

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

(21) **PI0616594-0 A2**

(22) Data de Depósito: 29/08/2006  
(43) Data da Publicação: 28/06/2011  
(RPI 2112)



★ B R P I 0 6 1 6 5 9 4 A 2 ★

**(51) Int.Cl.:**

C07C 237/04 2006.01  
C07C 23/06 2006.01  
C07D 215/08 2006.01  
C07D 217/06 2006.01  
C07D 217/04 2006.01  
C07D 265/38 2006.01  
C07D 209/86 2006.01  
C07D 233/22 2006.01  
C07D 311/68 2006.01  
C07D 209/40 2006.01  
C07D 451/14 2006.01  
C07D 209/42 2006.01  
C07D 307/68 2006.01  
C07D 263/58 2006.01  
C07D 401/04 2006.01

(54) Título: **DIAMINAS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO AS MESMAS, PROCESSO PARA PREPARÁ-LAS E USO DAS MESMAS**

(30) Prioridade Unionista: 31/08/2005 GB 05 17740.7

(73) Titular(es): NOVARTIS AG

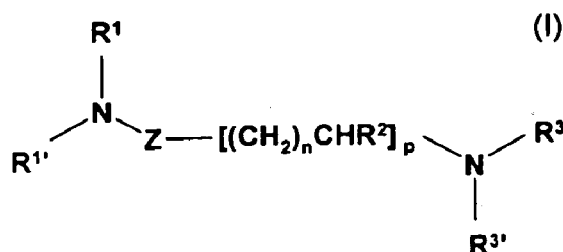
(72) Inventor(es): ANDREAS MARZINZIK, BERNARD ROY, CARSTEN SPANKA, JOACHIM NOZULAK, PETER JOSEF FLOR, SILVIO OFNER

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006008426 de 29/08/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/025709 de 08/03/2007

(57) Resumo: DIAMINAS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO AS MESMAS, PROCESSO PARA PREPARÁ-LAS E USO DAS MESMAS. A presente invenção refere-se às diaminas inéditas da fórmula (I) nas quais todas as variáveis são definidas na especificação, na forma de base livre ou na forma de adição ácida, à sua preparação, ao seu uso como medicamentos, e aos medicamentos que as compreendem.

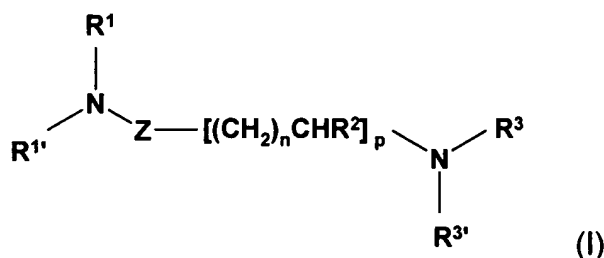


Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**DIAMINAS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO AS MESMAS, PROCESSO PARA PREPARÁ-LAS E USO DAS MESMAS**".

A presente invenção refere-se ao uso de diaminas de fórmula I para a fabricação de preparações farmacêuticas para o tratamento de distúrbios associados a irregularidades da transmissão de sinal glutamatérgico, GABAérgico e/ou monoaminérgico e de distúrbios do sistema nervoso regulados, totalmente ou em parte, por mGluR7, diaminas inéditas de fórmula I, métodos de sua preparação, e composições farmacêuticas que as contêm.

Surpreendentemente, verificou-se que as diaminas de fórmula I possuem propriedades farmacológicas vantajosas e são adequadas, por exemplo, para o tratamento de distúrbios associados a irregularidades da transmissão de sinal glutamatérgico, GABAérgico e/ou monoaminérgico e de distúrbios do sistema nervoso regulados, totalmente ou em parte, por mGluR7.

Portanto, em um aspecto, a presente invenção está relacionada ao uso de uma diamina de fórmula I



em que

Z é -C(O)-, -C(S)- ou uma ligação;

n é 0, 1, 2 ou 3;

p é 0 ou 1, desde que p seja 1 quando Z for uma ligação;

R<sub>1</sub> representa

alquila que é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por alcóxi, hidróxi, halogênio, amino, alquil amino, di-alquil amino, (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)arilóxi não-substituído ou substituído, (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)heterociclila não-substituída ou substituída contendo oxigênio, enxofre ou nitrogênio, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquila não-substituída ou substituída, ou (C<sub>4</sub>-C<sub>14</sub>)arila não-substituída ou substituída;

- alquenila, que é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por alcóxi, hidróxi, halogênio, amino, alquil amino, di-alquil amino, (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>) arilóxi não-substituído ou substituído, (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)heterociclila não-substituída ou substituída contendo oxigênio, enxofre ou nitrogênio, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquila não-
- 5 substituída ou substituída, ou (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)arila não-substituída ou substituída;  
 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquila não-substituída ou substituída,  
 (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)heterociclila não-substituída ou substituída contendo oxigênio, enxofre ou nitrogênio,  
 (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)arila não-substituída ou substituída, ou
- 10 (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)hetarila não-substituída ou substituída; e  
 R<sup>1</sup> representa hidrogênio, (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)arila não-substituída ou substituída, (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)aril alquila não-substituída ou substituída, ou  
 alquila que é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por alcóxi, hidróxi, halogênio, amino, alquil amino ou di-alquil amino; ou
- 15 R<sup>1</sup> e R<sup>1'</sup>, juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados, formam um grupo (C<sub>5</sub>-C<sub>16</sub>)heterociclil mono-, di, tri ou tetracíclico não-substituído ou substituído que contém pelo menos um átomo de nitrogênio,  
 R<sup>2</sup> representa hidrogênio ou alquila, (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)aril alquila não-substituída ou substituída ou (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)arila não-substituída ou substituída,
- 20 R<sup>3</sup> representa hidrogênio, (C<sub>4</sub>-C<sub>16</sub>)arila não-substituída ou substituída, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)cicloalquila não-substituída ou substituída, (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)heterociclila não-substituída ou substituída contendo oxigênio, enxofre ou nitrogênio; (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)hetarila não-substituída ou substituída; alquila que é não-substituída ou substituída por hidróxi, amino, (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)arila não-substituída ou substituída,
- 25 (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)hetarila não-substituída ou substituída ou arila não-substituída ou substituída; ou R<sup>17</sup>-C(O)-, em que R<sup>17</sup> representa alquila não-substituída ou substituída, (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)arila não-substituída ou substituída ou (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)hetarila não-substituída ou substituída; e  
 R<sup>3'</sup> representa hidrogênio, alquila, alquil carbonila ou (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)aril
- 30 alquila não-substituída ou substituída, ou  
 R<sup>3</sup> e R<sup>3'</sup>, juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados, formam um grupo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)heterociclil cíclico não-substituído ou substituído

ido que contém pelo menos um átomo de nitrogênio,

para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de um distúrbio ou uma condição na qual o receptor de mGluR7 tem uma participação ou está implicado.

5 Os termos gerais usados anteriormente e a seguir possuem, de preferência, dentro do contexto deste pedido, os seguintes significados, a menos que indicado de forma diferente:

Quando as formas no plural forem usadas para compostos, sais, e similares, isso também englobará um único composto, sal, ou similares.

10 Alquila é especialmente alquila de, e incluindo, 1, até, e incluindo, 7, de preferência de, e incluindo, 1, a, e incluindo, 4, átomos de carbono, e é linear ou ramificada; de preferência, alquila é metila, etila, propila, por exemplo, n-propila ou isopropila, butila, por exemplo, n-butila, sec-butila, isobutila ou terc-butila.

15 Alcóxi é especialmente alquila de, e incluindo, 1, até, e incluindo, 7, de preferência de, e incluindo, 1, a, e incluindo, 4 átomos de carbono, e é linear ou ramificado; de preferência, alcóxi é metóxi, etóxi ou propóxi, por exemplo, n-propóxi.

20 Alquenila é especialmente alquenila de, e incluindo, 1, até, e incluindo, 7, de preferência de, e incluindo, 1, a, e incluindo, 4 átomos de carbono, e é linear ou ramificada, e ligada à molécula por meio de um átomo de carbono que possui ligações simples, ou seja, que é hibridizado em  $sp^3$ ; de preferência, alquenila é alila.

25 Halogênio ou halo é especialmente flúor, cloro, bromo ou iodo, especialmente flúor, cloro ou bromo.

Arila é um radical aromático monocíclico, bicíclico ou tricíclico que possui 4 a 14 átomos de carbono, em particular 4 a 12, de preferência 6 a 12 átomos de carbono, sendo totalmente insaturado ou parcialmente saturado. Em uma modalidade preferida, arila é especialmente fenila, fluorenila, indanila, acenaftenila, 10,11-di-hidro-5H-dibenzo[a,d] ciclo-heptenila, tetra-hidronaftila ou naftila.

Heterociclila contendo oxigênio, enxofre ou nitrogênio, como aqui

definido, representa um sistema heterocíclico mono-, bi-, tri- ou tetracíclico com 1 ou 2 heteroátomos selecionados especialmente de nitrogênio, oxigênio e enxofre, que pode ser insaturado ou total ou parcialmente saturado, e é, de preferência, tiazolila, especialmente tiazol-5-ila, benzo[b]furila, especialmente benzo[b]furan-6-ila, benzoxazolila, especialmente benzoxazol-2-ila, piridila, especialmente 2-piridila, pirimidila, indolila, especialmente indol-6-ila, quinolinila, di-hidro-quinolinila, especialmente 3,4-di-hidro-2*H*-quinolin-1-ila, isoquinolinila, di-hidro-isoquinolinila, especialmente 3,4-di-hidro-1*H*-isoquinolin-2-ila, fenoxazinila, especialmente fenoxazin-10-ila, carbazolila, especialmente 1-carbazol-9-ila, dibenzo[b,f]azepinila, especialmente dibenzo[b,f]azepin-5-ila, di-hidro-dibenzo[b,f]azepinila, especialmente 10,11-di-hidro-dibenzo[b,f]azepin-5-ila, cromanila, por exemplo, 2*H*-cromanila, especialmente 2*H*-croman-4-ila, di-hidro-cromanila, por exemplo, 3,4-di-hidro-2*H*-cromanila, especialmente 3,4-di-hidro-2*H*-croman-4-ila, piperidinila, por exemplo, piperidin-1-ila ou piperidin-4-ila, 5,6,11,12-tetra-hidro-dibenzo[a,e]ciclo-octen-5,11-iminila, especialmente 5,6,11,12-tetra-hidro-dibenzo[a,e]ciclo-octen-5,11-imina-14-ila, 10,11-di-hidro-5*H*-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5,10-iminila, benzo[1,4]dioxinila, por exemplo, 2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinila, especialmente 2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-2-ila ou tieno-pirimidila, por exemplo, tieno[2,3-*d*]-pirimidila, especialmente tieno[2,3-*d*]-pirimidin-4-ila.

Cicloalquila é especialmente (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquila, especificamente ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-heptenila ou ciclo-octila, de preferência ciclopropila.

Hetarila refere-se a uma porção heterocíclica que é insaturada no anel que liga o radical heteroarila ao resto da molécula na fórmula I, em que, pelo menos no anel de ligação, mas opcionalmente também em qualquer anel anelado, um ou mais, de preferência 1 a 4 átomos de carbono, são substituídos, cada um, por um heteroátomo selecionado do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre; por exemplo, tienila, furila, piranila, tiantrenila, isobenzofuranila, benzofuranila, cromenila, 2*H*-pirrolila, pirrolila, imidazolila, benzimidazolila, pirazolila, tiazolila, isotiazolila, oxazolila, isoxazolila, piridila, pirazinila, pirimidila, piridazila, indolizinila, isoindolila, 3*H*-

indolila, indolila, indazolila, triazolila, tetrazolila, purinila, 4H-quinolizinila, iso-quinolila, quinolila, ftalazinila, naftiridinila, quinoxalila, quinazolinila, cinolinila, pteridinila, carbazolila, fenantridinila, acridinila, perimidinila, fenantrolinila, benzo[b]furila, benzoxazolila, benztiazolila, fenoxazinila, dibenzo[b,f]azepini-  
 5 la, cromanila, benzo[1,4]dioxinila ou tieno-pirimidila.

Hetarila de preferência representa um sistema heterocíclico mono-, bi-, tricíclico com 1 ou 2 heteroátomos que consistem em nitrogênio, oxigênio e enxofre, que é totalmente insaturado e é, de preferência, tiazolila, especialmente tiazol-5-ila, benzo[b]furila, especialmente benzo[b]furan-6-ila,  
 10 benzoxazolila, especialmente benzoxazol-2-ila, piridila, especialmente 2-piridila, pirimidila, indolila, especialmente indol-6-ila, quinolila, isoquinolila, fenoxazinila, carbazolila, dibenzo[b,f]azepinila, cromanila, por exemplo, 2H-cromanila, benzo[1,4]dioxinila ou tieno-pirimidila, por exemplo, tieno[2,3-d]-pirimidila, especialmente tieno[2,3-d]-pirimidin-4-ila.

15 A menos que mencionado de forma diferente, o termo "não-substituído ou substituído", como aqui usado, significa que o respectivo radical é não-substituído ou substituído por um ou mais, de preferência, até quatro, especialmente um ou dois substituints, selecionados de amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil amino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-amino, hidróxi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil amino, fenil-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>  
 20 alquil amino, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> cicloalquil amino, di(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>) cicloalquil amino, N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil-N-C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> cicloalquil amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcanoil amino, halogênio, hidróxi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcóxi, perflúor-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcóxi, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> cicloalquilóxi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcóxi, di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-amino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcóxi, carbamoíla, N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil-carbamoíla, N,N-di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-carbamoíla, nitro, ciano, carbóxi, C<sub>1</sub>-  
 25 C<sub>4</sub> alcóxi carbonila, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcanóila, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcanoilóxi, benzoíla, amidino, guanidino, ureído, mercapto, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquiltio, piridila, fenila, fenóxi, feniltio, fenil-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquiltio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilsulfonila, fenilsulfonila, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilfenil-sulfonila, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquenila, C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> heterociclila, C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> heterocicilóxi, C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> heterocicilil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcóxi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilenos dióxido ligados em átomos adjacentes  
 30 de carbono do anel, e C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila, que é não-substituída ou substituída por halogênio, hidróxi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcóxi, nitro, imino, ciano, carbóxi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcóxi carbonila, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcanóila, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcanoilóxi ou C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> heterociclila.

Em função do(s) átomo(s) de carbono assimétrico presente(s) nas diaminas de fórmula I e seus sais, os compostos podem existir na forma opticamente ativa ou na forma de misturas de isômeros ópticos, por exemplo, na forma de misturas racêmicas. Todos os isômeros ópticos e suas mis-  
 5 turas, incluindo as misturas racêmicas, são parte da presente invenção.

Por causa do relacionamento íntimo entre os compostos inéditos na forma livre e aqueles na forma de seus sais, incluindo aqueles sais que podem ser usados como intermediários, por exemplo, na purificação ou identificação dos compostos inéditos, qualquer referência aos compostos livres  
 10 feita anteriormente e que venha a ser feita a seguir deve ser entendida como também se referindo aos sais correspondentes, como adequado e conveniente.

Os sais são formados, por exemplo, como sais de adição ácida, de preferência com ácidos orgânicos ou inorgânicos, de compostos de fórmula I com um átomo de nitrogênio básico, especialmente os sais farmaceuticamente aceitáveis. Para fins de isolamento ou purificação, também é possível utilizar sais farmaceuticamente inaceitáveis, por exemplo, picratos ou percloratos. Para uso terapêutico, são empregados somente sais farmaceuticamente aceitáveis ou compostos livres (quando aplicável, na forma de  
 15 preparações farmacêuticas), e esses são, portanto, preferidos.

Os compostos de fórmula I, incluindo seus sais de adição ácida, também podem ser obtidos na forma de hidratos, ou podem incluir o solvente usado para cristalização.

Na fórmula I, as seguintes definições são preferidas, independentemente, coletivamente ou em qualquer combinação ou subcombinação:  
 25

(a) Z é -C(O)- ou uma ligação;

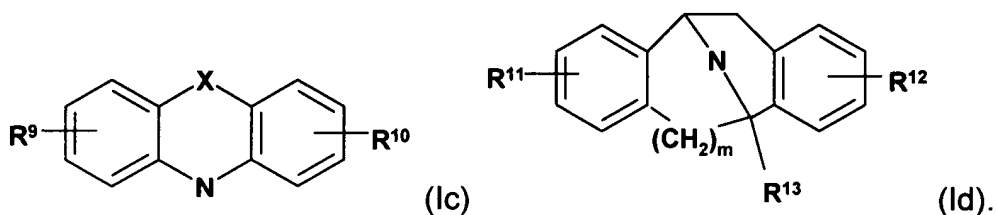
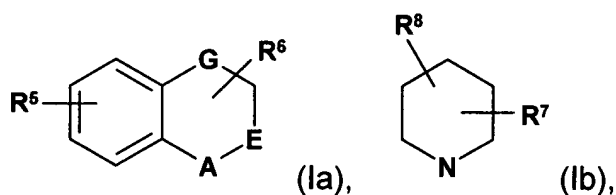
(b) n é 0, 1 ou 2;

(c) p é 0 ou 1;

(d) R<sup>1</sup> representa (C<sub>1-6</sub>)alquila, por exemplo, metila, que é não-substituída ou mono- ou dissustituída por fenila, a qual, ela própria, é não-substituída ou substituída por halogênio, (C<sub>1-6</sub>)alcóxi ou trifluorometóxi, fenóxi, 2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxanila ou (C<sub>5-7</sub>)cicloalquila; (C<sub>1-6</sub>)alquenila; naf-  
 30

tila, 9H-fluorenila, 10,11-di-hidro-5H-dibenzo[a,d]ciclo-heptenila, 2,3-di-hidro-benzo[b] furila, 2,3-di-hidrocromenila; fenila que é não-substituída ou substituída por fenila ou (C<sub>1-6</sub>)alcóxi; ou piperidinila, que é substituída por pirimidila; e R<sup>1'</sup> representa fenila, hidrogênio ou (C<sub>1-6</sub>)alquila;

- 5 (e) alternativamente, R<sup>1</sup> e R<sup>1'</sup>, juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados, formam uma estrutura cíclica de fórmula Ia, Ib, Ic ou Id,



- (f) A representa N e E representa CR<sup>4</sup>R<sup>4'</sup>, ou A representa CR<sup>4</sup>R<sup>4'</sup> e E representa N,
- 10 (g) G representa CH<sub>2</sub>,
- (h) X representa oxigênio, uma ligação, -CH=CH- ou -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,
- (i) m é 0 ou 1,
- (j) R<sup>4</sup> e R<sup>4'</sup> representam, independentemente um do outro, hidrogênio ou (C<sub>1-6</sub>)alquila,
- 15 (k) R<sup>5</sup> representa hidrogênio, (C<sub>1-6</sub>)alquila, CF<sub>3</sub> ou halogênio,
- (l) R<sup>6</sup> representa hidrogênio ou (C<sub>1-6</sub>)alquila,
- (m) R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> são ambos hidrogênio,
- (n) R<sup>9</sup> e R<sup>10</sup> são ambos hidrogênio,
- (o) R<sup>11</sup> é hidrogênio ou (C<sub>1-6</sub>)alcóxi,
- 20 (p) R<sup>12</sup> representa hidrogênio,
- (q) R<sup>13</sup> representa hidrogênio ou (C<sub>1-6</sub>)alquila,
- (r) R<sup>2</sup> representa hidrogênio, (C<sub>1-6</sub>)alquila, benzila ou fenila, que

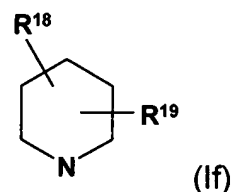
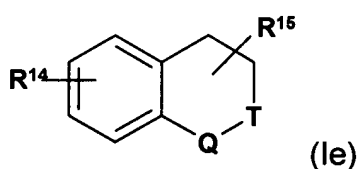


é não-substituída ou substituída por halogênio,

(s)  $R^3$  representa hidrogênio, fluorenila, 2,3-di-hidrocromenila, 1,2,2a,3,4,5-hexa-hidro-acenaftila, 1,2-di-hidro-acenaftila, tetra-hidronaftila que é não-substituída ou substituída por  $(C_{1-6})$ alcóxi; benzoxazolila; ciano-piridila;  $(C_{1-6})$ alquil tieno[2,3-d]-pirimidila; N- $(C_{1-6})$ alquil piperidinila, que é  
 5 substituída por fenila;  $(C_3-C_4)$ cicloalquila, que é substituída por fenila; 2,3-di-hidro-indenila;  $(C_{1-6})$ alquila que é não-substituída ou substituída por hidróxi, amino, naftila, indolila, tiazolila, piridila ou fenila, a qual, ela própria, é não-substituída ou mono- ou dissustituída por halogênio, fenila, nitro, di- $(C_{1-6})$   
 10 alquil amino, di- $(C_{1-6})$ alquil amino  $(C_{1-6})$ alcóxi,  $(C_{1-6})$ alquila,  $(C_{1-6})$ alcóxi, trifluorometila ou trifluorometóxi; ou  $R^{17}-C(O)-$ , em que  $R^{17}$  representa  $(C_{1-6})$  alquila, fenila, indolila ou benzo[b]furila, que, em cada caso, é substituída por ciano, carbóxi ou  $(C_{1-6})$ alcóxi carbonila;

(t)  $R^{3'}$  representa hidrogênio,  $(C_{1-6})$ alquila,  $(C_{1-6})$ alquil carbonila  
 15 ou benzila,

(u) Alternativamente,  $R^3$  e  $R^{3'}$ , juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados, formam uma estrutura cíclica de fórmula Ie ou If,



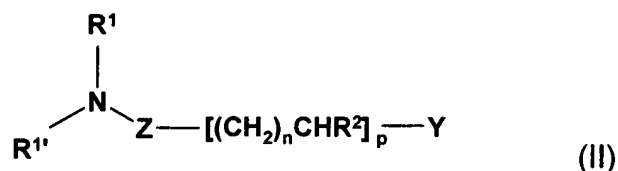
(v) Q representa N e T representa  $CR^{16}R^{16'}$ , ou Q representa  $CR^{16}R^{16'}$  e T representa N,

20 (w)  $R^{14}$  representa hidrogênio,  
 (x)  $R^{15}$  representa hidrogênio,  
 (y)  $R^{16}$  representa hidrogênio,  
 (z1)  $R^{17}$  representa hidrogênio,  
 (z2)  $R^{16'}$  representa hidrogênio,  
 25 (z3)  $R^{18}$  representa hidrogênio.

Em um aspecto adicional, a invenção fornece processos para a produção dos compostos de fórmula I, que compreende as etapas definidas

abaixo.

