

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

(51) Classificação Internacional:

C07D 211/04 (2007.10) **C07D 211/06** (2007.10)
C07D 235/24 (2007.10) **C07D 413/04** (2007.10)
C07D 235/26 (2007.10) **C07D 401/04** (2007.10)
C07D 401/06 (2007.10) **C07D 403/04** (2007.10)
C07D 403/06 (2007.10) **A61K 31/44** (2007.10)
A61K 31/48 (2007.10) **A61K 31/415** (2007.10)
A61K 31/445 (2007.10) **A61P 25/04** (2007.10)

(22) Data de pedido: **2002.04.18**

(30) Prioridade(s): **2001.04.18 US 284666 P**
2001.04.18 US 284667 P
2001.04.18 US 284668 P
2001.04.18 US 284669 P

(43) Data de publicação do pedido: **2005.11.23**

(45) Data e BPI da concessão: **2009.02.27**
089/2009

(73) Titular(es):

EURO-CELTIQUE S.A.
2 AVENUE CHARLES DE GAULLE 1653
LUXEMBOURG **LU**

(72) Inventor(es):

ZHENGMING CHEN **US**
SAM VICTORY **US**
DONALD KYLE **US**
QUN SUN **US**
JOHN WHITEHEAD **US**

(74) Mandatário:

ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA
RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE 1-(4-PIPERIDINIL)-1,3-DI-HIDRO-2H-INDOLE-2-ONA E COMPOSTOS RELACIONADOS COMO ANÁLOGOS DE NOCICEPTINA E LIGANDOS ORL-1 PARA O TRATAMENTO DA DOR**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

"Derivados de 1-(4-piperidinil)-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona e compostos relacionados como análogos de nociceptina e ligandos ORL-1 para o tratamento da dor"

Este pedido reivindica a prioridade dos Pedidos Provisórios U.S. N.os de Série 60/284666; 60/284667; 60/284668; 60/284669, todos apresentados a 18 de Abril de 2001.

Antecedentes do invento

A dor crónica é um contribuinte maior para deficiência e é a causa de uma quantidade não referenciada de sofrimento. O tratamento com sucesso da dor severa ou crónica é um objectivo primário do médico sendo os analgésicos opióides as drogas preferidas.

Até recentemente, havia evidência de três classes importantes de receptores opióides no sistema nervoso central (CNS), com cada classe possuindo subtipo de receptores. Designaram-se estas classes de receptores como μ , δ e κ . Como os opiatos possuíam uma afinidade elevada por estes receptores enquanto não sendo endógenos para com o corpo, seguiu-se a investigação no sentido de identificar e isolar os ligandos endógenos para estes receptores. Identificaram-se estes ligandos como encefalinas, endorfinas e dinorfinas.

A experimentação recente levou à identificação de um ADN complementar codificando um receptor do tipo opióide (ORL-1) com um grau elevado de homologia com as classes conhecidas de receptores. Classificou-se este novo receptor descoberto como um receptor opióide baseado somente com base na estrutura, pois o receptor não exhibia homologia farmacológica. Demonstrou-se inicialmente que os ligandos não selectivos possuindo uma afinidade elevada por receptores μ , δ e κ tinham uma baixa afinidade pelo ORL-1. Esta característica, em conjunto com o facto de que ainda não se descobriu um ligando endógeno, levou ao termo "receptor órfão".

A experimentação recente levou ao isolamento e à estrutura do ligando endógeno do receptor ORL-1. Este ligando é um péptido de dezassete aminoácidos estruturalmente semelhante aos membros da família de péptidos opióides.

A descoberta do receptor ORL-1 representa uma oportunidade na descoberta de drogas para novos compostos os quais se podem administrar para a gestão da dor ou outros síndromas modulados por este receptor.

A Patente WO 99/32481 em nome de Alcon Laboratories, Inc. revela um grupo de compostos possuindo actividade muscarínica. Podem se usar os ditos compostos no fabrico de um medicamento para tratar glaucoma, miopia, psicose e várias outras condições envolvendo os receptores muscarínicos.

A Patente US 5789402 em nome de Eli Lilly Company revela compostos possuindo efeitos nos sistemas relacionados com a serotonina. Tais compostos hetero-oxiaminoalcanos são produtos farmacêuticos eficazes no tratamento de condições relacionadas com ou afectadas pela reabsorção da serotonina e pelo receptor 1 de serotonina.

A Patente WO 95/02405 em nome da Merck & Co., Inc. revela compostos de piperidinilo de benzoxazinona e de benzopirimidona. Os ditos compostos são úteis como antagonistas do receptor de oxitocina e de vasopressina.

A Patente US 3325499 em nome de Ireland Poos revela certos compostos de oxindole substituídos [(1-(1-hidrocarbíl-4-piperidil)-2-indolinones)].

A publicação por parte de Klein *et al.*, ARCHIV DER PHARMAZIE, VCH VERLAGSGESELLSCHAFT MBH, WEINHEIM, DE, volume 307, número 5, 1974, pp. 360-366, descreve a síntese de 1-(piperidinil-4)-indolinonas-(2) e 3,4-di-hidrocarboestirilos de modo a se obter análogos estruturais de analgésicos conhecidos.

