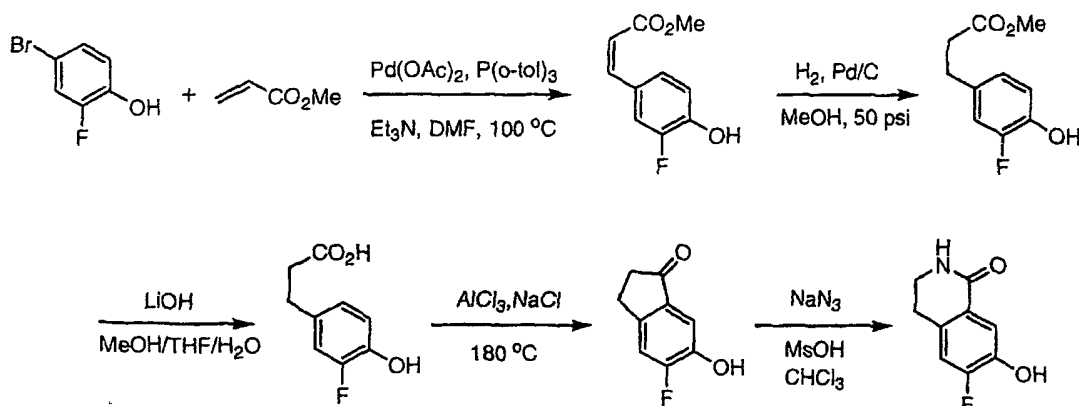
então isolada através de cromatografia de coluna.

Esta hidroxil-lactama é então submetida à mesma seqüência de

etapas mostrada no Esquema 5 para resultar em compostos da presente

invenção.

Esquema 6



Um versado na técnica vai reconhecer que os Esquemas 1-6 podem ser adaptados para produzir os outros compostos e sais farmacêuticamente aceitáveis de compostos de acordo com a presente invenção.

Administração Terapêutica

5 Os termos "quantidade eficaz", "quantidade terapeuticamente eficaz" e "dosagem eficaz" conforme aqui usado referem-se à quantidade de um composto de Fórmula (I), (Ia) e (Ib) que, quando administrada a um paciente, é eficaz para pelo menos parcialmente melhorar uma condição da qual o paciente é suspeito de sofrer. Tais condições incluem, mas não estão limi-

10 tadas a, depressão (incluindo, mas não limitado a, distúrbio depressivo maior, depressão infantil e distímia), ansiedade, distúrbio do pânico, distúrbio do estresse pós-traumático, distúrbio disfórico pré-menstrual (também conhecido como síndrome pré-menstrual), distúrbios do déficit de atenção (com ou sem hiperatividade), distúrbios obsessivo-compulsivo, distúrbio de ansiedade

15 social, distúrbio de ansiedade generalizada, obesidade, distúrbios alimentares tal como anorexia nervosa e bulimia nervosa, renite vasomotora, vício de cocaína e álcool, disfunção sexual, déficits cognitivos resultantes de distúrbios neurodegenerativos tal como doença de Alzheimer e doenças relacionadas.

20 Os compostos de Fórmula (I) foram verificados agir como inibidores de reabsorção de serotonina e ter uma afinidade para o transportador de reabsorção 5-HT_{1A}. Eles são então úteis no tratamento de doenças afetadas por distúrbios dos sistemas neurológicos afetados por serotonina, incluindo, mas não limitado a, depressão (incluindo, mas não limitado a, distúrbio

25 depressivo maior, depressão infantil e distímia), ansiedade, distúrbio do pânico, distúrbio do estresse pós-traumático, distúrbio disfórico pré-menstrual (também conhecido como síndrome pré-menstrual), distúrbios do déficit de atenção (com ou sem hiperatividade), distúrbios obsessivo-compulsivo, distúrbio de ansiedade social, distúrbio de ansiedade generalizada, obesidade,

30 distúrbios alimentares tal como anorexia nervosa e bulimia nervosa, renite vasomotora, vício de cocaína e álcool, disfunção sexual, déficits cognitivos resultantes de distúrbios neurodegenerativos tal como doença de Alzheimer

e doenças relacionadas. A presente invenção então provê composições farmacêuticas compreendendo pelo menos um composto de Fórmula (I); e opcionalmente um ou mais veículo, excipiente ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis.

5 Quando administrados a um animal, os compostos ou sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos podem ser administrados puros ou como um componente de uma composição que compreende um veículo ou veículo fisiologicamente aceitável. Uma composição da invenção pode ser preparada usando um método compreendendo mistura do composto ou
10 um sal farmacêuticamente aceitável do composto e um veículo, excipiente ou diluente farmacêuticamente aceitável. Mistura pode ser realizada usando métodos bem-conhecidos para mistura de um composto ou um sal farmacêuticamente aceitável do composto e um veículo, excipiente ou diluente farmacêuticamente aceitável.

15 As presentes composições compreendendo compostos ou sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos da invenção podem ser administradas oralmente. Os compostos ou sais farmacêuticamente aceitáveis de compostos da invenção podem ser também administrados através de qualquer outra via conveniente, por exemplo, através de infusão ou injeção "em
20 bolo", através de absorção através de revestimentos epiteliais ou mucocutâneos (por exemplo, mucosa oral, retal, vaginal e intestinal, etc) e podem ser administrados junto com outro agente terapêutico. Administração pode ser sistêmica ou local. Vários sistemas de aplicação conhecidos, incluindo encapsulação em lipossomas, micropartículas, microcápsulas e cápsulas, po-
25 dem ser usados.

Métodos de administração incluem, mas não estão limitados a, intradermal, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutânea, intranasal, epidural, oral, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdermal, retal, através de inalação ou tópica, particularmente aos ouvidos, nariz, olhos ou
30 pele. Em alguns casos, administração vai resultar de liberação do composto ou um sal farmacêuticamente aceitável do composto na corrente sanguínea. O modo de administração é deixado a critério do praticante.

Em uma modalidade, o composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto é administrado oralmente.

Em outra modalidade, o composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto é administrado intravenosamente.

5 Em outra modalidade, pode ser desejável administrar o composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto localmente. Isto pode ser conseguido, por exemplo, através de infusão local durante cirurgia, aplicação tópica, por exemplo, em conjunto com um curativo para ferida após cirurgia, através de injeção, por meio de um cateter, por meio de um supositório ou edema, ou por meio de um implante, o dito implante sendo um material poroso, não-poroso ou gelatinoso, incluindo membranas, tal como membranas sialásticas, ou fibras.

10 Em certas modalidades, pode ser desejável introduzir o composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto no sistema nervoso central, sistema circulatório ou trato gastrointestinal através de qualquer via adequada, incluindo intraventricular, injeção intratecal, injeção paraespinal, injeção epidural, enema e através de injeção adjacente ao nervo periférico. Injeção intraventricular pode ser facilitada por um cateter intraventricular, por exemplo, ligado um reservatório, tal como um reservatório Ommaya.

20 Administração pulmonar pode ser também empregada, por exemplo, através do uso de um inalador ou nebulizador, e formulação com um agente de aerossolização, ou através de perfusão em um fluorcarbono ou tensoativo pulmonar sintético. Em certas modalidades, o composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto pode ser formulado como um supositório, com ligantes e excipientes tradicionais tal como triglicerídeos.

25 Em outra modalidade, o composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto pode ser aplicado em uma vesícula, em particular um lipossoma (vide Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990) e Treat e outros, *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer* 317-327 e 353-365 (1989)).

30 Em ainda outra modalidade, o composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto pode ser aplicado em um sistema de libera-

ção controlada ou um sistema de liberação sustentada (vide, por exemplo, Goodson, em *Medical Applications of Controlled Release*, vol. 2, pp. 115-138 (1984)). Outros sistemas de liberação sustentada discutidos na revisão por Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990) podem ser usados. Em uma modalidade, uma bomba pode ser usada (Langer, *Science* 249: 1527-1533 (1990); Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201 (1987); Buchwald e outros, *Surgery* 88:507 (1980); e Saudek e outros, *N. Engl. J Med.* 321:574 (1989)). Em outra modalidade, materiais poliméricos podem ser usados (vide *Medical Applications of Controlled Release* (Langer and Wise eds., 1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Desempenho* (Smolen and Ball eds., 1984); Ranger e Peppas, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 2:61 (1983); Levy e outros, *Science* 228:190 (1935); During e outros, *Ann. Neural.* 25:351 (1989); e Howard e outros, *J. Neurosurg.* 71:105 (1989)).

Em ainda outra modalidade, um sistema de liberação controlada ou sustentada pode ser posto em proximidade de um alvo do composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto, por exemplo, os órgãos reprodutores, deste modo requerendo apenas uma fração da dose sistêmica.

As presentes composições podem compreender opcionalmente uma quantidade adequada de um excipiente fisiologicamente aceitável.

Tais excipientes fisiologicamente aceitáveis podem ser líquidos, tal como água e óleos, incluindo aqueles de origem de petróleo, animal, vegetal ou sintética, tal como óleo de amendoim, óleo de soja, óleo mineral, óleo de sésamo e similar. Os excipientes fisiologicamente aceitáveis podem ser solução salina, goma acácia, gelatina, pasta de amido, talco, queratina, sílica coloidal, uréia e similar. Ainda, agentes auxiliares, de estabilização, espessantes, lubrificantes e corantes podem ser usados. Em uma modalidade os excipientes fisiologicamente aceitáveis são estéreis quando administrados a um animal. O excipiente fisiologicamente aceitável deve ser estável sob as condições de fabricação e armazenamento e deve ser preservado contra a adição contaminante de microorganismos. Água é um excipiente particularmente útil quando o composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto é administrado. Soluções salinas e soluções de dextrose

e glicerol aquosas podem ser também empregadas como excipientes líquidos, particularmente para soluções injetáveis. Excipientes fisiologicamente aceitáveis adequados também incluem amido, glicose, lactose, sacarose, gelatina, malte, arroz, farinha, greda, sílica-gel, estearato de sódio, monoestearato de glicerol, talco, cloreto de sódio, leite em pó desnatado, glicerol, propileno glicol, água, etanol e similar. As presentes composições, se desejado, podem também conter quantidades menores de agentes umectantes ou emulsificantes, ou agentes de tamponamento de pH.

Veículos líquidos podem ser usados na preparação de soluções, suspensões, emulsões, xaropes e elixires. O composto ou sal farmacêuticamente aceitável do composto da presente invenção pode ser dissolvido ou suspenso em um veículo líquido farmacêuticamente aceitável tal como água, um solvente orgânico, ou mistura de ambos, ou óleos ou gorduras farmacêuticamente aceitáveis. O veículo líquido pode conter outros aditivos farmacêuticos adequados incluindo solubilizadores, emulsificantes, tampões, conservantes, adoçantes, agentes aromatizantes, agentes de suspensão, agentes espessantes, corantes, reguladores de viscosidade, estabilizadores ou osmo-reguladores. Exemplos adequados de veículos líquidos para administração oral e parenteral incluem água (particularmente contendo aditivos como acima, por exemplo, derivados de celulose, incluindo solução de carboximetil celulose de sódio), álcoois (incluindo álcoois monoídricos e alcoóis poliídricos, por exemplo, glicóis) e seus derivados e óleos (por exemplo, óleo de coco fracionado e óleo de amendoim). Para administração parenteral o veículo pode ser também um éster oleoso tal como oleato de etila e miristato de isopropila. Veículos líquidos estéreis são usados em composições em forma líquida estéreis para administração parenteral. O veículo líquido para composições pressurizadas pode ser hidrocarbono halogenado ou outro propelente farmacêuticamente aceitável.

As presentes composições podem tomar a forma de soluções, suspensões, emulsões, comprimidos, pílulas, péletes, cápsulas, cápsulas contendo líquidos, pós, formulações de liberação sustentada, supositórios, emulsões, aerossóis, *sprays*, suspensões ou qualquer outra forma adequada

para uso. Em uma modalidade, a composição está na forma de uma cápsula. Outros exemplos de excipientes fisiologicamente aceitáveis são descritos em *Remington's Pharmaceutical Sciences* 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro, ed., 19ª ed. 1995).

- 5 Em uma modalidade, o composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto é formulado de acordo com procedimentos de rotina como uma composição adaptada para administração oral a seres humanos. Composições para aplicação oral podem estar na forma de comprimidos, pastilhas, formas bucais, trociscos, suspensões ou soluções aquosas ou o-
- 10 leosas, grânulos, pós, emulsões, cápsulas, xaropes ou elixires, por exemplo. Composições oralmente administradas podem conter um ou mais agentes, por exemplo, agentes adoçantes tal como frutose, aspartame ou sacarina; agentes flavorizantes tal como hortelã-pimenta, óleo de "*wintergreen*", ou cereja; agentes corantes; e agentes preservantes, para prover uma prepara-
- 15 ção farmaceuticamente palatável. Em pós, o veículo pode ser um sólido finamente dividido, que está em uma mistura com o composto finamente dividido ou sal farmaceuticamente aceitável do composto. Em comprimidos, o composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto é misturado com um veículo tendo as propriedades de compressão necessárias em propor-
- 20 ções adequadas e compactado no formato e tamanho desejados. Os pós e comprimidos podem conter até cerca de 99% do composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto.

- Cápsulas podem conter misturas dos compostos ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos com cargas e/ou diluentes inertes tal
- 25 como amidos farmaceuticamente aceitáveis (por exemplo, amido de milho, batata ou tapioca), açúcares, agentes adoçantes artificiais, celulosas em pó (tal como celulose cristalina e microcristalina), farinhas, gelatinas, gomas, etc.

- Formulações de comprimido podem ser feitas através de méto-
- 30 dos de compressão convencionais, granulação a úmido ou granulação a seco e utilizam diluentes, agentes de ligação, lubrificantes, desintegrantes, agentes de modificação de superfície (incluindo tensoativos), agentes de sus-

5 pensão ou estabilização (incluindo, mas não limitado a, estearato de magnésio, ácido esteárico, lauril sulfato de sódio, talco, açúcares, lactose, dextrina, amido, gelatina, celulose, metil celulose, celulose microcristalina, carboximetil celulose de sódio, carboximetilcelulose de cálcio, polivinilpirrolidona, ácido algínico, goma acácia, goma xantana, citrato de sódio, silicatos complexos, carbonato de cálcio, glicina, sacarose, sorbitol, fosfato dicálcio, sulfato de cálcio, lactose, caulim, manitol, cloreto de sódio, ceras de baixa fusão e resinas de troca de íon) farmacêuticamente aceitáveis. Agentes de modificação de superfície incluem agentes de modificação de superfície não-iônicos e

10 aniônicos. Exemplos representativos de agentes de modificação de superfície incluem, mas não estão limitados a, poloxamer 188, cloreto de benzalcônio, estearato de cálcio, álcool cetoestearílico, cera emulsificante cetomacrogol, ésteres de sorbitano, dióxido de silício coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sódio, alumínio silicato de magnésio e trietanolamina.

15 Além disso, quando em uma forma de comprimido ou pílula, as composições podem ser revestidas para retardar a desintegração e absorção no trato gastrointestinal, deste modo provendo uma ação sustentada durante um período de tempo prolongado. Membranas seletivamente permeáveis circundando um composto acionador osmoticamente ativo ou um

20 sal farmacêuticamente aceitável do composto são também adequadas para composição oralmente administradas. Nessas últimas plataformas, fluido do ambiente circundando a cápsula pode ser embebido pelo composto acionador, que incha para deslocar o agente ou composição de agente através de uma abertura. As plataformas de aplicação podem prover um perfil de aplicação

25 essencialmente de ordem zero conforme oposto aos perfis com pico de formulações de liberação imediata. Um material de retardo de tempo tal como monoestearato de glicerol ou estearato de glicerol pode ser também usado. Composições orais podem incluir excipientes padrão tal como manitol, lactose, amido, estearato de magnésio, sacarina de sódio, celulose e

30 carbonato de magnésio. Em uma modalidade, os excipientes são de grau farmacêutico.

Em outra modalidade, o composto ou um sal farmacêuticamente

aceitável do composto pode ser formulado para administração intravenosa. Tipicamente, composições para administração intravenosa compreendem tampão aquoso isotônico estéril. Onde necessário, as composições pode também incluir um agente de solubilização. Composições para administração intravenosa podem incluir opcionalmente um anestésico local tal como lignocaína para diminuir dor no sítio de injeção. Em geral, os ingredientes são fornecidos ou separadamente ou misturados juntos em forma de dosagem unitária, por exemplo, como um pó liofilizado seco ou concentração livre de água em um recipiente hermeticamente fechado tal como um ampola ou sachê indicando a quantidade de agente ativo. Onde o composto ou um sal farmacêuticamente aceitável do composto tiver que ser administrado através de infusão, ele pode ser aplicado, por exemplo, com uma garrafa de infusão contendo água ou solução salina de grau farmacêutico estéril. Onde o composto ou sal farmacêuticamente aceitável do composto for administrado através de injeção, uma ampola de água estéril para injeção ou solução salina pode ser provida de modo que o ingrediente pode ser misturado antes da administração.

Em outra modalidade, o composto ou sal farmacêuticamente aceitável do composto pode ser administrado transdermalmente através do uso de um emplastro transdérmico. Administração transdermal inclui administração através da superfície do corpo e os revestimentos internos das passagens corporais incluindo tecidos epitelial e mucosal. Tais administrações podem ser realizadas usando os presentes compostos ou sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos, em loções, cremes, espumas, emplastos, suspensões, soluções e supositórios (por exemplo, retal ou vaginal).