- (a) Para a produção de um composto de fórmula I, em que Z é C(O) e em que os outros radicais e símbolos possuem os significados apresentados para um composto de fórmula I acima, por reação de um haleto de  
5 fórmula II

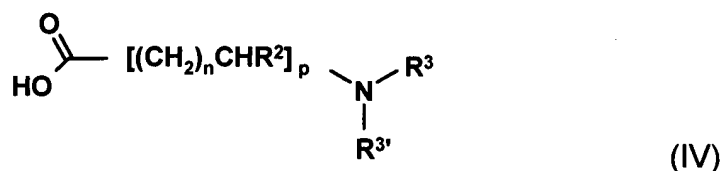


em que n, p, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup> e R<sup>2</sup> são definidos como para um composto de fórmula I acima, e Y é Cl, Br ou I com uma amina de fórmula III



em que R<sup>3</sup> e R<sup>3'</sup> são definidos como para um composto de fórmula I acima.

- (b) Compostos de fórmula I, em que Z é C(O) e em que os outros  
10 radicais e símbolos possuem os significados apresentados para um composto de fórmula I acima, também podem ser preparados por acoplamento de um ácido carboxílico de fórmula IV



em que n, p, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> e R<sup>2</sup> são como definidos acima para um composto de fórmula I, com uma amina primária ou secundária de fórmula V

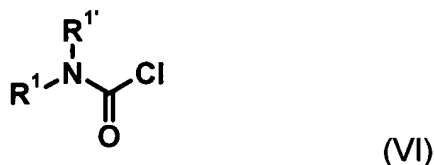


- 15 em que R<sup>1</sup> e R<sup>1'</sup> são como definidos acima para um composto de fórmula I.

(c) Alternativamente, compostos de fórmula I, em que Z é C(O), R<sup>3</sup> é R<sup>17</sup>-C(O)-, em que R<sup>17</sup> representa alquila não-substituída ou substituída, ou R<sup>3</sup> é alquila que é não-substituída ou substituída por hidróxi, amino, (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)arila não-substituída ou substituída, (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)hetarila não-substituída

ou substituída ou arila não-substituída ou substituída,  $R^{3'}$  é hidrogênio e os outros radicais e símbolos possuem os significados apresentados para um composto de fórmula I acima, podem ser sintetizados por alquilação, alquilação redutora ou acilação da diamina de fórmula I, em que  $R^3$  e  $R^{3'}$  são ambos hidrogênio, com um agente alquilante, um composto carbonila ou um agente de acilação.

(d) Um composto de fórmula I, em que Z é C(O), p é 0 e os outros radicais possuem os significados apresentados para um composto de fórmula I acima, podem ser preparados por reação de um cloreto de carba-  
moila de fórmula VI:

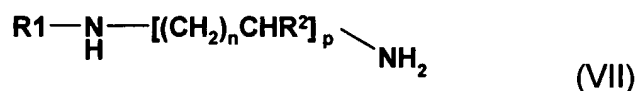


em que  $R^1$  e  $R^{1'}$  são como definidos acima para um composto de fórmula I, com uma amina primária ou secundária de fórmula III



em que  $R^3$  e  $R^{3'}$  são como definidos acima para um composto de fórmula I.

(e) Um composto de fórmula I, em que Z é uma ligação e os outros radicais possuem os significados apresentados para um composto de fórmula I acima, pode ser preparado submetendo-se uma diamina de fórmula VII



em que n, p,  $R^1$  e  $R^2$  são como definidos acima para um composto de fórmula I, por um processo de alquilação ou acilação conhecido como tal por fornecer diaminas de fórmula I.

A reação do processo (a) pode ser efetuada de acordo com métodos convencionais conhecidos na técnica, por exemplo, como descrito nos Exemplos, por exemplo, em um solvente adequado, por exemplo, um álcool, opcionalmente na presença de uma base adequada, por exemplo, carbonato

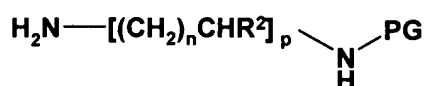
de potássio.

A formação de amida do processo (b) pode ser realizada por procedimentos padronizados, por exemplo, como descrito nos Exemplos. A reação pode ser realizada, por exemplo, em um solvente adequado na presença de uma base, por exemplo, uma triálquilamina, opcionalmente um removedor de água, por exemplo, diciclo-hexil-carbodi-imida ou di-isopropil-carbodi-imida, e, também opcionalmente, hidroxil-benzotriazol, entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do solvente empregado.

A alquilação, a alquilação redutora e a acilação, como descritas no processo (c), podem ser obtidas da forma conhecida na técnica. A alquilação redutora pode ser realizada, por exemplo, com hidrogenação na presença de um catalisador, por exemplo, platina ou paládio, o qual, de preferência, está ligado a um material transportador, por exemplo, carbono, ou um catalisador de metal pesado, por exemplo, níquel de Raney, em pressão normal ou em pressões a partir de 0,1 a 10 MegaPascal (MPa), ou com redução através de hidretos complexos, por exemplo, boroidretos, especialmente acetoboroidretos de metal alcalino, por exemplo, acetoboroidreto de sódio, na presença de um ácido adequado, de preferência, ácidos relativamente fracos, por exemplo, ácido acético, em solventes habituais, por exemplo, álcoois, como metanol ou etanol.

O Processo (d) pode ser realizado entre 15°C e 50°C, especialmente entre cerca de 20°C a cerca de 25°C, em um solvente adequado, por exemplo, diclorometano, opcionalmente na presença de uma base adequada, por uma duração entre 3 e 36 horas, por exemplo, cerca de 24 horas.

Uma diamina de fórmula VII, em que n, p, R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são como definidos acima para um composto de fórmula I, usada como material de partida no processo (e), pode ser obtida pela seguinte sequência de reação. Um composto de fórmula I, em que Z é uma ligação e os outros radicais possuem os significados apresentados para um composto de fórmula I acima, pode ser preparado por reação de uma diamina de fórmula VIII

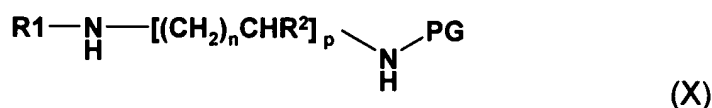


(VIII)

em que n, p, e R<sup>2</sup> são como definidos acima para um composto de fórmula I, e PG representa um grupo de proteção, é reagido com um halogeneto de fórmula IX,



- 5 em que Hal representa halogênio, de preferência bromo, e R<sup>1</sup> tem o significado definido acima para um composto de fórmula I para gerar uma diamina de fórmula X,



- em que n, p, R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são como definidos acima para um composto de fórmula I, e PG representa um grupo de proteção. A referida diamina de fórmula X  
10 é então submetida às condições de reação sob as quais o grupo de proteção é dividido, liberando uma diamina de fórmula VII.

Todos os processos de (a) a (d) também podem ser realizados em fase sólida com o uso de uma metodologia bem-estabelecida, por exemplo, como descrito nos Exemplos.

- 15 Um composto de fórmula I assim obtido pode ser convertido em outro composto de fórmula I de acordo com métodos convencionais, por exemplo, aqueles descritos nos Exemplos.

- O desenvolvimento das misturas de reação de acordo com os processos acima, e a purificação dos compostos assim obtidos, podem ser  
20 realizados de acordo com procedimentos conhecidos.

Sais de adição ácida podem ser produzidos a partir das bases livres de uma forma conhecida, e vice-versa.

- Os compostos de fórmula I em forma opticamente pura podem ser obtidos a partir dos racematos correspondentes de acordo com procedimentos bem-conhecidos. Alternativamente, podem ser usados materiais de  
25 partida opticamente puros.

- Os materiais de partida de fórmulas II - IX são conhecidos ou podem ser obtidos a partir de compostos conhecidos, com a utilização de procedimentos convencionais, por exemplo, aqueles descritos nos Exem-  
30 plos.

Os compostos de fórmula I obtidos de acordo com o processo descrito acima também podem ser convertidos em outros compostos de fórmula I da forma habitual, por exemplo, como descrito nos Exemplos 114 ou 115.

5 Os sais de adição ácida resultantes podem ser convertidos em outros sais de adição ácida ou nas bases livres de uma forma conhecida *per se*.

Um composto de fórmula I, em que Z é C(O), pode ser convertido no respectivo composto em que Z é C(S), por exemplo, por reação com reagente de Lawesson, (2,4-bis-(4-metoxifenil)2,4-ditioxo-1,2,3,4-ditiofosfetan) em um hidrato de carbono halogenado, por exemplo, diclorometano, ou um solvente aprótico, por exemplo, tolueno, em temperaturas a partir de cerca de 30°C até o refluxo.

#### Grupos de proteção

15 Caso um ou mais grupos funcionais diferentes, por exemplo, carbóxi, hidróxi, amino ou mercapto, sejam ou precisem ser protegidos em um composto de fórmulas II ou III, porque eles não devem participar da reação, esses grupos serão aqueles normalmente usados na síntese de compostos peptídicos, e também de cefalosporinas e penicilinas, além de derivados de ácidos nucleicos e açúcares.

Os grupos de proteção podem já estar presentes nos precursores, e devem proteger os grupos funcionais de interesse contra reações secundárias indesejadas, por exemplo, acilações, eterificações, esterificações, oxidações, solvólise e reações similares. É uma característica de grupos de proteção que eles se doem facilmente, ou seja, sem reações secundárias indesejadas, para remoção, tipicamente por solvólise, redução, fotólise, ou também por atividade enzimática, por exemplo, sob condições análogas às condições fisiológicas, e que eles possam não estar presentes nos produtos finais. O versado sabe, ou pode facilmente estabelecer, quais grupos de proteção são adequados com as reações mencionadas anteriormente e que serão mencionadas a seguir.

A proteção desses grupos funcionais por esses grupos de prote-

ção, os próprios grupos de proteção e suas reações de remoção, são descritos, por exemplo, em trabalhos de referência padronizados, por exemplo, J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres e Nova York 1973, em T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, Nova York 1981, em "The Peptides"; Volume 3 (editores: E. Gross e J. Meienhofer), Academic Press, Londres e Nova York 1981, em "Methoden der organischen Chemie" (*Métodos de química orgânica*), Houben Weyl, 4ª edição, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, em H.-D. Jakubke e H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (*Aminoácidos, peptídeos, proteínas*), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, e Basel 1982 e em Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (*Química de carboidratos: monossacarídeos e derivados*), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

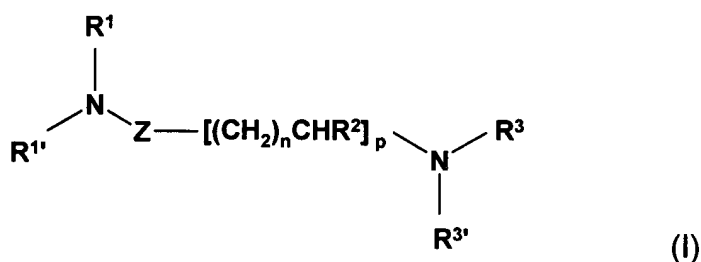
#### Condições do processo geral

Todas as etapas do processo aqui descritas podem ser realizadas sob condições de reação conhecidas, de preferência sob aquelas especificamente mencionadas, na ausência, ou normalmente, na presença de solventes ou diluentes, de preferência, que sejam inertes em relação aos reagentes usados, e capazes de dissolvê-los, na ausência ou presença de catalisadores, agentes de condensação ou agentes neutralizantes, por exemplo, permutadores de íons, tipicamente permutadores de cátions, por exemplo, na forma de  $H^+$ , dependendo do tipo de reação e/ou dos reagentes em temperatura reduzida, normal ou elevada, por exemplo, na faixa de  $-100^{\circ}C$  a cerca de  $190^{\circ}C$ , de preferência, a partir de cerca de  $-80^{\circ}C$  a cerca de  $150^{\circ}C$ , por exemplo, a  $-80$  a  $-60^{\circ}C$ , em temperatura ambiente, a  $-20^{\circ}C$  a  $40^{\circ}C$ , ou no ponto de ebulição do solvente usado, sob pressão atmosférica ou em um frasco fechado, onde sob pressão apropriada e/ou em uma atmosfera inerte, por exemplo, sob argônio ou nitrogênio.

Sais podem estar presentes em todos os compostos e provisórios de partida, caso esses contenham grupos formadores de sal. Sais também podem estar presentes durante a reação desses compostos, desde que eles não atrapalhem a reação.

Os solventes adequados que podem ser selecionados para a reação em questão incluem, por exemplo, água, ésteres, tipicamente alcanatos inferiores de alquila inferior, por exemplo, acetato de dietila, éteres, tipicamente éteres alifáticos, por exemplo, éter dietílico ou éteres cíclicos, por exemplo, tetra-hidrofurano, hidrocarbonetos aromáticos líquidos, tipicamente benzeno ou tolueno, álcoois, tipicamente metanol, etanol ou 1- ou 2-propanol, nitrilas, tipicamente acetonitrila, hidrocarbonetos halogenados, tipicamente diclorometano, amidas de ácido, tipicamente dimetilformamida, bases, tipicamente bases nitrogenadas heterocíclicas, por exemplo, piridina, ácidos carboxílicos, tipicamente ácidos alcanocarboxílicos inferiores, por exemplo, ácido acético, anidridos de ácido carboxílico, tipicamente anidridos de alcano ácido inferior, por exemplo, anidrido acético, hidrocarbonetos cíclicos, lineares ou ramificados, tipicamente ciclo-hexano, hexano ou isopentano, ou misturas desses solventes, por exemplo, soluções aquosas, a menos que estabelecido de forma diferente na descrição do processo. Tais misturas solventes também podem ser usadas no processamento, por exemplo, através de cromatografia ou distribuição.

Em um aspecto adicional, a presente invenção fornece diaminas inéditas de fórmula I,



em que

Z é -C(O)-, -C(S)- ou uma ligação;

n é 0, 1, 2 ou 3;

p é 0 ou 1, desde que p seja 1 quando Z for uma ligação;

R<sup>1</sup> representa

alquila que é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por alcóxi, hidróxi, halogênio, amino, alquil amino, di-alquil amino, (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)arilóxi não-substituído ou substituído, (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)heterociclila não-substituída ou subs-



tituída contendo oxigênio, enxofre ou nitrogênio, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquila não-substituída ou substituída, ou (C<sub>4</sub>-C<sub>14</sub>)arila não-substituída ou substituída;

alquenila, que é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por alcóxi, hidróxi, halogênio, amino, alquil amino, di-alquil amino, (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>) arilóxi não-substituído ou substituído, (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)heterociclila não-substituída ou substituída contendo oxigênio, enxofre ou nitrogênio, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquila não-substituída ou substituída, ou (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)arila não-substituída ou substituída;

(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquila não-substituída ou substituída, (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>) heterociclila não-substituída ou substituída contendo oxigênio, enxofre ou nitrogênio, (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)arila não-substituída ou substituída, ou (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)hetarila não-substituída ou substituída; e

R<sup>1</sup> representa hidrogênio, (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)arila não-substituída ou substituída, (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)aril alquila não-substituída ou substituída, ou

alquila que é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por alcóxi, hidróxi, halogênio, amino, alquil amino ou di-alquil amino; ou

R<sup>1</sup> e R<sup>1'</sup>, juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados, formam um grupo (C<sub>5</sub>-C<sub>16</sub>)heterociclil mono-, di, tri ou tetracíclico não-substituído ou substituído que contém pelo menos um átomo de nitrogênio,

R<sup>2</sup> representa hidrogênio ou alquila, (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)aril alquila não-substituída ou substituída, ou (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)arila não-substituída ou substituída,

R<sup>3</sup> representa hidrogênio, (C<sub>4</sub>-C<sub>16</sub>)arila não-substituída ou substituída, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)cicloalquila não-substituída ou substituída, (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)heterociclila contendo oxigênio, enxofre ou nitrogênio; (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)hetarila não-substituída ou substituída; alquila que é não-substituída ou substituída por hidróxi, amino, (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)arila, (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)hetarila ou arila não-substituída ou substituída; ou R<sup>17</sup>-C(O)-, em que R<sup>17</sup> representa alquila, (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)arila ou (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)hetarila; e

R<sup>3'</sup> representa hidrogênio, alquila, alquil carbonila ou (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)aril alquila não-substituída ou substituída, ou

R<sup>3</sup> e R<sup>3'</sup>, juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados, formam um grupo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)heterociclil cíclico não-substituído ou substituído que contém pelo menos um átomo de nitrogênio, desde que, se n for 0, Z for -C(O)-, p for 1, R<sup>1</sup> for benzila, R<sup>2</sup> for fenila e R<sup>1'</sup> e R<sup>3'</sup> forem hidrogênio,

então  $R^3$  não representará benzila ou acetila; se  $n$  for 0,  $Z$  for  $-C(O)-$ ,  $p$  for 1,  $R^1$  for fenetila,  $R^{1'}$  for hidrogênio,  $R^2$  for fenila e  $R^{3'}$  for hidrogênio, então  $R^3$  não representará hidrogênio; se  $n$  for 1,  $Z$  for uma ligação,  $p$  for 1,  $R^1$  for difenil metila e  $R^{1'}$ ,  $R^2$  e  $R^{3'}$  forem todos hidrogênios, então  $R^3$  não será difenil metila ou benzila; e, se  $Z$  for uma ligação,  $p$  for 1,  $R^1$  e  $R^{1'}$  em conjunto representarem a estrutura de subfórmula Ic,  $X$  representar  $-CH_2-CH_2-$ ,  $R^2$  for hidrogênio e  $n$  for 1 ou 2, então  $R^3$  e  $R^{3'}$ , juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados, não representarão piperidinila e  $R^3$  e  $R^{3'}$  não serão simultaneamente metila;

na forma de base livre ou na forma de sal de adição ácida.

De acordo com a presente invenção, são preferidas essas diaminas de fórmula I, nas quais:

$Z$  é  $-C(O)-$  ou uma ligação;

$n$  é 0, 1 ou 2;

$p$  é 0 ou 1, desde que  $p$  seja 1 quando  $Z$  for uma ligação;

$R^1$  representa

$(C_{1-6})$ alquila que é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por  $(C_{1-6})$ alcóxi, hidróxi, halogênio, amino,  $(C_{1-6})$ alquil amino, di- $(C_{1-6})$ alquil amino, arilóxi, 2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxanila,  $(C_4-C_7)$ cicloalquila ou fenila, a qual, ela própria, é não-substituída ou substituída por halogênio,  $(C_{1-6})$ alcóxi ou trifluorometóxi;

$(C_{1-6})$ alquenila, que é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por  $(C_{1-6})$ alcóxi, hidróxi, halogênio, amino,  $(C_{1-6})$ alquil amino, di- $(C_{1-6})$ alquil amino, arilóxi, 2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxanila,  $(C_4-C_7)$ cicloalquila ou fenila, a qual, ela própria, é não-substituída ou substituída por halogênio,  $(C_{1-6})$ alcóxi ou trifluorometóxi;

$(C_4-C_7)$ cicloalquila, 1,4-dioxano, naftila, 9H-fluorenila, 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclo-heptenila, 2,3-di-hidrobzeno[b]furila, 2,3-di-hidrocromenila;

fenila que é não-substituída ou substituída por fenila ou  $(C_{1-6})$ alcóxi; ou

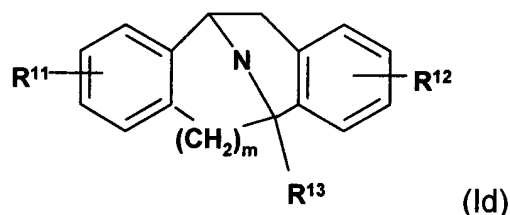
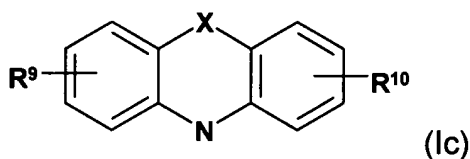
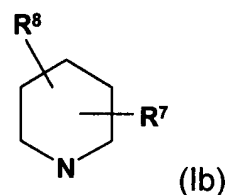
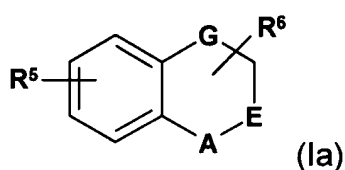
piperidinila que é não-substituída ou substituída por fenila ou pi-

rimidila; e

$R^{1'}$  representa hidrogênio, fenila, benzila ou

( $C_{1-6}$ )alquila que é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por ( $C_{1-6}$ )alcóxi, hidróxi, halogênio, amino, ( $C_{1-6}$ )alquil amino ou di-( $C_{1-6}$ )alquil amino; ou

$R^1$  e  $R^{1'}$ , juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados, formam uma estrutura cíclica de fórmula Ia, Ib, Ic ou Id,



em que

A representa N e E representa  $CR^4R^{4'}$ , ou A representa  $CR^4R^{4'}$  e E representa N,

G representa uma ligação simples,  $CHR^{19}$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH=CH-$ ,  $S(O)_t$  ou  $NR^{20}$ , em que t é 0, 1 ou 2, e  $R^{19}$  e  $R^{20}$ , independentemente um do outro, representam hidrogênio ou ( $C_{1-6}$ )alquila, que é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por ( $C_{1-6}$ )alcóxi, hidróxi, halogênio, amino, ( $C_{1-6}$ )alquil amino ou di-( $C_{1-6}$ )alquil amino

X representa oxigênio, uma ligação simples,  $CHR^{21}$ ,  $-CH=CH-$  ou  $-CH_2-CH_2-$ ,  $S(O)_r$  ou  $NR^{22}$ , em que r é 0, 1 ou 2, e  $R^{21}$  e  $R^{22}$ , independentemente um do outro, representam hidrogênio ou ( $C_{1-6}$ )alquila, que é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por ( $C_{1-6}$ )alcóxi, hidróxi, halogênio, amino, ( $C_{1-6}$ )alquil amino ou di-( $C_{1-6}$ )alquil amino,

m é 0 ou 1,

$R^4$  e  $R^{4'}$  representam, independentemente um do outro, hidrogênio ou ( $C_{1-6}$ )alquila, que é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por

(C<sub>1-6</sub>)alcóxi, hidróxi, halogênio, amino, (C<sub>1-6</sub>)alquil amino ou di-(C<sub>1-6</sub>)alquil amino,

R<sup>5</sup> representa hidrogênio, halogênio, (C<sub>1-6</sub>)alcóxi, fenila ou (C<sub>1-6</sub>)alquila que é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por (C<sub>1-6</sub>)alcóxi, hidróxi, halogênio, amino, (C<sub>1-6</sub>)alquil amino ou di-(C<sub>1-6</sub>)alquil amino,

R<sup>6</sup> representa hidrogênio, halogênio, fenila ou (C<sub>1-6</sub>)alquila que é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por (C<sub>1-6</sub>)alcóxi, hidróxi, halogênio, amino, (C<sub>1-6</sub>)alquil amino ou di-(C<sub>1-6</sub>)alquil amino,

R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> representam, independentemente um do outro, hidrogênio, halogênio ou (C<sub>1-6</sub>)alquila, que é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por (C<sub>1-6</sub>)alcóxi, hidróxi, halogênio, amino, (C<sub>1-6</sub>)alquil amino ou di-(C<sub>1-6</sub>)alquil amino,