O resumo do dito artigo está também listado na Base de Dados CA (*online*) de resumos de química, Columbus, Ohio, Estados Unidos da América [Base de Dados STN (acesso n° 1974:477786)].

A publicação por Lobbezoo e Soudijn, J. MED. CHEM., volume 24, 1981, pp. 777-782 diz respeito a uma interacção de um receptor opiato com compostos derivados de ou estruturalmente relacionados com fentanilo. Revela vários compostos estruturalmente relacionados com fentanilo e os autores determinam as afinidades dos ditos compostos no sentido do receptor opiato.

Um outro artigo por Klein *et al.*, ARCH. PHARMAZ., volume 308, número 75, 1976, pp. 910-916 revela a síntese e as actividades farmacológicas de análogos cíclicos de fentanilo. A ciclização do grupo acilo com C-2 do anel aromático dá origem a uma alteração na estrutura estereoquímica resultando numa perda da actividade analgésica.

A Patente WO 00/6157S A em nome de EISAI Co., Ltd. revela um processo para a produção de derivados de indole e seus intermediários. Os ditos derivados são úteis como drogas.

A Patente EP 0976732 em nome de EISAI Co., Ltd. revela derivados cíclicos de amina substituídos nas posições 1 e 4. Tais compostos mostram uma actividade antagonística à serotonina e são clinicamente úteis como medicamentos no tratamento por exemplo do melhoramento e prevenção da paralisia espástica.

A Patente WO 99/09984 A em nome da Merck & Co., Inc. revela certos compostos de pirrolidina e piperidina. Estes compostos podem ser úteis como moduladores da actividade do receptor de quimocina.

A Patente WO 96/13265 A em nome da Merck & Co., Inc. revela piperidinas 4-heterocíclicas substituídas. Tais compostos promovem a libertação da hormona de crescimento em humanos e em animais, cuja propriedade se pode usar para se promover, por exemplo, o crescimento de animais para alimentação ou para tratar condições caracterizadas pela deficiência no crescimento da secreção da hormona.

A Patente EP 0355663 em nome da BASF AG revela bislactamas substituídas por 2,6-polialquilpiperidina e o seu uso na estabilização de material orgânico.

A Patente US 5760054 em nome da MERCK & CO., Inc. revela antagonistas do receptor 1C adrenérgico alfa. Além disso, revela-se a sua síntese e o seu uso como antagonista selectivo por exemplo para o tratamento de hipertrofia prostática benigna.

A Patente WO 01/60796 A em nome de Meiji Seika Kaisha, LTD revela derivados de fenoxialquilamina úteis como agonistas de receptor δ opióide.

A Patente WO 01/70689 A em nome de Meiji Seika Kaisha, LTD revela derivados de difenilalquilamina úteis como agonistas de receptor δ opióide.

A Patente WO 02/14315 A em nome de Ortho McNeil Pharmaceutical, Inc. revela pirazoles substituídos, os métodos para o seu fabrico, as composições que os contêm, e os métodos para os usar no tratamento de, por exemplo, doenças de autoimunidade mediadas pela catepsina S.

A Patente WO 02/20011 A em nome de Ortho McNeil Pharmaceutical, Inc. também revela pirazoles substituídos. Usam-se os ditos pirazoles num método descrito nessa patente para o tratamento de uma condição alérgica incluindo uma condição alérgica atópica.

A publicação por Forbes, TETRAHEDRON LETTERS, volume 42, 2001, páginas 6943-6945 descreve a síntese curta e eficaz de indol-2-onas N-substituídas (oxindolas). A dita estratégia de síntese constitui uma via geral para indol-2-onas N-substituídas.

Objectos e resumo do invento

Está de acordo com um objecto de certas concretizações do presente invento proporcionar novos compostos os quais exibem afinidade pelo receptor ORL-1.

É um objecto de certas concretizações do presente invento proporcionar novos compostos, os quais exibem afinidade pelo receptor ORL-1 e por um ou mais receptores μ , δ ou κ .

É um objecto de certas concretizações do presente invento proporcionar novos compostos para o tratamento de um paciente que sofra de uma dor crónica ou aguda através da administração de um composto possuindo afinidade pelo receptor ORL-1.

É um objecto de certas concretizações do presente invento proporcionar novos compostos, os quais possuem actividade agonista nos receptores μ , δ e κ a qual é maior do que nos compostos correntemente disponíveis, por exemplo, a morfina.

É um objecto de certas concretizações do presente invento descrever o uso de novos compostos de acordo com o invento no fabrico de um medicamento para o tratamento da dor crónica ou aguda através da administração de compostos possuindo os quais possuem actividade agonista nos receptores μ , δ e κ a qual é maior do que nos compostos correntemente disponíveis.

É um objecto de certas concretizações do presente invento descrever o uso de novos compostos de acordo com o invento no fabrico de um medicamento para o tratamento da dor crónica ou aguda através da administração de compostos não opióides os quais possuem actividade agonista nos receptores μ , δ e κ e os quais produzem menos efeitos secundários do que os compostos correntemente disponíveis.