Administração transdermal pode ser realizada através do uso de um emplastro transdermal contendo o composto ou sal farmacêuticamente aceitável do composto e um veículo que é inerte para o composto ou sal farmacêuticamente aceitável do composto, é não-tóxico para a pele, e permite aplicação do agente para absorção sistêmica na corrente sanguínea através da pele. O veículo pode tomar qualquer número de formas tal como

cremes ou ungüentos, pastas, géis ou dispositivos oclusivos. Os cremes ou ungüentos podem ser líquidos viscosos ou emulsões semi-sólidas ou do tipo óleo-em-água ou água-em-óleo. Pastas compreendidas de pós absorptivos dispersos em petróleo ou petróleo hidrofílico contendo o ingrediente ativo
5 podem ser também adequadas. Uma variedade de dispositivos oclusivos pode ser usada para liberar o composto ou sal farmacêuticamente aceitável do composto na corrente sanguínea, tal como uma membrana semipermeável cobrindo um reservatório contendo o composto ou sal farmacêuticamente aceitável do composto com ou sem um veículo, ou uma matriz contendo o
10 ingrediente ativo.

Os compostos ou sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos da invenção podem ser administrados retalmente ou vaginalmente na forma de um supositório convencional. Formulações supositório podem ser feitas de materiais tradicionais, incluindo manteiga de cacau, com ou sem a
15 adição de ceras para alterar o ponto de fusão do supositório, e glicerina. Bases de supositório solúveis em água, tal como polietileno glicóis de vários pesos moleculares, podem ser também usadas.

O composto ou um sal farmacêuticamente aceitável do composto pode ser administrado através de meios de liberação controlada ou liberação sustentada ou através de meios de aplicação que são conhecidos daqueles versados na técnica. Tais formas de dosagem podem ser usadas para prover liberação controlada ou sustentada de um ou mais ingredientes ativos usando, por exemplo, hidroxipropilmetil celulose, outras matrizes de polímero, géis, membranas permeáveis, sistemas osmóticos, revestimentos
20 multicamada, micropartículas, lipossomas, microesferas ou suas combinações para prover o perfil de liberação desejado em proporções variáveis. Formulações de liberação controlada ou sustentada adequadas conhecidas daqueles versados na técnica, incluindo aquelas descritas aqui, podem ser prontamente selecionadas para uso com os ingredientes ativos da invenção.
25 A invenção então compreende formas de dosagem unitária únicas adequadas para administração oral tal como, mas não limitado a, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gelatina (*gelcaps* e *capletes*) que são adaptados para
30

liberação controlada ou sustentada.

Em uma modalidade uma composição de liberação controlada ou sustentada compreende uma quantidade mínima do composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto para tratar ou prevenir uma condição relacionada com ou afetada pela reabsorção de serotonina e o receptor 5-HT_{1A} em uma quantidade mínima de tempo. Vantagens de composições de liberação controlada ou sustentada incluem atividade estendida do fármaco, frequência de dosagem reduzida e obediência aumentada pelo animal sendo tratado. Ainda, composições de liberação controlada ou sustentada podem afetar favoravelmente o tempo de início de ação ou outras características, tal como níveis sanguíneos do composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto, e podem então reduzir a ocorrência de efeitos colaterais adversos.

Composições de liberação controlada ou sustentada podem inicialmente liberar uma quantidade do composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto que produz rapidamente o efeito terapêutico ou profilático desejado, e, gradualmente e continuamente, liberam outras quantidades do composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto para manter este nível de efeito terapêutico ou profilático durante um período de tempo prolongado. Para manter um nível constante do composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto no corpo, o composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto pode ser liberado da forma de dosagem em uma taxa que vai substituir a quantidade do composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto sendo metabolizada e excretada do corpo. Liberação controlada ou sustentada de um ingrediente ativo pode ser estimulada por várias condições, incluindo, mas não limitado a, mudanças em pH, mudanças em temperatura, concentração ou disponibilidade de enzimas, concentração ou disponibilidade de água ou outras condições fisiológicas ou compostos.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se a pró-fármacos dos compostos ou sais farmaceuticamente aceitáveis de compostos da presente invenção. Várias formas de pró-fármacos são conhecidas na

técnica, por exemplo, conforme discutido em Bundgaard (ed.), *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985); Widder e outros (ed.), *Methods in Enzymology*, vol. 4, Academic Press (1985); Kgrogsgaard-Larsen e outros (ed.); "*Design and Application of Prodrugs*", *Textbook of Drug Design and Development*, Capítulo 5, 113-191 (1991); Bundgaard e outros, *Journal of Drug Delivery Reviews*, 8:1-38 (1992); Bundgaard e outros, *J. Pharmaceutical Sciences*, 77:285 et seq. (1988); e Higuchi e Stella (eds.), *Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems*, American Chemical Society (1975).

A quantidade do composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto que é eficaz para tratamento ou prevenção de uma condição relacionada com ou afetada pela reabsorção de serotonina e receptor 5-HT_{1A} vai variar. Ensaios *in vitro* ou *in vivo* podem ser opcionalmente empregados para ajudar a identificar faixas de dosagem ótimas. A dose precisa a ser empregada pode também depender da via de administração, da condição, da seriedade da condição sendo tratada, bem como vários fatores físicos relacionados com o ser individual sendo tratado, e pode ser decidida de acordo com o julgamento de um praticante de cuidado de saúde. Dosagens equivalentes podem ser administradas em vários períodos de tempo incluindo, mas não limitado a, cerca de a cada 2 horas, cerca de a cada 6 horas, cerca de a cada 8 horas, cerca de a cada 12 horas, cerca de a cada 24 horas, cerca de a cada 36 horas, cerca de a cada 48 horas, cerca de a cada 72 horas, cerca de toda semana, cerca de a cada duas semanas, cerca de a cada três semanas, cerca de todo mês e cerca de a cada dois meses. O número e frequência de dosagens correspondendo a um curso completo de terapia serão determinados de acordo com o julgamento de um praticante de cuidado de saúde. As quantidades de dosagem eficazes descritas aqui referem-se a quantidades totais administradas; isto é, se mais de um composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto for administrado, as quantidades de dosagem eficaz correspondem à quantidade total administrada.

A quantidade do composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto que é eficaz para tratamento ou prevenção de uma condi-

ção relacionada com ou afetada pela reabsorção de serotonina e o receptor 5-HT_{1A} vai tipicamente variar de a partir de cerca de 0,001 mg/kg a cerca de 250 mg/kg de peso do corpo por dia, em uma modalidade, de a partir de cerca de 1 mg/kg a cerca de 250 mg/kg de peso do corpo por dia, em outra modalidade, de a partir de cerca de 1 mg/kg a cerca de 50 mg/kg de peso do corpo por dia e em outra modalidade, de a partir de cerca de 5 mg/kg a cerca de 25 mg/kg de peso do corpo por dia. Os compostos podem ser dados em uma dose única ou em duas ou mais doses divididas.

Em uma modalidade, a composição farmacêutica está em forma de dosagem unitária, por exemplo, como um comprimido, cápsula, pó, solução, suspensão, emulsão, grânulo ou supositório. Em tal forma, a composição é subdividida em dose unitária contendo quantidades apropriadas do ingrediente ativo; a forma de dosagem unitária pode ser composições embaladas, por exemplo, pós embalados, frascos, ampolas, seringas pré-enchidas ou sachês contendo líquidos. A forma de dosagem unitária pode ser, por exemplo, uma própria cápsula ou comprimido, ou ela pode ser o número apropriado de quaisquer tais composições em forma embalada. Tal forma de dosagem unitária pode conter de a partir de 0,1 a 100 mg de um composto da invenção e de preferência de a partir de 2 a 50 mg. Formas de dosagem unitárias preferidas adicionais contêm 5 a 25 mg de um composto da presente invenção. Tais composições podem ser administradas de 1 a 6 vezes por dia, mais geralmente de a partir de 1 a 4 vezes por dia.

Quando administrada para o tratamento ou inibição de um estado de doença ou distúrbio particular, é compreendido que a dosagem eficaz pode variar dependendo do composto particular usado, do modo de administração, da condição e sua severidade, da condição sendo tratada, bem como dos vários fatores físicos relacionados com o indivíduo sendo tratado. Em aplicação terapêutica, compostos da presente invenção são providos a um paciente já sofrendo de uma doença em uma quantidade suficiente para curar ou pelo menos parcialmente melhorar os sintomas da doença e suas complicações. Uma quantidade adequada para realizar isto é definida como uma "quantidade terapeuticamente eficaz". A dosagem a ser usada no tra-

tamento de um caso específico deve ser subjetivamente determinada pelo médico acompanhante. As variáveis envolvidas incluem a condição específica e tamanho, idade e padrão de resposta do paciente. Administração eficaz dos compostos da presente invenção pode ser dada em uma dose oral de a partir de cerca de 0,1 mg/dia a cerca de 100 mg/dia. De preferência, administração será de a partir de cerca de 10 mg/dia a cerca de 600 mg/dia, com mais preferência, uma dose de partida é cerca de 5 mg/dia com aumento gradual na dose diária para cerca de 150 mg/dia, para prover o nível de dosagem desejado no ser humano. Doses podem ser administradas em uma dose única ou em duas ou mais doses divididas. As dosagens diárias projetadas são esperadas variar com a via de administração.

O composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto pode ser avaliado *in vitro* ou *in vivo* quanto à atividade terapêutica ou profilática desejada antes do uso em seres humanos. Sistemas modelo animais podem ser usados para demonstrar segurança e eficácia.

Os presentes métodos para tratamento ou prevenção de uma condição relacionada com ou afetada pela reabsorção de serotonina e o receptor 5-HT_{1A} podem compreender ainda administração de outro agente terapêutico ao animal sendo administrado o composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto. Em uma modalidade, o outro agente terapêutico é administrado em uma quantidade eficaz.

Quantidades eficazes dos outros agentes terapêuticos são bem conhecidas daqueles versados na técnica. No entanto, está bem dentro do escopo do versado na técnica determinar a faixa de quantidade eficaz ótima dos outros agentes terapêuticos. O composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto e o outro agente terapêutico podem agir aditivamente ou sinergisticamente.

Em uma modalidade, o composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto é administrado concomitantemente com outro agente terapêutico.

Em uma modalidade, uma composição compreendendo uma quantidade eficaz do composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do

composto e uma quantidade eficaz de outro agente terapêutico dentro da mesma composição pode ser administrada.

Em outra modalidade, uma composição compreendendo uma quantidade eficaz do composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto e uma composição separada compreendendo uma quantidade eficaz de outro agente terapêutico pode ser concomitantemente administrada. Em outra modalidade, uma quantidade eficaz do composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto é administrada antes da ou subsequente à administração de uma quantidade eficaz de outro agente terapêutico. Nesta modalidade, o composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto é administrado enquanto o outro agente terapêutico exerce seu efeito terapêutico, ou o outro agente terapêutico é administrado enquanto o composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto exerce seu efeito preventivo ou terapêutico para tratamento ou prevenção de uma condição relacionada com ou afetada pela reabsorção de serotonina e um receptor 5-HT_{1A}.

Deste modo, em uma modalidade, a invenção provê uma composição compreendendo uma quantidade eficaz do composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto da presente invenção e um veículo farmaceuticamente aceitável. Em outra modalidade, o veículo farmaceuticamente aceitável é adequado para administração oral e a composição compreende uma forma de dosagem oral.

(c) Usos Terapêuticos ou Profiláticos

Em uma modalidade, os compostos ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da presente invenção são úteis como inibidores de reabsorção de serotonina e como agonistas ou antagonistas de receptor 5-HT_{1A}. Deste modo, os compostos e sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da presente invenção são úteis para tratamento de um mamífero com uma condição relacionada com ou afetada pela reabsorção de serotonina e um receptor 5-HT_{1A}.

Em uma modalidade, a invenção provê um método para tratamento de uma condição relacionada com ou afetada pela reabsorção de se-

rotonina e o receptor 5-HT_{1A} compreendendo administrar a um mamífero com necessidade dele um composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia) ou Fórmula (Ib) ou Fórmula (Ic) em uma quantidade eficaz para tratar uma condição relacionada com ou afetada pela reabsorção de serotonina e o receptor 5HT-_{1A}.

Em uma modalidade, a condição é depressão (incluindo, mas não limitado a, distúrbio depressivo, depressão infantil e distímia). Em modalidades adicionais, a condição é ansiedade, distúrbio do pânico ou distúrbio do estresse pós-traumático.

Em uma modalidade adicional, a condição é distúrbio disfórico pré-menstrual (também conhecido como síndrome pré-menstrual).

Adicionalmente, a condição a ser tratada ou prevenida pode ser distúrbio de déficit de atenção (com ou sem hiperatividade).

Uma modalidade adicional é o tratamento ou prevenção de distúrbio obsessivo compulsivo. Adicionalmente, a condição a ser tratada ou prevenida é distúrbio de ansiedade social ou distúrbio de ansiedade generalizada.

Em uma modalidade, a condição a ser tratada ou prevenida é obesidade, distúrbios alimentares tal como anorexia nervosa ou bulimia nervosa, renite vasomotora, vício de cocaína e álcool ou disfunção sexual.

Condições adicionais a serem tratadas ou prevenidas são déficits cognitivos resultantes de distúrbios neurodegenerativos tal como doença de Alzheimer e doenças relacionadas em mamíferos incluindo homem.

Em uma modalidade, a presente invenção refere-se a um método para modulação da reabsorção de serotonina ou a atividade de um receptor 5-HT_{1A} compreendendo contato do receptor com uma quantidade eficaz de um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto de Fórmula (I) ou Fórmula (Ia). Em uma modalidade, o método compreende ainda determinar a atividade do receptor. Em uma modalidade, a etapa de determinação da atividade do receptor é realizada antes da etapa de contato do receptor com o composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto. Em outra modalidade, a etapa de determinação da atividade do receptor

é realizada após a etapa de contato do receptor com o composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto.

Os compostos e sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da Fórmula (I) ou Fórmula (Ia) ou Fórmula (Ib) ou Fórmula (Ic) são também úteis na fabricação de medicamentos para tratamento de uma condição relacionada com ou afetada pela reabsorção de serotonina e o receptor 5-HT_{1A} em um mamífero.

Deste modo, em uma modalidade, a invenção provê o uso de um composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto de Fórmula (I) ou Fórmula (Ia) ou Fórmula (Ib) ou Fórmula (Ic) para a fabricação de um medicamento para tratamento de uma condição relacionada com ou afetada pela reabsorção de serotonina e o receptor 5-HT_{1A}.

Em uma modalidade, a presente invenção refere-se ao uso de um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto de Fórmula (I) ou Fórmula (Ia) ou Fórmula (Ib) ou Fórmula (Ic) para a fabricação de um medicamento para modulação da atividade de reabsorção de serotonina e do receptor 5-HT_{1A}. Em uma modalidade, o medicamento é também para determinação da atividade do receptor.

A presente invenção provê ainda um composto da invenção para uso como uma substância terapêutica ativa. Compostos da invenção são de uso particular no tratamento de doenças afetadas por distúrbios de serotonina.

A presente invenção provê ainda um método para tratamento de depressão (incluindo, mas não limitado a, distúrbio depressivo maior, depressão infantil e distímia), ansiedade, distúrbio do pânico, distúrbio do estresse pós-traumático, distúrbio disfórico pré-menstrual (também conhecido como síndrome pré-menstrual), distúrbios do déficit de atenção (com ou sem hiperatividade), distúrbio obsessivo-compulsivo, distúrbio de ansiedade social, distúrbio de ansiedade generalizada, obesidade, distúrbios alimentares tal como anorexia nervosa e bulimia nervosa, renite vasomotora, vício de cocaína e álcool, disfunção sexual, déficits cognitivos resultantes de distúrbios neurodegenerativos tal como doença de Alzheimer e doenças relacionadas

em mamíferos incluindo homem, que compreende administrar ao mamífero afligido uma quantidade eficaz de um composto ou uma composição farmacêutica da invenção.

EXEMPLOS

5 Exemplo 1

8-[[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino]-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona (3)

A uma solução de 8-amino-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e] isoindol-1(7H)-ona (**1**) (200 mg, 0,98 mmol) em MeOH anidro (20 ml) foi adicionado 3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propanal (**2**) (191 mg, 1 mmol), AcOH (0,14 ml) e Na-BH₃CN (123 mg, 1,96 mmol). A mistura de reação resultante foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi redissolvido em CH₂Cl₂ (150 ml). A solução foi lavada com NaOH a 1N (20 ml) e H₂O, NaCl saturado. A solução orgânica foi separada, seca em Na₂SO₄, então concentrada *in vacuo*. O composto bruto foi purificado em sílica-gel eluindo com EtOAc/Hexano (4:1) para dar (**3**) (304 mg, 82%) como um sólido branco. MS (APPI) m/z 380.

Exemplo 2

(8S)-8-[[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino]-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona (4)

O composto do título (**4**) foi quiralmente separado de (**3**) do Exemplo 1. Ele foi dissolvido em cloreto de metileno e tratado com 1 equivalente de HCl de eterato para dar sal de HCl. [α]_D²⁵ = -11,0° (c=SOLUÇÃO a 1%, DMSO); MS (ES) m/z 380,1.

25 Exemplo 3

(8R)-8-[[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino]-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona (5)

O composto do título (**5**) foi quiralmente separado de (**3**) do Exemplo 1. Ele foi dissolvido em cloreto de metileno e tratado com 1 equivalente de HCl de eterato para dar sal de HCl. [α]_D²⁵ = +12,6° (c=SOLUÇÃO a 1%, DMSO); MS (ES) m/z 380,1.