R<sup>9</sup> e R<sup>10</sup> representam, independentemente um do outro, hidrogênio, halogênio, (C<sub>1-6</sub>)alcóxi, fenila ou (C<sub>1-6</sub>)alquila que é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por (C<sub>1-6</sub>)alcóxi, hidróxi, halogênio, amino, (C<sub>1-6</sub>)alquil amino ou di-(C<sub>1-6</sub>)alquil amino,

R<sup>11</sup> é hidrogênio, halogênio, (C<sub>1-6</sub>)alcóxi, fenila ou (C<sub>1-6</sub>)alquila que é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por (C<sub>1-6</sub>)alcóxi, hidróxi, halogênio, amino, (C<sub>1-6</sub>)alquil amino ou di-(C<sub>1-6</sub>)alquil amino,

R<sup>12</sup> é hidrogênio, halogênio, (C<sub>1-6</sub>)alcóxi, fenila ou (C<sub>1-6</sub>)alquila que é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por (C<sub>1-6</sub>)alcóxi, hidróxi, halogênio, amino, (C<sub>1-6</sub>)alquil amino ou di-(C<sub>1-6</sub>)alquil amino, e

R<sup>13</sup> representa hidrogênio ou (C<sub>1-6</sub>)alquila que é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por (C<sub>1-6</sub>)alcóxi, hidróxi, halogênio, amino, (C<sub>1-6</sub>)alquil amino ou di-(C<sub>1-6</sub>)alquil amino,

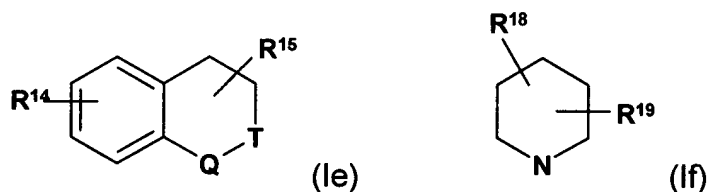
R<sup>2</sup> representa hidrogênio ou (C<sub>1-6</sub>)alquila, ou benzila, naftila ou fenila, a qual, em cada caso, é não-substituída ou substituída por halogênio, (C<sub>1-6</sub>)alcóxi, (C<sub>1-6</sub>)alquila, hidróxi, trifluorometila, amino, (C<sub>1-6</sub>)alquil amino ou di-(C<sub>1-6</sub>)alquil amino,

R<sup>3</sup> representa hidrogênio, fluorenila, 2,3-di-hidrocromenila, 1,2,2a, 3,4,5-hexa-hidro-acenaftila, 1,2-di-hidro-acenaftila, tetra-hidronaftila que é não-substituída ou substituída por (C<sub>1-6</sub>)alcóxi; benzoxazolila; ciano-

piridila; (C<sub>1-6</sub>) alquil tieno[2,3-d]-pirimidila; N-(C<sub>1-6</sub>)alquil piperidinila, que é substituída por fenila; (C<sub>3-4</sub>)cicloalquila, que é substituída por fenila; 2,3-dihidro-indenila; (C<sub>1-6</sub>)alquila que é não-substituída ou substituída por hidróxi, amino, naftila, indolila, tiazolila, piridila ou fenila, a qual, ela própria, é não-substituída ou mono- ou dissustituída por halogênio, fenila, nitro, di-(C<sub>1-6</sub>)alquil amino, di-(C<sub>1-6</sub>)alquil amino (C<sub>1-6</sub>)alcóxi, (C<sub>1-6</sub>)alquila, (C<sub>1-6</sub>)alcóxi, trifluorometila ou trifluorometóxi; ou R<sup>17</sup>-C(O)-, em que R<sup>17</sup> representa (C<sub>1-6</sub>)alquila, fenila, indolila ou benzo[b]furila, que, em cada caso, é substituída por ciano, carbóxi ou (C<sub>1-6</sub>)alcóxi carbonila; e

10 R<sup>3'</sup> representa hidrogênio, (C<sub>1-6</sub>)alquila, (C<sub>1-6</sub>)alquil carbonila ou benzila, ou

R<sup>3</sup> e R<sup>3'</sup>, juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados, formam uma estrutura cíclica de fórmula Ie ou If,



em que Q representa N e T representa CR<sup>16</sup>R<sup>16'</sup>, ou Q representa CR<sup>16</sup>R<sup>16'</sup> e T representa N,

15 R<sup>14</sup> representa hidrogênio, halogênio, (C<sub>1-6</sub>)alcóxi, fenila ou (C<sub>1-6</sub>)alquila que é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por (C<sub>1-6</sub>)alcóxi, hidróxi, halogênio, amino, (C<sub>1-6</sub>)alquil amino ou di-(C<sub>1-6</sub>)alquil amino,

R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>16'</sup>, R<sup>17</sup> e R<sup>18</sup> representam, independentemente um do outro, hidrogênio, halogênio ou (C<sub>1-6</sub>)alquila, que é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por (C<sub>1-6</sub>)alcóxi, hidróxi, halogênio, amino, (C<sub>1-6</sub>)alquil amino ou di-(C<sub>1-6</sub>)alquil amino,

20 desde que, se n for 0, Z for -C(O)-, p for 1, R<sup>1</sup> for benzila, R<sup>2</sup> for fenila e R<sup>1'</sup> e R<sup>3'</sup> forem hidrogênio, então R<sup>3</sup> não representará benzila ou acetila; se n for 0, Z for -C(O)-, p for 1, R<sup>1</sup> for fenetila, R<sup>1'</sup> for hidrogênio, R<sup>2</sup> for fenila e R<sup>3'</sup> for hidrogênio, então R<sup>3</sup> não representará hidrogênio; se n for 1, Z for uma ligação, p for 1, R<sup>1</sup> for difenil metila e R<sup>1'</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>3'</sup> forem todos hidrogênios, então R<sup>3</sup> não será difenil metila ou benzila; e, se Z for uma liga-

ção, p for 1,  $R^1$  e  $R^{1'}$  em conjunto representarem a estrutura de subfórmula Ic, X representar  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $R^2$  for hidrogênio e n for 1 ou 2, então  $R^3$  e  $R^{3'}$ , juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados, não representam piperidinila e  $R^3$  e  $R^{3'}$  não serão simultaneamente metila.

5 São mais preferidas aquelas diaminas de fórmula I, nas quais:

Z é  $-\text{C}(\text{O})-$  ou uma ligação;

n é 0, 1 ou 2;

p é 0 ou 1, desde que p seja 1 quando Z for uma ligação;

$R^1$  representa

10  $(\text{C}_{1-6})$ alquila que é não-substituída ou mono- ou dissustituída por fenila, a qual, ela própria, é não-substituída ou substituída por halogênio,  $(\text{C}_{1-6})$ alcóxi ou trifluorometóxi, fenóxi, 2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxanila ou  $(\text{C}_5-\text{C}_7)$  cicloalquila;

$(\text{C}_{1-6})$ alquenila; naftila, 9H-fluorenila, 10,11-di-hidro-5H-dibenzo

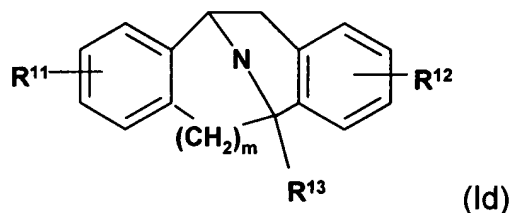
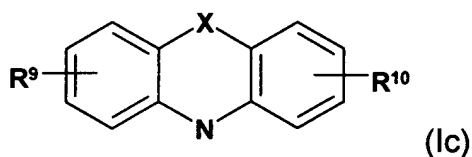
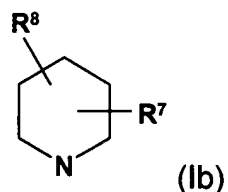
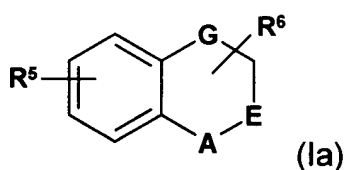
15 [a,d]ciclo-heptenila, 2,3-di-hidrobenzo[b]furila, 2,3-di-hidrocromenila;

fenila que é não-substituída ou substituída por fenila ou  $(\text{C}_{1-6})$  alcóxi; ou

piperidinila, que é substituída por pirimidila; e

$R^{1'}$  representa fenila, hidrogênio ou  $(\text{C}_{1-6})$ alquila; ou

20  $R^1$  e  $R^{1'}$ , juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados, formam uma estrutura cíclica de fórmula Ia, Ib, Ic ou Id,



em que

A representa N e E representa  $\text{CR}^4\text{R}^{4'}$ , ou A representa  $\text{CR}^4\text{R}^{4'}$  e

E representa N,

G representa CH<sub>2</sub>,

X representa oxigênio, uma ligação, -CH=CH- ou -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,

m é 0 ou 1,

5 R<sup>4</sup> e R<sup>4'</sup> representam, independentemente um do outro, hidrogênio ou (C<sub>1-6</sub>)alquila,

R<sup>5</sup> representa hidrogênio, (C<sub>1-6</sub>)alquila, CF<sub>3</sub> ou halogênio,

R<sup>6</sup> representa hidrogênio ou (C<sub>1-6</sub>)alquila,

R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> são ambos hidrogênio,

10 R<sup>9</sup> e R<sup>10</sup> são ambos hidrogênio,

R<sup>11</sup> é hidrogênio ou (C<sub>1-6</sub>)alcóxi,

R<sup>12</sup> representa hidrogênio, e

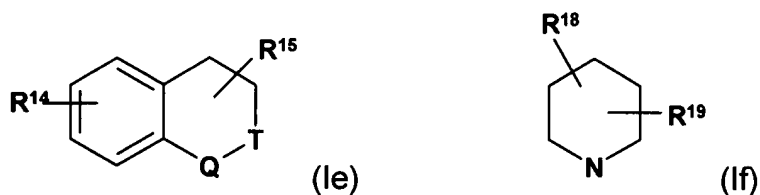
R<sup>13</sup> representa hidrogênio ou (C<sub>1-6</sub>)alquila,

15 R<sup>2</sup> representa hidrogênio, (C<sub>1-6</sub>)alquila, benzila ou fenila, que é não-substituída ou substituída por halogênio,

R<sup>3</sup> representa hidrogênio, fluorenila, 2,3-di-hidrocromenila, 1,2,2a, 3,4,5-hexa-hidro-acenaftila, 1,2-di-hidro-acenaftila, tetra-hidronaftila que é não-substituída ou substituída por (C<sub>1-6</sub>)alcóxi; benzoxazolila; cianopiridila; (C<sub>1-6</sub>) alquil tieno[2,3-d]-pirimidila; N-(C<sub>1-6</sub>)alquil piperidinila, que é substituída por fenila; (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)cicloalquila, que é substituída por fenila; 2,3-di-hidro-indenila; (C<sub>1-6</sub>)alquila que é não-substituída ou substituída por hidróxi, amino, naftila, indolila, tiazolila, piridila ou fenila, a qual, ela própria, é não-substituída ou mono- ou dissubstituída por halogênio, fenila, nitro, di-(C<sub>1-6</sub>) alquil amino, di-(C<sub>1-6</sub>)alquil amino (C<sub>1-6</sub>)alcóxi, (C<sub>1-6</sub>)alquila, (C<sub>1-6</sub>)alcóxi, trifluorometila ou trifluorometóxi; ou R<sup>17</sup>-C(O)-, em que R<sup>17</sup> representa (C<sub>1-6</sub>) alquila, fenila, indolila ou benzo[b]furila, que, em cada caso, é substituída por ciano, carbóxi ou (C<sub>1-6</sub>)alcóxi carbonila; e

25 R<sup>3</sup> representa hidrogênio, (C<sub>1-6</sub>)alquila, (C<sub>1-6</sub>)alquil carbonila ou benzila, ou

30 R<sup>3</sup> e R<sup>3'</sup>, juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados, formam uma estrutura cíclica de fórmula Ie ou If,



em que

Q representa N e T representa  $\text{CR}^{16}\text{R}^{16'}$ , ou Q representa  $\text{CR}^{16}\text{R}^{16'}$  e T representa N, e

$\text{R}^{14}$ ,  $\text{R}^{15}$ ,  $\text{R}^{16}$ ,  $\text{R}^{16'}$ ,  $\text{R}^{17}$  e  $\text{R}^{18}$  são todos hidrogênio,

5 desde que, se n for 0, Z for  $-\text{C}(\text{O})-$ , p for 1,  $\text{R}^1$  for benzila,  $\text{R}^2$  for fenila e  $\text{R}^{1'}$  e  $\text{R}^{3'}$  forem hidrogênio, então  $\text{R}^3$  não representará benzila ou acetila; se n for 0, Z for  $-\text{C}(\text{O})-$ , p for 1,  $\text{R}^1$  for fenetila,  $\text{R}^{1'}$  for hidrogênio,  $\text{R}^2$  for fenila e  $\text{R}^{3'}$  for hidrogênio, então  $\text{R}^3$  não representará hidrogênio; se n for 1, Z for uma ligação, p for 1,  $\text{R}^1$  for difenil metila e  $\text{R}^{1'}$ ,  $\text{R}^2$  e  $\text{R}^{3'}$  forem todos hidrogênios, então  $\text{R}^3$  não será difenil metila ou benzila; e, se Z for uma ligação, p for 1,  $\text{R}^1$  e  $\text{R}^{1'}$  em conjunto representarem a estrutura de subfórmula Ic, X representar  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $\text{R}^2$  for hidrogênio e n for 1 ou 2, então  $\text{R}^3$  e  $\text{R}^{3'}$ , juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados, não representarão piperidinila e  $\text{R}^3$  e  $\text{R}^{3'}$  não serão simultaneamente metila.

15 Diaminas de fórmula I e seus sais farmaceuticamente aceitáveis de adição ácida, daqui por diante denominados agentes da invenção, exibem propriedades farmacológicas valiosas e são, portanto, úteis como substâncias farmacêuticas.

Em particular, os agentes da invenção exibem uma ação ativadora acentuada e seletiva em receptores metabotrópicos de glutamato humano (mGluRs). Isso pode ser determinado *in vitro*, por exemplo, em receptores metabotrópicos de glutamato humano recombinante, especialmente subtipos acoplados a adenilato ciclase destes, por exemplo, mGluR7, com o uso de procedimentos diferentes como, por exemplo, a medida da inibição do acúmulo de cAMP estimulado por forskolina, como descrito por P.J. Flor et al., *Neuropharmacology* Vol. 36, páginas 153-159 (1997) e F. Gasparini et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* Vol 290, páginas 1678-1687 (1999), ou por determinação de em qual extensão a elevação submáxima induzida por agonista da ligação de GTP-gama-S é intensificada, como descrito por M. Maj et



al., *Neuropharmacology* Vol. 45, 895-906 (2003), e referências nele citadas. O isolamento e a expressão de subtipos de mGluR7 humano são descritos em P.J. Flor et al., *Neuropharmacology* Vol. 36, páginas 153-159 (1997). Agentes da invenção selecionados exibem valores de  $EC_{50}$  para a estimulação de ligação de GTP-gama-S, induzida de forma submáxima por DL-AP4, medida em membranas de células recombinantes que expressam mGluR7b humano ou mGluR7b de rato de cerca de 1 nM a cerca de 50  $\mu$ M. Além disso, agentes da invenção selecionados exibem valores de  $EC_{50}$  para a inibição do acúmulo de cAMP estimulado por forskolina em células recombinantes que expressam mGluR7b humano ou mGluR7b de rato de cerca de 1 nM a cerca de 50  $\mu$ M.

Os agentes da invenção são, portanto, úteis no tratamento de distúrbios associados a irregularidades da transmissão de sinal glutamatérgico, GABAérgico e/ou monoaminérgico, e de distúrbios do sistema nervoso regulados, totalmente ou em parte, por mGluR7.

Distúrbios associados às irregularidades da transmissão de sinal glutamatérgico, GABAérgico e/ou monoaminérgico são, por exemplo, epilepsia, isquemias cerebrais, especialmente isquemias agudas, distúrbios oculares, especialmente glaucoma e doenças isquêmicas do olho, prurido, espasmos musculares, por exemplo, espasticidade local ou geral e, em particular, convulsões ou dor.

Distúrbios do sistema nervoso regulados totalmente ou em parte por mGluR7 são, por exemplo, processos degenerativos agudos, traumáticos e crônicos do sistema nervoso, por exemplo, doença de Parkinson, demência associada à doença de Parkinson, demência senil, doença de Alzheimer, coreia de Huntington, esclerose lateral amiotrófica e esclerose múltipla, doenças psiquiátricas, por exemplo, esquizofrenia, distúrbios de ansiedade e depressão.

A utilidade dos agentes da invenção no tratamento dos distúrbios mencionados anteriormente pode ser confirmada através de vários testes padronizados que incluem, apenas como exemplo, o teste indicado abaixo:

A atividade dos agentes da invenção em distúrbios de ansiedade

pode ser demonstrada em modelos padronizados como, por exemplo, a hipertermia induzida por estresse em camundongos [veja A. Lecci et al., *Psychopharmacol.* Vol. 101, páginas 255-261 (1990)]. Em doses de cerca de 0,1 a cerca de 100 mg/kg por via oral ou por via intravenosa, os agentes da invenção reverterem a hipertermia induzida por estresse.

Para todas as indicações mencionadas anteriormente, a dosagem adequada irá, evidentemente, variar dependendo, por exemplo, do composto empregado, do hospedeiro, do modo de administração e da natureza e da gravidade da condição tratada. No entanto, em geral, são obtidos resultados satisfatórios em animais em uma dosagem diária a partir de cerca de 0,5 a cerca de 100 mg/kg de peso corporal do animal. Em mamíferos maiores, por exemplo, seres humanos, uma dosagem diária indicada está em uma faixa a partir de cerca de 5 a 1.500 mg, de preferência, cerca de 10 a cerca de 1.000 mg do composto, convenientemente administrada em doses divididas em até 4 vezes ao dia.

De acordo com o que foi apresentado anteriormente, a presente invenção também fornece um agente da invenção para uso como uma substância farmacêutica, por exemplo, no tratamento de distúrbios associados a irregularidades da transmissão de sinal glutamatérgico, GABAérgico e/ou monoaminérgico, e de distúrbios do sistema nervoso regulados, totalmente ou em parte, por mGluR7.

A invenção também fornece o uso de um agente da invenção no tratamento de distúrbios associados a irregularidades da transmissão de sinal glutamatérgico, GABAérgico e/ou monoaminérgico, e de distúrbios do sistema nervoso regulados, totalmente ou em parte, por mGluR7.

Além disso, a invenção fornece o uso de um agente da invenção para a fabricação de uma composição farmacêutica projetada para o tratamento de distúrbios associados a irregularidades da transmissão de sinal glutamatérgico, GABAérgico e/ou monoaminérgico, e de distúrbios do sistema nervoso regulados, totalmente ou em parte, por mGluR7.

Em um aspecto adicional, a invenção está relacionada a um método de tratamento de distúrbios regulados, totalmente ou em parte, por m-

GluR7, cujo método compreende a administração a um organismo de sangue quente que necessita desse tratamento de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente da invenção.

As composições farmacêuticas de acordo com a invenção são composições para administração enteral, por exemplo, nasal, retal ou oral, ou administração parenteral, por exemplo, intramuscular ou intravenosa, a animais de sangue quente (seres humanos e animais), que compreendem uma dose eficaz do ingrediente farmacológico ativo isoladamente ou junto com uma quantidade significativa de um veículo farmaceuticamente aceitável. A dose do ingrediente ativo depende da espécie do animal de sangue quente, do peso corporal, da idade e da condição do indivíduo, dos dados farmacocinéticos individuais, da doença tratada e do modo de administração.

As composições farmacêuticas compreendem de aproximadamente 1% a aproximadamente 95%, de preferência de aproximadamente 20% a aproximadamente 90% do ingrediente ativo. Composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem estar, por exemplo, em forma de dose unitária, por exemplo, na forma de ampolas, frascos, supositórios, drágeas, comprimidos ou cápsulas.

As composições farmacêuticas da presente invenção são preparadas de uma forma conhecida *per se*, por exemplo, através de processos convencionais de dissolução, liofilização, mistura, granulação ou confecção.

Um composto de fórmula I pode ser administrado isoladamente ou em combinação com um ou mais outros agentes terapêuticos, a possível terapia por combinação assumindo a forma de combinações fixas, ou a administração de um composto da invenção e de um ou mais outros agentes terapêuticos sendo escalonada ou dada independentemente um do outro, ou a administração combinada de combinações fixas e de um ou mais outros agentes terapêuticos.

Por exemplo, caso o distúrbio a ser tratado seja epilepsia, os outros agentes terapêuticos podem ser selecionados de barbituratos e derivados destes, benzodiazepinas, carboxamidas, hidantoínas, succinimidas, áci-

do valproico e outros derivados de ácido graxo, antagonistas de AMPA e outros fármacos antiepilépticos. O termo "barbituratos e derivados destes", como aqui usado, inclui, sem limitação, fenobarbital e primidon. O termo "benzodiazepinas", como aqui usado, inclui, sem limitação, clonazepam, diazepam e lorazepam. O termo "carboxamidas", como aqui usado, inclui, sem limitação, carbamazepina e oxcarbazepina. O termo "hidantoínas", como aqui usado, inclui, sem limitação, fenitoína. O termo "succinimidas", como aqui usado, inclui, sem limitação, etossuximida, fensuximida e messuximida. O termo "ácido valproico e outros derivados de ácido graxo", como aqui usado, inclui, sem limitação, sal sódico de ácido valproico, mono-hidrato de cloridrato de tiagabina e vigabatrina. O termo "outros fármacos antiepilépticos", como aqui usado, inclui, sem limitação, levetiracetam, lamotrigina, gabapentina, sultiam e felbamato.

Caso o distúrbio a ser tratado seja doença de Alzheimer, o outro agente terapêutico será, de preferência, um nootrópico. O termo "nootrópico", como aqui usado, inclui, sem limitação, antagonistas de cálcio, inibidores da colinesterase, di-hidroergotoxina, nicergolina, piracetam, derivados de purina, piritinol, vincamina e vinpocetina. O termo "antagonistas de cálcio", como aqui usado, inclui, sem limitação, cinarizina e nimodipina. O termo "inibidores da colinesterase", como aqui usado, inclui, sem limitação, cloridrato de donepezila, rivastigmina e bromidrato de galantamina. O termo "derivados de purina", como aqui usado, inclui, sem limitação, pentofilina.

Caso o distúrbio a ser tratado seja esquizofrenia, os outros agentes terapêuticos podem ser selecionados de antipsicóticos convencionais e antipsicóticos atípicos. O termo "antipsicóticos convencionais", como aqui usado, inclui, sem limitação, haloperidol, flufenazina, tiotixeno e flupentixol. O termo "antipsicóticos atípicos", como aqui usado, relaciona-se a clozarila, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona e aripiprazol.