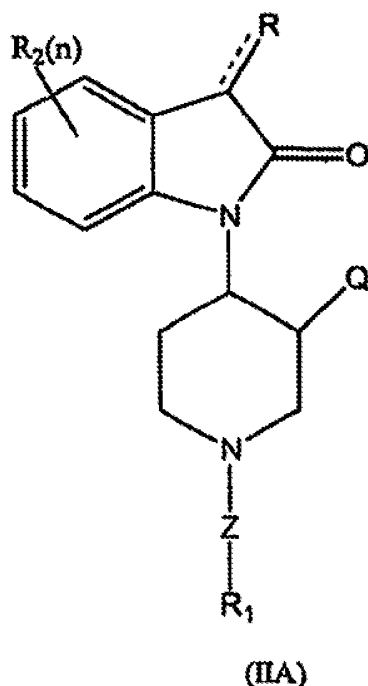
É um objecto de certas concretizações do presente invento proporcionar novos compostos úteis como agentes analgésicos, anti-inflamatórios, diuréticos, anestésicos e neuroprotectores, anti-hipertensos, anti-ansiolíticos; agentes para controlar o apetite; reguladores de audição; antitússicos, anti-asmáticos, moduladores da actividade locomotora, moduladores de aprendizagem e de memória, reguladores de neurotransmissores e de libertadores de hormonas, moduladores da função renal, antidepressivos, agentes para tratar a perda de memória devido à doença de Alzheimer ou outras demências, antiepilépticos, anticonvulsivos, agentes para compensar o abandono da dependência do álcool e das drogas, agentes para controlar o equilíbrio da água, agentes para controlar a excreção do

sódio e agentes para controlar as desordens da pressão arterial e métodos para administrar os ditos compostos.

Os compostos do presente invento são úteis para modular a resposta da dinâmica farmacêutica de um ou mais receptores opióides (ORL-1, μ , δ e κ) de um modo central e/ou periférico. Pode se atribuir a resposta à estimulação de um composto (agonista) ou à inibição (antagonista) de um ou mais receptores. Certos compostos podem estimular um receptor (por exemplo, um agonista μ) e inibir um receptor diferente (por exemplo, um antagonista ORL-1).

Outros objectivos e vantagens do presente invento tornar-se-ão evidentes a partir da sua descrição detalhada em seguida.

O presente invento compreende em certas concretizações compostos possuindo a fórmula (IIA):



onde

a linha ponteada representa uma ligação dupla opcional;
 selecciona-se Z a partir do grupo consistindo numa
 ligação $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$,
 $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CONH}-$, $-\text{NHCH}_2\text{CO}-$, $-\text{CH}_2\text{CO}-$, $-\text{COCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{COCH}_2-$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}=\text{}$, e $-\text{HC}=\text{CH}-$, onde os átomos de carbono e/ou

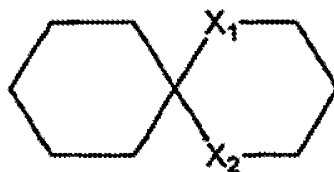
azoto são não substituídos ou substituídos com um alquilo inferior, halogéneo, grupos hidroxí ou alcoxi;

R e Q são o mesmo ou diferentes e selecciona-se R a partir do grupo consistindo em halogéneo, alquilo C_{1-10} , alcenilo C_{1-10} , alquilideno C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-12} , alcoxi C_{1-10} , oxo;

e selecciona-se Q a partir do grupo consistindo em hidrogénio, halogéneo, alquilo C_{1-10} , alcenilo C_{1-10} , alquilideno C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-12} , alcoxi C_{1-10} , e oxo;

n é um inteiro de 0 a 3;

selecciona-se R_1 a partir do grupo consistindo em hidrogénio, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-12} , alcenilo C_{2-10} , amina, alquilamina C_{1-10} , cicloalquilamina C_{3-12} , benzilo, cicloalcenilo C_{3-12} , um anel arilo ou um anel heteroarilo monocíclico, bicíclico ou tricíclico, um anel heteromonocíclico, um sistema de anel bicíclico, e um sistema de anel espiro da fórmula (V):



(V)

onde se selecciona independentemente X_1 e X_2 a partir do grupo consistindo em NH, O, S e CH_2 ;

onde o dito arilo monocíclico é de preferência o fenilo;

onde o dito arilo bicíclico é de preferência o naftilo;

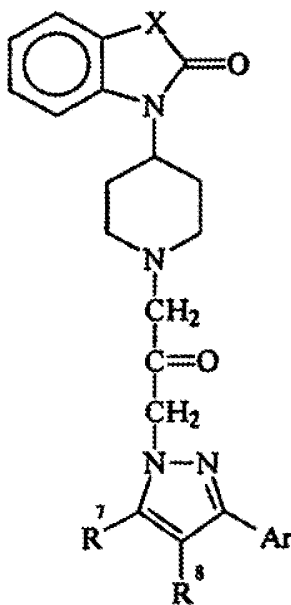
onde o dito alquilo, cicloalquilo, alcenilo, alquilamina C_{1-10} , cicloalquilamina C_{3-12} , ou benzilo está opcionalmente substituído com de 1 a 3 substituintes seleccionados a partir do grupo consistindo em halogéneo, alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , nitro, trifluorometilo, ciano, fenilo, benzilo, benziloxi, sendo o dito fenilo, benzilo e benziloxi opcionalmente substituído com de 1 a 3 substituintes seleccionados a partir do grupo consistindo em halogéneo, alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , e ciano;