Exemplo 4

8-((ciclopropilmetil)[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino)-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona (6)

A uma solução de (7) WAY-255377 (45 mg, 0,12 mmol) em metanol anidro (3 ml) foram adicionados ciclopropanocarboxaldeído (21 mg, 0,30 mmol), ácido acético (0,017 ml) e NaBH₃CN (15 mg, 0,24 mmol). A mistura de reação resultante foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi redissolvido em CH₂Cl₂ (150 ml). A solução foi lavada com NaOH a 1N e H₂O, NaCl saturado. A solução orgânica foi separada, seca em Na₂SO₄, então concentrada *in vacuo*. O composto bruto foi purificado em sílica-gel eluindo com EtOAc/Hexano (2:1) para dar amina terciária livre, que foi tratada com 1 equivalente de HCl de eterato para dar sal de HCl (41 mg, 73%). MS (ES) m/z 432,2.

Exemplo 5

(8S)-8-((ciclopropilmetil)[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino)-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona (8)

O composto do título (8) foi quiralmente separado de (6) no Exemplo 4. Ele foi dissolvido em cloreto de metileno e tratado com 1 equivalente de HCl de eterato para dar sal de HCl. [α]_D25 = +18,0° (c = 4,93MG/0,7ML, DMSO); MS (ES) m/z 434,2.

Exemplo 6

(8R)-8-((ciclopropilmetil)[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino)-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona (9)

O composto do título (9) foi quiralmente separado de (6) no Exemplo 4. Ele foi dissolvido em cloreto de metileno e tratado com 1 equivalente de HCl de eterato para dar sal de HCl. [α]_D25 = -22,70° (c = 5,86/0,7ML, DMSO); MS (ES) m/z 434,2.

Exemplo 7

8-{ciclobutil[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino}-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona (10)

O composto do título (10) foi preparado como no Exemplo 4. MS (ES) m/z 434,2.

Exemplo 8

8-((ciclobutilmetil)[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino)-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona (11)

O composto do título (11) foi preparado como no Exemplo 4. MS (ES) m/z 446,2.

5 Exemplo 9

8-[[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil](metil)amino]-2,3,8,9-tetraidropirano [3,2-e] isoindol-1(7H)-ona (12)

A uma mistura de (3) (52 mg, 0,137 mmol) e Me₃OBf₄ (40 mg, 0,274 mmol) em cloreto de metileno (5 ml) foi adicionada base de Hunig (40 µl, 0,274 mmol). A mistura de reação foi agitada a 50°C por 2 horas, então diluída com 100 ml de cloreto de metileno. Ela foi lavada com H₂O, NaCl saturado. A solução orgânica foi seca em Na₂SO₄ e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado em sílica-gel eluindo com (EtOAc a 80%/Hexano) para dar o composto do título, que foi tratado com 1 equivalente de HCl de eterato para dar sal de HCl. MS (ES) m/z 394,1.

Exemplo 10

8-{etil[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino}-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona (13)

O composto do título (13) foi preparado como no Exemplo 4. MS (ES) m/z 408,2.

Exemplo 11

8-[[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil](isobutil)amino]-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona (14)

O composto do título (14) foi preparado como no Exemplo 4. MS (ES) m/z 436,3.

Exemplo 12

8-((cicloexilmetil)[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino)-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona (15)

O composto do título (15) foi preparado como no Exemplo 4. MS (ES) m/z 476,3.

Exemplo 13

8-{benzil[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino}-2,3,8,9-tetraidropirano

[3,2- e]isoindol-1(7H)-ona (16)

O composto do título (16) foi preparado como no Exemplo 4. MS (ES) m/z 470,2.

Exemplo 14

5 **8-[[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil](3-furilmetil)amino]-2,3,8,9- tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona (17)**

O composto do título (17) foi preparado como no Exemplo 4. MS (ES) m/z 460,2.

Exemplo 15

10 **8-[[3-(5,7-diflúor-1H-indol-3-il)propil]amino]-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona (18)**

O composto do título (18) foi preparado como no Exemplo 1. MS (ES) m/z 398,1.

Exemplo 16

15 **8-{ciclobutil[3-(5,7-diflúor-1H-indol-3-il)propil]amino}-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona (19)**

O composto do título (19) foi preparado como no Exemplo 4. MS (ES) m/z 450,2.

Exemplo 17

20 **3-{3-[(1-oxo-1,2,3,7,8,9-hexaidropirano[3,2-e]isoindol-8-il)amino]propil}-1H-indol-5-carbonitrila (20)**

A uma mistura de (1) (60 mg, 0,294 mmol), 4-(5-flúor-1H-indol-3-il)butanal (21), 64 mg, 0,309 mmol) em ácido acético (37 µl, 0,62 mmol) e metanol (2 ml) foi adicionado NaBH₃CN (37 mg, 0,59 mmol) em porções. A
 25 mistura resultante foi agitada por 1,5 hora. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂ e lavado com NaOH a 1N e NaCl saturado. A solução orgânica foi seca em Na₂SO₄ e concentrada *in vacuo*. O composto foi purificado em sílica-gel eluindo com EtOAc a 60%/Hexanos para dar (20) como um sólido (78 mg, 69%). O composto do título foi dissol-
 30 vido em cloreto de metileno e tratado com 1 equivalente de HCl de eterato para dar sal de HCl. MS (ES) m/z 385,2.

Exemplo 18

3-{3-[(ciclopropilmetil)(1-oxo-1,2,3,7,8,9-hexaidropirano[3,2-e]isoindol-8-il)amino]propil}-1H-indol-5-carbonitrila (22)

O composto do título (22) foi preparado como no Exemplo 4. MS (ES) m/z 441,2.

5 Exemplo 19

3-(3-[(ciclopropilmetil)[(8S)-1-oxo-1,2,3,7,8,9-hexaidropirano[3,2-e]isoindol-8-il]amino}propil)-1H-indol-5-carbonitrila (23)

O composto do título (23) foi quiralmente separado do Exemplo 18. Ele foi dissolvido em cloreto de metileno e tratado com 1 equivalente de HCl de eterato para dar sal de HCl. $[\alpha]_{D25} = +23,06^\circ$ (c = 5,04MG/0,7ML, DMSO); MS (ES) m/z 441,2.

Exemplo 20

3-(3-[(cidopropilmetil)[(8R)-1-oxo-1,2,3,7,8,9-hexaidropirano[3,2-e]isoindol-8-il]amino}propil)-1H-indol-5-carbonitrila (24)

15 O composto do título (24) foi quiralmente separado do Exemplo 18. Ele foi dissolvido em cloreto de metileno e tratado com 1 equivalente de HCl de eterato para dar sal de HCl. $[\alpha]_{D25} = -24,30^\circ$ (c = 5,24MG /0,7ML, DMSO); MS m/z 441,2.

Exemplo 21

20 **8-[[4-(5-flúor-1H-indol-3-il)butil]amino]-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona (25)**

A uma mistura de (1) (60 mg, 0,294 mmol), 4-(5-flúor-1H-indol-3-il)butanal (21), (63 mg, 0,294 mmol) em ácido acético (37 μ l, 0,62 mmol) e metanol (4 ml) foi adicionado NaBH₃CN (37 mg, 0,588 mmol) em porções. A 25 mistura resultante foi agitada por 1,5 hora. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂ e lavado com NaOH a 1N e NaCl saturado. A solução orgânica foi seca em Na₂SO₄ e concentrada *in vacuo*. O composto foi purificado em sílica-gel eluindo com EtOAc a 60%/Hexano para dar (25) como um sólido (90 mg, 78%). MS (ES) m/z 394,2;

30 Exemplo 22

8-[(ciclopropilmetil)[4-(5-flúor-1H-indol-3-il)butil]amino]-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona (26)

O composto do título (**26**) foi preparado como no Exemplo 4. MS (ES) m/z 448,2.

Exemplo 23

5 8-[[**(6-flúor-2,3,4,9-tetraidro-1H-carbazol-3-il)metil**]amino}-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona (**27**)

A uma mistura de (**1**) (60 mg, 0,294 mmol), 6-flúor-2,3,4,9-tetraidro-1H-carbazol-3-carbaldeído (**28**), 64 mg, 0,294 mmol) em ácido acético (38 mg, 0,588 mmol) e metanol (3 ml) foi adicionado NaBH₃CN (37 mg, 0,588 mmol) em porções. A mistura resultante foi agitada por 40 minutos. O
10 solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi dissolvido em cloreto de metileno. A solução orgânica foi lavada com NaOH a 1N e NaCl saturado antes de ser seca com Na₂SO₄. A concentração de solução orgânica *in vacuo* deu (**27**) bruto, que foi purificado em sílica-gel eluindo com EtOAc a 80%/Hexano para dar um sólido branco (71 mg, 60%). MS (ES) m/z 406,2.

15 Exemplo 24

8-[[**3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil**]amino]-2-metil-2,3,8,9-tetraidropirano [3,2-e]isoindol-1(7H)-ona (**29**)

A uma mistura de (**30**) (90 mg, 0,41 mmol), 3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propanal (**2**), 93 mg, 0,580 mmol) em ácido acético (49 µl, 0,588 mmol) e
20 metanol (8 ml) foi adicionado NaBH₃CN (52 mg, 0,82 mmol) em porções. A mistura resultante foi agitada por 45 minutos. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi dissolvido em cloreto de metileno. A solução orgânica foi lavada com NaOH a 1N e NaCl saturado antes de ser seca com Na₂SO₄. Concentração da solução orgânica deu o composto bruto, que foi purificado
25 em sílica-gel (EtOAc a 80%/Hexano) para dar (**29**) como uma base livre. Ela foi tratada com 1 equivalente de HCl de eterato para dar o composto do título como um sal de HCl. MS (ES) m/z 394,2.

Exemplo 25

30 8-[(**ciclopropilmetil**)[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino]-2-metil-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona (**30**)

O composto do título (**30**) foi preparado como no Exemplo 4. MS (ES) m/z 448,3.

Exemplo 26

(8S)-8-((ciclopropilmetil)[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino)-2-metil-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona (31)

- O composto do título (31) foi quiralmente separado de (30). Ele
 5 foi dissolvido em cloreto de metileno e tratado com 1 equivalente de HCl de eterato para dar sal de HCl. $[\alpha]_{D25} = +16,69^\circ$ ($c = 4,53/0,7\text{ML}$, DMSO); MS (ES) m/z 448,2.

Exemplo 27

- (8R)-8-((ciclopropilmetil)[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino)-2-metil-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona (32)**

O composto do título (32) foi quiralmente separado de (30). Ele
 foi dissolvido em cloreto de metileno e tratado com 1 equivalente de HCl de eterato para dar sal de HCl. $[\alpha]_{D25} = -14,66^\circ$ ($c = 4,01\text{MG}/0,7\text{ML}$, DMSO); MS (ES) m/z 448,2.

15 Exemplo 28

8-[[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil](metil)amino]-2-metil-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona (33)

O composto do título (33) foi preparado como no Exemplo 9. MS (ES) m/z 408,2.

20 Exemplo 29

8-{etil[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino}-2-metil-2,3,8,9-tetraidropirano [3,2-e]isoindol-1(7H)-ona (34)

O composto do título (34) foi preparado como no Exemplo 4. MS (ES) m/z 422,2.

25 Exemplo 30

8-[[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil](isobutil)amino]-2-metil-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona (35)

O composto do título (35) foi preparado como no Exemplo 4. MS (ES) m/z 448,2.

30 Exemplo 31

8-{ciclobutil[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino}-2-metil-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona (36)

O composto do título (**36**) foi preparado como no Exemplo 4. MS (ES) m/z 446,2.

Exemplo 32

8-((ciclobutilmetil)[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino)-2-metil-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1 (7H)-ona (37**)**

O composto do título (**37**) foi preparado como no Exemplo 4. MS (ES) m/z 460,2.

Exemplo 33

3-{3-[(2-metil-1-oxo-1,2,3,7,8,9-hexaidropirano[3,2-e]isoindol-8-il)amino]propil}-1H-indol-5-carbonitrila (38**)**

O composto do título (**38**) foi preparado como no Exemplo 17. MS (ES) m/z 399,2.

Exemplo 34

3-{3-[(ciclopropilmetil)(2-metil-1-oxo-1,2,3,7,8,9-hexaidropirano[3,2-e]isoindol-8-il)amino]propil}-1H-indol-5-carbonitrila (39**)**

O composto do título (**39**) foi preparado como no Exemplo 4. MS (ES) m/z 455,3.

Exemplo 35

8-[[3-(5,7-diflúor-1H-indol-3-il)propil]amino]-2-metil-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona (40**)**

A uma mistura de (**1**) (202 mg, 0,99 mmol), 3-(5,7-diflúor-1H-indol-3-il)propanal ((**41**), 247 mg, 1,09 mmol) em ácido acético (145 µl, 2,36 mmols) e metanol (10 ml) foi adicionado NaBH₂CN (126 mg, 2,00 mmols) em porções. A mistura resultante foi agitada por 2,0 horas. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂ e lavado com NaOH a 1N e NaCl saturado. A solução orgânica foi seca em Na₂SO₄ e concentrada *in vacuo*. O composto foi purificado em sílica-gel eluindo com EtOAc a 70%/Hexano para dar (**18**), que foi tratado com 1 equivalente de HCl de etereato para formar sal de HCl. MS (ES) m/z 412,2.

Exemplo 36

8-((ciclopropilmetil)[3-(5,7-diflúor-1H-indol-3-il)propil]amino)-2-metil-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona (41**)**

O composto do título (**41**) foi preparado como no Exemplo 4. MS (ES) m/z 466,2.

Exemplo 37

8-[[**(6-flúor-2,3,4,9-tetraidro-1H-carbazol-3-il)metil**]amino}-2-metil-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona (**42**)

O composto do título (**42**) foi preparado como no Exemplo 4. MS (ES) m/z 420,2.

Exemplo 38

8-{{**(ciclopropilmetil)[(6-flúor-2,3,4,9-tetraidro-1H-carbazol-3-il)metil]** amino}-2-metil-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-c]isoindol-1(7H)-ona (**43**)

A uma solução de (**42**) (52 mg, 0,124 mmol) em metanol anidro (5 ml) foram adicionados ciclopropanocarboxaldeído (10 mg, 0,149 mmol), ácido acético (0,015 ml) e NaBH₃CN (15 mg, 0,24 mmol). A mistura de reação resultante foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi redissolvido em CH₂Cl₂ (150 ml). A solução foi lavada com NaOH a 1N, H₂O e NaCl saturado. A solução orgânica foi separada, seca em Na₂SO₄, então concentrada *in vacuo*. O composto bruto foi purificado em sílica-gel eluindo com EtOAc/Hexano (2:1) para dar amina terciária livre, que foi tratada com 1 equivalente de HCl de eterato para dar sal de HC. MS (ES) m/z 473,3.

Exemplo 39

8-{**ciclobutil[(6-flúor-2,3,4,9-tetraidro-1H-carbazol-3-il)metil]amino**}-2-metil-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona (**44**)

O composto do título (**44**) foi preparado como no Exemplo 4. MS (ES) m/z 472,3.

Exemplo 40

9-[[**3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil**]amino]-3,4,9,10-tetraidro-2H-pirano[2,3-h]isoquinolin-1(8H)-ona (**45**)

A uma mistura de 9-amino-3,4,9,10-tetraidro-2H-pirano[2,3-h]isoquinolin-1(8H)-ona (**46**) (130 mg, 0,596 mmol), 3-(5-flúor-1H-indol-3-il) propanal ((2), 113 mg, 0,596 mmol) em ácido acético (70 µl) e metanol (20 ml) foi adicionado NaBH₃CN (75 mg, 1,19 mmol) em porções. A mistura resultante

foi agitada por 2 horas. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi dissolvido em cloreto de metileno. A solução orgânica foi lavada com NaOH a 1N e NaCl saturado antes de ser seca com Na₂SO₄. Concentração da solução orgânica deu o composto bruto, que foi purificado em sílica-gel (EtOAc a 100%) para dar o composto desejado, que foi tratado com 1 equivalente de HCl de eterato para formar sal de HCl para composto do título. MS (APPI) m/z 394,4.

Exemplo 41

9-[[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil](metil)amino]-3,4,9,10-tetraidro-2H-pirano[2,3-h]isoquinolin-1(8H)-ona (**47**)

O composto do título (**47**) foi preparado como no Exemplo 9. MS (ES) m/z 406,0.

Exemplo 42

9-{etil[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino}-3,4,9,10-tetraidro-2H-pirano[2,3-h]isoquinolin-1(8H)-ona (**48**)

A uma solução de 9-amino-6-flúor-3,4,9,10-tetraidro-2H-pirano[2,3-h]isoquinolin-1(8H)-ona (**49**) (55 mg, 0,14 mmol) em metanol anidro (3 ml) foram adicionados acetoaldeído (12 mg, 0,21 mmol), ácido acético (0,018 ml) e NaBH₃N (18 mg, 0,29 mmol). A mistura de reação resultante foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi redissolvido em CH₂Cl₂ (150 ml). A solução foi lavada com NaOH a 1N e H₂O, NaCl Sat. A solução orgânica foi separada, seca em Na₂SO₄ e então concentrada *in vacuo*. O composto bruto foi purificado em sílica-gel eluindo com EtOAc/Hexano (2:1) para dar a amina terciária livre, que foi tratada com 1 equivalente de HCl de eterato para dar sal de HCl (35 mg, 60%). S (APPI) m/z 422.

Exemplo 43

9-[[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil](propil)amino]-3,4,9,10-tetraidro-2H-pirano[2,3-h]isoquinolin-1(8H)-ona (**50**)

O composto do título (**50**) foi preparado como no Exemplo 42. MS (ES) m/z 436,2.