Caso os distúrbios a serem tratados sejam distúrbios de ansiedade, os outros agentes terapêuticos podem ser selecionados do grupo que consiste em benzodiazepinas, inibidores seletivos da captação de serotonina (SSRIs), inibidores seletivos da captação de serotonina e norepinefrina (SN-

RIs), buspirona e pregabalina. O termo "benzodiazepinas", como aqui usado, inclui, sem limitação, clonazepam, diazepam e lorazepam. Um SSRI adequado para a presente invenção é selecionado especialmente de fluoxetina, fuvoxamina, sertralina, paroxetina, citalopram e escitalopram. Um SNRI adequado for a presente invenção é selecionado especialmente de venlafaxina e duloxetina.

A estrutura dos ingredientes ativos identificados por números de códigos, nomes genéricos ou comerciais pode ser obtida na versão atual do livro-texto-padrão "The Merck Index" ou em bases de dados, por exemplo, Patentes Internacionais (por exemplo, "IMS World Publications"). O conteúdo correspondente dessas referências é aqui incorporado por referência. Aqueles versado na técnica são totalmente capazes de identificar os ingredientes ativos e, com base nessas referências, do mesmo modo serão capazes de fabricar e testar as indicações e propriedades farmacêuticas em modelos de teste padronizados, tanto *in vitro* quanto *in vivo*.

Em aspectos adicionais, a presente invenção fornece:

- um método de tratamento de um distúrbio ou uma condição na qual o receptor de mGluR7 tem uma participação ou está implicado, cujo método compreende a administração a um indivíduo que necessita desse tratamento de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma diamina de fórmula I em forma de base livre ou em forma de sal de adição ácida farmacêuticamente aceitável;

- uma diamina de fórmula I em forma de base livre ou em forma de sal de adição ácida farmacêuticamente aceitável, para uso como uma substância farmacêutica; e

- uma composição farmacêutica que compreende uma diamina de fórmula I em forma de base livre ou em forma de sal de adição ácida farmacêuticamente aceitável, e pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável.

Além disso, agentes da invenção adequadamente marcados com isótopo exibem propriedades valiosas como agentes de marcação histopatológica, agentes para exames de imagem e/ou biomarcadores, daqui

por diante, "marcadores", para a marcação seletiva do subtipo 7 do receptor metabotrópico de glutamato (receptor mGlu7). Mais particularmente, os agentes da invenção são úteis como marcadores para a marcação dos receptores mGlu7 centrais e periféricos *in vitro* ou *in vivo*. Em particular, compostos da invenção que são adequadamente marcados com isótopos são úteis como marcadores de PET. Esses marcadores de PET são marcados com um ou mais átomos selecionados do grupo que consiste em  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ .

Portanto, os agentes da invenção são úteis, por exemplo, para determinação dos níveis de ocupação do receptor de um fármaco que atua no receptor mGlu7, ou para fins diagnósticos para doenças causadas por desequilíbrio ou disfunção de receptores mGlu7, e para o monitoramento da eficácia do tratamento farmacológico de tais doenças.

De acordo com o que foi apresentado acima, a presente invenção fornece um agente da invenção para uso como marcador para exames de imagens neurológicas.

Em um aspecto adicional, a presente invenção fornece uma composição para a marcação de estruturas cerebrais e do sistema nervoso periférico que envolvem receptores mGlu7 *in vivo* e *in vitro*, que compreende um agente da invenção.

Em um aspecto adicional, a presente invenção fornece um método para a marcação de estruturas cerebrais e do sistema nervoso periférico que envolvem receptores mGlu7 *in vitro* ou *in vivo*, que compreende o contato de tecido cerebral com um agente da invenção.

O método da invenção pode compreender uma etapa adicional destinada a determinar se o agente da invenção marcou a estrutura-alvo. A referida etapa adicional pode ser efetuada observando-se a estrutura-alvo com o uso de tomografia por emissão de pósitrons (PET) ou tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT), ou qualquer dispositivo que permita a detecção de radiações radioativas.

Os Exemplos a seguir ilustram a invenção.

### Abreviações

As abreviações usadas são aquelas convencionais na técnica e, em particular, possuem os significados apresentados abaixo.

|    |                |   |                                                                          |
|----|----------------|---|--------------------------------------------------------------------------|
|    | Ac             | = | Acetila                                                                  |
| 5  | BAL            | = | Vinculador estrutural amida                                              |
|    | Bn             | = | Benzila                                                                  |
|    | DCC            | = | Diciclo-hexil-carbodi-imida                                              |
|    | DCE            | = | 1,2-Dicloroetano                                                         |
|    | DCM            | = | Diclorometano                                                            |
| 10 | DIC            | = | Di-isopropilcarbodi-imida                                                |
|    | DIPEA          | = | <i>N,N</i> -Di-isopropiletilamina                                        |
|    | DMA            | = | <i>N,N</i> -Dimetilacetamida                                             |
|    | DMF            | = | <i>N,N</i> -Dimetilformamida                                             |
|    | DMSO           | = | Dimetilsulfóxido                                                         |
| 15 | EE             | = | Acetato de etila                                                         |
|    | ESI-MS         | = | Espectroscopia de massa por ionização por <i>eletrospray</i>             |
|    | HATU           | = | Hexafluorofosfato de O-(7-azobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio |
|    | HOBt           | = | 1-Hidroxibenzotriazol                                                    |
| 20 | HPLC           | = | cromatografia líquida de alto desempenho                                 |
|    | Hx             | = | Hexanos                                                                  |
|    | p.f.           | = | Ponto de fusão                                                           |
|    | MTBE           | = | Éter metil terc-butilico                                                 |
|    | RMN            | = | Espectroscopia por ressonância magnética nuclear                         |
| 25 | R <sub>f</sub> | = | Fator de retenção (TLC)                                                  |
|    | TA             | = | Temperatura ambiente                                                     |
|    | TFA            | = | Ácido trifluoracético                                                    |
|    | THF            | = | Tetra-hidrofurano                                                        |
|    | TLC            | = | Cromatografia de camada fina                                             |
| 30 | t <sub>R</sub> | = | Tempo de retenção (HPLC)                                                 |

As temperaturas são medidas em graus Celsius. A menos que indicado de forma diferente, as reações são realizadas em temperatura am-

biente. A estrutura dos produtos finais, intermediários e materiais de partida é confirmada por métodos analíticos padronizados, por exemplo, microanálise e características espectroscópicas (por exemplo, MS, IR, RMN).

Análise HPLC de produtos finais e intermediários:

5                    Gradiente A: Realizado em um sistema Waters equipado com um amostrador automático CTC Analytics HTS PAL, bombas 515 e um detector 996 DAD operando a 210 nm. Coluna: CC70/3 Nucleosil 100-3 C<sub>18</sub> (3 μ, 70 x 3 mm, Macherey-Nagel, N° de ordem 721791.30), temperatura: 45°C, fluxo: 0,8 ml min<sup>-1</sup>. Eluentes: **A:** Água + H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> a 0,2% (85%, (Merck 100552) + Me<sub>4</sub>NOH a 2%, (10%, Merck 108123), **B:** Acetonitrila + água a 20% + H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> a 0,1% (85%) + Me<sub>4</sub>NOH a 1% (10%). Gradiente: 0% de B a 95% de B em 10 minutos, depois 95% de B em 5 minutos.

15                    Gradiente B: Realizado em um sistema Waters 2690 equipado com um detector 996 DAD operando a 220 - 400 nm (*Plot Total*). Coluna: CC30/3 Nucleosil 100-3 C<sub>18</sub> HD (3 μ, 30 x 3 mm, Macherey-Nagel, N° de ordem 721196.30), temperatura: 35°C, fluxo: 1 ml min<sup>-1</sup>. Eluentes: **A:** Água + TFA a 0,1%, **B:** Acetonitrila + TFA a 0,1%. Gradiente: 5% de B a 100% de B em 4 minutos, depois 100% de B em 1 minuto.

20                    Gradiente C: Realizado em um sistema Agilent série 1100 equipado com detector DAD operando a 254 nm. Coluna: ZORBAX Eclips XDB C18 (5 μ, 150 x 4,6 mm, Agilent, N° de ordem 7995118-595), fluxo: 1,5 ml min<sup>-1</sup>. Eluentes: **A:** Água + TFA a 0,1%, **B:** Acetonitrila + TFA a 0,1%. Gradiente: 0% de B a 100% de B em 15 minutos, depois 100% de B em 5 minutos.

25                    Gradiente D: Realizado em um dispositivo Agilent série 1100 e detecção UV a 215 nm. Coluna: ProntoSil RP-C<sub>18</sub>-H (3 μ, 53 x 4 mm, Bischoff, N° de ordem 0604F185PS030), fluxo: 1,5 ml min<sup>-1</sup>. Eluentes: **A:** Água + TFA a 0,1%, **B:** Acetonitrila + TFA a 0,1%. Gradiente: 5% de B a 100% de B em 10 minutos.

30                    Gradiente E: Realizado em um dispositivo Agilent série 1100 e detecção UV a 215 nm. Coluna: Nucleodur RP-C<sub>18</sub>-ec (3 μ, 53 x 4 mm, Macherey-Nagel, N° de ordem 760050.40), fluxo: 1 ml min<sup>-1</sup>. Eluentes: **A:** Água



+ TFA a 0,1%, **B**: Acetonitrila + TFA a 0,1%. Gradiente: 5% de B a 100% de B em 10 minutos.

Separações de HPLC preparatória:

- Gradiente F: Realizada em um sistema Waters equipado com bomba 600, detector MS ZQ Micromass, e um detector UV 2487 operando a 214 nm. Coluna: XTerra Prep MS C<sub>18</sub> (5 µ, 50 x 19 mm, Waters, Nº de ordem 18600 1930), fluxo: 20 ml min<sup>-1</sup>. Eluentes: **A**: Água + TFA a 0,1%, **B**: Acetonitrila + TFA a 0,1%. Gradiente: 5% de B por 1 minuto, depois 5% de B a 95% de B em 6 minutos.
- Gradiente G: Realizado em um sistema Shimadzu equipado com controladora SCL-8A, bombas 2x LC-8A e um detector Bischoff Lambda 1000 operando a 215 nm. Coluna: Waters Symmetry C18 (5 µ, 50 x 19 mm, Waters, Nº de ordem 18600 0210), fluxo: 20 ml min<sup>-1</sup>. Eluentes: **A**: Água + TFA a 0,1%, **B**: Acetonitrila + TFA a 0,1%. Gradiente: 5% de B a 100% de B em 15 minutos.

Exemplo 1: Cloridrato de 2-(3,4-dicloro-benzilamino)-N,N-difenil-acetamida

- a) Uma solução de cloro-acetilcloreto (4,48 ml, 56,3 mmols) em tolueno (5 ml) é adicionada em temperatura ambiente a uma solução agitada de difenilamina (8,66 g, 51,1 mmols) e trietilamina (8,6 ml, 61,4 mmols) em tolueno (45 ml). A solução resultante é agitada por 90 minutos em temperatura ambiente, e depois é levada até o refluxo por 18 horas. O tolueno é evaporado, e o resíduo é dissolvido em DCM, lavado consecutivamente com a solução diluída de HCl (2 N) e salmoura. A camada orgânica é seca com sulfato de sódio e evaporada. O resíduo é purificado por cromatografia (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexanos, 4:1) para gerar 2-cloro-N,N-difenil-acetamida como cristais castanhos (método modificado de acordo com R. Sarges et al., *J. Med. Chem.* **1989** 32(2), 437-444).

- b) Uma solução de 2-cloro-N,N-difenil-acetamida (5 g, 20,3 mmols), 3,4-diclorobenzil-amina (8,95 g, 50,9 mmols) em etanol (30 ml) é refluída por 12 horas. A solução é concentrada até cerca de 10 ml, e a suspensão é retirada por filtração. O filtrado é evaporado, e o resíduo é filtrado sobre sílica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 98:2). A fração purificada é dissolvida em uma

solução saturada de HCl em acetato de etila, da qual o sal clorídrico foi retirado por filtração após resfriamento. O composto do título é obtido como cristais incolores:  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz; DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3,75 (s, 2H); 4,15 (s, 2H); 7,2-7,6 (m, 11H); 7,7 (d, 1H); 7,8 (d, 1H); 9,55 (NH, 1H), ESI+ MS:  $m/z$  = 385,1 ( $\text{MH}^+$ ).

**Exemplo 2: Cloridrato de 2-(2-cloro-benzilamino)-*N,N*-difenil-acetamida**

a) A uma solução resfriada em gelo de difenil-amina (4,87 g, 28,8 mmols) e piridina (2,52 ml, 31,4 mmols) em 1,2-dicloroetano (40 ml), é adicionada uma solução de bromoacetilbrometo (2,5 ml, 30,0 mmols) em 1,2-dicloroetano (10 ml) em uma velocidade tal que a temperatura interna do vaso da reação permaneça abaixo de 30°C. Após o término da adição, o banho de gelo é removido e a mistura de reação é agitada por 1 hora em temperatura ambiente. A seguir, a mistura de reação é derramada em água gelada (100 ml). A mistura é acidificada por adição de HCl a 2 M, e é adicionado acetato de etila (50 ml). A camada orgânica é separada, lavada (2 x água (100 ml), salmoura 1 x (100 ml)), seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada e evaporada *in vacuo*. O óleo marrom obtido é purificado por recristalização por éter dietílico, para gerar 2-bromo-*N,N*-difenil-acetamida como cristais esbranquiçados (método modificado de acordo com F. Oezkanli et al., *Arzneim. Forsch.* **1994** 44(8), 920-924).

b) Uma solução de 2-bromo-*N,N*-difenil-acetamida (200 mg, 0,69 mmol) e 2-cloro-benzilamina (208  $\mu\text{l}$ , 1,73 mmol) em etanol seco (1,5 ml) é aquecida até 80°C com agitação em um Pierce Reacti-Vial de 4 ml de um dia para o outro. Após alcançar temperatura ambiente, a mistura de reação é derramada em uma mistura de acetato de etila (10 ml) e solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (10 ml). A camada orgânica é separada, lavada (1x  $\text{H}_2\text{O}$ , 2x salmoura), seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , e evaporada até seca. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (sistema de cromatografia FlashMaster, cartucho Flash-Si de 10 g) (IST ISOLUTE® SPE, gradiente de acetato de etila/hexanos), para gerar um óleo amarelo. A base livre é dissolvida em acetato de etila (2 ml) e acidificada por adição de algumas gotas de 4 M a HCl em dioxano. O precipitado é retirado por filtração e lavado com éter dietílico. A

secagem *in vacuo* a 60°C de um dia para o outro gerou cloridrato de 2-(2-cloro-benzilamino)-*N,N*-difetil-acetamida como um pó amarelo pálido. P.f. = 213-214,5°C; HPLC:  $t_R$  = 6,99 minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z$  = 351 ( $MH^+$ ).

## 5 Exemplos 3 - 43

Seguindo os mesmos procedimentos descritos nos Exemplos 1 e 2, são obtidos os compostos seguintes com o uso de materiais de partida adequados:

### Exemplo 3: Cloridrato de 2-(2,2-difenil-etilamino)-*N,N*-difetil-acetamida

10 P.f. = 232-234°C; HPLC:  $t_R$  = 8,18 minutos (gradiente A); ESI+ MS:  $m/z$  = 407,5 ( $MH^+$ ).

### Exemplo 4: Cloridrato de 2-[(naftalen-1-ilmetil)-amino]-*N,N*-difetil-acetamida

P.f. = 233-235°C; HPLC:  $t_R$  = 7,60 minutos (gradiente A); ESI+ MS:  $m/z$  = 367,5 ( $MH^+$ ).

### 15 Exemplo 5: *N*-benzidril-2-(2-cloro-benzilamino)-acetamida

P.f. = 98-99°C; HPLC:  $t_R$  = 7,56 minutos (gradiente A); ESI+ MS:  $m/z$  = 365,3 ( $MH^+$ ).

### Exemplo 6: Cloridrato de 2-(2-cloro-benzilamino)-1-(3,4-di-hidro-2*H*-quinolin-1-il)-etanona

20 P.f. = 182-186°C; HPLC:  $t_R$  = 6,58 minutos (gradiente A); ESI+ MS:  $m/z$  = 315,2 ( $MH^+$ ).

### Exemplo 7: Cloridrato de 1-(3,4-di-hidro-2*H*-quinolin-1-il)-2-(2,2-difenil-etilamino)-etanona

25 P.f. = 174-178°C; HPLC:  $t_R$  = 8,07 minutos (gradiente A); ESI+ MS:  $m/z$  = 371,5 ( $MH^+$ ).

### Exemplo 8: Cloridrato de 2-(2,2-difenil-etilamino)-*N*-metil-*N*-fenil-acetamida

P.f. = 221-223°C; HPLC:  $t_R$  = 6,11 minutos (gradiente A); ESI+ MS:  $m/z$  = 345,5 ( $MH^+$ ).

### 30 Exemplo 9: Cloridrato de 2-(3,4-Dicloro-benzilamino)-*N*-metil-*N*-fenil-acetamida

P.f. = 221-224°C; HPLC:  $t_R$  = 6,04 minutos (gradiente A); ESI+ MS:  $m/z$  = 323,2 ( $MH^+$ ).

Exemplo 10: Cloridrato de 1-(3,4-di-hidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-2-(2,2-difenil-etilamino)-etanona

P.f. = 72-78°C; HPLC:  $t_R$  = 7,93 minutos (gradiente A); ESI+ MS:  $m/z$  = 371,5 ( $MH^+$ ).

5 Exemplo 11: Cloridrato de 2-(2,2-difenil-etilamino)-*N*-isopropil-*N*-fenil-acetamida

P.f. = 240-243°C; HPLC:  $t_R$  = 8,19 minutos (gradiente A); ESI+ MS:  $m/z$  = 373,5 ( $MH^+$ ).

10 Exemplo 12: Cloridrato de *N*-isopropil-2-[(naftalen-1-ilmetil)-amino]-*N*-fenil-acetamida

P.f. = 224-226°C; HPLC:  $t_R$  = 7,50 minutos (gradiente A); ESI+ MS:  $m/z$  = 333,3 ( $MH^+$ ).

Exemplo 13: Cloridrato de 2-(3,4-dicloro-benzilamino)-*N*-isopropil-*N*-fenil-acetamida

15 P.f. = 245-250°C; HPLC:  $t_R$  = 7,61 minutos (gradiente A); ESI+ MS:  $m/z$  = 351,3 ( $MH^+$ ).

Exemplo 14: 2-(3,4-di-hidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-*N,N*-difenil-acetamida

P.f. = 202-204°C; HPLC:  $t_R$  = 7,11 minutos (gradiente A); ESI+ MS:  $m/z$  = 343,4 ( $MH^+$ ).

20 Exemplo 15: 2-(benzidril-amino)-*N,N*-difenil-acetamida

P.f. = 122-123°C; HPLC:  $t_R$  = 8,56 minutos (gradiente A); ESI+ MS:  $m/z$  = 393,5 ( $MH^+$ ).

Exemplo 16: Cloridrato de 2-(2,2-difenil-etilamino)-1-fenoxazin-10-il-etanona

25 P.f. = 215-216°C; HPLC:  $t_R$  = 8,77 minutos (gradiente A); ESI+ MS:  $m/z$  = 421,5 ( $MH^+$ ).

Exemplo 17: Cloridrato de 1-carbazol-9-il-2-(2,2-difenil-etilamino)-etanona

P.f. = 250°C; HPLC:  $t_R$  = 9,06 minutos (gradiente A); ESI+ MS:  $m/z$  = 405,3 ( $MH^+$ ).

Exemplo 18: Cloridrato de 2-(benzidril-amino)-*N*-naftalen-1-il-acetamida

30 P.f. = 132-134°C; HPLC:  $t_R$  = 8,85 minutos (gradiente A); ESI+ MS:  $m/z$  = 367,3 ( $MH^+$ ).

Exemplo 19: Cloridrato de 2-(benzidril-amino)-*N*-bifenil-2-il-acetamida

P.f. = 151-158°C; HPLC:  $t_R$  = 10,74 minutos (gradiente A); ESI+ MS:  $m/z$  = 393,4 ( $MH^+$ ).

Exemplo 20: Cloridrato de N-benzil-2-(2,2-difenil-etilamino)-N-fenil-acetamida

5 P.f. = 188-190°C; HPLC:  $t_R$  = 8,83 minutos (gradiente A); ESI+ MS:  $m/z$  = 421,6 ( $MH^+$ ).

Exemplo 21: Cloridrato de N-benzil-2-(2-cloro-benzilamino)-N-fenil-acetamida

10 P.f. = 190-192°C; HPLC:  $t_R$  = 7,63 minutos (gradiente A); ESI+ MS:  $m/z$  = 365,4 ( $MH^+$ ).

Exemplo 22: Cloridrato de 2-(benzidril-amino)-N-benzil-N-fenil-acetamida

P.f. = 181-182°C; HPLC:  $t_R$  = 8,97 minutos (gradiente A); ESI+ MS:  $m/z$  = 407,6 ( $MH^+$ ).

15 Exemplo 23: Cloridrato de 2-(benzidril-amino)-1-(3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-il)-etanona

P.f. = 191-194°C; HPLC:  $t_R$  = 7,90 minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z$  = 357,6 ( $MH^+$ ).

Exemplo 24: 2-(benzidril-amino)-N-metil-N-fenil-acetamida

20 P.f. = 115-116°C; HPLC:  $t_R$  = 7,24 minutos (gradiente A); ESI+ MS:  $m/z$  = 331,5 ( $MH^+$ ).

Exemplo 25: Cloridrato de 2-(benzidril-amino)-N-isopropil-N-fenil-acetamida

P.f. = 241-243°C; HPLC:  $t_R$  = 8,09 minutos (gradiente A); ESI+ MS:  $m/z$  = 359,6 ( $MH^+$ ).

25 Exemplo 26: Cloridrato de 2-(2,2-difenil-etilamino)-1-(8-metil-3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-il)-etanona

P.f. = 82-95°C; HPLC:  $t_R$  = 8,25 minutos (gradiente A); ESI+ MS:  $m/z$  = 385,3 ( $MH^+$ ).

Exemplo 27: Cloridrato de 2-(benzidril-amino)-1-(8-metil-3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-il)-etanona

30 P.f. = 128-136°C; HPLC:  $t_R$  = 8,22 minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z$  = 371,3 ( $MH^+$ ).

Exemplo 28: Cloridrato de rac-2-(2,2-difenil-etilamino)-1-(2-metil-3,4-di-hidro-

2H-quinolin-1-il)-etanona

P.f. = 212-215°C; HPLC:  $t_R$  = 8,21 minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z$  = 385,5 ( $MH^+$ ).

Exemplo 29: Cloridrato de 1-(3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-il)-2-(1,1-dimetil-2-fenil-etilamino)-etanona

5

Goma amarela, HPLC:  $t_R$  = 7,23 minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z$  = 323,4 ( $MH^+$ ).

Exemplo 30: Cloridrato de 1-(3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-il)-2-(1-metil-1-fenil-etilamino)-etanona

10

Goma amarela, HPLC:  $t_R$  = 6,65 minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z$  = 309,5 ( $MH^+$ ).