onde o dito cicloalquilo C_{3-12} , cicloalcenilo C_{3-12} , arilo monocíclico, bicíclico ou tricíclico, anel heteroarilo, anel heteromonocíclico, sistema de anel heterobicíclico, e sistema de anel espiro da fórmula (V) estão opcionalmente

substituídos com de 1 a 3 substituintes seleccionados a partir do grupo consistindo em halogéneo, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, nitro, trifluorometilo, fenilo, benzilo, feniloxi e benziloxi, onde o dito fenilo, benzilo, feniloxi e benziloxi estão opcionalmente substituídos com de 1 a 3 substituintes seleccionados a partir do grupo consistindo em halogéneo, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, e ciano;

selecciona-se R₂ a partir do grupo consistindo em hidrogénio, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂ e halogéneo, estando o dito alquilo opcionalmente substituído com um grupo oxo;

mas não um composto da seguinte fórmula



onde X é CHR⁴¹ e R⁴¹ é alquilo C₁₋₅ e onde Ar é um anel arilo monocíclico opcionalmente substituído com halogéneo, alcoxi C₁₋₅, alquilo C₁₋₅ e ciano e onde R⁷ e R⁸ são independentemente hidrogénio, alquilo C₁₋₅ e alcoxi C₁₋₅ ou halogéneo; alternativamente, R⁷ e R⁸ podem em conjunto formar um anel carbocíclico ou heterocíclico opcionalmente substituído com de 5 a 7 membros, cujo anel pode ser saturado, insaturado ou aromático;

e os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Em certas concretizações preferidas Q da fórmula (IIA) é hidrogénio ou metilo.

Em certas concretizações preferidas R da fórmula (IIA) é metilo, etilo ou etilideno.

Em certas concretizações preferidas de fórmula (IIA), o alquilo R_1 é metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo ou hexilo.

Em certas concretizações preferidas de fórmula (IIA), o cicloalquilo R_r é ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, ciclo-octilo, ciclono-nilo, ciclodecilo ou norbornilo.

Em outras concretizações preferidas de fórmula (IIA), o sistema de anel bicíclico é naftilo. Em outras concretizações preferidas de fórmula (IIA), o sistema de anel bicíclico R_1 é tetra-hidronaftilo, ou deca-hidronaftilo e o sistema de anel tricíclico R_1 é dibenzociclo-heptilo. Em outras concretizações preferidas R_1 é fenilo ou benzilo.

Em outras concretizações preferidas de fórmula (IIA), o sistema aromático bicíclico R_1 é um anel de 10 membros, de preferência quinolina ou naftilo.

Em outras concretizações preferidas de fórmula (IIA), o anel aromático bicíclico R_1 é um anel de 9 membros, de preferência indenilo.

Em certas concretizações de fórmula (IIA), Z é uma ligação, metilo ou etilo.

Em certas concretizações de fórmula (IIA), o grupo Z é o mais possível substituído de modo a não possuir nenhuma substituição de hidrogénio no grupo Z de base. Por exemplo, se o grupo Z de base é $-CH_2-$, a substituição com dois grupos metilos removeria os hidrogénios do grupo Z de base $-CH_2-$.

Em outras concretizações preferidas de fórmula (IIA), n é 0.

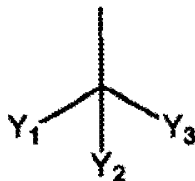
Em certas concretizações de fórmula (IIA), X_1 e X_2 são ambos 0.

Em outras concretizações preferidas, a linha pontuada é uma ligação dupla.

Em certas concretizações de fórmula (IV), pelo menos um de ZR_1 ou R é $-CH_2COOV_1$, tetrazolilmetil-, cianometil-, NH_2SO_2 metil-, NH_2SO metil-, aminocarbonilmetil-, alquilamino- (C_{1-4}) carbonilmetil- ou dialquilamino (C_{1-4}) carbonilmetil-.

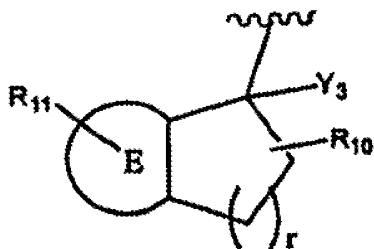
Em certas concretizações de fórmula (IV), ZR_1 é 3,3-difenilpropilo opcionalmente substituído no carbono 3 do grupo propilo com $-COOV_1$, tetrazolilalquilo C_{0-4} , ciano, aminocarbonil-, alquilamino (C_{1-4}) carbonil- ou dialquilamino- (C_{1-4}) carbonil-.