Exemplo 44

9-[[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil](isobutil)amino]-3,4,9,10-tetraidro-2H-pirano[2,3-h]isoquinolin-1(8H)-ona (51)

O composto do título (51) foi preparado como no Exemplo 42.

MS (ES) m/z 450,2.

5 Exemplo 45

9-{(ciclopropilmetil)[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino}-3,4,9,10-tetraidro-2H-pirano[2,3-h]isoquinolin-1(8H)-ona (52)

O composto do título (52) foi preparado como no Exemplo 42.

MS (ES) m/z 448,2.

10 Exemplo 46

9-{ciclobutil[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino}-3,4,9,10-tetraidro-2H-pirano[2,3-h]isoquinolin-1(8H)-ona (53)

O composto do título (53) foi preparado como no Exemplo 42.

MS (ES) m/z 448,2.

15 Exemplo 47

9-[[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil](isopropil)amino]-3,4,9,10-tetraidro-2H-pirano[2,3-h]isoquinolin-1(8H)-ona (54)

O composto do título (54) foi preparado como no Exemplo 42.

MS (ES) m/z 434,2.

20 Exemplo 48

9-{benzil[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino}-3,4,9,10-tetraidro-2H-pirano[2,3-h]isoquinolin-1(8H)-ona (55)

O composto do título (55) foi preparado como no Exemplo 42.

MS (ES) m/z 482,2.

25 Exemplo 49

9-[[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil](piridin-4-ilmetil)amino]-3,4,9,10-tetraidro-2H-pirano[2,3-h]isoquinolin-1(8H)-ona (56)

O composto do título (56) foi preparado como Exemplo 42. MS

(ES) m/z 483,2.

30 Exemplo 50

9-[[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil](3,3,3-trifluorpropil)amino]-3,4,9,10-tetraidro-2H-pirano[2,3-h]isoquinolin-1(8H)-ona (57)

O composto do título (**57**) foi preparado como no Exemplo 42.

MS (ES) m/z 490,2.

Exemplo 51

5 **6-flúor-9-[[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino]-3,4,9,10-tetraidro-2H-pirano[2,3-h]isoquinolin-1(8H)-ona (**58**)**

A uma solução de 9-amino-6-flúor-3,4,9,10-tetraidro-2H-pirano [2,3-h]isoquinolin-1(8H)-ona (**49**) (110 mg, 0,47 mmol) em metanol anidro (7 ml) foram adicionados 3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propanal (**2**) (89 mg, 0,47 mmol), ácido acético (0,060 ml) e NaBH₃CN (59 mg, 0,930 mmol). A mistura de reação
10 resultante foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi redissolvido em CH₂Cl₂ (120 ml). A solução foi lavada com NaOH a 1N e H₂O, NaCl sat. A solução orgânica foi separada, seca em Na₂SO₄, então concentrada *in vacuo*. O composto bruto foi purificado em sílica-gel eluindo com EtOAc a 80%/Hexano para dar o composto
15 do título. MS (ES) m/z 410,2.

Exemplo 52

9-((ciclopropilmetil)[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino)-6-flúor-3,4,9,10-tetraidro-2H-pirano[2,3-h]isoquinolin-1(8H)-ona (59**)**

A uma solução de (**58**) (55 mg, 0,134 mmol) em metanol anidro
20 (4 ml) foram adicionados ciclopropanocarboxaldeído (12 mg, 0,161 mmol), ácido acético (20 µl) e NaBH₃CN (17 mg, 0,268 mmol). A mistura de reação resultante foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi redissolvido em CH₂Cl₂ (120 ml). A solução foi lavada com NaOH a 1N e H₂O, NaCl saturado. A solução orgânica foi se-
25 parada, seca em Na₂SO₄, então concentrada *in vacuo*. O composto bruto foi purificado em sílica-gel eluindo com EtOAc a 80%/Hexano para dar amina terciária livre, que foi tratada com 1 equivalente de HCl de eterato para dar sal de HCl (41 mg, 60%). MS (APPI) m/z 466.

Exemplo 53

30 **9-{etil[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino}-6-flúor-3,4,9,10-tetraidro-2H-pirano[2,3-h]isoquinolin-1(8H)-ona (**60**)**

O composto do título (**60**) foi preparado como no Exemplo 52.

MS (APPI) m/z 440.

Exemplo 54

3-{3-[(6-flúor-1-oxo-1,3,4,8,9,10-hexaidro-2H-pirano[2,3-h]isoquinolin-9-il)amino]propil}-1H-indol-5-carbonitrila (61)

5 O composto do título (61) foi preparado como no Exemplo 17.
MS (ES) m/z 419,1.

Exemplo 55

3-{3-[etil(6-flúor-1-oxo-1,3,4,8,9,10-hexaidro-2H-pirano[2,3-h]isoquinolin-9-il)amino]propil}-1H-indol-5-carbonitrila (62)

10 O composto do título (62) foi preparado como no Exemplo 4. MS (ES) m/z 445,2.

Exemplo 56

3-{3-[(ciclopropilmetil)(6-flúor-1-oxo-1,3,4,8,9,10-hexaidro-2H-pirano[2,3-h]isoquinolin-9-il)amino]propil}-1H-indol-5-carbonitrila (63)

15 O composto do título (63) foi preparado como no Exemplo 4. MS (ES) m/z 471,2.

Exemplo 57

3-{3-[ciclobutil(6-flúor-1-oxo-1,3,4,8,9,10-hexaidro-2H-pirano[2,3-h]isoquinolin-9-il)amino]propil}-1H-indol-5-carbonitrila (64)

20 O composto do título (64) foi preparado como no Exemplo 4. MS (ES) m/z 471,2.

Exemplo 58

3-{3-[(6-flúor-1-oxo-1,3,4,8,9,10-hexaidro-2H-pirano[2,3-h]isoquinolin-9-il)(propil)amino]propil}-1H-indol-5-carbonitrila (65)

25 O composto do título (65) foi preparado como no Exemplo 4. MS (ES) m/z 459,2.

Exemplo 59

3-{3-[(6-flúor-1-oxo-1,3,4,8,9,10-hexaidro-2H-pirano[2,3-h]isoquinolin-9-il)(isobutil)amino]propil}-1H-indol-5-carbonitrila (66)

30 O composto do título (66) foi preparado como no Exemplo 4. MS (ES) m/z 473,1.

Exemplo 60

3-{3-[(6-flúor-1-oxo-1,3,4,8,9,10-hexaidro-2H-pirano[2,3-h]isoquinolin-9-il)isopropil)amino]propil}-1H-indol-5-carbonitrila (67)

O composto do título (67) foi preparado como no Exemplo 4. MS (APPI) m/z 461.

5 **Exemplo 61**

3-{3-[benzil(6-flúor-1-oxo-1,3,4,8,9,10-hexaidro-2H-pirano[2,3-h]isoquinolin-9-il)amino]propil}-1H-indol-5-carbonitrila (68)

O composto do título (68) foi preparado como no Exemplo 4. MS (APPI) m/z 509.

10 **Exemplo 62**

8-amino-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona (1)

A uma solução de 8-nitro-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona ((69), 700 mg, 2,99 mmols) em EtOH (35 ml)/THF (5 ml) foi adicionado monoidrato de hidrazina (1,65 ml, 34 mmols), seguido pela adição de Níquel Raney (50 mg). A mistura de reação foi agitada por 4 horas. O resíduo do catalisador foi filtrado sob vácuo e solução orgânica foi concentrada *in vacuo* para dar o composto do título como um sólido (420 mg, 69%). MS (ES) m/z 205,1.

Exemplo 63

20 **8-nitro-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona (69)**

A 8-nitro-2,3-diidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona ((70), 1,1 g, 4,74 mmols) em solvente A (CHCl₃, 100 ml) e solvente B (i-PrOH 4 ml) foi adicionada sílica-gel, seguido pela adição de boroidreto de sódio (400 mg, 11,5 mmols) em porções. A mistura resultante foi agitada por 2 horas. A sílica-gel foi filtrada e lavada bem com CHCl₃. O filtrado foi lavado com H₂O e NaCl saturado. A solução orgânica foi separada e seca em Na₂SO₄ e concentrada *in vacuo* para dar o composto do título (790 mg, 71%) como um sólido.

MS (APPI) m/z 235,2.

30 **Exemplo 64**

8-nitro-2,3-diidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona (70)

A uma mistura de 2,3-diidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona ((71)

2,3 g, 12,3 mmols) em N-metilpirrolidina (150 ml) e H₂O (3 ml) foi adicionado NaNO₂ (3,4 g, 49,2 mmols) em porções. À mistura esfriada a 0° C foi adicionado iodo (9,4 g, 36,9 mmols). A mistura de reação foi agitada por 3 horas, então extinta com NaHSO₃ a 58% (12 ml), H₂O (12 ml), seguido pela adição de mais 30 ml de solução de NaHSO₃ a 58%. O sólido foi precipitado, filtrado e lavado com H₂O. O composto desejado foi seco ao ar sob vácuo para dar o composto do título (2,41 g, 84%) como um sólido amarelo. MS (ES) m/z 233,2.

Exemplo 65

10 **2,3-diidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona (71)**

A mistura de 6-(prop-2-inilóxi)isoindol-1-ona ((72), 4,4 g, 23,5 mmols) e N,N-dietilanilina (70 ml) foi agitada a 210°C da noite para o dia. A solução de reação foi diretamente carregada em sílica-gel eluindo com Hexano/EtOAc/CH₂Cl₂ (razão 3:3:1) para dar o composto do título (2,8 g, 64%) como um sólido marrom. MS (ES) m/z 188,1.

Exemplo 66

6-(prop-2-inilóxi)isoindolin-1-ona (72)

A mistura de 6-hidroxiisoindol-1-ona ((73), 5,1 g, 34,2 mmols), brometo de propargila (solução a 80% em tolueno, 5,70 ml, 51,3 mmols), K₂CO₃ (9,44 g, 68,4 mmols), KI (1,14 g, 6,8 mmols) em acetona foi refluxada da noite para o dia. A mistura de reação foi filtrada sob vácuo e concentrada *in vacuo* para dar o composto do título (4,4 g, 68%) como um sólido. MS (ES) m/z 188,1.

Exemplo 67

25 **6-hidroxiisoindolin-1-ona (73)**

A uma suspensão de (74) (7,07 g, 43,4 mmols) em CH₂Cl₂ (600 ml) foi adicionado BBr₃ (1M em CH₂Cl₂, 86,7 ml). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas. O solvente e o resíduo de boro foram removidos *in vacuo* e o sólido restante foi dissolvido em CH₂Cl₂, a solução foi neutralizada com NaOH a 1N (pH = 6,5). O composto desejado foi precipitado e filtrado. A solução orgânica foi separada e lavada com NaCl saturado, seca em Na₂SO₄ para dar o composto do título (peso combinado 5,1

g, 78%). MS (ES) m/z 150,1.

Exemplo 68

6-metoxiisoindolin-1-ona (74)

- Uma solução de metil 2-(bromometil)-5-metoxibenzoato ((75),
 5 5,0 g, 19,3 mmols) em MeOH foi posta em frasco de pressão e a ela amô-
 nia/metanol (2M, 30 ml) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada a
 125°C por 2 horas. O solvente e NH₃ em excesso foram removidos *in vacuo*
 e o resíduo foi triturado com Hexano/EtOAc (razão 1:2). O composto foi fil-
 trado sob vácuo e seco com ar por 2 horas para dar o composto do título
 10 (2,51 g, 65%) como um sólido amarelo pálido. O filtrado foi concentrado e
 purificado em sílica-gel (Hexano/EtOAc/MeOH razão 3:1:0,5) para dar mais
 270 mg de composto desejado. O rendimento combinado era 86%. MS (ES)
 m/z 164,1.

Exemplo 69

Metil 2-(bromometil)-5-metoxibenzoato (75)

- Uma mistura de (5,68 g, 31,1 mmols), NBS (6,74 g, 37,9 mmols),
 AIBN (259 mg, 1,58 mmol) em tetracloreto de carbono foi refluxada por 2
 horas. A mistura de reação foi esfriada em temperatura ambiente e o sólido
 foi filtrado sob vácuo. O filtrado foi concentrado *in vacuo* para se obter (75)
 20 (8,01 g, >98%) como um óleo sem purificação.

Exemplo 70

8-amino-2-metil-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona (31)

O composto do título (31) foi preparado como no Exemplo 62.
 MS (ES) m/z 219,2.

Exemplo 71

2-metil-8-nitro-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona (76)

O composto do título (76) foi preparado como no Exemplo 63.
 MS (ES) m/z 249,1.

Exemplo 72

2-metil-8-nitro-2,3-diidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona (77)

O composto do título (77) foi preparado como no Exemplo 64.
 MS (ES) m/z 247,0.

Exemplo 73**2-metil-2,3-diidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona (78)**

A uma suspensão de 2,3-diidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona ((71), 100 mg, 0,54 mmol) em THF (5 ml) foi adicionado hidreto de sódio (95%, 21 mg, 0,80 mmol) em porções. A mistura resultante foi agitada por 45 minutos, então adicionado iodometano (0,37 ml) através de seringa. A reação foi continuada por 2,5 horas antes da remoção de THF *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂, lavado com H₂O, NaCl saturado. A solução orgânica foi seca em Na₂SO₄ anidro e concentrada *in vacuo* para dar WAY 257034 como um sólido (88 mg, 74%). MS (ES) m/z 202,1.

Exemplo 74**9-amino-3,4,9,10-tetraidro-2H-pirano[2,3-h]isoquinolin-1(8H)-ona (46)**

O composto do título (46) foi preparado como no Exemplo 62. MS (ES) m/z 219,1.

Exemplo 75**9-nitro-3,4,9,10-tetraidro-2H-pirano[2,3-h]isoquinolin-1(8H)-ona (79)**

O composto do título (79) foi preparado como no Exemplo 63. MS (ES) m/z 249,1.

Exemplo 76**9-nitro-3,4-diidro-2H-pirano[2,3-h]isoquinolin-1(8H)-ona (80)**

O composto do título (80) foi preparado como no Exemplo 64. MS (ES) m/z 247,1.

Exemplo 77**3,4-diidro-2H-pirano[2,3-h]isoquinolin-1(8H)-ona (81)**

O composto do título (81) foi preparado como no Exemplo 65. MS (ES) m/z 202,1.

Exemplo 78**7-(prop-2-in-1-ilóxi)-3,4-diidroisoquinolin-1(2H)-ona (82)**

O composto do título (82) foi preparado como no Exemplo 66. MS (ES) m/z 202,1.

Exemplo 79**7-hidróxi-3,4-diidroisoquinolin-1(2H)-ona (83)**

O composto do título **(83)** foi preparado como no Exemplo 67.
MS (ES) m/z 162,1.

Exemplo 80

7-metóxi-3,4-diidroisoquinolin-1(2H)-ona (84)

- 5 A uma mistura de 6-metóxi-1-indanona (15 g, 92,6 mmols), azida de sódio (26,7 mg, 277,8 mmols) em CHCl_3 foi adicionado ácido metano sulfônico (60 g, 926 mmols) através de funil de adição a 0° C. A mistura de reação foi aquecida para temperatura ambiente. Agitação foi continuada por 3 horas, então vertida em água fria. Os orgânicos foram extraídos com cloreto
- 10 de metileno e lavados com água, NaCl saturado e secos em Na_2SO_4 . A solução orgânica foi concentrada *in vacuo* e o resíduo foi purificado com sílica-gel eluindo com EtOAc a 20%/Hexano para dar o composto do título como um sólido amarelo (10,5 g, 63%). MS (ES) m/z 178,1.

Exemplo 81

- 15 **9-amino-6-flúor-3,4,9,10-tetraidro-2H-pirano[2,3-h]isoquinolin-1(8H)-ona (49)**

O composto do título **(49)** foi preparado como no Exemplo 62.
MS (ES) m/z 237,1.

Exemplo 82

- 20 **6-flúor-9-nitro-3,4,9,10-tetraidro-2H-pirano[2,3-h]isoquinolin-1(8H)-ona (85)**

O composto do título **(85)** foi preparado como no Exemplo 63.
MS (ES) m/z 267,1.

Exemplo 83

- 25 **6-flúor-9-nitro-3,4-diidro-2H-pirano[2,3-h]isoquinolin-1(8H)-ona (86)**

O composto do título **(86)** foi preparado como no Exemplo 64.
MS (ES) m/z 265,1.

Exemplo 84

6-flúor-3,4-diidro-2H-pirano[2,3-h]isoquinolin-1(8H)-ona (87)

- 30 O composto do título **(87)** foi preparado como no Exemplo 65.
MS (ES) m/z 220,1.

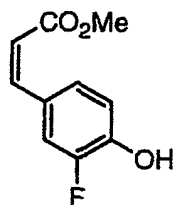
Exemplo 85

6-flúor-7-(prop-2-in-1-ilóxi)-3,4-diidroisoquinolin-1(2H)-ona (88)

O composto do título (88) foi preparado como no Exemplo 66.
MS (ES) m/z 220,1.