Exemplo 31: 1-(3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-il)-2-(9H-fluoren-9-ilamino)-etanona

15

P.f. = 82-84°C; HPLC:  $t_R$  = 7,75 minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z$  = 355,6 ( $MH^+$ ).

Exemplo 32: Cloridrato de 1-(3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-il)-2-(2,2-difenil-propilamino)-etanona

20

P.f. = 210-212°C; HPLC:  $t_R$  = 8,20 minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z$  = 385,8 ( $MH^+$ ).

Exemplo 33: Cloridrato de 2-(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-1-(3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-il)-etanona

P.f. = 201-203°C; HPLC:  $t_R$  = 6,63 minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z$  = 307,3 ( $MH^+$ ).

Exemplo 34: 1,3-Bis-(3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-il)-propan-1-ona

25

Xarope marrom pálido, HPLC:  $t_R$  = 10,57 minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z$  = 321,4 ( $MH^+$ ).

Exemplo 35: Cloridrato de *rac*-N,N-difenil-2-(1-fenil-etilamino)-acetamida

30

P.f. = 232-236°C;  $^1H$ -RMN (400 MHz;  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,36 (d,  $J$  = 8 Hz, 3H), 3,13 (s, 2H), 3,77 (q,  $J$  = 8 Hz, 1H), 7,08 - 7,35 (m, 15H); ESI+ MS:  $m/z$  = 331,2 ( $MH^+$ ).

Exemplo 36: Cloridrato de 1-dibenzo[b,f]azepin-5-il-2-(1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-1-ilamino)-etanona

P.f. = 245-246°C; HPLC:  $t_R$  = 2,65 minutos (gradiente B), ESI+ MS:  $m/z$  = 381,2 ( $MH^+$ ).

Exemplo 37: Cloridrato de 2-benzilamino-*N,N*-difenil-acetamida

P.f. = 234-237°C; HPLC:  $t_R$  = 2,40 minutos (gradiente B), ESI+ MS:  $m/z$  = 317,2 ( $MH^+$ ).

Exemplo 38: Cloridrato de 1-(10,11-di-hidro-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-2-fenetil-amino-etanona

HPLC:  $t_R$  = 2,64 minutos (gradiente B), ESI+ MS:  $m/z$  = 357,2 ( $MH^+$ ).

Exemplo 39: Cloridrato de 1-dibenzo[b,f]azepin-5-il-2-(8-metóxi-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-etanona

P.f. = 167-271°C; HPLC:  $t_R$  = 2,73 minutos (gradiente B), ESI+ MS:  $m/z$  = 411,2 ( $MH^+$ ).

Exemplo 40: Cloridrato de 2-(3,3-difenil-propilamino)-*N,N*-difenil-acetamida

P.f. = 227-230°C; HPLC:  $t_R$  = 2,94 minutos (gradiente B), ESI+ MS:  $m/z$  = 421,2 ( $MH^+$ ).

Exemplo 41: Cloridrato de 2-fenetilamino-*N,N*-difenil-acetamida

P.f. = 250-253°C; HPLC:  $t_R$  = 2,48 minutos (gradiente B), ESI+ MS:  $m/z$  = 331,2 ( $MH^+$ ).

Exemplo 42: Cloridrato de 1-dibenzo[b,f]azepin-5-il-2-(3,4-dicloro-benzil-amino)-etanona

P.f. = 244-249°C; HPLC:  $t_R$  = 2,82 minutos (gradiente B), ESI+ MS:  $m/z$  = 409,0 ( $MH^+$ ).

Exemplo 43: Cloridrato de 1-dibenzo[b,f]azepin-5-il-2-fenetilamino-etanona

P.f. = 243-259°C; HPLC:  $t_R$  = 2,58 minutos (gradiente B), ESI+ MS:  $m/z$  = 355,2 ( $MH^+$ ).

Exemplo 44: Trifluoroacetato de *rac*-1-(3,4-di-hidro-2*H*-quinolin-1-il)-2-(1-fenil-etilamino)-etanona

a) 2-bromo-1-(3,4-di-hidro-2*H*-quinolin-1-il)-etanona é preparada de forma análoga à bromo-*N,N*-difenil-acetamida (Exemplo 1, etapa a) a partir de 1,2,3,4-tetra-hidroquinolina (7,89 ml, 59,1 mmols), piridina (5,23 ml, 65,0 mmols) e bromoacetilbrometo (5,77 ml, 65 mmols) em 1,2-dicloroetano

(60 ml). O composto do título é obtido como um óleo esverdeado.

- b) A uma solução de 2-bromo-1-(3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-il)-etanona (25 mg, 0,1 mmol) e *rac*-1-feniletilamina (25  $\mu$ l, 0,2 mmol) em N,N-dimetil acetamida (0,6 ml), é adicionada uma solução de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a 30% em água (75  $\mu$ l, 0,21 mmol). A mistura de reação é agitada em um tubo de reação calcinado de polipropileno de 4,5 ml por 24 horas a 50°C (sintetizador MiniBlock® Mettler-Toledo Bohdan posição 48). A seguir, a solução é filtrada e submetida diretamente à HPLC preparatória (gradiente F). O composto do título é obtido como uma goma amarela; HPLC:  $t_R$  = 6,64 minutos (gradiente A); ESI+ MS:  $m/z$  = 295 (MH<sup>+</sup>).

#### Exemplos 45 - 82

Seguindo os mesmos procedimentos descritos no Exemplo 44, são obtidos os compostos seguintes com o uso de materiais de partida adequados:

- 15 Exemplo 45: Trifluoroacetato de 1-(3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-il)-2-(1-naftalen-1-il-etilamino)-etanona

HPLC:  $t_R$  = 7,40 minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z$  = 345,5 (MH<sup>+</sup>).

- 20 Exemplo 46: Trifluoroacetato de 1-(3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-il)-2-(2-trifluorometóxi-benzilamino)-etanona

HPLC:  $t_R$  = 7,24 minutos (gradiente A); ESI+ MS:  $m/z$  = 365,3 (MH<sup>+</sup>).

- 25 Exemplo 47: Trifluoroacetato de (R)-1-(3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-il)-2-[metil-(1-fenil-etil)-amino]-etanona

HPLC:  $t_R$  = 6,59 minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z$  = 309,4 (MH<sup>+</sup>).

- Exemplo 48: Trifluoroacetato de 2-[1-(4-cloro-fenil)-etilamino]-1-(3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-il)-etanona

- 30 (MH<sup>+</sup>).  
HPLC:  $t_R$  = 7,06 minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z$  = 329,3

Exemplo 49: Trifluoroacetato de 2-(croman-4-ilamino)-1-(3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-il)-etanona



HPLC:  $t_R$  = 6,54 minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z$  = 323,4 (MH<sup>+</sup>).

Exemplo 50: Trifluoroacetato de *N,N*-difetil-2-(2-trifluorometóxi-benzilamino)-acetamida

5 HPLC:  $t_R$  = 7,69 minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z$  = 401,6 (MH<sup>+</sup>).

Exemplo 51: Trifluoroacetato de 2-[2-(1*H*-indol-3-il)-etilamino]-*N,N*-difetil-acetamida

10 HPLC:  $t_R$  = 7,34 minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z$  = 370,6 (MH<sup>+</sup>).

Exemplo 52: Trifluoroacetato de 2-(2-hidróxi-2-fenil-etilamino)-*N,N*-difetil-acetamida

HPLC:  $t_R$  = 6,65 minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z$  = 347,4 (MH<sup>+</sup>).

15 Exemplo 53: Trifluoroacetato de 2-[1-(4-cloro-fenil)-etilamino]-*N,N*-difetil-acetamida

HPLC:  $t_R$  = 7,54 minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z$  = 365,4 (MH<sup>+</sup>).

20 Exemplo 54: Trifluoroacetato de *rel*-(1*R*,2*aS*)-2-(1,2,2*a*,3,4,5-hexa-hidro-acenaftilen-1-ilamino)-*N,N*-difetil-acetamida

HPLC:  $t_R$  = 7,70 minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z$  = 383,6 (MH<sup>+</sup>).

Exemplo 55: Trifluoroacetato de 2-(2,3-dimetil-benzilamino)-*N,N*-difetil-acetamida

25 HPLC:  $t_R$  = 7,50 minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z$  = 345,5 (MH<sup>+</sup>).

Exemplo 56: Trifluoroacetato de 2-(2,4-dicloro-benzilamino)-*N,N*-difetil-acetamida

30 HPLC:  $t_R$  = 7,48 minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z$  = 385,5 (MH<sup>+</sup>).

Exemplo 57: Trifluoroacetato de *trans*-2-(1-metil-3-fenil-piperidin-4-ilamino)-*N,N*-difetil-acetamida

HPLC:  $t_R$  = 7,74 minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z$  = 400,7 (MH<sup>+</sup>).

Exemplo 58: Trifluoroacetato de *trans*-*N,N*-difeníl-2-(2-feníl-ciclopropilamino)-acetamida

5 HPLC:  $t_R$  = 7,46 minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z$  = 343,4 (MH<sup>+</sup>).

Exemplo 59: Trifluoroacetato de (S)-2-(8-metóxi-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-*N,N*-difeníl-acetamida

10 HPLC:  $t_R$  = 7,45 minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z$  = 387,7 (MH<sup>+</sup>).

Exemplo 60: Trifluoroacetato de 2-(1,2-difeníl-etilamino)-*N,N*-difeníl-acetamida

HPLC:  $t_R$  = 8,33 minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z$  = 407,7 (MH<sup>+</sup>).

15 Exemplo 61: Trifluoroacetato de *rac*-2-(1-naftalen-1-il-etilamino)-*N,N*-difeníl-acetamida

HPLC:  $t_R$  = 7,82 minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z$  = 381,7 (MH<sup>+</sup>).

20 Exemplo 62: Trifluoroacetato de 2-(2-cloro-6-metil-benzilamino)-*N,N*-difeníl-acetamida

HPLC:  $t_R$  = 7,48 minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z$  = 365,5 (MH<sup>+</sup>).

Exemplo 63: Trifluoroacetato de *rac*-2-(acenaften-1-ilamino)-1-(3,4-di-hidro-2*H*-quinolin-1-il)-etanona

25 HPLC:  $t_R$  = 7,38 minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z$  = 343,4 (MH<sup>+</sup>).

Exemplo 64: Trifluoroacetato de 2-(2-bromo-benzilamino)-*N,N*-difeníl-acetamida

30 HPLC:  $t_R$  = 7,37 minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z$  = 395,3 (MH<sup>+</sup>).

Exemplo 65: Trifluoroacetato de 2-(2-metil-benzilamino)-*N,N*-difeníl-acetamida

HPLC:  $t_R$  = 7,33 minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z$  = 331,4 (MH<sup>+</sup>).

Exemplo 66: Trifluoroacetato de *N,N*-difetil-2-(2-trifluorometil-benzilamino)-acetamida

5 HPLC:  $t_R$  = 7,69 minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z$  = 385,4 (MH<sup>+</sup>).

Exemplo 67: Trifluoroacetato de 2-(2-etóxi-benzilamino)-*N,N*-difetil-acetamida

10 HPLC:  $t_R$  = 7,61 minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z$  = 361,4 (MH<sup>+</sup>).

Exemplo 68: Trifluoroacetato de 2-[(bifenil-2-ilmetil)-amino]-*N,N*-difetil-acetamida

HPLC:  $t_R$  = 8,21 minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z$  = 393,5 (MH<sup>+</sup>).

15 Exemplo 69: Trifluoroacetato de *rac*-2-(acenaften-1-ilamino)-*N,N*-difetil-acetamida

HPLC:  $t_R$  = 7,90 minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z$  = 379,4 (MH<sup>+</sup>).

20 Exemplo 70: Trifluoroacetato de (S)-1-(3,4-di-hidro-2*H*-quinolin-1-il)-2-(1-fenil-etilamino)-etanona

HPLC:  $t_R$  = 6,51 minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z$  = 295,4 (MH<sup>+</sup>).

Exemplo 71: Trifluoroacetato de (R)-1-(3,4-di-hidro-2*H*-quinolin-1-il)-2-(1-fenil-etilamino)-etanona

25 HPLC:  $t_R$  = 6,54 minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z$  = 295,4 (MH<sup>+</sup>).

Exemplo 72: Trifluoroacetato de *rac*-5,6,11,12-tetra-hidro-2-metóxi-14-(2,2-difeniletil)amino)acetil-dibenzo[a,e]ciclo-octen-5,11-imina

30 HPLC:  $t_R$  = 8,83 minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z$  = 489,7 (MH<sup>+</sup>).

Exemplo 73: Trifluoroacetato de (4'*S*,5*S*,10*R*)-12-(croman-4-ilamino)acetil-10,11-di-hidro-5-metil-5*H*-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-10-imina

HPLC:  $t_R$  = 7,93 minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z$  = 411,6 (MH<sup>+</sup>).

Exemplo 74: Trifluoroacetato de 2-(benzidril-amino)-1-(6-metil-3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-il)-etanona

5 HPLC:  $t_R$  = 5,23 minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z$  = 371,2 (MH<sup>+</sup>).

Exemplo 75: Trifluoroacetato de 2-(2,2-difenil-etilamino)-1-(6-metil-3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-il)-etanona

10 HPLC:  $t_R$  = 5,51 minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z$  = 385,6 (MH<sup>+</sup>).

Exemplo 76: Trifluoroacetato de 2-(3,4-dicloro-benzilamino)-1-(6-metil-3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-il)-etanona

HPLC:  $t_R$  = 5,11 minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z$  = 364,3 (MH<sup>+</sup>).

15 Exemplo 77: Trifluoroacetato de *rac*-1-(6-metil-3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-il)-2-(1-naftalen-1-il-etil-amino)-etanona

HPLC:  $t_R$  = 5,16 minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z$  = 359,1 (MH<sup>+</sup>).

20 Exemplo 78: Trifluoroacetato de (S)-2-(croman-4-ilamino)-1-(6-metil-3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-il)-etanona

HPLC:  $t_R$  = 4,63 minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z$  = 337,0 (MH<sup>+</sup>).

Exemplo 79: Trifluoroacetato de (S)-2-(croman-4-ilamino)-1-(7-trifluorometil-3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-il)-etanona

25 HPLC:  $t_R$  = 4,97 minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z$  = 391,0 (MH<sup>+</sup>).

Exemplo 80: Trifluoroacetato de *rac*-2-(benzidril-amino)-1-(6-flúor-2-metil-3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-il)-etanona

30 HPLC:  $t_R$  = 5,26 minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z$  = 389,1 (MH<sup>+</sup>).

Exemplo 81: Trifluoroacetato de *rac*-2-(benzidril-amino)-1-(2,2,4,7-tetrametil-3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-il)-etanona

HPLC:  $t_R$  = 6,02 minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z$  = 413,1 (MH<sup>+</sup>).

Exemplo 82: Trifluoroacetato de (R)-1-(3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-il)-2-(1-fenil-propilamino)-etanona

5 HPLC:  $t_R$  = 4,51 minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z$  = 309,0 (MH<sup>+</sup>).

Exemplo 83: Cloridrato de 2-(benzidril-amino)-N-(3,3-difenil-propil)-acetamida

a) A uma solução de  $\alpha$ -aminodifenilmetano (3,40 ml, 20 mmols) em clorofórmio (20 ml), são adicionados trietilamina (1,4 ml, 10 mmols), bromoacetato de etila (1,1 ml, 10 mmols) e peneiras moleculares de 4 Å. A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente sob argônio por 20 horas (aparelho Büchi Syncore). A seguir, as peneiras moleculares são retiradas por filtração e o filtrado extraído uma vez com água. A camada aquosa é  
10 lavada com clorofórmio uma vez. As camadas orgânicas combinadas são secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e evaporadas para gerar um xarope amarelo. O produto bruto é purificado por cromatografia instantânea para gerar (benzidril-amino)-acetato de etila como um óleo incolor.

b) Uma solução de (benzidril-amino)-acetato de etila (781 mg, 2,9 mmols) em KOH a 2 M em metanol (5 ml, 10 mmols) é refluída por 2 horas. A seguir, o solvente é evaporado e o resíduo dissolvido novamente em água. O pH da solução é ajustado até 7,3 por adição de HCl a 2 M. Os cristais precipitados são coletados, lavados com água e secos com alto vácuo para gerar ácido (benzidril-amino)-acético como cristais incolores.

c) A uma solução de ácido (benzidril-amino)-acético (139 mg, 0,5 mmol) em DMF (5 ml), são adicionados trietilamina (209  $\mu$ l, 1,5 mmol), HOBt (122 mg, 0,9 mmol), DIC (116  $\mu$ l, 0,75 mmol), e 3,3-difenilpropilamina (106 mg, 0,5 mmol). A mistura de reação é agitada em um reator Büchi Syncore por 72 horas em temperatura ambiente. A mistura é diluída com água, e extraída duas vezes com tolueno. As camadas orgânicas combinadas são secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e evaporadas sob pressão reduzida. O resíduo é dissolvido em éter, e filtrado sobre Hyflo. Ao filtrado transparente, são adicionados HCl  
25  
30

a 4 M em dioxano (125 µl, 0,5 mmol), e a suspensão obtida é agitada por 15 minutos. O precipitado branco é retirado por filtração, lavado com éter, e seco em alto vácuo para gerar o composto do título como cristais incolores: P.f. = 177,5-178,1°C; HPLC:  $t_R$  = 11,52 minutos (gradiente C), ESI+ MS:  $m/z$  = 435,2 ( $MH^+$ ).

Exemplo 84: Cloridrato de 2-(benzidril-amino)-N-benzil-acetamida

O composto do título é preparado por acoplamento de ácido (benzidril-amino)-acético (exemplo 44, etapa b) com benzilamina, de acordo com o procedimento apresentado no exemplo 44, etapa c, e é obtido como cristais incolores: P.f. = 161,9-162,9°C; HPLC:  $t_R$  = 12,08 minutos (gradiente C), ESI+ MS:  $m/z$  = 330,9 ( $MH^+$ ).

Exemplo 85: Cloridrato de 2-[2-(2-hidróxi-etóxi)-benzilamino]-N,N-difenil-acetamida

a) 2-amino-N,N-difenil-acetamida: uma solução de 2-cloro-N,N-difenil-acetamida (8,5 g, 34,6 mmols, Exemplo 1, etapa a) em metanol saturado com amônia (800 ml, 2,8 M) é agitada a 60°C por 19 horas. A seguir, mais 80 ml da amônia em metanol são adicionados, e a agitação continua por 24 horas a 60°C. A evaporação do solvente e a cromatografia em sílica-gel (gradiente de DCM/metanol) geram frações puras de um óleo amarelo que, com o repouso, se solidifica. P.f. = 108-110°C.

b) Cloridrato de 2-[2-(2-hidróxi-etóxi)-benzilamino]-N,N-difenil-acetamida: a uma solução de 2-amino-N,N-difenil-acetamida (102 mg, 0,451 mmol) em metanol (1 ml), são adicionados 2-(2-hidróxi-etóxi)-benzaldeído (50 mg, 0,301 mmol), ácido acético (26 µl, 0,451 mmol) e triacetoxiboroidreto de sódio (191 mg, 0,903 mmol). Após agitação da mistura por 1,5 hora em temperatura ambiente, o solvente é removido *in vácuo*, e o resíduo é dissolvido em DCM, lavado consecutivamente duas vezes com uma solução aquosa de hidróxido de sódio (1 M) e salmoura. A camada orgânica é seca com sulfato de sódio e evaporada. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica-gel (gradiente de DCM/metanol), e o composto do título obtido é convertido em seu sal de cloridrato por tratamento de uma solução de dioxano com cloreto de hidrogênio em dioxano. P.f. = 90-160°C; HPLC:  $t_R$  = 2,34

minutos (gradiente B), ESI+ MS:  $m/z = 377,2$  ( $MH^+$ ).

Exemplo 86: Cloridrato de *N,N*-difetil-2-(1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-acetamida

O composto do título é obtido de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 85.; p.f. = 274-295°C; HPLC:  $t_R = 2,60$  minutos (gradiente B), ESI+ MS:  $m/z = 357,2$  ( $MH^+$ ).

Exemplo 87: Cloridrato de 2-amino-*N*-[[(difetilcarbamoil)-metil]-2-fetil-acetamida]

a) éster terc-butilico de ácido (R)-([[(difetilcarbamoil)-metil]-carbamoil]-etil-metil)-carbâmico: a uma suspensão de ácido (R)-*terc*-butoxi-carbonilamino-etil-acético (100 mg, 0,398 mmol) e 2-amino-*N,N*-difetil-acetamida (90 mg, 0,398 mmol, Exemplo 85, etapa a) em DCM/THF (1,5 ml, 2:1), são adicionados piridina (6  $\mu$ l, 0,08 mmol), DCC (90 mg, 0,438 mmol) e HOBT (54 mg, 0,398 mmol), e a mistura é agitada em temperatura ambiente por 16 horas. A suspensão da reação é filtrada, o filtrado diluído com acetato de etila, e lavado consecutivamente três vezes com a solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio. A camada orgânica é seca com sulfato de sódio e evaporada, para gerar o produto desejado como um óleo amarelo que é usado na etapa seguinte, sem purificação adicional. HPLC:  $t_R = 3,14$  minutos (gradiente B), ESI+ MS:  $m/z = 482,2$  ( $M \cdot Na^+$ ).

b) (R)-2-amino-*N*-[[(difetilcarbamoil)-metil]-2-fetil-acetamida:

([[(difetilcarbamoil)-metil]-carbamoil]-etil-metil)-carbâmico (95 mg, 0,207 mol) é tratado com 1 ml de uma solução de cloreto de hidrogênio em dioxano (4 M) por 10 minutos. O óleo marrom-claro obtido após evaporação do solvente é cristalizado por DCM e éter dietílico para gerar o composto do título como um pó branco. P.f. = 177-185°C (dec.);  $^1H$ -RMN (400 MHz;  $CDCl_3$ ):  $\delta$  3,94 (d,  $J = 7$  Hz, 2H), 4,53 (s, 1H), 7,10 - 7,45 (m, 15H), 7,82 (b, 1H); ESI+ MS:  $m/z = 360,2$  ( $MH^+$ ).

Exemplo 88: Cloridrato de (R)-2-amino-*N*-(2-dibenzo[b,f]azepin-5-il-2-oxo-etil)-2-fetil-acetamida

a) 2-amino-1-dibenzo[b,f]azepin-5-il-etanona: esse composto é preparado de forma similar ao Exemplo 85, etapa a. HPLC:  $t_R = 2,07$  (gradi-

ente B), ESI+  $m/z = 251,2$  ( $MH^+$ ).

b) éster terc-butilico de ácido (R)-[(2-dibenzo[b,f]azepin-5-il-2-oxo-etilcarbamoil)-fenil-metil]-carbâmico: esse composto é preparado de forma similar ao Exemplo 87, etapa a. HPLC:  $t_R = 3,14$  (gradiente c), ESI+  $m/z = 506,2$  ( $M \cdot Na^+$ ).

c) cloridrato de (R)-2-amino-N-(2-dibenzo[b,f]azepin-5-il-2-oxo-etil)-2-fenil-acetamida: esse composto é preparado de forma similar ao exemplo 87, etapa b. P.f. 179 - 185°C; HPLC:  $t_R = 2,43$  (gradiente B), ESI+  $m/z = 384,0$  ( $MH^+$ ).