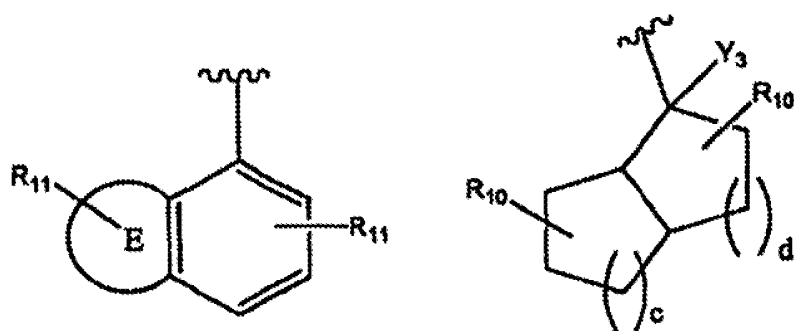
Em concretizações alternativas de fórmula (IIA), ZR_1 pode ser o seguinte



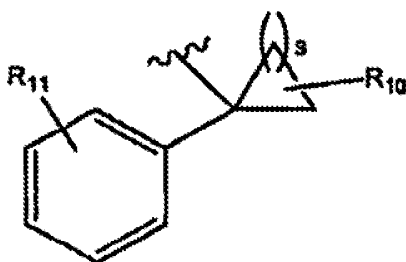
onde

Y_1 é R_3 -alquilo (C_1-C_{12}), R_4 -arilo, R_5 -heteroarilo, R_6 -cicloalquilo (C_3-C_{12}), R_7 -heterocicloalquilo (C_3-C_7), $-CO_2$ alquilo (C_1-C_6), CN ou $-C(O)NR_8R_9$; Y_2 é hidrogénio ou Y_1 ; Y_3 é hidrogénio ou alquilo (C_1-C_6); ou Y_1 , Y_2 e Y_3 , em conjunto com o carbono ao qual estão ligados, formam uma das seguintes estruturas:





ou



onde r é de 0 a 3; c e d são independentemente 1 ou 2; s é de 1 a 5; e o anel E é um anel R₄-fenilo fundido ou R₅-heteroarilo;

R₁₀ é de 1 a 3 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo consistindo em H, alquilo (C₁-C₆), -OR₈, -alquilo(C₁-C₆)-OR₈, -NR₈R₉ e -alquilo(C₁-C₆)-NR₈R₉;

R₁₁ é de 1 a 3 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo consistindo em R₁₀, -CF₃, -OCF₃, NO₂ e halogéneo, ou os substituintes de R₁₁ nos átomos de carbono no anel adjacente podem em conjunto formar um anel metilenodioxi ou etilenodioxi;

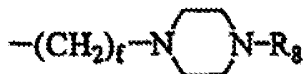
seleccionam-se independentemente R₈ e R₉ a partir do grupo consistindo em hidrogénio, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₂), arilo e arilalquilo (C₁-C₆);

R₃ é de 1 a 3 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo consistindo em H, R₄-arilo, R₆-cicloalquilo (C₃-C₁₂), R₅-heteroarilo, R₇-heterocicloalquilo (C₃-C₇), -NR₈R₉, -OR₁₂ e -S(O)₀₋₂R₁₂;

R₆ é de 1 a 3 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo consistindo em H, alquilo (C₁-C₆), R₄-arilo, -NR₈R₉, -OR₁₂ e -SR₁₂;

R₄ é de 1 a 3 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo consistindo em hidrogénio, halogéneo, alquilo (C₁-C₆), R₁₃-arilo, cicloalquilo (C₃-C₁₂), -CN, -CF₃, -OR₈,

-alquilo (C₁-C₆)-OR₈, -OCF₃, -NR₈R₉, -alquilo (C₁-C₆)-NR₈R₉, -NHSO₂R₈, -SO₂N(R₁₄)₂, -SO₂R₈, -SOR₈, -SR₈, -NO₂, -CONR₈R₉, -NR₉COR₈, -COR₈, -COCF₃, -OCOR₈, -OCO₂R₈, -COOR₈, -alquilo (C₁-C₆)-NHCOOC(CH₃)₃, -alquilo(C₁-C₆)-NHCOCF₃, -alquilo (C₁-C₆)-NHSO₂-alquilo (C₁-C₆), -alquilo (C₁-C₆)-NHCONH-alquilo (C₁-C₆) e



onde f é de 0 a 6; ou os substituintes de R₄ nos átomos de carbono no anel adjacente podem em conjunto formar um anel metilenodioxi ou etilenodioxi;

R₅ é de 1 a 3 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo consistindo em hidrogénio, halogéneo, alquilo (C₁-C₆), R₁₃-arilo, cicloalquilo (C₃-C₁₂), -CN, -CF₃, -OR₈, -alquilo (C₁-C₆)-OR₈, -OCF₃, -NR₈R₉, -alquilo (C₁-C₆)-NR₈R₉, -alquilo (C₁-C₆)-NR₈R₉, -NHSO₂R₈, -SO₂N(R₁₄)₂, -NO₂, -CONR₈R₉, -NR₉COR₈, -COR₈, -OCOR₈, -OCO₂R₈, e -COOR₈;

R₇ é H, alquilo (C₁-C₆), -OR₈, -alquilo (C₁-C₆)-OR₈, -NR₈R₉ ou -alquilo (C₁-C₆)-NR₈R₉;

R₁₂ é H, alquilo (C₁-C₆), R₄-arilo, -alquilo (C₁-C₆)-OR₈, -alquilo (C₁-C₆)-NR₈R₉, -alquilo (C₁-C₆)-SR₈, ou arilalquilo (C₁-C₆);

R₁₃ é de 1 a 3 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo consistindo em H, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) e halogéneo;

R₁₄ é independentemente seleccionado a partir do grupo consistindo em H, alquilo (C₁-C₆) e R₁₃-C₆H₄-CH₂-.