Exemplo 86**5 6-flúor-7-hidróxi-3,4-diidroisoquinolin-1(2H)-ona (89)**

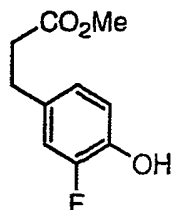
A uma solução de 5-flúor-6-hidroxiindan-1-ona ((90), 10,5 g, 63,3 mmols) em clorofórmio (600 ml) foi adicionado NaN_3 (12,3 g, 190 mmols), seguido por adição em gotas de ácido metanossulfônico (33 ml, 506 mmols). A mistura resultante foi agitada por 3 horas. A mistura de reação foi vertida em água fria e extraída com clorofórmio (3X). Extratos orgânicos foram combinados e lavados com H_2O e NaCl saturado, então secos em Na_2SO_4 . Concentração *in vacuo* deu uma mistura de produto requerido e lactama revertida. Purificação de produto bruto em sílica eluindo com 30-60% de EtOAc/Hexano ofereceu o composto do título como um sólido esbranquiçado (5,3 g, 46%). MS (ES) m/z 180,0.

Exemplo 87**Metil (2E)-3-(3-flúor-4-hidroxifenil)acrilato (91)**

A uma mistura de 4-bromo-2-fluorfenol (25 g, 0,13 mol) e acrilato de metila (23,41 ml, 0,26 mol) em DMF (500 ml) foram adicionados trietilamina (36 ml, 0,26 mol) e tri-*o*-tolilfosfina (1,95 g, 6,5 mmols) e $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2,91 g, 13 mmols). A mistura de reação foi agitada sob nitrogênio a 100°C por 3 horas. Cerca de 200 ml de DMF foram removidos através de rotovapor e a solução de reação remanescente foi diluída com EtOAc (300 ml). Resíduo de paládio foi filtrado sob vácuo e o filtrado foi lavado com H_2O e NaCl saturado. A solução orgânica foi seca em Na_2SO_4 e concentrada *in vacuo*. O composto foi purificado com cromatografia eluindo com EtOAc/Hex (20-40%) para dar WAY-263609 como um sólido (18,2 g, 72%). ^1H RMN/ CDCl_3 , δ , 7,60 (d, 1H), 7,19-7,30 (m, 2H), 6,97-7,04 (t, 1H), 6,30 (d, 1H), 5,90 (s, 1H),

3,80 (s, 3H).

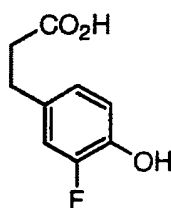
Exemplo 88



Metil (2E)-3-(3-flúor-4-hidroxifenil)propanoato (92)

Uma mistura de **(91)** (18,2 g, 93,3 mmols) Pd/C (1,9 g) em Me-
 5 OH (150 ml) foi hidrogenada a 344,74 kPa (50 psi) por 18 horas. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado *in vacuo* para dar WAY 263610 como um sólido (15,4 g, 84%). ¹H RMN/CDCI₃, δ, 6,85(m, 2H), 6,80 (d, 1H), 4,20-4,50 (as amplo, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,81-2,88 (t, 3H), 2,55-2,60 (t, 2H).

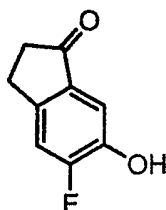
10 **Exemplo 89**



ácido 3-(3-flúor-4-hidroxifenil)propanóico (93)

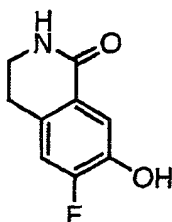
A uma solução de **(92)** (15 g, 75,8 mmols) em MeOH (150 ml)/THF (150 ml)/H₂O (50 ml) foi adicionado LiOH (6,36 g, 103 mmols). A
 15 mistura de reação foi agitada por 3 horas. Os solventes foram removidos *in vacuo* e ao resíduo foi adicionado CH₂Cl₂ (500 ml). Ele foi acidificado com HCl 2N até pH = 2. A solução orgânica foi separada, lavada com NaCl saturado e seca em Na₂SO₄. Concentração *in vacuo* deu WAY-263667 (11,6 g, 83%). ¹H RMN/CDCI₃, δ, 6,80-6,95 (m, 3H), 2,84-2,90 (t, 2H), 2,60-2,66 (t, 2H). MS (ES) m/z 183,0.

20 **Exemplo 90**

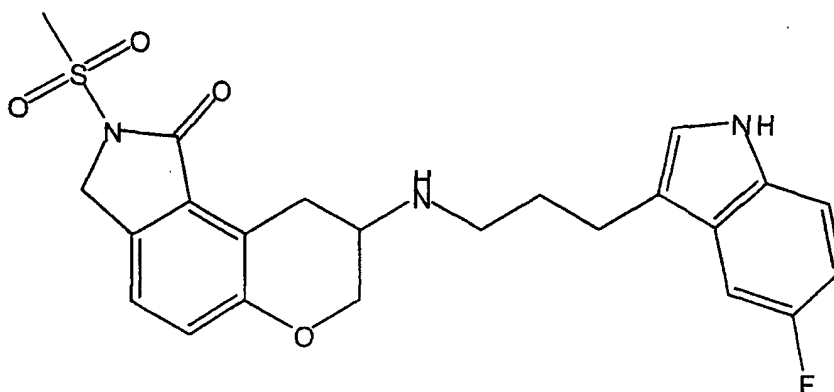


5-flúor-6-hidroxiindan-1-ona (90)

Uma mistura de (93) (11,6 g, 63,0 mmols) e AlCl_3 (57 g, 87,6 mmols), NaCl (25 g, 483 mmols) foi derretida e agitada a 185°C por 15 minutos, então vertida em água fria. O sólido suspenso foi agitado por 10 minutos antes de ser filtrado. O sólido foi seco com ar por 4 horas sob vácuo para dar 263709 como um sólido esbranquiçado (9,2 g, 88%). ^1H RMN/ CD_3OD , δ , 7,21 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 3,02-3,08 (t, 2H), 2,61-2,68 (t, 3H). MS (ES) m/z 165,1.

Exemplo 91**10 6-flúor-7-hidróxi-3,4-diidroisoquinolin-1(2H)-ona (89)**

A uma solução de (90) (10,5 g, 63,3 mmols) em clorofórmio (600 ml) foi adicionado NaN_3 (12,3 g, 190 mmols), seguido pela adição em gotas de ácido metanossulfônico (33 ml, 506 mmols). A mistura resultante foi agitada por 3 horas. A mistura de reação foi vertida em água fria e extraída com clorofórmio (3X). Extratos orgânicos foram combinados e lavados com H_2O e NaCl saturado, então secos em Na_2SO_4 . Concentração in vacuo deu uma mistura de produto requerido e lactama revertida. Purificação de produto bruto em sílica eluindo com 30-60% de EtOAc/Hexano ofereceu WAY-263746 como um sólido esbranquiçado (5,3 g, 46%). ^1H RMN/ CD_3OD , δ , 7,48 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 3,43-3,49 (t, 2H), 2,83-2,89 (t, 2H). MS (ES) m/z 180,0.

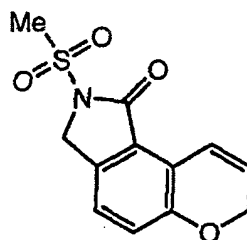
Exemplo 92

8-[[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino}-2-(metilsulfonil)-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona (94)

A uma solução de amino cromano lactama substituída com metilsulfonila (118 mg, 0,418 mmol) e 3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propanal (88 mg, 0,460 mmol) em metanol (15 ml) foi adicionado ácido acético (0,05 ml), seguido pela adição de NaBH₃CN (53 mg, 0,836 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi dividido em cloreto de metileno e H₂O. A solução orgânica foi lavada com NaCl saturado, seca em Na₂SO₄ e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado em sílica-gel eluindo com EtOAc a 80%/Hexano para dar o composto do título (94) (25 mg). MS (ES) m/z 458,2.

Exemplo 93

2-(metilsulfonil)-2,3-diidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona (95)



A uma solução de 2,3-diidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona (71) (500 mg, 2,67 mmols) em THF (35 ml) foi adicionado NaH (95%, 87 mg, 3,47 mmols) em porções. A mistura resultante foi agitada por 40 minutos antes da adição de MeSO₂Cl através de seringa. Agitação foi continuada por 1 hora. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi dividido entre CH₂Cl₂. A solução orgânica foi lavada com H₂O, NaCl saturado e seca em Na₂SO₄. Concentração *in vacuo* deu o composto do título (95) como um sólido (490 mg, 69%). MS (ES) m/z 266,0.

Exemplo 94

Teste de afinidade de Compostos para o Transportador 5-HT

Um protocolo similar àquele usado por Cheetham e outros (*Neuropharmacol.*, 1993, 32:737) foi usado para determinar a afinidade dos compostos da invenção para o transportador de serotonina. A habilidade do composto em deslocar 3H-paroxetina de membranas corticais de rato macho

foi determinada usando um dispositivo de filtragem Tom Tech para separar 3H-paroxetine ligada de livre e contador Wallac 1205 Beta Plate® para quantificar radioatividade ligada. K_s então determinadas para antidepressivos clínicos padrão são 1,96 nM para fluoxetina, 14,2 nM para imipramina e 67,6 nM para zimelidina. Uma correlação forte foi encontrada entre ligação de 3H-paroxetina em córtex frontal de rato e inibição de absorção de 3H-serotonina.

Alta afinidade para o receptor 5-HT_{1A} de serotonina foi estabelecida através de teste da habilidade do composto reivindicado em deslocar [3H] 8-OH-DPAT (dipropilaminotetralina) do receptor de serotonina 5-HT_{1A} seguindo uma modificação do procedimento de Hall e outros (*J. Neurochem.*, 1985, 44:1685) que utiliza células CHO estavelmente transfectadas com receptores 5-HT_{1A} humanos. As afinidades de 5-HT_{1A} para os compostos da invenção são descritas abaixo como K_s.

Atividade agonista ou antagonista em receptores 5-HT_{1A} foi estabelecida usando dois ensaios diferentes. O ensaio de ligação de ³⁵S-GTPYS similar àquele usado por Lazareno e Birdsall (*Br. J. Pharmacol.*, 1993, 109:1120) foi usado para determinar a habilidade do composto de teste em afetar a ligação de ³⁵S-GTPYS a membranas contendo receptores 5-HT_{1A} humanos clonados. Agonistas produzem um aumento em ligação enquanto antagonistas não produzem nenhum aumento, mas ao contrário reverterem os efeitos do agonista padrão 8-OH-DPAT. O efeito estimulador máximo do composto de teste é representado como o E_{max}, enquanto sua potência é definida pelo EC₅₀. O efeito inibidor máximo do composto de teste é representado como o I_{max}, enquanto sua potência é definida pelo IC₅₀. O segundo ensaio mediu o acúmulo de cAMP quando da ligação do ligante ao receptor 5-HT_{1A}. Antagonistas bloqueiam o efeito do agonista padrão 8-OH-DPAT resultando em um aumento no acúmulo de cAMP enquanto agonistas têm o efeito reverso. O efeito estimulador ou inibidor máximo do composto de teste é representado como o E_{max} enquanto sua potência é definida ou por IC₅₀ para um antagonista ou EC₅₀ para um agonista. [3H]-8-OH-DPAT foi usado para determinar a resposta agonista ou antagonista máxima em am-

bos ensaios funcionais.

Os resultados dos três procedimentos de teste experimentais padrão descritos acima foram como segue:

Exemplo 95

5 **Ligação de 8-OH-DPAT em Células CHO Estavelmente Transfectadas com Receptor 5-HT_{1A} Humano**

MATERIAIS E MÉTODOS: Células CHO estavelmente transfectadas são cultivadas em DMEM contendo FBS inativado por calor a 10% e amino ácidos não-essenciais. As células foram raspadas da placa, transferi-
 10 das para tubos de centrifuga e lavadas duas vezes através de centrifugação (2000 rpm por 10 minutos, 4°C) em tampão (Tris a 50 mM, pH 7,5). Os péle-
 tes resultantes são separados em alíquotas e postos a -80°C. No dia do en-
 saio, as células são descongeladas sobre gelo e ressuspensas em tampão.
 O ensaio de ligação é realizado em uma placa de microtitulação de 96 cavi-
 15 dades em um volume total de 250 mL.

Ligação não-específica é determinada na presença de 5HT a 10 mM, concentração de ligante final é 1,5 nM. Seguindo uma incubação de 30 minutos em temperatura ambiente, a reação é terminada através da adição de tampão gelado e filtragem rápida através de um filtro GF/B pré-embebido
 20 por 30 minutos em PEI a 0,5%. Os compostos são inicialmente testados em um ensaio de ponto único para determinar a inibição percentual a 1, 0,1 e 0,01 mM. Subsequentemente, valores K_i são determinados para compostos definidos como sendo ativos.

MEDIÇÕES: Inibição Percentual

25 K_i - conforme determinado através de RFComp (Lundon Software)

COMPOSTOS DE REFERÊNCIA: Serotonina

8-OH-DPAT

Exemplo 96

30 **cAMP RIA em Célula CHO Estavelmente Transfectada com o Receptor h5HT_{1a}**

MATERIAIS E MÉTODOS: Células CHO estavelmente transfec-

tadas são cultivadas em DMEM contendo FBS inativado com calor a 10% e amino ácidos não-essenciais. As células são postas em placa em uma densidade de $\times 10^6$ células por cavidade em uma placa de 24 cavidades e incubadas por 2 dias em uma incubadora de CO_2 . No segundo dia, o meio é substituído com 0,5 ml de tampão de tratamento (DMEM + HEPES a 25 mM, teofilina a 5 mM, pargilina a 10 μM) e incubado 10 minutos a 37°C .

As cavidades são tratadas com forskolin (concentração final de 1 μM) seguido imediatamente por composto de teste (0,1 e 1 μM para avaliação inicial) e incubadas por mais 10 minutos a 37°C . A reação é terminada através de remoção do meio e adição de 0,5 ml de tampão de ensaio gelado (fornecido em estojo RIA). As placas são armazenadas a -20°C antes da avaliação de formação de cAMP por RIA.

Os compostos mostrados não ter quaisquer atividades agonistas são analisados mais quanto à habilidade em reverter atividade agonista. Em experimentos separados, 6 concentrações de antagonista são pré-incubadas por 20 minutos antes da adição de agonista e forskolin. As células são coletadas conforme descrito. O estojo de cAMP é fornecido pela Amersham e o RIA é realizado conforme as instruções do estojo.

MEDIÇÕES: Avaliação Inicial - Inibição percentual de cAMP estimulada por forskolin.

Avaliação Secundária - IC_{50} para reversão de atividade agonista.

CÁLCULOS: Cálculo de IC_{50} realizado pelo GraphPad Prism

COMPOSTOS DE REFERÊNCIA: Serotonina

Buspirona

Exemplo 97

Ligação de ^3H -Paroxetina para avaliar a afinidade de fármacos para o transportador de serotonina

Um protocolo similar àquele usado por Cheetham e outros (*Neuropharmacol*, 32:737, 1993) foi usado para determinar a afinidade de compostos para o transportador de serotonina. Resumidamente, membranas corticais frontais preparadas de ratos S.D. machos foram incubadas com ^3H -

paroxetina (0,1 nM) por 60 minutos a 25°C. Todos os tubos também contêm ou veículo, composto de teste (um a oito concentrações) ou uma concentração de saturação de fluoxetina (10 µM) para definir a ligação específica. Todas as reações são determinadas através da adição de tampão Tris gelado seguido por filtragem rápida usando um dispositivo de filtragem Tom Tech para separar ³H-paroxetina ligada de livre. Radioatividade ligada foi quantificada usando um contador Wallac 1205 Beta Plate®. Análise de regressão não-linear foi usada para determinar valores IC₅₀ que foram convertidos nos valores K_i usando o método de Cheng e Prusoff (*Biochem. Pharmacol.* 22:3099, 1973); $K_i = IC_{50} / ((\text{concentração de radioligante}) / (1 + KD))$.

Tal como os antidepressivos fluoxetina, paroxetina e sertralina, os compostos da presente invenção têm a habilidade em bloquear a reabsorção do neurotransmissor cerebral serotonina. Eles são então úteis para o tratamento de doenças geralmente tratadas pela administração de antidepressivos inibidores de reabsorção seletiva de serotonina (SSRI), tal como depressão (incluindo, mas não limitado a, distúrbio depressivo maior, depressão infantil e distímia), ansiedade, distúrbio do pânico, distúrbio do estresse pós-traumático, distúrbio disfórico pré-menstrual (também conhecido como síndrome pré-menstrual), distúrbios do déficit de atenção (com ou sem hiperatividade), distúrbios obsessivo-compulsivo, distúrbio de ansiedade social, distúrbio de ansiedade generalizada, obesidade, distúrbios alimentares tal como anorexia nervosa, bulimia nervosa, renite vasomotora, vício de cocaína e álcool, disfunção sexual, déficits cognitivos resultantes de distúrbios neurodegenerativos tal como doença de Alzheimer e doenças relacionadas.

Além disso, alguns dos compostos da presente invenção têm afinidade potente para e atividade antagonista nos receptores de serotonina 5-HT_{1A}. Testes clínicos bastante recentes empregando misturas de fármaco (por exemplo, fluoxetina e pindolol) demonstraram um início mais rápido de eficácia antidepressiva para um tratamento combinando atividade de SSRI e antagonismo de 5-HT_{1A} (Blier e Bergeron, *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1995, 15(3):217-22; F. Artigas e outros, *Trends Neurosci.*, 1996, 19(9):378-83; Tome e outros, *J. Affect Disord.*, 1997, 44(2-3):101-9). Os compostos da pre-

sente invenção são então interessantes e úteis para tratamento de doenças depressivas.