#### 10 Exemplo 89: Cloridrato de (S)-2-amino-N-(2-dibenzo[b,f]azepin-5-il-2-oxo-etil)-2-fenil-acetamida

Esse composto é preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 88. P.f. 192-233°C; HPLC:  $t_R = 2,43$  (gradiente B), ESI+  $m/z = 384,2$  ( $MH^+$ ).

#### 15 Exemplos 90 - 91

Os exemplos seguintes são preparados de acordo com o procedimento apresentado no Exemplo 2.

#### Exemplo 90: Cloridrato de *rac*-2-(2,2-difenil-etilamino)-N,N-difenil-propionamida

20 P.f. = 122-125°C; HPLC:  $t_R = 8,79$  minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z = 421,6$  ( $MH^+$ ).

#### Exemplo 91: Cloridrato de *rac*-2-(indan-2-ilamino)-N,N-difenil-propionamida

P.f. = 208-210°C; HPLC:  $t_R = 7,61$  minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z = 357,6$  ( $MH^+$ ).

#### 25 Exemplos 92 - 94

Os exemplos seguintes são preparados de acordo com o procedimento apresentado no Exemplo 44.

#### Exemplo 92: Trifluoroacetato de *rac*-2-(2-metil-benzilamino)-N,N-difenil-propionamida

30 HPLC:  $t_R = 7,47$  minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z = 345,5$  ( $MH^+$ ).

#### Exemplo 93: Trifluoroacetato de *rac*-N,N-difenil-2-(2-trifluorometil-benzil-



amino)-propionamida

HPLC:  $t_R$  = 8,08 minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z$  = 399,4 ( $MH^+$ ).

Exemplo 94: Trifluoroacetato de *rac*-2-[(bifenil-2-ilmetil)-amino]-*N,N*-difenil-propionamida

HPLC:  $t_R$  = 8,40 minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z$  = 407,6 ( $MH^+$ ).

Exemplos 95: Cloridrato de *rac*-2-(benzidril-amino)-*N*-(3,3-difenil-propil)-propionamida

O composto do título é preparado de acordo com o procedimento apresentado no Exemplo 83. Cristais incolores: p.f. = 210,3-212,0°C; HPLC:  $t_R$  = 15,92 minutos (gradiente C); ESI+ MS:  $m/z$  = 448,9 ( $MH^+$ ).

Exemplos 96 - 98

Os exemplos seguintes são preparados de acordo com o procedimento apresentado no Exemplo 44.

Exemplo 96: Cloridrato de *rac*-3-[(naftalen-1-ilmetil)-amino]-*N,N*-difenil-propionamida

P.f. = 192-198°C; HPLC:  $t_R$  = 7,91 minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z$  = 382,1 ( $MH^+$ ).

Exemplo 97: Cloridrato de *rac*-3-(indan-2-ilamino)-*N,N*-difenil-propionamida

P.f. = 239-241°C; HPLC:  $t_R$  = 7,50 minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z$  = 358,2 ( $MH^+$ ).

Exemplo 98: Cloridrato de *rac*-3-(2,2-difenil-etilamino)-*N,N*-difenil-propionamida

P.f. = 198-200°C; HPLC:  $t_R$  = 8,57 minutos (gradiente A), ESI+ MS:  $m/z$  = 422,5 ( $MH^+$ ).

Exemplo 99: Fumarato de *rac*-*N*-benzil-2-benzilamino-2-fenil-acetamida

a) (Benzilcarbamoil-fenil-metil)-carbamato de *terc*-butila: uma solução de ácido *terc*-butóxi-carbonil-amino-fenil-acético (7,54 g, 30 mmols), 4-*N,N*-dimetilamino-piridina (1,83 g, 15 mmols) em THF (150 ml), é agitada por 5 minutos em temperatura ambiente. Di-(*N*-succinimidil)-carbonato (7,69 g, 30 mmols) é adicionado, e a mistura resultante é agitada por 18 horas.

Benzilamina (3,2 g, 30 mmols) é adicionada, e a solução é agitada por mais 18 horas em temperatura ambiente. A suspensão resultante é filtrada, e o filtrado é evaporado. O resíduo é dissolvido em diclorometano e lavado sucessivamente com uma solução de NaHSO<sub>4</sub> (2 N), uma solução saturada de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e salmoura. A camada orgânica é seca sobre MgSO<sub>4</sub> e evaporada. O produto bruto é recristalizado por éter, para gerar o composto desejado.

b) 2-amino-*N*-benzil-2-fenil-acetamida: éster terc-butilico de ácido (benzilcarbamoil-fenil-metil)-carbâmico (8,7 g, 25,4 mmols) é dissolvido em HCl de acetato de etila saturada (100 ml). A solução é agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A solução é concentrada, e os cristais resultantes são dissolvidos em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavados com uma solução saturada de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. A camada orgânica é seca e evaporada para gerar o composto desejado.

c) fumarato de *N*-benzil-2-benzilamino-2-fenil-acetamida: 2-amino-*N*-benzil-2-fenil-acetamida (529 mg, 2,2 mmols), benzaldeído (202 µl, 2 mmols) são agitados por 2 horas em temperatura ambiente em uma solução de 1,2-dicloroetano, metanol e ácido acético (6:3:1, 20 ml). Cianoboroidreto apoiado em polímero (1 g, 4,3 mmols) é adicionado, e a mistura é agitada por 18 horas. A suspensão é filtrada, o filtrado é evaporado, e o resíduo é purificado por cromatografia (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 99:1) para gerar o composto desejado. O composto é dissolvido em etanol, e é adicionado ácido fumárico (1 mol-equivalente). A solução é levada até seu ponto de ebulição e resfriada, para gerar o sal de fumarato. ESI+ MS: *m/z* = 331,2 (MH<sup>+</sup>).

#### Exemplos 100 - 113

Os compostos seguintes são preparados de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 99, partindo das aminas e aldeídos adequados:

Exemplo 100: *rac-N*-(4-cloro-benzil)-2-(4-dimetilamino-benzilamino)-2-fenil-acetamida

ESI+ MS: *m/z* = 408,2 (MH<sup>+</sup>).

Exemplo 101: *rac-N*-(4-cloro-benzil)-2-(4-nitro-benzilamino)-2-fenil-acetamida

ESI+ MS: *m/z* = 410,1 (MH<sup>+</sup>).

Exemplo 102: *rac-N*-(2,2-difenil-etil)-2-fenil-2-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-acetamida

Cristais incolores, ESI+ MS:  $m/z = 422,2$  ( $MH^+$ ).

Exemplo 103: Fumarato de *rac-N*-benzil-2-(4-metóxi-benzilamino)-2-fenil-acetamida

Cristais incolores, p.f. 153-155°C, ESI+ MS:  $m/z = 361,3$  ( $MH^+$ ).

Exemplo 104: *rac-N*-(4-cloro-benzil)-2-fenil-2-(4-trifluorometil-benzilamino)-acetamida

Cristais incolores, ESI+ MS:  $m/z = 433,2$  ( $MH^+$ ).

Exemplo 105: Fumarato de *rac-N*-(4-cloro-benzil)-2-(4-metóxi-benzilamino)-2-fenil-acetamida

Cristais incolores, ESI+ MS:  $m/z = 395,2$  ( $MH^+$ ).

Exemplo 106: *rac-N*-benzil-2-dibenzilamino-2-fenil-acetamida

Cristais incolores, p.f. 109-119,5°C, ESI+ MS:  $m/z = 421,2$  ( $MH^+$ ).

Exemplo 107: Fumarato de *rac-N*-benzil-2-(4-dimetilamino-benzilamino)-2-fenil-acetamida

Cristais amarelos, p.f. 159-161°C, ESI+ MS:  $m/z = 374,3$  ( $MH^+$ ).

Exemplo 108: Fumarato de *rac-N*-benzil-2-(4-cloro-benzilamino)-2-fenil-acetamida

Cristais incolores, p.f. 142-205°C (dec.), ESI+ MS:  $m/z = 365,2$  ( $MH^+$ ).

Exemplo 109: Fumarato de *rac-N*-(4-cloro-benzil)-2-(2,4-dicloro-benzil-amino)-2-fenil-acetamida

Cristais incolores, ESI+ MS:  $m/z = 433,1$  ( $MH^+$ ).

Exemplo 110: *rac*-2-amino-*N*-(2,2-difenil-etil)-2-fenil-acetamida

Cristais incolores, ESI+ MS:  $m/z = 331,2$  ( $MH^+$ ).

Exemplo 111: Fumarato de *rac-N*-(4-cloro-benzil)-2-[4-(3-dimetilamino-propóxi)-benzilamino]-2-fenil-acetamida

Cristais incolores, ESI+ MS:  $m/z = 466,2$  ( $MH^+$ ).

Exemplo 112: *rac-N*-benzil-2-(3,5-dimetóxi-benzilamino)-2-fenil-acetamida

Cristais incolores, p.f. 107-108°C, ESI+ MS:  $m/z = 391,3$  ( $MH^+$ ).

Exemplo 113: *rac-N*-benzil-2-(4-cloro-benzilamino)-*N*-metil-2-fenil-acetamida

O composto do título é preparado da mesma forma, partindo de 2-amino-*N*-benzil-*N*-metil-2-fenil-acetamida: cristais incolores, ESI+ MS:  $m/z = 379,2$  ( $MH^+$ ).

Exemplo 114: Fumarato de *rac*-*N*-benzil-2-[(4-cloro-benzil)-metil-amino]-2-fenil-acetamida

N-benzil-2-(4-cloro-benzilamino)-2-fenil-acetamida (730 mg, 2 mmols, exemplo 8u), formaldeído (1 ml, solução aquosa a 37%) são agitados por 2 horas em temperatura ambiente em uma solução de dicloroetileno, metanol e ácido acético (6:3:1, 20 ml). Ciano-boroidreto apoiado em polímero (1 g, 4,3 mmols) é adicionado, e a mistura é agitada por 18 horas. A suspensão é filtrada, o filtrado é evaporado, e o resíduo é purificado por cromatografia ( $CH_2Cl_2/MeOH$ , 99:1) para gerar o composto desejado como cristais incolores;  $^1H$ -RMN (400 MHz;  $DMSO-d_6$ ): 2,05 (s, 3H); 3,4 (dd, 2H); 4,08 (s, 1H); 4,3 (dd, 2H); 7,1-7,4 (m, 12H); 7,48 (s, 1H); 7,51 (s, 1H); ESI+ MS:  $m/z = 379,2$  ( $MH^+$ ).

Exemplo 115: *rac*-2-[acetil-(4-cloro-benzil)-amino]-*N*-benzil-2-fenil-acetamida

N-benzil-2-(4-cloro-benzilamino)-2-fenil-acetamida (730 mg, 2 mmols, Exemplo 108) e trietilamina (348  $\mu$ l, 2,5 mmols) são dissolvidas em cloreto de metileno (20 ml) e resfriadas até  $-20^\circ C$ . Brometo de acetila (163  $\mu$ l, 2,2 mmols) em cloreto de metileno (1 ml) é adicionado lentamente, e a solução resultante é agitada por 30 minutos e depois é aquecida até  $0^\circ C$  e agitada por mais 90 minutos. A solução é aquecida até a temperatura ambiente, e é agitada de um dia para o outro. A mistura é lavada com uma solução diluída de HCl (2 N), seca e evaporada. O resíduo é purificado por cromatografia ( $CH_2Cl_2/MeOH$ , 99:1), e a fração enriquecida é recristalizada por éter para gerar o composto desejado. ESI+ MS:  $m/z = 407,2$  ( $MH^+$ ).

Exemplos 116 - 118

Os compostos seguintes são preparados de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 115, partindo dos materiais de partida apropriados:

Exemplo 116: *rac*-*N*-(Benzilcarbamoil-fenil-metil)-4-ciano-benzamida

Cristais incolores, p.f.  $176-178^\circ C$ , ESI+ MS:  $m/z = 368,2$  ( $MH^+$ ).

Exemplo 117: ácido 6-[(Benzilcarbamoil-fenil-metil)-carbamoil]-1H-indol-2-carboxílico

P.f. 258-260°C.

5 Exemplo 118: éster metílico de ácido {6-[(Benzilcarbamoil-fenil-metil)-carbamoil]-benzofuran-3-il}-acético

Preparado a partir de 2-amino-*N*-benzil-2-fenil-acetamida (exemplo 8a) e ácido 3-metóxi-carbonilmetil-benzofuran-6-carboxílico; p.f. 129-131°C.

Exemplos 119 - 120

10 Os exemplos seguintes são preparados de acordo com o procedimento apresentado no Exemplo 44:

Exemplo 119: Cloridrato de *rac*-2-(benzidril-amino)-*N*-benzil-2-fenil-acetamida

15 Sólido incolor: p.f. = 218,4-219,2°C (dec.); HPLC:  $t_R$  = 6,13 minutos (gradiente C), ESI+ MS:  $m/z$  = 407,1 ( $MH^+$ ).

Exemplo 120: Cloridrato de *rac*-2-(benzidril-amino)-*N*-(3-cloro-benzil)-2-fenil-acetamida

Sólido incolor: p.f. = 215-216°C, HPLC:  $t_R$  = 6,54 minutos (gradiente C), ESI+ MS:  $m/z$  = 441,2 ( $MH^+$ ).

20 Exemplo 121: trifluoroacetato de *rac*-2-(benzo-oxazol-2-ilamino)-*N*-benzil-2-(4-flúor-fenil)-acetamida

a) Uma solução de DMA (1 ml) contendo ácido (9*H*-fluoren-9-ilmetóxicarbonilamino)-(4-flúor-fenil)-acético (55 mg, 0,14 mmol, 2 eq.), HATU (53 mg, 0,14 mmol, 2 eq.) e DIPEA (48 µl, 0,28 mmol, 4 eq.) é preparada e adicionada à resina benzilamina-BAL (85 mg, 70 µmols, carga = 0,8 mmol/g, LCC Reactospheres, LCC Engineering & Trading GmbH, CH-4622 Egerkingen, Suíça) após 5 minutos de ativação. A suspensão é agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente. A solução é drenada, e solução de acoplamento fresca (1 ml) é adicionada, e a mistura é agitada por mais 3 horas. A resina é drenada e lavada com DMA (3x).

b) A resina obtida na etapa (a) é suspensa em piperidina a 20% em DMA (1 ml) e agitada por 30 minutos em temperatura ambiente. Esse

procedimento é repetido duas vezes com piperidina a 20% em DMA fresca (2x 1 ml). A seguir, a resina é drenada e lavada com DMA (3x), isopropanol (2x), DCE (2x), NMP (2x).

c) Uma solução de NMP (0,5 ml) contendo 2-clorobenzo-oxazol (107 mg, 0,7 mmol, 5 eq.) e trietilamina (97 µl, 0,7 mmol, 5 eq.) é preparada e adicionada à resina obtida na etapa b). A suspensão é agitada de um dia para o outro a 95°C, e a resina é lavada com DMA (2x), DMA/H<sub>2</sub>O 7:3 (1x), isopropanol (2x), DCE (2x). O produto bruto é obtido após clivagem em TFA a 20% em DCM por 3,5 horas em temperatura ambiente, e purificado por HPLC preparatória (gradiente G). A liofilização com *tert*-butanol gera o composto do título como um pó incolor. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4,25 (dd, *J* = 15,3, 5,5 Hz, 1H), 4,35 (dd, 1H), 5,53 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,02 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,24 (m, 8H), 7,38 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 9,2, 5,5 Hz, 2H), 8,79 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,94 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H); HPLC: *t<sub>R</sub>* = 5,5 minutos (gradiente D), ESI+ MS: *m/z* = 376,4 (MH<sup>+</sup>).

#### Exemplos 122 - 131

Os exemplos seguintes são preparados de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 121.

Exemplo 122: Trifluoroacetato de *rac*-2-(Benzo-oxazol-2-ilamino)-2-(4-flúor-fenil)-*N*-metil-acetamida

HPLC: *t<sub>R</sub>* = 4,0 minutos (gradiente D), ESI+ MS: *m/z* = 300,3 (MH<sup>+</sup>).

Exemplo 123: Trifluoroacetato de *rac*-*N*-alil-2-(benzo-oxazol-2-ilamino)-2-(4-flúor-fenil)-acetamida

HPLC: *t<sub>R</sub>* = 4,7 minutos (gradiente D), ESI+ MS: *m/z* = 326,3 (MH<sup>+</sup>).

Exemplo 124: Trifluoroacetato de *rac*-2-(benzo-oxazol-2-ilamino)-2-(4-flúor-fenil)-*N*-(2-trifluorometóxi-benzil)-acetamida

HPLC: *t<sub>R</sub>* = 6,3 minutos (gradiente D), ESI+ MS: *m/z* = 460,4 (MH<sup>+</sup>).

Exemplo 125: Trifluoroacetato de *rac*-2-(5-ciano-piridin-2-ilamino)-*N*-ciclohexilmetil-2-fenil-acetamida

HPLC:  $t_R$  = 6,1 minutos (gradiente D), ESI+ MS:  $m/z$  = 349,4 (MH<sup>+</sup>).

Exemplo 126: Trifluoroacetato de *rac*-2-(5-ciano-piridin-2-ilamino)-2-fenil-*N*-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-acetamida

5 HPLC:  $t_R$  = 3,9 minutos (gradiente D), ESI+ MS:  $m/z$  = 414,4 (MH<sup>+</sup>).

Exemplo 127: Trifluoroacetato de *rac*-2-(5-ciano-piridin-2-ilamino)-*N*-(3-metil-butil)-2-fenil-acetamida

10 HPLC:  $t_R$  = 5,6 minutos (gradiente D), ESI+ MS:  $m/z$  = 323,4 (MH<sup>+</sup>).

Exemplo 128: Trifluoroacetato de *rac*-2-(5-ciano-piridin-2-ilamino)-*N*-fenetil-2-fenil-acetamida

HPLC:  $t_R$  = 5,6 minutos (gradiente D), ESI+ MS:  $m/z$  = 357,4 (MH<sup>+</sup>).

15 Exemplo 129: Trifluoroacetato de *rac*-2-(5-ciano-piridin-2-ilamino)-*N*-(3,4-dimetóxi-benzil)-2-fenil-acetamida

HPLC:  $t_R$  = 5,9 minutos (gradiente D), ESI+ MS:  $m/z$  = 403,5 (MH<sup>+</sup>).

20 Exemplo 130: Trifluoroacetato de *rac*-2-(5-ciano-piridin-2-ilamino)-*N*-(2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-2-fenil-acetamida

HPLC:  $t_R$  = 5,7 minutos (gradiente D), ESI+ MS:  $m/z$  = 401,4 (MH<sup>+</sup>).

Exemplo 131: Cloridrato de *rac*-*N*-(2,2-difenil-etil)-2-(4-flúor-fenil)-2-(5-metil-tieno[2,3-d]-pirimidin-4-ilamino)-acetamida

25 HPLC:  $t_R$  = 4,63 minutos (gradiente E), ESI+ MS:  $m/z$  = 497,7 (MH<sup>+</sup>).

Exemplo 132: Trifluoroacetato de *rac*-2-acetilamino-*N*-benzil-2-fenil-acetamida

30 À resina 2-amino-*N*-benzil-*N*-BAL-2-fenil-acetamida (160 mg, 0,128 mmol, carga de 0,8 mmol g<sup>-1</sup>, preparada de acordo com o exemplo 4a, etapas a e b), é adicionada uma mistura de anidrido acético, piridina e DMA 1:1:8 (1,2 ml). A suspensão é agitada por 10 minutos em temperatura ambi-

ente. A solução é drenada, solução de acilação fresca (1,2 ml) é adicionada, e a suspensão é agitada por mais 10 minutos. A resina é então drenada e lavada com DMA, metanol, água, DCM, metanol e DCM (2x). O produto bruto é obtido após clivagem em TFA a 20% em DCM (2x 1,5 hora), e purificado por HPLC preparatória (gradiente G).

A liofilização com *tert*-butanol gera o composto do título como um pó incolor. HPLC:  $t_R$  = 4,0 minutos (gradiente D), ESI+ MS:  $m/z$  = 283,1 ( $MH^+$ ).

#### Exemplos 133 - 134

Os exemplos seguintes são preparados de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 132.

Exemplo 133: Trifluoroacetato de *rac*-2-acetilamino-*N*-(2-fenóxi-etil)-2-fenil-acetamida

HPLC:  $t_R$  = 4,3 minutos (gradiente D), ESI+ MS:  $m/z$  = 313,5 ( $MH^+$ ).

Exemplo 134: Trifluoroacetato de *rac*-2-acetilamino-2-fenil-*N*-(2-trifluorometóxi-benzil)-acetamida

HPLC:  $t_R$  = 5,1 minutos (gradiente D), ESI+ MS:  $m/z$  = 367,5 ( $MH^+$ ).

Exemplo 135: Fumarato de *rac*-*N*-benzil-3-(4-cloro-benzilamino)-3-fenil-propionamida

O composto do título é preparado pelo procedimento descrito no Exemplo 99, partindo de ácido 3-*tert*-butoxicarbonilamino-3-fenil-propiónico: Cristais incolores,  $^1H$ -RMN (400 MHz; DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,5 (ddd, 2H); 3,45 (ddd, 2H); 3,95 (t, 1H); 4,28 (ddd, 2H); 7,0-7,4 (m, 14H); 8,35 (t, 1H), ESI+ MS:  $m/z$  = 379,2 ( $MH^+$ ).

Exemplo 136: *rac*-*N*-(2,2-difenil-etil)-3-fenil-2-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-propionamida

O composto do título é preparado da mesma forma descrita no Exemplo 99, partindo de ácido 2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-fenil-propiónico, 2,2-difenil-etilamina e piridina-2-carbaldeído: Cristais incolores, p.f. 68-70°C,  $^1H$ -RMN (400 MHz;  $CDCl_3$ ):  $\delta$  2,65 (dd, 1H); 3,1 (dd, 1H); 3,2 (dd, 1H); 3,75



(m, 2H); 3,8-4,1 (abx, 2H); 4,2 (t, 1H); 6,85 (t, NH); 7,0-7,4 (m, 15H); 7,8 (t, 1H); 8,6 (d, 1H) ESI+ MS: m/z = 436,2 (MH<sup>+</sup>).

Exemplo 137: Benzilamida de ácido 10,11-di-hidro-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxílico

5 A uma solução de cloreto de 10,11-di-hidro-dibenzo[b,f]azepina-5-carbonila (194 mg, 0,602 mmol, CAS 33948-19-5) em DCM (2 ml), é adicionada benzilamina (145 µl, 1,32 mmol), e a mistura é agitada em temperatura ambiente por 27 horas. A mistura é concentrada *in vácuo*, e purificada por cromatografia em sílica-gel (gradiente de hexano/acetato de etila 85:15 -  
10 0:100). O composto do título é obtido como um sólido branco. HPLC: t<sub>R</sub> = 3,16 (gradiente c), <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 2,70-2,90 (b, 2H), 3,30-3,50 (b, 2H), 4,44 (d, J = 7 Hz, 2H), 4,89 (t, J = 7 Hz, 1H); ESI+ m/z = 329,2 (MH<sup>+</sup>).