Como aqui usado, o termo "alquilo" significa um grupo hidrocarboneto alifático saturado linear ou ramificado possuindo um único radical e de 1 a 10 átomos de carbono. Os exemplos de grupos alquilo incluem metilo, propilo, isopropilo, butilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, e pentilo. Um alquilo ramificado significa que um ou mais grupos alquilo tais como metilo, etilo ou propilo, substituem um ou ambos os hidrogénios do grupo -CH₂- de uma cadeia alquilo linear. O termo "alquilo inferior" significa um alquilo com 1 a 3 átomos de carbono.

O termo "alcoxi" significa um "alquilo" como acima definido ligado a um radical oxigénio.

O termo "cicloalquilo" significa um sistema de anel de hidrocarboneto não aromático monocíclico ou multicíclico possuindo um único radical e de 3 a 12 átomos de carbono. Os exemplos de anéis de cicloalquilo monocíclicos incluem ciclopropilo, ciclopentilo e ciclo-hexilo. Os exemplos de anéis de cicloalquilo multicíclicos incluem adamantilo e norbornilo.

O termo "alcenilo" significa um grupo hidrocarboneto alifático linear ou ramificado contendo uma ligação dupla carbono-carbono possuindo um único radical e de 2 a 10 átomos de carbono.

Um alcenilo "ramificado" significa que um ou mais grupos alquilo tais como metilo, etilo ou propilo, substituem um ou ambos os hidrogénios do grupo $-CH_2-$ ou $-CH=$ de uma cadeia alcenilo linear. Os exemplos de grupos alcenilo incluem etenilo, 1-propenilo e 2-propenilo, 2-butenilo e 3-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, 2-propenilo, heptenilo, octenilo e decenilo.

O termo "cicloalcenilo" significa um sistema de anel de hidrocarboneto não aromático monocíclico ou multicíclico contendo uma ligação dupla carbono-carbono possuindo um único radical e de 3 a 12 átomos de carbono. Os exemplos de anéis de cicloalcenilo monocíclicos incluem ciclopropenilo, ciclopentenilo, ciclo-hexenilo ou ciclo-heptenilo. Um exemplo de anel de cicloalcenilo multicíclico é o norbornenilo.

O termo "arilo" significa um sistema de anel aromático carbocíclico contendo um, dois ou três anéis os quais podem estar ligados uns aos outros de um modo pendente ou fundidos, e contendo um único radical. Os exemplos de grupos arilo incluem fenilo, naftilo e acenaftilo.

O termo "heterocíclico" significa compostos cíclicos possuindo um ou mais heteroátomos (outros átomos diferentes do carbono) no anel, e possuindo um único radical. O anel pode ser saturado, parcialmente saturado ou insaturado, e podem se seleccionar os heteroátomos a partir do grupo consistindo em azoto, enxofre e oxigénio. Os exemplos de radicais heterocíclicos saturados incluem grupos

heteromonocíclicos saturados de 3 a 6 membros contendo de 1 a 4 átomos de azoto, tais como pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidino, piperazinilo; grupos heteromonocíclicos saturados de 3 a 6 membros contendo de 1 a 2 átomos de oxigénio e de 1 a 3 átomos de azoto, tais como morfolinilo; grupos heteromonocíclicos saturados de 3 a 6 membros contendo de 1 a 2 átomos de enxofre e de 1 a 3 átomos de azoto, tais como tiazolidinilo. Os exemplos de radicais heterocíclicos parcialmente saturados incluem di-hidrotiofeno, di-hidropirano e di-hidrofurano. Outros grupos heterocíclicos podem ter de 7 a 10 anéis de carbono substituídos com heteroátomos tais como oxocanilo e tiocanilo. Quando o heteroátomo é o enxofre, o enxofre pode ser um dióxido de enxofre tal como o tiocanildióxido.

O termo "heteroarilo" significa radicais heterocíclicos insaturados, onde "heterocíclico" é como previamente descrito. Os exemplos de grupos heteroarilo incluem grupos heteromonocíclicos insaturados de 3 a 6 membros contendo de 1 a 4 átomos de azoto, tais como pirrolilo, piridilo, pirimidilo, e pirazinilo; grupos heterocíclicos condensados insaturados contendo de 1 a 5 átomos de azoto, tais como indolilo, quinolilo e isoquinolilo; grupos heteromonocíclicos insaturados de 3 a 6 membros contendo um átomo de oxigénio, tal como furilo; grupos heteromonocíclicos insaturados de 3 a 6 membros contendo um átomo de enxofre, tal como tienilo; grupos heteromonocíclicos insaturados de 3 a 6 membros contendo de 1 a 2 átomos de oxigénio e de 1 a 3 átomos de azoto, tal como oxazolilo; grupos heterocíclicos insaturados condensados contendo de 1 a 2 átomos de oxigénio e de 1 a 3 átomos de azoto, tal como benzoxazolilo; grupos heteromonocíclicos insaturados de 3 a 6 membros contendo de 1 a 2 átomos de enxofre e de 1 a 3 átomos de azoto, tal como tiazolilo; e grupos heterocíclicos insaturados condensados contendo de 1 a 2 átomos de enxofre e de 1 a 3 átomos de azoto, tal como benzotiazolilo. O termo "heteroarilo" também inclui radicais heterocíclicos insaturados, onde "heterocíclico" é como previamente descrito, no qual o grupo heterocíclico está fundido com um grupo arilo, no qual o arilo é como previamente descrito. Os exemplos de radicais fundidos incluem benzofurano, benzodioxole e benzotiofeno.