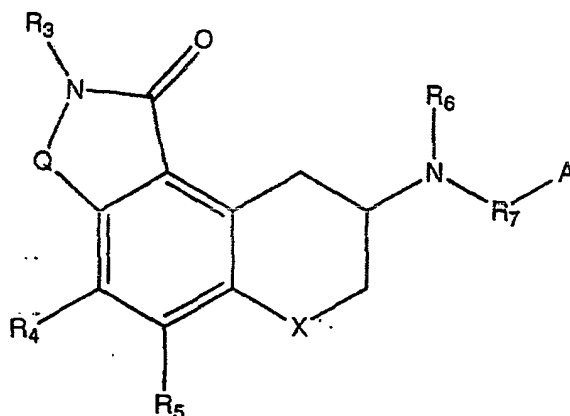
Quando faixas são usadas aqui para propriedades físicas, tal como peso molecular, ou propriedades químicas, tal como fórmulas químicas, todas as combinações e subcombinações de faixas de modalidades específicas a este respeito pretendem ser incluídas.

A descrição de cada patente, pedido de patente e publicação citada ou descrita neste documento é aqui incorporada a título de referência, em sua totalidade.

10 Aqueles versados na técnica vão compreender que várias mudanças e modificações podem ser feitas nas modalidades preferidas da invenção e que tais mudanças e modificações podem ser feitas sem se afastar do espírito da invenção. É, então, pretendido que as reivindicações apenas cubram quaisquer tais variações equivalentes que se encaixarem nos verda-
15 deiros espírito e escopo da invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da Fórmula (I):



(I)

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável ou seu estereoisômero,
onde

- 5 R³ é hidrogênio, hidroxila, halogênio, -(C₁-C₃)-alquila, -O-(C₁-C₃)-alquila, -(C₃-C₆)-cicloalquila, -SO₂R₂₀ ou -COR₂₀, onde -(C₁-C₃)-alquila, -O-(C₁-C₃)-alquila ou -(C₃-C₆)-cicloalquila é opcionalmente ramificada,

- R₄ e R₅ são cada um independentemente hidrogênio, hidroxila, -(C₁-C₆)-alquila linear ou ramificada, -(C₂-C₆)-alquenila linear ou ramificada,
10 halogênio, -COR₁₄, -OR₁₄, -SR₁₄, -SO₂NR₁₄R₁₅, -NO₂, -CONR₁₄R₁₅ ou -(C₃-C₆)-cicloalquila, que contém opcionalmente um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre,

- R₆ é hidrogênio, uma -(C₁-C₆)-alquila linear ou ramificada ou -(CH₂)_m-B linear ou ramificado, a -(C₁-C₆)-alquila ou -(CH₂)_m-B que pode ser
15 opcionalmente substituído com pelo menos um átomo de nitrogênio ou oxigênio contanto que R₆ tenha pelo menos dois átomos de carbono em sequência diretamente ligados ao nitrogênio da Fórmula (I),

- onde B é uma (C₃-C₅)-cicloalquila, um anel (C₅-C₇)-carbocíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático ou uma fenila fundida a um
20 anel (C₅-C₇)-carbocíclico, saturado, parcialmente saturado ou aromático, onde o anel cicloalquila, fenila ou carbocíclico é opcionalmente substituído por um a dois substituintes por anel, onde os ditos substituintes são independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, -(C₁-C₆)-

alquila, $-(C_2-C_6)$ -alquenila, $-(C_2-C_6)$ -alquinila, $-(C_3-C_7)$ -carbociclo, $-(C_1-C_6)$ -alcóxi, $-OCF_3$, $-(C_6-C_{10})$ -arila e $-(C_2-C_9)$ -heterociclo; ainda onde um ou dois átomos no anel no anel cicloalquila, fenila ou carbocíclico podem ser opcionalmente substituídos por nitrogênio, oxigênio ou enxofre, e

5 m é um número de 0 a 7;

R_7 é selecionado de $-(C_1-C_6)$ -alquileno linear ou ramificado, $-(C_2-C_6)$ -alquenileno linear ou ramificado ou $-(CH_2)_p-(C_3-C_6)$ -cicloalquil- $(CH_2)_q$, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um halogênio ou hidroxila,

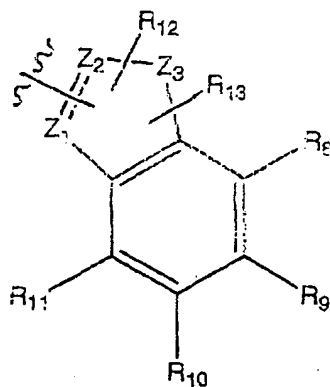
10 onde pelo menos um átomo no anel da $-(C_3-C_6)$ -cicloalquila é opcionalmente substituído com um nitrogênio, enxofre ou oxigênio, e pelo menos dois átomos no anel do alquileno, alquenileno ou cicloalquila são átomos de carbono, e

p e q são cada um independentemente 0, 1 ou 2;

15 Q é selecionado de $-(C_1-C_3)$ -alquileno, $-O-(C_1-C_2)$ -alquileno, $-(C_2-C_3)$ -alquenileno- ou $-O-(C_2)$ -alquenileno-,

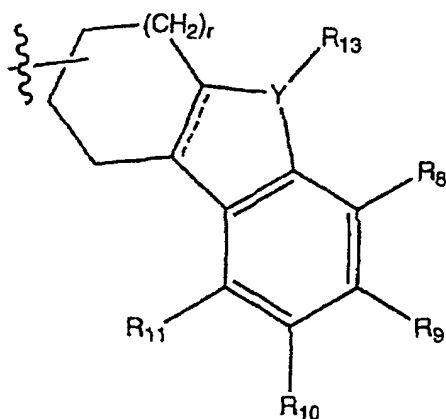
onde o alquileno ou alquenileno é opcionalmente substituído com uma $-(C_1-C_3)$ -alquila ou um halogênio, e onde para $-O-(C_1-C_2)$ -alquileno- ou $-O-(C_2-C_3)$ -alquenileno-, o O é diretamente ligado ao anel fenila;

20 A é



(A₁)

ou

(A₂)

R₆, R₈, R₉, R₁₀ e R₁₁ são cada um independentemente hidrogênio, ciano, carboxamido, carboalcóxi, trifluormetila, hidróxi, -(C₁-C₆)-alquila linear ou ramificada, -(C₂-C₆)-alquenila linear ou ramificada, halogênio, -OCF₃, alcanoilóxi, alcanamido, alcanossulfonila, alcanossulfonamido, fenila, -NR₁₆R₁₇,
 5 -COR₁₆, -OR₁₆, -SR₁₆, -OR₁₆ ou -NO₂.

X e Y são cada um independentemente -CR₁₈R₁₉-, -O-, -NR₁₈- ou -S-;

Z₁ é carbono ou nitrogênio, Z₂ é carbono e Z₃ é carbono, nitrogênio, oxigênio ou enxofre;

10 onde pelo menos um de Z₁ e Z₃ não é carbono, onde uma ligação dupla está opcionalmente presente entre Z₁ e Z₂, onde A₁ está ligado a R₇ através de Z₁, Z₂ ou Z₃ exceto quando Z₃ é oxigênio, e ainda onde quando R₇ for ligado a Z₃, então Z₃ é nitrogênio;

15 R₁₂ e R₁₃ são cada um independentemente hidrogênio ou uma -(C₁-C₆)-alquila linear ou ramificada,

onde R₁₂ e R₁₃ podem ser ligados em qualquer um de Z₁, Z₂ ou Z₃, e ainda onde

R₁₃ está opcionalmente presente em Z₁ ou Z₂ quando Z₃ é oxigênio;

20 R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈ e R₁₉ são cada um independentemente hidrogênio, hidroxila, halogênio, uma (C₁-C₆)-alquila linear ou ramificada ou (C₂-C₆)-alquenila linear ou ramificada;

R₂₀ é um hidrogênio, uma (C₁-C₆)-alquila linear ou ramificada ou

uma (C₃-C₇)-cicloalquila;

e as linhas pontilhadas representam ligações duplas opcionais.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, da Fórmula (I), onde Y é -NH-.

5 3. Composto de acordo com a reivindicação 1, da Fórmula (I), onde Y é -O-.

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, da Fórmula (I), onde X é -O-.

10 5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, da Fórmula (I), onde R₆ é -(CH₂)_m-B, onde m é 0 ou 1, e B é uma C₃-C₆-cicloalquila.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, da Fórmula (I), onde R₆ é uma C₂-C₄ alquila linear.

15 7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, da Fórmula (I), onde R₆ é uma C₃-C₅ alquila ramificada.

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, da Fórmula (I), onde R₆ é -(CH₂)_m-B, m é 0 ou 1 e B é um anel (C₅-C₇)-carbocíclico aromático ou uma fenila fundida a um anel (C₅-C₇)-carbocíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático.

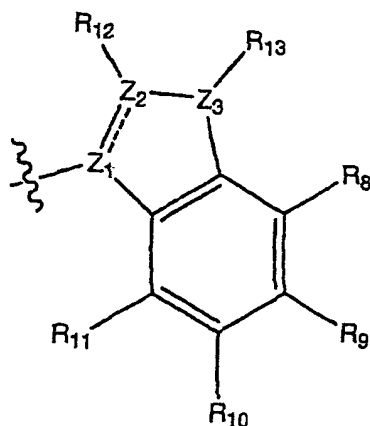
20 9. Composto de acordo com a reivindicação 8, da Fórmula (I), onde o anel (C₅-C₇)-carbocíclico compreende um -O-.

25 10. Composto de acordo com a reivindicação 8 ou reivindicação 9, da Fórmula (I), onde R₆ é -(CH₂)_m-B, m é 2, 3 ou 4, e B é uma fenila fundida a um anel (C₅-C₇)-carbocíclico saturado, parcialmente saturado ou aromático.

11. Composto de acordo com a reivindicação 10, da fórmula (I), onde o anel (C₅-C₇)-carbocíclico compreende um -NH-.

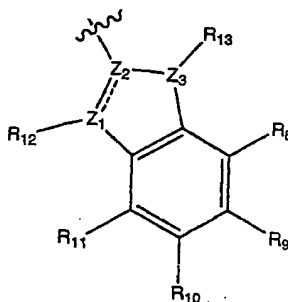
30 12. Composto de acordo com a reivindicação 11, da Fórmula (I), onde o anel (C₅-C₇)-carbocíclico é substituído com pelo menos um átomo de flúor.

13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, da Fórmula (I), onde A é



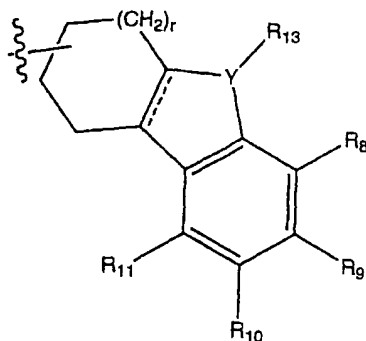
14. Composto de acordo com a reivindicação 13, da Fórmula (I), onde Z_3 é -NH.

15. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, da Fórmula (I), onde A é



16. Composto de acordo com a reivindicação 15, da Fórmula (I), onde Z_3 é -NH-.

17. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, da Fórmula (I), onde A é



18. Composto de acordo com a reivindicação 17, da Fórmula (I), onde Y é -NH-.

19. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, da Fórmula (I), onde R_7 é uma C_1 - C_4 alquila linear.

20. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, da Fórmula (I), onde pelo menos um de R_5 , R_8 , R_9 , R_{10} e R_{11} é flúor.

21. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, da Fórmula (I), onde R_3 é $-CH_3$.

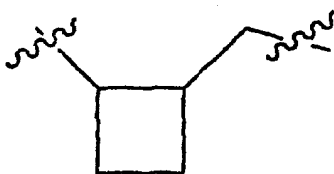
5 22. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, da Fórmula (I), onde Q é $-CH_2-$ ou $-(CH_2)_2-$.

23. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, da Fórmula (I), onde Q é $-O-CH_2-$ ou $-O-(CH_2)_2-$.

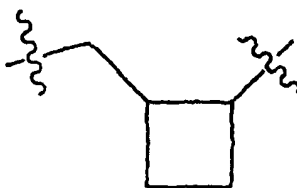
10 24. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, da Fórmula (I), onde Q é $-CH_2=CH_2-$ ou $-O-CH_2=CH_2-$.

25. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, da Fórmula (I), onde R_4 ou R_5 é $-O-CH_2$ ou $-NO_2$.

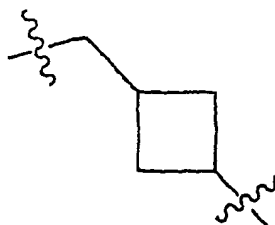
26. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, da Fórmula (I), onde R_7 é



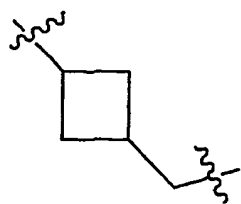
ou



ou



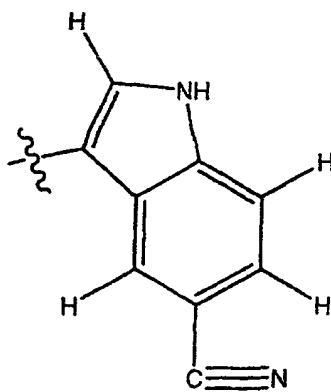
ou



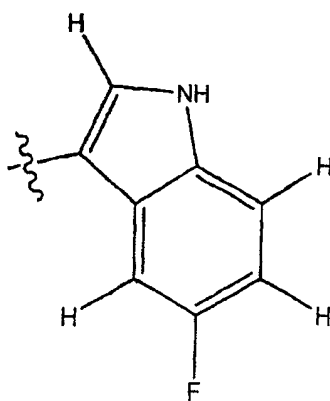
27. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, da Fórmula (I), onde R_7 é $-(CH_3)_p-(C_3-C_6)\text{-cicloalquil}-(CH_3)_q$, e p e q não são ambos 0.

28. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 27, da Fórmula (I), onde R_{10} é um grupo nitrila.

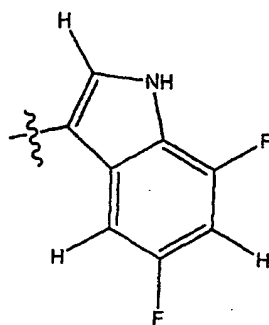
29. Composto de acordo com a reivindicação 13, da Fórmula (I), onde A é



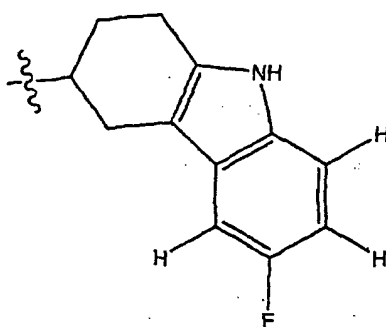
ou



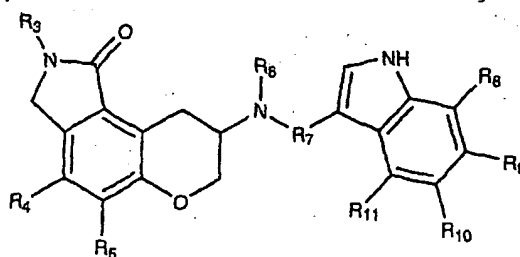
ou



30. Composto de acordo com a reivindicação 13, da Fórmula (I), onde A é



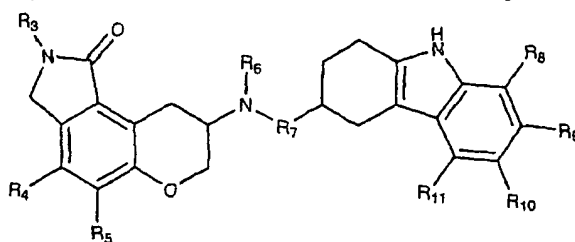
31. Composto de acordo com a reivindicação 1, da Fórmula (Ia):



(Ia)

5 onde R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀ e R₁₁ são conforme anteriormente definido.

32. Composto de acordo com a reivindicação 1, da Fórmula (Ib):



(Ib)

onde R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀ e R₁₁ são conforme anteriormente definido.

33. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde o compos-

to é:

- 8-[[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino]-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona;
- (8S)-8-[[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino]-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e] isoindol- 1(7H)-ona;
- 5 (8R)-8-[[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino]-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e] isoindol-1(7H)-ona;
- 8-((ciclopropilmetil)[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino)-2,3,8,9-tetraidro-
pirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona;
- 10 (8S)-8-((ciclopropilmetil)[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino)-2,3,8,9-tetrai-
dropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona;
- (8R)-8-((ciclopropilmetil)[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino)-2,3,8,9-tetrai-
dropirano [3,2-e] isoindol- 1(7H)-ona;
- 8-(ciclobutil[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino)-2,3,8,9-tetraidropirano-[3,2-e]
- 15 isoindol- 1(7H)-ona;
- 8-((ciclobutilmetil)[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino)-2,3,8,9-tetraidropirano
[3,2-e]isoindol- 1(7H)-ona;
- 8-((ciclobutilmetil)[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino)-2,3,8,9-tetraidropira-
no[3,2-e]isoindol- 1(7H)-ona;
- 20 8-[[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil](metil)amino]-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]
isoindol-1(7H)-ona
- 8-{etil[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino}-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona;
- 8-[[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil](isobutil)amino]-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]
- 25 isoindol-1(7H)-ona;
- 8-((cicloexilmetil)[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino)-2,3,8,9-tetraidropira-
no[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona;
- 8-{benzil[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino}-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]
isoindol- 1(7H)-ona;
- 30 8-[[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil](3-furilmetil)amino]-2,3,8,9-tetraidropira-
no[3,2-e]isoindol- 1(7H)-ona;
- 8-[[3-(5,7-diflúor-1H-indol-3-il)propil]amino]-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]iso-

- indol- 1(7H)-ona;
- 8-{ciclobutil[3-(5,7-diflúor-1H-indol-3-il)propil]amino}-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol- 1(7H)-ona;
- 3-{3-[(1-oxo-1,2,3,7,8,9-hexaidropirano[3,2-e]isoindol-8-il)amino]propil}-1H-
- 5 indol-5-carbonitrila;
- 3-{3-[(ciclopropilmetil)(1-oxo-1,2,3,7,8,9-hexaidropirano[3,2-e]isoindol-8-il)amino]propil}-1H-indol-5-carbonitrila;
- 3-(3-[(ciclopropilmetil)((8S)-1-oxo-1,2,3,7,8,9-hexaidropirano[3,2-e]isoindol-8-il)amino]propil)-1H-indol-5-carbonitrila;
- 10 3-(3-[(ciclopropilmetil)((8R)-1-oxo-1,2,3,7,8,9-hexaidropirano[3,2-e]isoindol-8-il)amino]propil)-1H-indol-5-carbonitrila;
- 8- {[4-(5-flúor- 1H-indol-3-il)butil] amino} -2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e] isoindol- 1(7H)-ona;
- 8-((ciclopropilmetil)[4-(5-flúor-1H-indol-3-il)butil]amino)-2,3,8,9-tetraidropirano
- 15 [3,2-e] isoindol- 1(7H)-ona;
- 8-[[6-flúor-2,3,4,9-tetraidro-1H-carbazol-3-il)metil]amino]-2,3,8,9- tetraidropirano [3,2-e] isoindol- 1(7H)-ona;
- 8-[[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino]-2-metil-2,3,8,9-tetraidropirano [3,2-e] isoindol- 1(7H)-ona;
- 20 8-((ciclopropilmetil)[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino)-2-metil-2,3,8,9-tetraidropirano [3,2-e] isoindol- 1(7H)-ona;
- (8S)-8-((ciclopropilmetil)[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino)-2-metil-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona;
- (8R)-8-((ciclopropilmetil)[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino)-2-metil-2,3,8,9-
- 25 tetraidropirano [3,2-e]isoindol- 1(7H)-ona;
- 8-[[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil](metil)amino]-2-metil-2,3,8,9-tetraidropirano [3,2-e] isoindol- 1(7H)-ona;
- 8-{etil[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino}-2-metil-2,3,8,9-tetraidropirano [3,2-e]isoindol- 1(7H)-ona;
- 30 8-[[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil](isobutil)amino]-2-metil-2,3,8,9-tetraidropirano [3,2-e] isoindol- 1(7H)-ona;
- 8-{ciclobutil[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino}-2-metil-2,3,8,9-tetraidropira-

- no [3,2-e]isoindol-1(7H)-ona;
 8-((ciclobutilmetil)[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino)-2-metil-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona;
 3-{3-[(2-metil-1-oxo-1,2,3,7,8,9-hexaidropirano[3,2-e]isoindol-8-il)amino] propil}-1H-indol-5-carbonitrila;
 5 3-{3-[(ciclopropilmetil)(2-metil-1-oxo-1,2,3,7,8,9-hexaidropirano[3,2-e]isoindol-8-il)amino]propil}-1H-indol-5-carbonitrila;
 8-[[3-(5,7-diflúor-1H-indol-3-il)propil]amino]-2-metil-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona;
 10 8-((ciclopropilmetil)[3-(5,7-diflúor-1H-indol-3-il)propil]amino)-2-metil-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona;
 8-[[3-(6-flúor-2,3,4,9-tetraidro-1H-carbazol-3-il)metil]amino]-2-metil-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona;
 8-((ciclopropilmetil)[(6-flúor-2,3,4,9-tetraidro-1H-carbazol-3-il)metil]amino)-2-metil-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona;
 15 8-{ciclobutil[(6-flúor-2,3,4,9-tetraidro-1H-carbazol-3-il)metil] amino}-2-metil-2,3,8,9-tetraidropirano[3,2-e]isoindol-1(7H)-ona;
 9-[[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino]-3,4,9,10-tetraidro-2H-pirano[2,3-h] isoquinolin- 1(8H)-ona;
 20 9-[[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil](metil)amino]-3,4,9,10-tetraidro-2H-pirano[2,3-h] isoquinolin-1(8H)-ona;
 9-{etil[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino}-3,4,9,10-tetraidro-2H-pirano[2,3-h] isoquinolin-1 (8H)-ona;
 9-[[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil](propil)amino]-3,4,9,10-tetraidro-2H-pirano[2,3-h]isoquinolin-1(8H)-ona;
 25 9-[[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil](isobutil)amino]-3,4,9,10-tetraidro-2H-pirano[2,3-h]isoquinolin- 1 (8H)-ona;
 9-((ciclopropilmetil)[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino)-3,4,9,10-tetraidro-2H-pirano[2,3-h]isoquinolin-1(8H)-ona;
 30 9-{ciclobutil[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil] amino} -3,4,9,10-tetraidro-2H-pirano[2,3-h]isoquinolin-1(8H)-ona;
 9-[[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil](isopropil)amino]-3,4,9,10-tetraidro-2H-pi-

- rano[2,3-h]isoquinolin-1(8H)-ona;
- 9- {benzil[3-(5-flúor- 1H-indol-3-il)propil] amino} -3,4,9,10-tetraidro-2H- pirano [2,3-h] isoquinolin- 1(8H)-ona;
- 9-[[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil](piridin-4-ilmetil)amino]-3,4,9,10-tetraidro-
- 5 2H-pirano[2,3-h]isoquinolin-1(8H)-ona;
- 9-[[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil](3,3,3-trifluorpropil)amino]-3,4,9,10-tetraidro-2H-pirano[2,3-h]isoquinolin-1(8H)-ona;
- 6-flúor-9-{ [3-(5-flúor- 1H-indol-3-il)propil] amino} -3,4,9, 10-tetraidro-2H- pi- rano[2,3-h]isoquinolin-1(8H)-ona;
- 10 9-{{ciclopropilmetil} [3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino}-6-flúor-3,4,9,10-te- traidro-2H-pirano[2,3-h]isoquinolin-1(8H)-ona; ou
- 9-{etil[3-(5-flúor-1H-indol-3-il)propil]amino}-6-flúor-3,4,9,10-tetraidro-2H-pira- no[2,3-h]isoquinolin- 1(8H)-ona;
- 8-{Ciclopropilmetil-[3-(5-flúor-3-metil-2,3-diidro-1H-indol-3-ilmetil)- ciclobutil] -
- 15 amino}-5-metóxi-2,3,8,9-tetraidro-7H-pirano [3,2-e] isoindol-1-ona; ou
- 8-{Ciclopropilmetil-[3-(5-flúor-3-metil-2,3-diidro-1H-indol-3-ilmetil)-ciclobutil]- amino}-5-flúor-2,3,8,9-tetraidro-7H-pirano[3,2-e]isoindol-1-ona;
- 8-{Ciclobutilmetil-[3-(5-flúor-3-metil-2,3-diidro-1H-indol-3-ilmetil)-ciclobutil]- amino}-5-metóxi-2,3,8,9-tetraidro-7H-pirano[3,2-e]isoindol-1- ona; ou
- 20 8-{Ciclobutilmetil-[3-(5-flúor-3-metil-2,3-diidro-1H-indol-3-ilmetil)-ciclobutil]- amino}-5-flúor-2,3,8,9-tetraidro-7H-pirano[3,2-e]isoindol-1-ona ou um sal far- maceuticamente aceitável do mesmo.

34. Composição de matéria compreendendo pelo menos um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 33 da Fór-
 25 mula (I) e um veículo farmaceuticamente aceitável dele.

35. Método de tratamento de um distúrbio do sistema nervoso central em um paciente compreendendo administrar a um paciente com ne-
 cessidade de tal tratamento um composto como definido em qualquer uma
 das reivindicações 1 a 33 em uma quantidade eficaz para tratar o dito distúr-
 30 bio.

36. Método de inibição de um receptor de serotonina em um pa-
 ciente compreendendo administrar a um paciente com necessidade de tal

tratamento de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 33 em uma quantidade eficaz para inibir o dito receptor.

37. Método de modulação da atividade de um receptor 5-HT_{1A} em um paciente compreendendo administrar a um paciente com necessidade de tal tratamento um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 33 em uma quantidade eficaz para modulação da dita atividade.

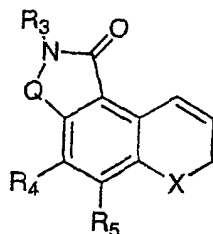
38. Método de antagonização de um receptor 5-HT_{1A} em um paciente compreendendo administrar a um paciente com necessidade de tal tratamento um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 33 em uma quantidade eficaz para antagonizar o dito receptor.

39. Método de ligação de um receptor 5-HT_{1A} em um paciente compreendendo administrar a um paciente com necessidade de tal tratamento um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 33 ou 53 a 58 em uma quantidade eficaz para ligação ao dito receptor.

40. Método de modulação da reabsorção de serotonina em um paciente compreendendo administrar a um paciente com necessidade de tal tratamento um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 33 em uma quantidade eficaz para modulação da dita atividade.

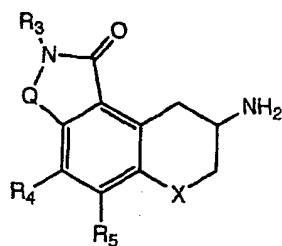
41. Método de fabricação de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 33 da Fórmula (I), onde o dito método compreende

(a) nitração de um composto da fórmula (II)



(II),

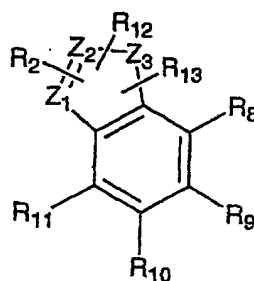
(b) redução do composto para prover um composto da fórmula (III)



(III),

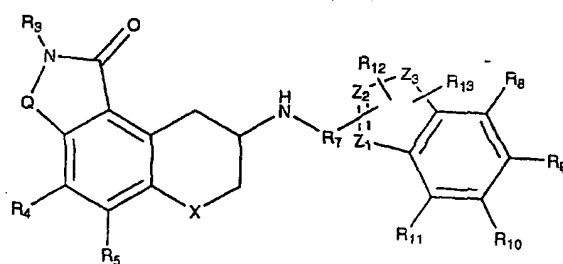
e

- (c) submeter o composto da fórmula (III) à aminação redutiva com um aldeído da fórmula (IV)



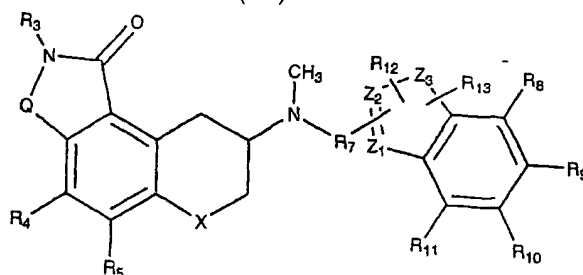
(IV)

onde R₂ é o aldeído correspondente de R₇ sob condições suficientes para produzir um composto da fórmula



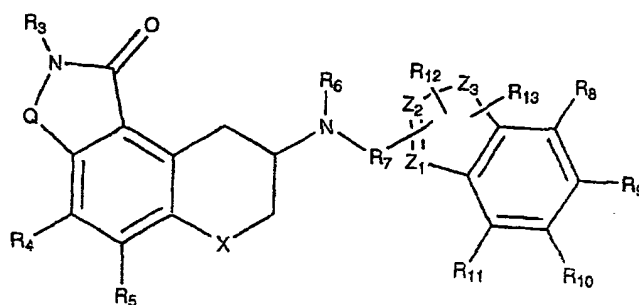
(V)

- 5 onde o dito composto da fórmula (V) é opcionalmente submetido a uma alquilação na presença de uma base sob condições eficazes para produzir um composto da fórmula (VI)



(VI)

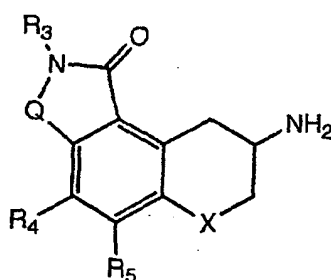
ou é opcionalmente submetido a uma aminação redutiva através da reação com um composto da fórmula R_6CHO para produzir um composto da fórmula (VII)



(VII)

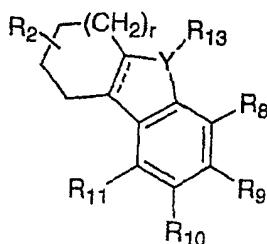
42. Método de fabricação de um composto como definido na reivindicação 1, da Fórmula (I), onde o dito método compreende

(a) combinação de um composto da fórmula (III)



(III)

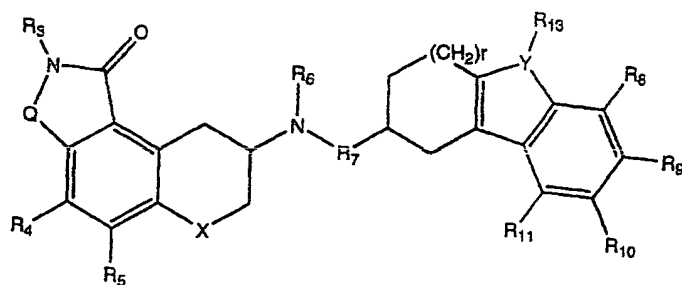
com um composto da fórmula (VIII)



(VIII)

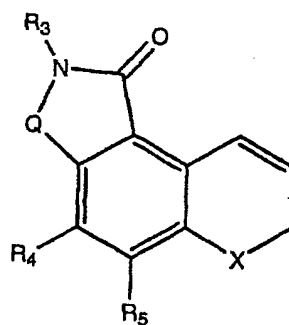
onde R_2 é a amina correspondente de R_7 , sob condições suficientes para aaminação redutiva;

(b) combinação do produto de (a) com um composto da fórmula R_6CHO sob condições para aaminação redutiva, para se obter um composto da fórmula (IX)



(IX)

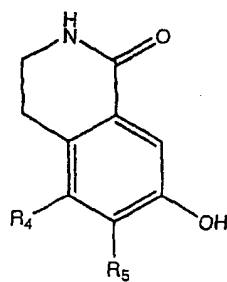
43. Método de acordo com a reivindicação 41, onde o dito método compreende ainda a etapa de alquilação do composto da fórmula (II) com um haleto de alquila sob condições suficientes para produzir um composto da fórmula (IIa)



(IIa)

5 antes da etapa (b), onde R_3 é $-(C_1-C_3)$ -alquila.

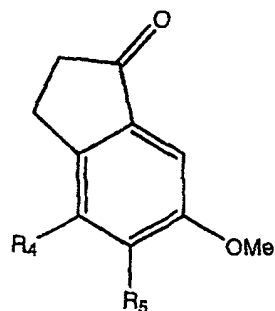
44. Método de fabricação de um composto da fórmula (XII)



(XII)

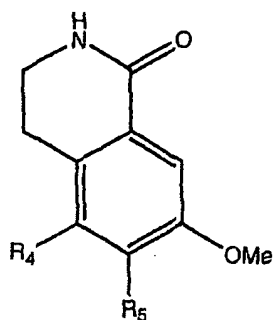
onde o dito método compreende

(a) submeter um composto da fórmula (X)



(X)

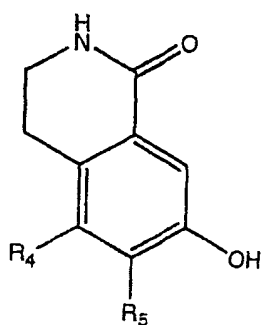
a uma reação de rearranjo sob condições suficientes para produzir um composto da fórmula (XI)



(XI)

- (b) isolamento do composto da fórmula (XI),
- (c) desproteção do composto da fórmula (XI) para produzir um composto da fórmula (XII)

5



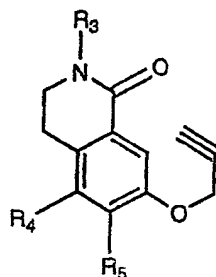
(XII)

onde R_4 e R_5 são cada um independentemente hidrogênio, hidroxila, $-(C_1-C_6)$ -alquila linear ou ramificada, $-(C_2-C_6)$ -alquenila linear ou ramificada, halogênio, $-COR_{14}$, $-OR_{14}$, $-SR_{14}$, $-SO_2NR_{14}R_{15}$, $-NO_2$, $-CONR_{14}R_{15}$ ou $-(C_3-C_6)$ -cicloalquila, que contém opcionalmente um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, e

R_{14} e R_{15} são cada um independentemente hidrogênio, hidroxila, halogênio, uma (C_1 - C_6)-alquila linear ou ramificada ou uma (C_2 - C_6)-alquenila linear ou ramificada.