Exemplo 138: Dicloridrato de N,N'-dibenzidril-etano-1,2-diamina

A síntese do composto do título é descrita em EP058373A1 (Ciba-Geigy AG).  
15

Cristais incolores: p.f. 282-283°C.

Exemplo 139: Dicloridrato de N,N'-Bis-[bis-(4-flúor-fenil)-metil]-etano-1,2-diamina

A síntese do composto do título é descrita em EP058373A1 (Ciba-Geigy AG).  
20

Cristais incolores: p.f. 297-298°C.

Exemplo 140: N,N'-Bis-[(4-metóxi-fenil)-fenil-metil]-etano-1,2-diamina

A síntese do composto do título é descrita em EP058373A1 (Ciba-Geigy AG).

25 Cristais incolores: p.f. 97-98°C.

Exemplo 141: Dimesilato de N,N'-Bis-[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-etano-1,2-diamina

(4-Cloro-fenil)-fenil-metanona (21,5 g, 99 mmols) e etano-1,2-diamina (25 ml) são agitados por 20 horas a 180°C. Uma suspensão de boridreto de sódio (13 g) em água (30 ml) é adicionada a uma solução do composto bruto dissolvido em metanol (300 ml). A mistura é refluída por 1  
30 hora. É adicionada água, e a mistura é extraída com cloreto de metileno,

seca e evaporada, para gerar 23 g de composto bruto. É acrescentado ácido metanossulfônico a uma solução do composto bruto em acetona. Os cristais resultantes são o sal de dimetanossulfonato, p.f. 233-235°C, ESI+ MS:  $m/z = 463$  ( $MH^+$ ).

5 Exemplo 142: di-(trifluoroacetato) de (S,S)-N,N'-di-croman-4-il-etano-1,2-diamina

A uma solução resfriada em gelo de (S)-4-aminocromano (200 mg, 1,34 mmol) e trietilamina (207  $\mu$ l, 1,47 mmol) em diclorometano seco (5 ml), é adicionado lentamente cloreto de oxalila (57  $\mu$ l, 0,67 mmol) por meio de uma seringa hipodérmica. A seguir, a suspensão de cor marrom-escura é agitada por 3 horas em temperatura ambiente sob argônio. A seguir, a mistura de reação é derramada em água gelada. O precipitado é retirado por filtração, lavado com água gelada seguida por éter dietílico. O resíduo é seco a vácuo a 50°C de um dia para o outro, para gerar (S,S)-N,N'-di-croman-4-il-oxalamida como um pó castanho.

A uma suspensão de (S,S)-N,N'-di-croman-4-il-oxalamida (102 mg, 0,29 mmol) em THF seco (5 ml), é adicionado lentamente 1 M de complexo de borano-THF em THF (4,92 ml, 4,63 mmols) por meio de uma seringa hipodérmica sob argônio. Após o término da efervescência, a suspensão agora incolor espessa é levada ao refluxo e mantida nessa temperatura de um dia para o outro. Após alcançar temperatura ambiente, a mistura de reação incolor transparente é derramada em uma mistura de acetato de etila (25 ml) e água (25 ml). A camada orgânica é separada, e a fase aquosa é extraída duas vezes com acetato de etila (10 ml). Os extratos orgânicos combinados são lavados com salmoura, secos sobre  $Na_2SO_4$  e evaporados até secos. O resíduo é purificado por HPLC preparatória (gradiente F) para gerar o composto do título como um pó incolor, HPLC:  $t_R = 3,35$  minutos (gradiente A); ESI+ MS:  $m/z = 295$  ( $MH^+$ ).

30 Exemplo 143: Dicloridrato de N-benzidril-N'-(9H-fluoren-9-il)-etano-1,2-diamina  
N'1'-benzidril-etano-1,2-diamina (600 mg, 2 mmols) [preparada de acordo com EP58373A1, Ciba-Geigy AG] é suspensa em 10 ml de DCM. A essa mistura, 1,4 ml de trietilamina e 9-bromofluoreno (540 mg, 2,2

mmols) são adicionados, e a reação é agitada por 22 horas em temperatura ambiente. Subsequentemente, DCM é adicionado, e a fase orgânica é lavada com solução concentrada de  $\text{NaHCO}_3$ . A fase aquosa é extraída novamente com DCM. As fases orgânicas combinadas são secas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtradas e evaporadas até secas. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (ciclo-hexano/acetato de etila, 1:1) para gerar o composto do título. Cristais incolores: p.f. 89,0 - 91,1°C, ESI+ MS:  $m/z = 391$  ( $\text{MH}^+$ ).

Exemplo 144: *N*-benzidril-*N'*-(10,11-di-hidro-5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-il)-etano-1,2-diamina

Preparada de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 143. Resina incolor, HPLC:  $t_R = 6,55$  minutos (gradiente Acetonitrila + AcOH a 0,1%/água + AcOH a 0,1%, Acetonitrila de 0 a 100% em 8 minutos. Acetonitrila 100% por 2 minutos; coluna :Waters XTerra® MS C 18, 4,6 x 100 mm), ESI+ MS:  $m/z = 419$  ( $\text{MH}^+$ ).

Exemplo 145: Benzil-[2-(10,11-di-hidro-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-etil]-amina

Síntese de acordo com CH368493, Geigy AG, 24.06.1958. ESI+ MS:  $m/z = 329$  ( $\text{MH}^+$ ).

Exemplo 146: Cloridrato de *rac*-[2-(10,11-di-hidro-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-propil]-dimetilamina

Síntese de acordo com CH368493, Geigy AG, 24.06.1958. p.f. 172 - 173°C.

Exemplo 147: Cloridrato de 5-(2-piperidin-1-il-etil)-10,11-di-hidro-5H-dibenzo[b,f]azepina

Síntese de acordo com W. Schindler, *Helv. Chim. Acta*; 37,472, 481,(1954); p.f. 278 - 280°C.

Exemplo 148: Cápsulas macias

Cinco mil cápsulas macias de gelatina, cada uma compreendendo 0,05 g de ingrediente ativo de um dos compostos de fórmula I mencionados nos Exemplos precedentes, são preparadas da seguinte forma:

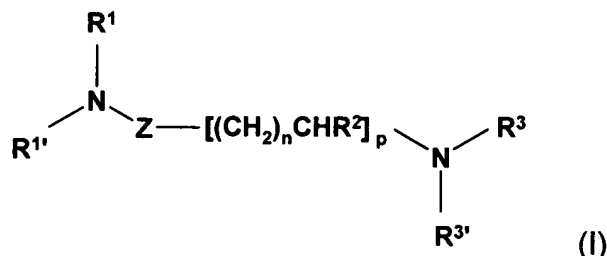
Composição

|                   |          |
|-------------------|----------|
| Ingrediente ativo | 250 g    |
| Lauroglicol       | 2 litros |

Processo de preparação: o ingrediente ativo pulverizado é suspenso em Lauroglicol® (laurato de propileno glicol, Gattefossé S.A., Saint Priest, França) e triturado em um pulverizador úmido para produzir um tamanho de partícula de cerca de 1 a 3  $\mu\text{m}$ . Porções de 0,419 g da mistura  
5 são então introduzidas em cápsulas macias de gelatina com o uso de uma máquina de preenchimento de cápsulas.

## REIVINDICAÇÕES

### 1. Uso de uma diamina de fórmula I



em que

Z é -C(O)-, -C(S)- ou uma ligação;

5 n é 0, 1, 2 ou 3;

p é 0 ou 1, desde que p seja 1 quando Z for uma ligação;

R<sup>1</sup> representa

10 alquila que é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por alcóxi, hidróxi, halogênio, amino, alquil amino, di-alquil amino, (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)arilóxi não-substituído ou substituído, (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)heterociclila não-substituída ou substituída contendo oxigênio, enxofre ou nitrogênio, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquila não-substituída ou substituída, ou (C<sub>4</sub>-C<sub>14</sub>)arila não-substituída ou substituída;

15 alquenila, que é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por alcóxi, hidróxi, halogênio, amino, alquil amino, di-alquil amino, (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)arilóxi não-substituído ou substituído, (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)heterociclila não-substituída ou substituída contendo oxigênio, enxofre ou nitrogênio, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquila não-substituída ou substituída, ou (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)arila não-substituída ou substituída;

(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquila não-substituída ou substituída,

20 (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)heterociclila não-substituída ou substituída contendo oxigênio, enxofre ou nitrogênio,

(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)arila não-substituída ou substituída, ou

(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)hetarila não-substituída ou substituída; e

25 R<sup>1</sup> representa hidrogênio, (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)arila não-substituída ou substituída, (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)aril alquila não-substituída ou substituída ou

alquila que é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por alcóxi, hidróxi, halogênio, amino, alquil amino ou di-alquil amino; ou

R<sup>1</sup> e R<sup>1'</sup>, juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexa-

dos, formam um grupo (C<sub>5</sub>-C<sub>16</sub>)heterociclil mono-, di, tri ou tetracíclico não-substituído ou substituído que contém pelo menos um átomo de nitrogênio,

R<sup>2</sup> representa hidrogênio ou alquila, (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)aril alquila não-substituída ou substituída, ou (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)arila não-substituída ou substituída,

5 R<sup>3</sup> representa hidrogênio, (C<sub>4</sub>-C<sub>16</sub>)arila não-substituída ou substituída, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)cicloalquila não-substituída ou substituída, (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)heterociclila não-substituída ou substituída contendo oxigênio, enxofre ou nitrogênio; (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)hetarila não-substituída ou substituída; alquila que é não-substituída ou substituída por hidróxi, amino, (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)arila não-substituída ou substituída,  
10 (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)hetarila não-substituída ou substituída ou arila não-substituída ou substituída; ou R<sup>17</sup>-C(O)-, em que R<sup>17</sup> representa alquila não-substituída ou substituída, (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)arila não-substituída ou substituída, ou (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)hetarila não-substituída ou substituída; e

R<sup>3'</sup> representa hidrogênio, alquila, alquil carbonila ou (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)aril  
15 alquila não-substituída ou substituída, ou

R<sup>3</sup> e R<sup>3'</sup>, juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados, formam um grupo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)heterociclil cíclico não-substituído ou substituído que contém pelo menos um átomo de nitrogênio,

sendo o referido uso caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de um distúrbio ou uma condição na qual o receptor de mGluR7 tem uma participação ou está implicado.  
20

2. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o distúrbio ou a condição em que o receptor de mGluR7 tem uma participação ou está implicado é selecionado de epilepsia, isquemia cerebral,  
25 distúrbios oculares, especialmente glaucoma e doenças isquêmicas do olho, prurido, espasmos musculares, convulsões ou dor.

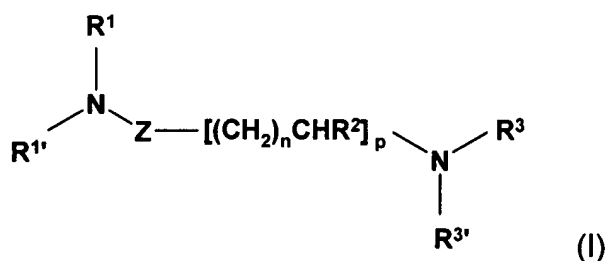
3. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o distúrbio ou a condição em que o receptor de mGluR7 tem uma participação ou está implicado é selecionado de processos degenerativos agudos, traumáticos e crônicos do sistema nervoso e doenças psiquiátricas.  
30

4. Uso de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato

de que o distúrbio ou condição é selecionado de doença de Parkinson, demência senil, doença de Alzheimer, coreia de Huntington, esclerose lateral amiotrófica e esclerose múltipla, esquizofrenia, distúrbios de ansiedade e depressão.

- 5                    5. Método de tratamento de um distúrbio ou uma condição na qual o receptor de mGluR7 tem uma participação ou está implicado, caracterizado pelo fato de que compreende a administração a um indivíduo que necessita desse tratamento de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma diamina de fórmula I como definida na reivindicação 1 em forma de base livre ou em forma de sal de adição ácida farmaceuticamente aceitável.

6. Diamina, caracterizada pelo fato de que apresenta a fórmula I



em que

Z é -C(O)-, -C(S)- ou uma ligação;

n é 0, 1, 2 ou 3;

- 15                    p é 0 ou 1, desde que p seja 1 quando Z for uma ligação;

R<sup>1</sup> representa

- 20                    alquila que é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por alcóxi, hidróxi, halogênio, amino, alquil amino, di-alquil amino, (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)arilóxi não-substituído ou substituído, (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)heterociclila não-substituída ou substituída contendo oxigênio, enxofre ou nitrogênio, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquila não-substituída ou substituída, ou (C<sub>4</sub>-C<sub>14</sub>)arila não-substituída ou substituída;

- 25                    alquenila, que é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por alcóxi, hidróxi, halogênio, amino, alquil amino, di-alquil amino, (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)arilóxi não-substituído ou substituído, (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)heterociclila não-substituída ou substituída contendo oxigênio, enxofre ou nitrogênio, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquila não-substituída ou substituída, ou (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)arila não-substituída ou substituída;

(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquila não-substituída ou substituída, (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>) hete-

rociclila não-substituída ou substituída contendo oxigênio, enxofre ou nitrogênio, (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)arila não-substituída ou substituída, ou (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)hetarila não-substituída ou substituída; e

R<sup>1'</sup> representa hidrogênio, (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)arila não-substituída ou substituída, (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)aril alquila não-substituída ou substituída ou

alquila que é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por alcóxi, hidróxi, halogênio, amino, alquil amino ou di-alquil amino; ou

R<sup>1</sup> e R<sup>1'</sup>, juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados, formam um grupo (C<sub>5</sub>-C<sub>16</sub>)heterociclil mono-, di, tri ou tetracíclico não-substituído ou substituído que contém pelo menos um átomo de nitrogênio,

R<sup>2</sup> representa hidrogênio ou alquila, (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)aril alquila não-substituída ou substituída, ou (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)arila não-substituída ou substituída,

R<sup>3</sup> representa hidrogênio, (C<sub>4</sub>-C<sub>16</sub>)arila não-substituída ou substituída, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)cicloalquila não-substituída ou substituída, (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)heterociclila contendo oxigênio, enxofre ou nitrogênio; (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)hetarila não-substituída ou substituída; alquila que é não-substituída ou substituída por hidróxi, amino, (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)hetarila ou (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)arila não-substituída ou substituída; ou R<sup>17</sup>-C(O)-, em que R<sup>17</sup> representa alquila, (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)arila ou (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)hetarila; e

R<sup>3'</sup> representa hidrogênio, alquila, alquil carbonila ou (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)aril alquila não-substituída ou substituída, ou

R<sup>3</sup> e R<sup>3'</sup>, juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados, formam um grupo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)heterociclil cíclico não-substituído ou substituído que contém pelo menos um átomo de nitrogênio,

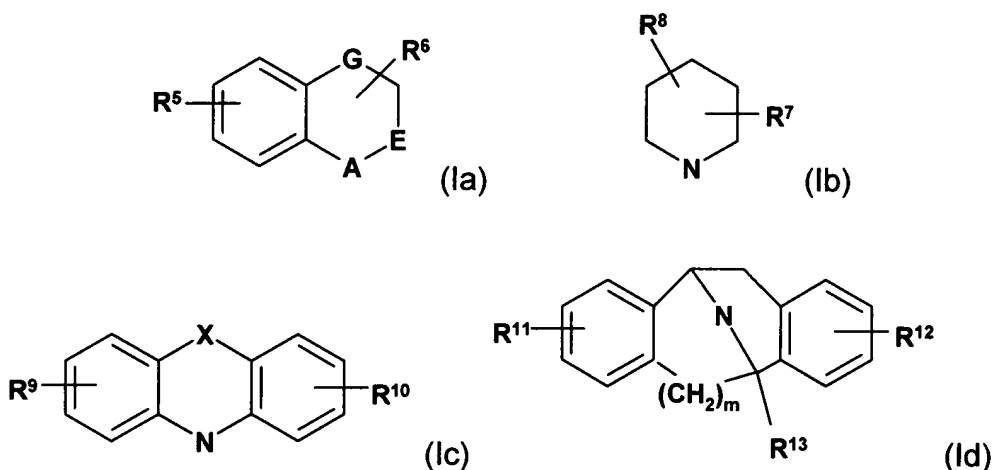
desde que, se n for 0, Z for -C(O)-, p for 1, R<sup>1</sup> for benzila, R<sup>2</sup> for fenila e R<sup>1'</sup> e R<sup>3'</sup> forem hidrogênio, então R<sup>3</sup> não representará benzila ou acetila; se n for 0, Z for -C(O)-, p for 1, R<sup>1</sup> for fenetila, R<sup>1'</sup> for hidrogênio, R<sup>2</sup> for fenila e R<sup>3'</sup> for hidrogênio, então R<sup>3</sup> não representará hidrogênio; se n for 1, Z for uma ligação, p for 1, R<sup>1</sup> for difenil metila e R<sup>1'</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>3'</sup> forem todos hidrogênios, então R<sup>3</sup> não será difenil metila ou benzila; e, se Z for uma ligação, p for 1, R<sup>1</sup> e R<sup>1'</sup> em conjunto representarem a estrutura de subfórmula Ic, X representar -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, R<sup>2</sup> for hidrogênio e n for 1 ou 2, então R<sup>3</sup> e R<sup>3'</sup>, juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados, não representa-



rão piperidinila e  $R^3$  e  $R^{3'}$  não serão simultaneamente metila;  
na forma de base livre ou na forma de sal de adição ácida.

7. Diamina de fórmula I de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que:

- 5                   Z é -C(O)- ou uma ligação;  
                      n é 0, 1 ou 2;  
                      p é 0 ou 1, desde que p seja 1 quando Z for uma ligação;  
                       $R^1$  representa  
                       $(C_{1-6})$ alquila que é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituí-  
10   da por  $(C_{1-6})$ alcóxi, hidróxi, halogênio, amino,  $(C_{1-6})$ alquil amino, di- $(C_{1-6})$  al-  
                      quil amino, arilóxi, 2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxanila,  $(C_4-C_7)$ cicloalquila ou fe-  
                      nila, a qual, ela própria, é não-substituída ou substituída por halogênio,  $(C_{1-6})$   
                      alcóxi ou trifluorometóxi;  
                       $(C_{1-6})$ alquenila, que é não-substituída ou mono-, di- ou trissubsti-  
15   tuída por  $(C_{1-6})$ alcóxi, hidróxi, halogênio, amino,  $(C_{1-6})$ alquil amino, di- $(C_{1-6})$   
                      alquil amino, arilóxi, 2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxanila,  $(C_4-C_7)$ cicloalquila ou  
                      fenila, a qual, ela própria, é não-substituída ou substituída por halogênio,  $(C_{1-6})$   
                      alcóxi ou trifluorometóxi;  
                       $(C_4-C_7)$ cicloalquila, 1,4-dioxano, naftila, 9H-fluorenila, 10,11-di-  
20   hidro-5H-dibenzo[a,d]ciclo-heptenila, 2,3-di-hidrobenzo[b]furila, 2,3-di-hidro-  
                      cromenila;  
                      fenila que é não-substituída ou substituída por fenila ou  $(C_{1-6})$  al-  
                      cóxi; ou  
                      piperidinila que é não-substituída ou substituída por fenila ou pi-  
25   rimidila; e  
                       $R^{1'}$  representa hidrogênio, fenila, benzila ou  
                       $(C_{1-6})$ alquila que é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituí-  
                      da por  $(C_{1-6})$ alcóxi, hidróxi, halogênio, amino,  $(C_{1-6})$ alquil amino ou di- $(C_{1-6})$   
                      alquil amino; ou  
30                    $R^1$  e  $R^{1'}$ , juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexa-  
                      dos, formam uma estrutura cíclica de fórmula Ia, Ib, Ic ou Id,



em que

A representa N e E representa  $\text{CR}^4\text{R}^{4'}$ , ou A representa  $\text{CR}^4\text{R}^{4'}$  e E representa N,

G representa uma ligação simples,  $\text{CHR}^{19}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $\text{S}(\text{O})_t$  ou  $\text{NR}^{20}$ , em que  $t$  é 0, 1 ou 2, e  $\text{R}^{19}$  e  $\text{R}^{20}$ , independentemente um do outro, representam hidrogênio ou  $(\text{C}_{1-6})$ alquila, que é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por  $(\text{C}_{1-6})$ alcóxi, hidróxi, halogênio, amino,  $(\text{C}_{1-6})$ alquil amino ou di- $(\text{C}_{1-6})$ alquil amino,

X representa oxigênio, uma ligação simples,  $\text{CHR}^{21}$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$  ou  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $\text{S}(\text{O})_r$  ou  $\text{NR}^{22}$ , em que  $r$  é 0, 1 ou 2, e  $\text{R}^{21}$  e  $\text{R}^{22}$ , independentemente um do outro, representam hidrogênio ou  $(\text{C}_{1-6})$ alquila, que é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por  $(\text{C}_{1-6})$ alcóxi, hidróxi, halogênio, amino,  $(\text{C}_{1-6})$ alquil amino ou di- $(\text{C}_{1-6})$ alquil amino,

$m$  é 0 ou 1,

$\text{R}^4$  e  $\text{R}^{4'}$  representam, independentemente um do outro, hidrogênio ou  $(\text{C}_{1-6})$ alquila, que é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por  $(\text{C}_{1-6})$ alcóxi, hidróxi, halogênio, amino,  $(\text{C}_{1-6})$ alquil amino ou di- $(\text{C}_{1-6})$ alquil amino,

$\text{R}^5$  representa hidrogênio, halogênio,  $(\text{C}_{1-6})$ alcóxi, fenila ou  $(\text{C}_{1-6})$ alquila que é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por  $(\text{C}_{1-6})$ alcóxi, hidróxi, halogênio, amino,  $(\text{C}_{1-6})$ alquil amino ou di- $(\text{C}_{1-6})$ alquil amino,

$\text{R}^6$  representa hidrogênio, halogênio, fenila ou  $(\text{C}_{1-6})$ alquila que é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por  $(\text{C}_{1-6})$ alcóxi, hidróxi, halogênio, amino,  $(\text{C}_{1-6})$ alquil amino ou di- $(\text{C}_{1-6})$ alquil amino,

$R^7$  e  $R^8$  representam, independentemente um do outro, hidrogênio, halogênio ou  $(C_{1-6})$ alquila, que é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por  $(C_{1-6})$ alcóxi, hidróxi, halogênio, amino,  $(C_{1-6})$ alquil amino ou di- $(C_{1-6})$ alquil amino,