Como aqui usado, o termo "heterocíclico alquilo C₁₋₄", "heteroaromático alquilo C₁₋₄" e semelhantes referem-se a uma estrutura de anel ligado a um radical alquilo C₁₋₄.

Todas as estruturas cíclicas de anel aqui reveladas podem-se ligar em qualquer ponto onde tal ligação seja possível, como reconhecido por alguém perito na arte.

Com aqui usado, o termo "paciente" inclui um humano ou um animal tal como um animal de companhia ou gado.

Com aqui usado, o termo "halogéneo" inclui flúor, bromo, cloro, iodo ou alabamida.

Considera-se que o invento aqui revelado também envolve todos os sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos revelados. Os sais farmacologicamente aceitáveis incluem, mas não se limitam a, sais de metal alcalino tais como sal de sódio, sal de potássio, sal de cézio, e semelhantes; sais de metais alcalino terrosos tais como sal de cálcio, sal de magnésio, e semelhantes; sais orgânicos de amina tais como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de diciclohexilamina, sal de N,N-dibenziletlenodiamina e semelhantes; sais de ácido inorgânico tais como cloridrato, bromidrato, sulfato, fosfato e semelhantes; sais de ácido orgânico tais como formiato, acetato, trifluoroacetato, maleato, fumarato, tartarato e semelhantes; sulfonatos tais como metanossulfonato, benzenossulfonato, *p*-toluenossulfonato e semelhantes; sais de aminoácido tais como arginato, asparinato, glutamato e semelhantes.

Considera-se que o invento aqui revelado também envolve os compostos revelados sendo marcados isotopicamente através de possuírem um ou mais átomos substituídos por um átomo possuindo uma massa atômica diferente ou um número de massa diferente. Os exemplos de isótopos que se podem incorporar nos compostos revelados incluem hidrogénio, carbono, azoto, oxigénio, fósforo, flúor e cloro, tais como ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ¹³P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, e ³⁶Cl, respectivamente. Alguns dos compostos aqui revelados podem conter um ou mais centros assimétricos e podem por conseguinte dar origem a

enantiómeros, diastereómeros, e outras formas estereoisoméricas. Considera-se que o presente invento também envolve todas as formas possíveis assim como as suas formas racémicas e resolvidas e suas misturas. Quando os compostos aqui descritos contêm ligações duplas olefínicas ou outros centros de geometria assimétrica, e a menos que de outro modo especificado, entende-se incluir ambos os isómeros geométricos E e Z. Entende-se envolver também todos os tautómeros pelo presente invento.

Como aqui usado, o termo "estereoisómeros" é um termo geral para todos os isómeros de moléculas individuais que diferem somente na orientação no espaço dos seus átomos. O termo inclui enantiómeros e isómeros de compostos com mais do que um centro quiral que não são a imagem no espelho um do outro (diastereómeros).

O termo "centro quiral" refere-se a um átomo de carbono ao qual se ligaram quatro grupos diferentes.

O termo "enantiómero" ou "enantiomérico" refere-se a uma molécula que não é sobreposta com a sua imagem no espelho e por este motivo é opticamente activa quando o enantiómero roda o plano de luz polarizada numa direcção e a sua imagem no espelho roda o plano de luz polarizada na direcção oposta.

O termo "racémico" refere-se a uma mistura de partes iguais de enantiómeros e a qual é opticamente activa.

O termo "resolução" refere-se à separação ou concentração ou depleção de uma de duas formas enantioméricas de uma molécula.

O termo "modular" como aqui usado com respeito ao receptor ORL-1 significa a mediação de uma resposta dinâmica farmacêutica (por exemplo, analgesia) num sujeito a partir da (i) inibição ou activação do receptor, ou (ii) afectando directamente ou indirectamente a regulação normal da actividade do receptor. Os compostos que modulam a actividade do receptor incluem agonistas, antagonistas, mistura de agonistas/antagonistas e os compostos que afectam directamente ou indirectamente a regulação da actividade do receptor.

Certos compostos preferidos de fórmula (IIA) incluem:

3-etilideno-1-[1-(5-metil-hex-2-il)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona;

3-etilideno-1-[1-(4-propilciclo-hexil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona;

3-etilideno-1-[1-(1,2,3,4-tetra-hidro-2-naftil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona;

3-etilideno-1-[1-(1,3-di-hidroinden-2-il)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona;

3-etilideno-1-[1-(naft-2-il-metil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona;

3-etilideno-1-[1-(*p*-benziloxibenzil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona;

3-etilideno-1-[1-(benzil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona;

3-etilideno-1-[1-(ciclo-octilmetil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona;

3-etilideno-1-[1-(norbornan-2-il)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona;

3-etilideno-1-[1-(3,3-difenilpropil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona;

3-etilideno-1-[1-(*p*-cianobenzil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona;

3-etil-1-[1-(5-metil-hex-2-il)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona;