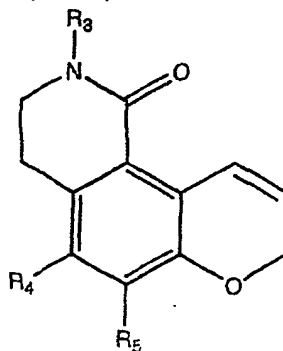
45. Método de acordo com a reivindicação 44 compreendendo
5 ainda

submeter o composto da fórmula (XII) a uma reação de propargilação sob condições suficientes para produzir um composto da fórmula (XIIa)



(XIIa)

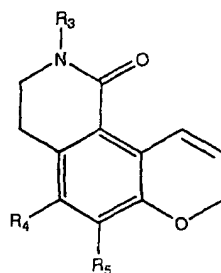
submeter o composto da fórmula (XIIa) a uma reação de ciclização sob condições suficientes para produzir um composto da fórmula (XIII)



(XIII)

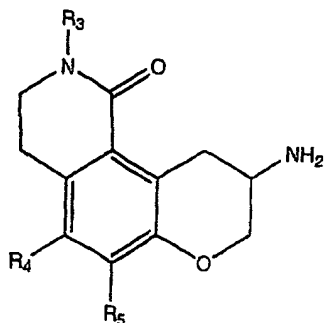
10 46. Método de fabricação de um composto de acordo com a reivindicação 1, da Fórmula (I), onde o dito método compreende

(a) nitração de um composto da fórmula (XIII)



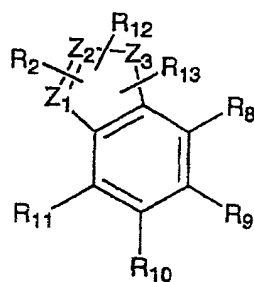
(XIII),

- (b) redução do composto para produzir um composto da fórmula (XIV)



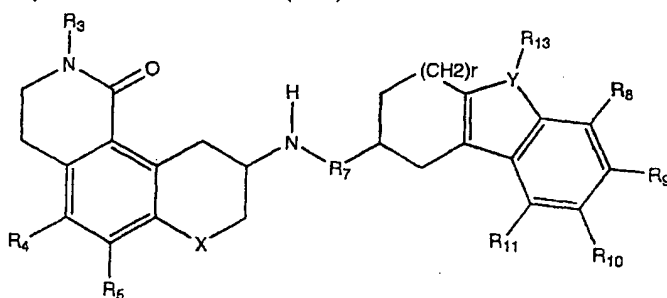
(XIV),

- (c) submeter o composto da fórmula (XIV) à aminação redutiva com um aldeído da fórmula (IV)



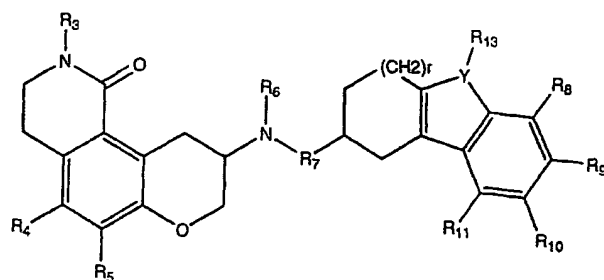
(IV)

- 5 onde R_2 é o aldeído correspondente de R_7 sob condições suficientes para produzir um composto da fórmula (XV)



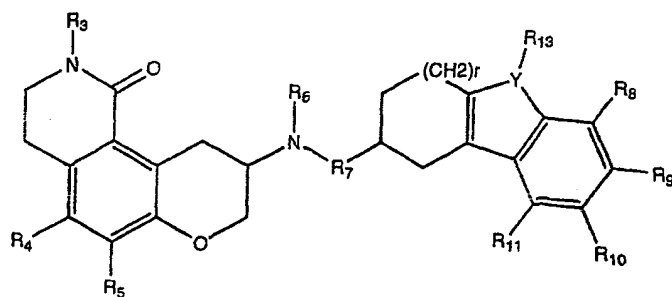
(XV)

onde o dito composto da fórmula (XV) é opcionalmente submetido a uma alquilação na presença de uma base sob condições eficazes para produzir um composto da fórmula (XVI)



onde R_6 é uma $-(C_1-C_3)$ -alquila,

ou é opcionalmente submetido a uma aminação redutiva através da reação com um composto da fórmula R_6CHO para produzir um composto da fórmula (XVII)

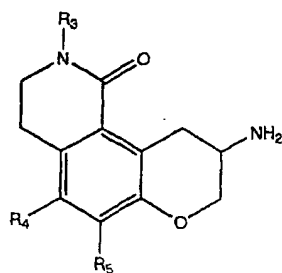


(XVII)

5 onde R_6 é como definido na reivindicação 1.

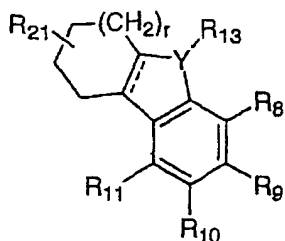
47. Método de fabricação de um composto como definido na reivindicação 1, da Fórmula (I), onde o dito método compreende

(a) combinação de um composto da fórmula (XIV)



(XIV)

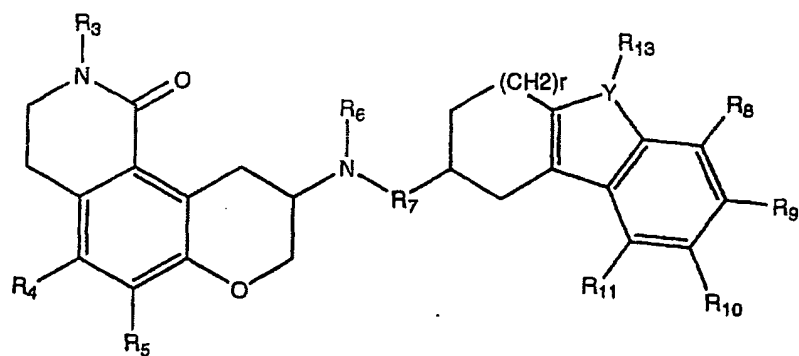
com um composto da fórmula (VIII)



(VIII)

sob condições para aaminação redutiva;

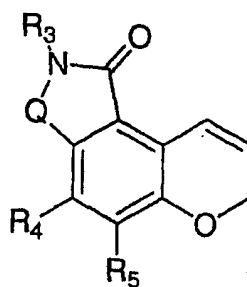
(b) combinação do produto de (a) com um composto da fórmula $R_6\text{CHO}$ sob condições para aaminação redutiva, para se obter um composto da fórmula (XVI)



(XVI)

5

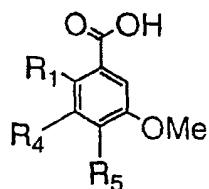
48. Método de fabricação de um composto da fórmula (IIb)



(IIb)

compreendendo

(a) proteger um ácido carboxílico da fórmula (XVII)



(XVII)

onde R_1 é -Br, -Cl ou -OSO₂CF₃,

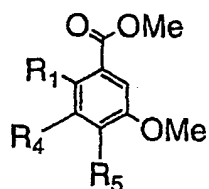
R_4 e R_5 são cada um independentemente hidrogênio, hidroxila, -(C₁-C₆)-alquila linear ou ramificada, -(C₂-C₆)-alquenila linear ou ramificada, halogênio, -COR₁₄, -OR₁₄, -SR₁₄, -SO₂NR₁₄R₁₅, -NO₂, -CONR₁₄R₁₅ ou -(C₃-C₆)-cicloalquila, que contém opcionalmente um átomo de nitrogênio, oxigê-

10

nio ou enxofre, onde R_{14} e R_{15} são cada um independentemente hidrogênio, hidroxila, halogênio, uma (C_1-C_6) -alquila linear ou ramificada ou uma (C_2-C_6) -alquenila linear ou ramificada,

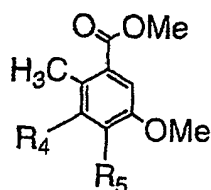
- 5 e R_3 é um hidrogênio, hidroxila, halogênio, $-(C_1-C_3)$ -alquila, $-O-(C_1-C_3)$ -alquila, $-(C_3-C_6)$ -cicloalquila, $-SO_2R_{20}$ ou $-COR_{20}$, onde $-(C_1-C_3)$ -alquila, $-O-(C_1-C_3)$ -alquila ou $-(C_3-C_6)$ -cicloalquila são opcionalmente ramificadas;

através de alquilação sob condições suficientes para produzir um composto da fórmula (XVIII)



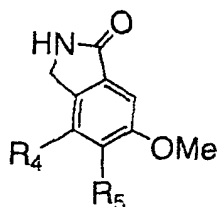
(XVIII)

- 10 (b) substituir de R_1 com um grupo metila para a produzir um composto da fórmula (XIX)



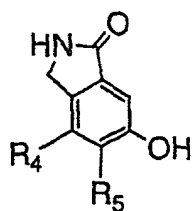
(XIX)

- 15 (c) halogenar o composto da fórmula (XIX) e aquecimento sob condições suficientes para produzir um composto da fórmula (XX)



(XX)

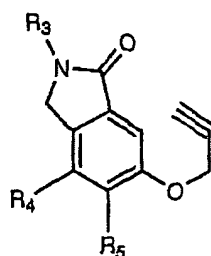
- (d) desproteger o composto da fórmula (XX) sob condições suficientes para produzir um composto da fórmula (XXI)



(XXI)

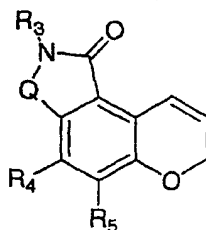
e

- (e) propargilar sob condições suficientes para produzir um composto da fórmula (XXII)



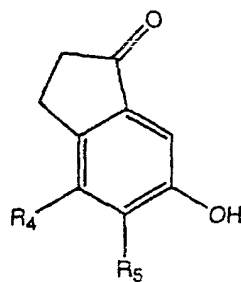
(XXII)

- (f) submeter o composto da fórmula (XXII) a uma reação de ciclização sob condições suficientes para produzir um composto da fórmula (IIb)



(IIb).

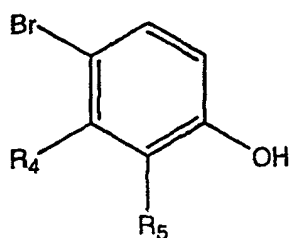
49. Método para fabricação de um composto da fórmula (XXIII)



(XXIII)

compreendendo

- (a) reagir um composto da fórmula (XXIV)



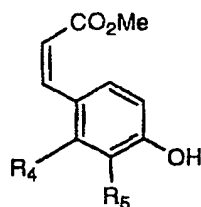
(XXIV)

Com um composto da fórmula (XXV)



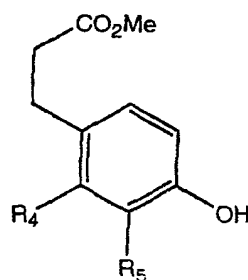
(XXV)

sob condições suficientes para produzir um composto da fórmula (XXVI)



(XXVI),

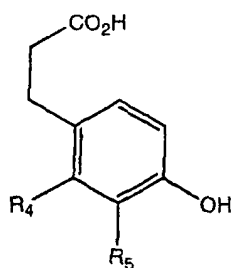
- (b) reduzir o composto da fórmula (XXVI) para produzir um metil éster saturado da fórmula (XXVII)



(XXVII)

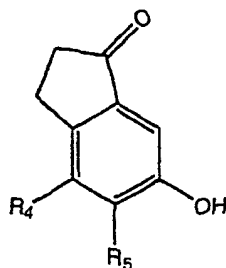
5

- (c) hidrolisar o éster sob condições suficientes para prover um ácido carboxílico da fórmula (XXVIII)



(XXVIII)

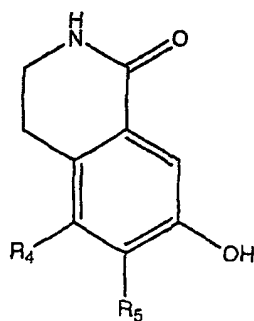
- (d) ciclizar o ácido carboxílico através de aquecimento na presença de um ácido Lewis sob condições suficientes para prover um composto da fórmula (XXIX)



(XXIX)

- onde R_4 e R_5 são cada um independentemente hidrogênio, hidroxila, $-(C_1-C_6)$ -alquila linear ou ramificada, $-(C_2-C_6)$ -alquenila linear ou ramificada, $-COR_{14}$, $-OR_{14}$, $-SR_{14}$, $-SO_2NR_{14}R_{15}$, $-NO_2$, $-CONR_{14}R_{15}$ ou $-(C_3-C_6)$ -cicloalquila, que contém opcionalmente um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, onde R_{14} e R_{15} são cada um independentemente hidrogênio, hidroxila, halogênio, uma (C_1-C_6) -alquila linear ou ramificada ou uma (C_2-C_6) -alquila linear ou ramificada.

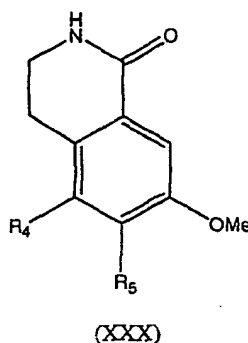
50. Método para fabricação de um composto da fórmula (XXXI)



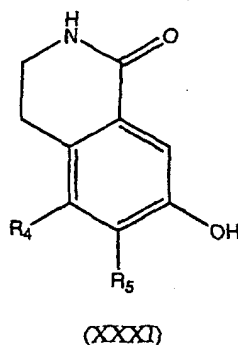
(XXXI)

o dito método compreendendo as etapas de

- (a) submeter o composto da fórmula (XXIX) a uma reação de rearranjo sob condições de reação suficientes para produzir um composto da fórmula (XXX)



- (b) isolar o composto da fórmula (XXX),
 (c) desproteger o composto da fórmula (XXX) para produzir um composto da fórmula (XXXI)

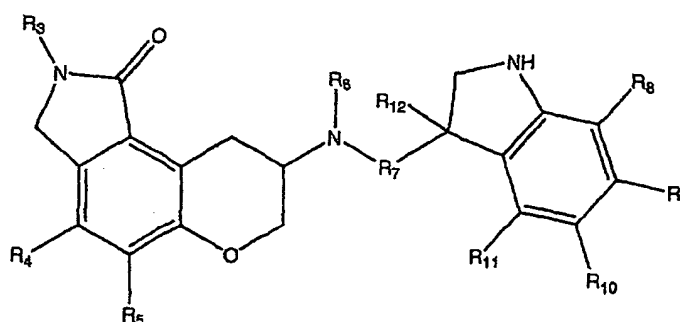


onde R_4 e R_5 são cada um independentemente hidrogênio, hidroxila, $-(C_1-C_6)$ -alquila linear ou ramificada, $-(C_2-C_6)$ -alquenila linear ou ramificada, halogênio, $-COR_{14}$, $-OR_{14}$, $-SR_{14}$, $-SO_2NR_{14}R_{15}$, $-NO_2$, $-CONR_{14}R_{15}$ ou $-(C_3-C_6)$ -cicloalquila, que contém opcionalmente um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, onde R_{14} e R_{15} são cada um independentemente hidrogênio, hidroxila, halogênio, uma (C_1-C_6) -alquila linear ou ramificada ou uma (C_2-C_6) -alquenila linear ou ramificada.

51. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 33 para uso como um medicamento.

52. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 33 na preparação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio do sistema nervoso central em um paciente, a inibição de um receptor de serotonina em um paciente, a modulação da atividade de um receptor 5-HT_{1A} em um paciente, a antagonização de um receptor 5-HT_{1A} em um paciente, ligação de um receptor 5-HT_{1A} em um paciente ou a modulação de reabsorção de serotonina em um paciente.

53. Composto de acordo com a reivindicação 1, da Fórmula (Ic):



onde R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} e R_{12} são conforme anteriormente definido.

54. Composto de acordo com a reivindicação 53, onde pelo menos um de R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} e R_{12} é definido como segue:

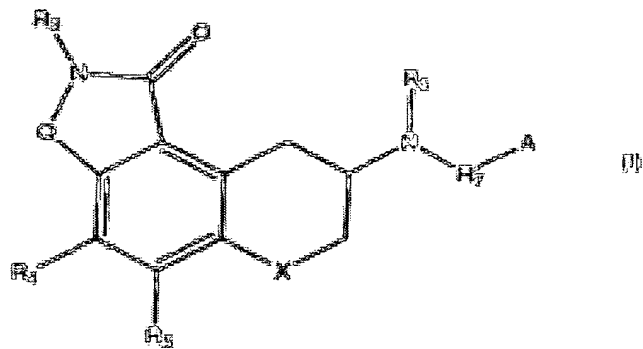
- 5 R_3 , R_4 , R_8 , R_9 e R_{11} são hidrogênio; R_5 é $-\text{OCH}_3$ ou flúor; R_6 é $-(\text{CH}_2)_m\text{-B}$, com $-\text{B}$ sendo uma $-(\text{C}_3\text{-C}_5)\text{-cicloalquila}$; R_7 é $-(\text{CH}_2)_p\text{-(C}_3\text{-C}_6\text{)-cicloalquil-(CH}_2\text{)}_q\text{-}$; R_{10} é um halogênio; e R_{12} é uma $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alquila}$.

55. Composto de acordo com a reivindicação 54, onde para B, p é 0 e q é 1 ou p é 1 e q é 0, e a cicloalquila é ciclobutila.

- 10 56. Composto de acordo com a reivindicação 54, onde R_5 é $-\text{OCH}_3$.

57. Composto de acordo com a reivindicação 54, onde R_{10} é flúor.

- 15 58. Composto de acordo com a reivindicação 54, onde R_{12} é um grupo metila ou etila.



RESUMO

Patente de Invenção: "**COMPOSTOS ÚTEIS COMO INIBIDORES DE SEROTONINA E AGONISTAS DE ANTAGONISTAS DE 5-HT_{1A}**".

A presente invenção refere-se a derivados de 3-amino cromano e 2-amino tetralina e composições contendo tais compostos são descritos. Tais compostos são úteis para modulação da atividade de um receptor 5-HT_{1A} (agonização ou antagonização) em um paciente. Esses compostos são úteis ainda para inibição da ligação a um receptor de serotonina. Métodos de uso dos compostos 3-amino cromano e 2-amino tetralina e composições contendo tais compostos no tratamento de distúrbios de serotonina, tal como depressão e ansiedade, são também descritos.