5  $R^9$  e  $R^{10}$  representam, independentemente um do outro, hidrogênio, halogênio,  $(C_{1-6})$ alcóxi, fenila ou  $(C_{1-6})$ alquila que é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por  $(C_{1-6})$ alcóxi, hidróxi, halogênio, amino,  $(C_{1-6})$ alquil amino ou di- $(C_{1-6})$ alquil amino,

10  $R^{11}$  é hidrogênio, halogênio,  $(C_{1-6})$ alcóxi, fenila ou  $(C_{1-6})$ alquila que é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por  $(C_{1-6})$ alcóxi, hidróxi, halogênio, amino,  $(C_{1-6})$ alquil amino ou di- $(C_{1-6})$ alquil amino,

$R^{12}$  é hidrogênio, halogênio,  $(C_{1-6})$ alcóxi, fenila ou  $(C_{1-6})$ alquila que é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por  $(C_{1-6})$ alcóxi, hidróxi, halogênio, amino,  $(C_{1-6})$ alquil amino ou di- $(C_{1-6})$ alquil amino, e

15  $R^{13}$  representa hidrogênio ou  $(C_{1-6})$ alquila que é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por  $(C_{1-6})$ alcóxi, hidróxi, halogênio, amino,  $(C_{1-6})$ alquil amino ou di- $(C_{1-6})$ alquil amino,

$R^2$  representa hidrogênio ou  $(C_{1-6})$ alquila, ou

20 benzila, naftila ou fenila, a qual, em cada caso, é não-substituída ou substituída por halogênio,  $(C_{1-6})$ alcóxi,  $(C_{1-6})$ alquila, hidróxi, trifluorometila, amino,  $(C_{1-6})$ alquil amino ou di- $(C_{1-6})$ alquil amino,

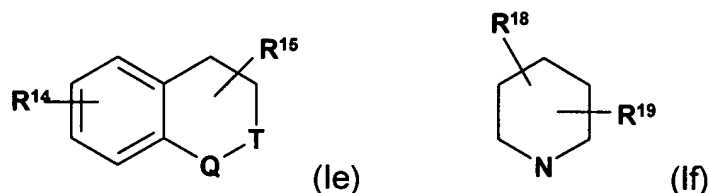
25  $R^3$  representa hidrogênio, fluorenila, 2,3-di-hidrocromenila, 1,2,2a, 3,4,5-hexa-hidro-acenaftila, 1,2-di-hidro-acenaftila, tetra-hidronaftila que é não-substituída ou substituída por  $(C_{1-6})$ alcóxi; benzoxazolila; cianopiridila;  $(C_{1-6})$  alquil tieno[2,3-d]-pirimidila; N- $(C_{1-6})$ alquil piperidinila, que é substituída por fenila;  $(C_3-C_4)$ cicloalquila, que é substituída por fenila; 2,3-di-hidro-indenila;  $(C_{1-6})$ alquila que é não-substituída ou substituída por hidróxi, amino, naftila, indolila, tiazolila, piridila ou fenila, a qual, ela própria, é não-substituída ou mono- ou dissubstituída por halogênio, fenila, nitro, di- $(C_{1-6})$ alquil amino, di- $(C_{1-6})$ alquil amino  $(C_{1-6})$ alcóxi,  $(C_{1-6})$ alquila,  $(C_{1-6})$ alcóxi, trifluorometila ou trifluorometóxi; ou  $R^{17}$ -C(O)-, em que  $R^{17}$  representa  $(C_{1-6})$ alquila, fenila, indolila ou benzo[b]furila, que, em cada caso, é substituída por

30

ciano, carbóxi ou (C<sub>1-6</sub>)alcóxi carbonila; e

R<sup>3'</sup> representa hidrogênio, (C<sub>1-6</sub>)alquila, (C<sub>1-6</sub>)alquil carbonila ou benzila, ou

R<sup>3</sup> e R<sup>3'</sup>, juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados, formam uma estrutura cíclica de fórmula Ie ou If,



em que

Q representa N e T representa CR<sup>16</sup>R<sup>16'</sup>, ou Q representa CR<sup>16</sup>R<sup>16'</sup> e T representa N,

R<sup>14</sup> representa hidrogênio, halogênio, (C<sub>1-6</sub>)alcóxi, fenila ou (C<sub>1-6</sub>)alquila que é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por (C<sub>1-6</sub>)alcóxi, hidróxi, halogênio, amino, (C<sub>1-6</sub>)alquil amino ou di-(C<sub>1-6</sub>)alquil amino,

R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>16'</sup>, R<sup>17</sup> e R<sup>18</sup> representam, independentemente um do outro, hidrogênio, halogênio ou (C<sub>1-6</sub>)alquila, que é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por (C<sub>1-6</sub>)alcóxi, hidróxi, halogênio, amino, (C<sub>1-6</sub>)alquil amino ou di-(C<sub>1-6</sub>)alquil amino,

desde que, se n for 0, Z for -C(O)-, p for 1, R<sup>1</sup> for benzila, R<sup>2</sup> for fenila e R<sup>1'</sup> e R<sup>3'</sup> forem hidrogênio, então R<sup>3</sup> não representará benzila ou acetila; se n for 0, Z for -C(O)-, p for 1, R<sup>1</sup> for fenetila, R<sup>1'</sup> for hidrogênio, R<sup>2</sup> for fenila e R<sup>3'</sup> for hidrogênio, então R<sup>3</sup> não representará hidrogênio; se n for 1, Z for uma ligação, p for 1, R<sup>1</sup> for difenil metila e R<sup>1'</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>3'</sup> forem todos hidrogênios, então R<sup>3</sup> não será difenil metila ou benzila; e, se Z for uma ligação, p for 1, R<sup>1</sup> e R<sup>1'</sup> em conjunto representarem a estrutura de subfórmula Ic, X representar -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, R<sup>2</sup> for hidrogênio e n for 1 ou 2, então R<sup>3</sup> e R<sup>3'</sup>, juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados, não representarão piperidinila e R<sup>3</sup> e R<sup>3'</sup> não serão simultaneamente metila;

na forma de base livre ou na forma de sal de adição ácida.

8. Diamina de fórmula I de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que:

Z é -C(O)- ou uma ligação;

n é 0, 1 ou 2;

p é 0 ou 1, desde que p seja 1 quando Z for uma ligação;

R<sup>1</sup> representa

5 (C<sub>1-6</sub>)alquila que é não-substituída ou mono- ou dissustituída por fenila, a qual, ela própria, é não-substituída ou substituída por halogênio, (C<sub>1-6</sub>)alcóxi ou trifluorometóxi, fenóxi, 2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxanila ou (C<sub>5-7</sub>) cicloalquila;

(C<sub>1-6</sub>)alquenila; naftila, 9H-fluorenila, 10,11-di-hidro-5H-dibenzo  
10 [a,d]ciclo-heptenila, 2,3-di-hidrobenczo[b]furila, 2,3-di-hidrocromenila; fenila que é não-substituída ou substituída por fenila ou (C<sub>1-6</sub>) alcóxi; ou

piperidinila, que é substituída por pirimidila; e

R<sup>1'</sup> representa fenila, hidrogênio ou (C<sub>1-6</sub>)alquila; ou

15 R<sup>1</sup> e R<sup>1'</sup>, juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados, formam uma estrutura cíclica de fórmula Ia, Ib, Ic ou Id, em que:

A representa N e E representa CR<sup>4</sup>R<sup>4'</sup>, ou A representa CR<sup>4</sup>R<sup>4'</sup> e E representa N,

G representa CH<sub>2</sub>,

20 X representa oxigênio, uma ligação, -CH=CH- ou -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,

m é 0 ou 1,

R<sup>4</sup> e R<sup>4'</sup> representam, independentemente um do outro, hidrogênio ou (C<sub>1-6</sub>)alquila,

R<sup>5</sup> representa hidrogênio, (C<sub>1-6</sub>)alquila, CF<sub>3</sub> ou halogênio,

25 R<sup>6</sup> representa hidrogênio ou (C<sub>1-6</sub>)alquila,

R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> são ambos hidrogênio,

R<sup>9</sup> e R<sup>10</sup> são ambos hidrogênio,

R<sup>11</sup> é hidrogênio ou (C<sub>1-6</sub>)alcóxi,

R<sup>12</sup> representa hidrogênio, e

30 R<sup>13</sup> representa hidrogênio ou (C<sub>1-6</sub>)alquila,

R<sup>2</sup> representa hidrogênio, (C<sub>1-6</sub>)alquila, benzila ou fenila, que é não-substituída ou substituída por halogênio,

$R^3$  representa hidrogênio, fluorenila, 2,3-di-hidrocromenila, 1,2,2a,3,4,5-hexa-hidro-acenaftila, 1,2-di-hidro-acenaftila, tetra-hidronaftila que é não-substituída ou substituída por  $(C_{1-6})$ alcóxi; benzoxazolila; ciano-piridila;  $(C_{1-6})$ alquil tieno[2,3-d]-pirimidila; N- $(C_{1-6})$ alquil piperidinila, que é  
 5 substituída por fenila;  $(C_3-C_4)$ cicloalquila, que é substituída por fenila; 2,3-di-hidro-indenila;  $(C_{1-6})$ alquila que é não-substituída ou substituída por hidróxi, amino, naftila, indolila, tiazolila, piridila ou fenila, a qual, ela própria, é não-substituída ou mono- ou dissubstituída por halogênio, fenila, nitro, di- $(C_{1-6})$ alquil amino, di- $(C_{1-6})$ alquil amino  $(C_{1-6})$ alcóxi,  $(C_{1-6})$ alquila,  $(C_{1-6})$ alcóxi, trifluorometila ou trifluorometóxi; ou  $R^{17}-C(O)-$ , em que  $R^{17}$  representa  $(C_{1-6})$ alquila, fenila, indolila ou benzo[b]furila, que, em cada caso, é substituída por ciano, carbóxi ou  $(C_{1-6})$ alcóxi carbonila; e

$R^{3'}$  representa hidrogênio,  $(C_{1-6})$ alquila,  $(C_{1-6})$ alquil carbonila ou benzila, ou

15  $R^3$  e  $R^{3'}$ , juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados, formam uma estrutura cíclica de fórmula Ie ou If, em que:

Q representa N e T representa  $CR^{16}R^{16'}$ , ou Q representa  $CR^{16}R^{16'}$  e T representa N, e

$R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{16'}$ ,  $R^{17}$  e  $R^{18}$  são todos hidrogênio,

20 desde que, se n for 0, Z for  $-C(O)-$ , p for 1,  $R^1$  for benzila,  $R^2$  for fenila e  $R^{1'}$  e  $R^{3'}$  forem hidrogênio, então  $R^3$  não representará benzila ou acetila; se n for 0, Z for  $-C(O)-$ , p for 1,  $R^1$  for fenetila,  $R^{1'}$  for hidrogênio,  $R^2$  for fenila e  $R^{3'}$  for hidrogênio, então  $R^3$  não representará hidrogênio; se n for 1, Z for uma ligação, p for 1,  $R^1$  for difenil metila e  $R^{1'}$ ,  $R^2$  e  $R^{3'}$  forem todos hidrogênios, então  $R^3$  não será difenil metila ou benzila; e, se Z for uma ligação, p for 1,  $R^1$  e  $R^{1'}$  em conjunto representarem a estrutura de subfórmula Ic, X representar  $-CH_2-CH_2-$ ,  $R^2$  for hidrogênio e n for 1 ou 2, então  $R^3$  e  $R^{3'}$ ,  
 25 juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados, não representarão piperidinila e  $R^3$  e  $R^{3'}$  não serão simultaneamente metila;

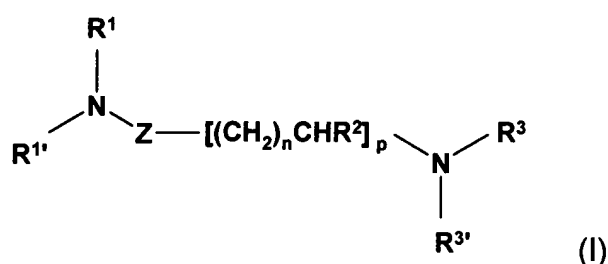
30 na forma de base livre ou na forma de sal de adição ácida.

9. Diamina de fórmula I de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que está na forma de base livre ou em forma de sal de

adição ácida farmaceuticamente aceitável, para uso como uma substância farmacêutica.

10. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende uma diamina de fórmula I como definida em reivindicação 6 em  
5 forma de base livre ou em forma de sal de adição ácida farmaceuticamente aceitável e pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável.

11. Processo para a preparação de uma diamina de fórmula I



em que

Z é -C(O)-, -C(S)- ou uma ligação;

10 n é 0, 1, 2 ou 3;

p é 0 ou 1, desde que p seja 1 quando Z for uma ligação;

R<sup>1</sup> representa

alquila que é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por alcóxi, hidróxi, halogênio, amino, alquil amino, di-alquil amino, (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)arilóxi  
15 não-substituído ou substituído, (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)heterociclila não-substituída ou substituída contendo oxigênio, enxofre ou nitrogênio, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquila não-substituída ou substituída, ou (C<sub>4</sub>-C<sub>14</sub>)arila não-substituída ou substituída;

alquenila, que é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por alcóxi, hidróxi, halogênio, amino, alquil amino, di-alquil amino, (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)  
20 arilóxi não-substituído ou substituído, (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)heterociclila não-substituída ou substituída contendo oxigênio, enxofre ou nitrogênio, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquila não-substituída ou substituída, ou (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)arila não-substituída ou substituída;

(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquila não-substituída ou substituída, (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)heterociclila não-substituída ou substituída contendo oxigênio, enxofre  
25 ou nitrogênio, (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)arila não-substituída ou substituída ou (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)hetarila não-substituída ou substituída; e

R<sup>1'</sup> representa hidrogênio, (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)arila não-substituída ou substi-

tuída, (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)aril alquila não-substituída ou substituída ou

alquila que é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por alcóxi, hidróxi, halogênio, amino, alquil amino ou di-alquil amino; ou

5 R<sup>1</sup> e R<sup>1'</sup>, juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados, formam um grupo (C<sub>5</sub>-C<sub>16</sub>)heterociclil mono-, di, tri ou tetracíclico não-substituído ou substituído que contém pelo menos um átomo de nitrogênio,

R<sup>2</sup> representa hidrogênio ou alquila, (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)aril alquila não-substituída ou substituída ou (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)arila não-substituída ou substituída,

10 R<sup>3</sup> representa hidrogênio, (C<sub>4</sub>-C<sub>16</sub>)arila não-substituída ou substituída, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)cicloalquila não-substituída ou substituída, (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)heterociclila contendo oxigênio, enxofre ou nitrogênio; (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)hetarila não-substituída ou substituída; alquila que é não-substituída ou substituída por hidróxi, amino, (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)arila, (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)hetarila ou arila não-substituída ou substituída; ou R<sup>17</sup>-C(O)-, em que R<sup>17</sup> representa alquila, (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)arila ou (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)hetarila; e

15 R<sup>3'</sup> representa hidrogênio, alquila, alquil carbonila ou (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)aril alquila não-substituída ou substituída, ou

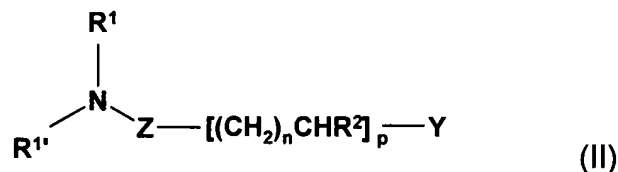
R<sup>3</sup> e R<sup>3'</sup>, juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados, formam um grupo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)heterociclil cíclico não-substituído ou substituído que contém pelo menos um átomo de nitrogênio,

20 desde que, se n for 0, Z for -C(O)-, p for 1, R<sup>1</sup> for benzila, R<sup>2</sup> for fenila e R<sup>1'</sup> e R<sup>3'</sup> forem hidrogênio, então R<sup>3</sup> não representará benzila ou acetila; se n for 0, Z for -C(O)-, p for 1, R<sup>1</sup> for fenetila, R<sup>1'</sup> for hidrogênio, R<sup>2</sup> for fenila e R<sup>3'</sup> for hidrogênio, então R<sup>3</sup> não representará hidrogênio; se n for 1, Z for uma ligação, p for 1, R<sup>1</sup> for difenil metila e R<sup>1'</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>3'</sup> forem todos hidrogênios, então R<sup>3</sup> não será difenil metila ou benzila; e, se Z for uma ligação, p for 1, R<sup>1</sup> e R<sup>1'</sup> em conjunto representarem a estrutura de subfórmula  
25 Ic, X representar -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, R<sup>2</sup> for hidrogênio e n for 1 ou 2, então R<sup>3</sup> e R<sup>3'</sup>, juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados, não representarão piperidinila e R<sup>3</sup> e R<sup>3'</sup> não serão simultaneamente metila; sendo o referido  
30 processo caracterizado pelo fato de que

a) Z é C(O) e os outros radicais e símbolos possuem os significados apresentados para um composto de fórmula I acima que compreende



a etapa de reação de um haleto de fórmula II

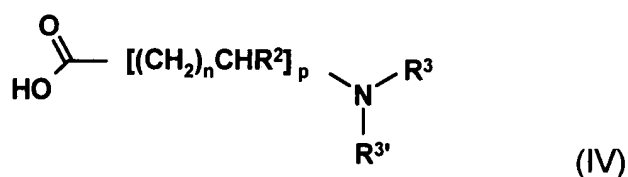


em que n, p, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup> e R<sup>2</sup> são definidos como para um composto de fórmula I acima, e Y é Cl, Br ou I com uma amina de fórmula III



em que R<sup>3</sup> e R<sup>3'</sup> são definidos como para um composto de fórmula I acima;

- 5                    b) em que Z é C(O) e os outros radicais e símbolos possuem os significados apresentados para um composto de fórmula I acima, é preparado por acoplamento de um ácido carboxílico de fórmula IV

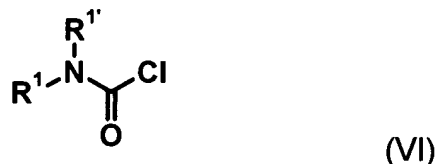


em que n, p, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> e R<sup>2</sup> são como definidos acima para um composto de fórmula I, com uma amina primária ou secundária de fórmula V



- 10    em que R<sup>1</sup> e R<sup>1'</sup> são como definidos acima para um composto de fórmula I;
- c) em que Z é C(O), R<sup>3</sup> é R<sup>17</sup>-C(O)-, em que R<sup>17</sup> representa alquila não-substituída ou substituída, ou R<sup>3</sup> é alquila que é não-substituída ou substituída por hidróxi, amino, (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)arila não-substituída ou substituída, (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)hetarila não-substituída ou substituída ou arila não-substituída ou substituída, R<sup>3'</sup> é hidrogênio e os outros radicais e símbolos possuem os significados apresentados para um composto de fórmula I acima, é sintetizado por alquilação, alquilação redutora ou acilação da diamina de fórmula I, em que R<sup>3</sup> e R<sup>3'</sup> são ambos hidrogênio, com um agente alquilante, um composto carbonila ou um agente de acilação;
- 20                    d) em que Z é C(O), p é 0 e os outros radicais possuem os signi-

ficados apresentados para um composto de fórmula I acima, podem ser preparados por reação de um cloreto de carbamoila de fórmula VI

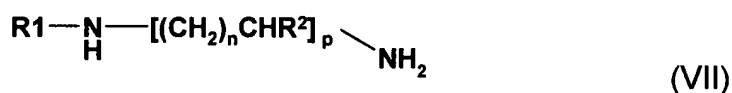


em que  $\text{R}^1$  e  $\text{R}^{\prime}$  são definidos como acima para um composto de fórmula I, com uma amina primária ou secundária de fórmula III



- 5 em que  $\text{R}^3$  e  $\text{R}^{3'}$  são como definidos acima para um composto de fórmula I; ou

e) em que Z é uma ligação e os outros radicais possuem os significados apresentados para um composto de fórmula I acima, é preparado submetendo-se uma diamina de fórmula VII

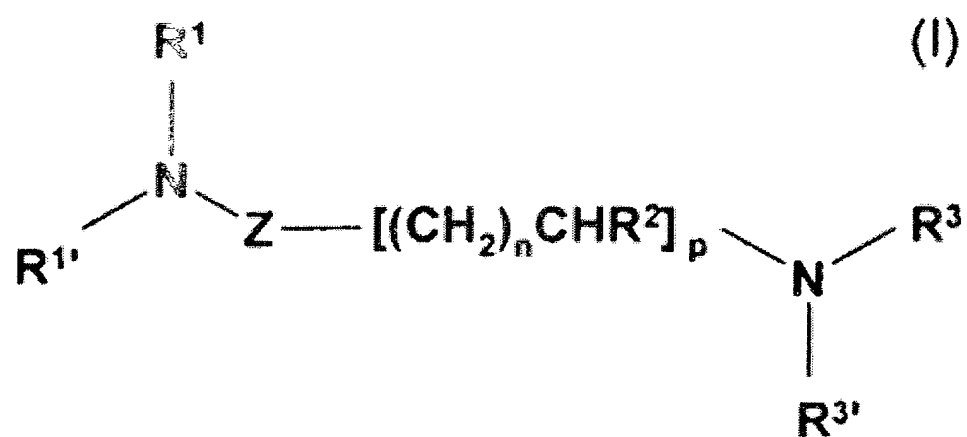


- 10 em que n, p,  $\text{R}^1$  e  $\text{R}^2$  são como definidos acima para um composto de fórmula I, alquilação ou acilação para gerar diaminas de fórmula I;

em que os compostos de partida de fórmula II a VII também podem estar presentes com grupos funcionais na forma protegida, se necessário, e/ou na forma de sais, desde que esteja presente um grupo formador de sal e que seja possível a reação na forma de sal;

- 15 em que quaisquer grupos de proteção em um derivado protegido de uma diamina da fórmula I são removidos;

- e, se desejado, uma diamina livre de fórmula I é convertida em um sal, um sal passível de obtenção de uma diamina de fórmula I é convertido no sal livre de diamina ou outro sal, e/ou uma mistura de diaminas isoméricas de fórmula I é separada nos isômeros individuais.
- 20

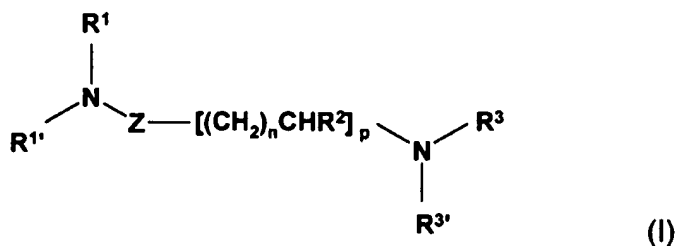


# RESUMO

Patente de Invenção: "DIAMINAS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO AS MESMAS, PROCESSO PARA PREPARÁ-LAS E USO DAS MESMAS".

5

A presente invenção refere-se às diaminas inéditas da fórmula (I)



nas quais todas as variáveis são definidas na especificação, na forma de base livre ou na forma de adição ácida, à sua preparação, ao seu uso como medicamentos, e aos medicamentos que as compreendem.