3-etil-1-[1-[4-(1-metiletil)-ciclo-hexil]-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona;

3-etil-1-[1-(4-propilciclo-hexil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona;

3-etil-1-[1-(1,2,3,4-tetra-hidro-2-naftil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona;

3-etil-1-[1-(deca-hidro-2-naftil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona;

3-etil-1-[1-(1,3-di-hidroinden-2-il)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona;

3-etil-1-[1-(ciclo-octilmetil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona;

3-etil-1-[1-(norbornan-2-il)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona;

3-etil-1-[1-(3,3-bis(fenil)propil)-3-(metil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona;

3-etil-1-[1-(4-propilciclo-hexil)-3-(metil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona;
3-etil-1-[1-(5-metil-hex-2-il)-3-(metil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona;
3-etil-1-[1-[4-(1-metiletil)ciclo-hexil]-3-metil-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona;
3-etil-1-[1-(deca-hidro-2-naftil)-3-(metil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona; e
os seus sais farmacologicamente aceitáveis e os seus solvatados.

O presente invento também proporciona o uso de qualquer um dos compostos revelados na preparação de um medicamento para o tratamento da dor e de outros estados de doença modulados por um receptor opióide, por exemplo, o receptor ORL-1.

Descrição detalhada do invento

Podem administrar-se os compostos do presente invento a qualquer pessoa que necessite de modulação dos receptores opióide e ORL-1. A administração pode ser oral, tópica, através de supositório, por inalação, ou parentérica.

O presente invento também envolve todos os sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos seguintes. Alguém perito na arte irá reconhecer que se podem preparar os sais de adição ácida dos compostos presentemente reivindicados através da reacção dos compostos com o ácido apropriado por uma variedade de métodos conhecidos.

Podem-se usar variadas formas de dosagem oral, incluindo tais formas sólidas tais como comprimidos, cápsulas de gelatina, cápsulas, comprimidos revestidos, grânulos, pastilhas e pós e formas líquidas tais como emulsões, soluções e suspensões. Podem se administrar os compostos do presente invento sozinhos ou podem se combinar com vários transportadores e excipientes farmacologicamente aceitáveis conhecidos para aqueles peritos na arte, incluindo mas não limitados a diluentes, agentes de suspensão, solubilizadores, aglutinantes, desintegrantes, conservantes, agentes de coloração, lubrificantes e similares.

Quando os compostos do presente invento são incorporados em comprimidos orais, tais comprimidos podem ser prensados, triturados de comprimido, revestidos entericamente, revestidos com açúcar, revestidos com película, multiplamente comprimidos ou multiplamente em camadas. As formas líquidas de dosagem oral incluem soluções aquosas e não aquosas, emulsões, suspensões, e soluções e/ou suspensões reconstituíveis a partir de grânulos não efervescentes, contendo solventes, conservantes, agentes emulsionantes, agentes suspensores, diluentes, edulcorantes, agentes corantes e agentes aromatizantes. Quando os compostos do presente invento se destinam a ser injectados parentericamente, podem estar e.g. na forma de uma solução estéril isotónica. Em alternativa, quando os compostos do presente invento se destinam a ser inalados, podem ser formulados num aerossol seco ou podem ser formulados numa solução aquosa ou parcialmente aquoso.

Além disso, quando os compostos do presente invento são incorporados em formas de dosagem oral, é contemplado que tais formas de dosagem possam proporcionar uma libertação imediata do composto no tracto gastrointestinal, ou em alternativa podem proporcionar uma libertação controlada e/ou sustentada ao longo do tracto gastrointestinal. É conhecida dos peritos na especialidade uma ampla variedade de formulações de libertação controlada e/ou sustentada, e são contemplados para uso em relação com as formulações do presente invento. A libertação controlada e/ou sustentada pode ser proporcionada por e.g., um revestimento sobre a forma de dosagem oral ou por incorporação do(s) composto(s) do invento numa matriz de libertação controlada e/ou sustentada.

Exemplos específicos de portadores e excipientes farmacologicamente aceitáveis que podem ser utilizados para formular formas de dosagem oral são descritos em Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986). Técnicas e composições para fabricar formas de dosagem oral sólidas são descritas em Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman, Lachman and Schwartz, editors) 2ª edição, publicado por Marcel Dekker, Inc. Técnicas e composições para fabricar comprimidos

(prensados e moldados), cápsulas (gelatina mole e dura) e pílulas são também descritos em Remington's Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol, editor), 1553B1593 (1980). Técnicas e composições para fabricar formas de dosagem oral líquidas são descritas em Pharmaceutical Dosage forms: Disperse Systems, (Lieberman, Rieger and Banker, editors) publicado por Marcel Dekker, Inc.

Quando os compostos do presente invento são incorporados para administração parentérica por injeção (e.g. infusão contínua ou injeção de bólus), a formulação para administração parentérica pode estar na forma de suspensões, soluções, emulsões em veículos oleosos ou aquosos, e tais formulações podem adicionalmente compreender aditivos farmacologicamente necessários tais como agentes estabilizantes, agentes suspensores, agentes dispersantes, e similares. Os compostos do invento podem também estar na forma de um pó para reconstituição como uma formulação injectável.

Em certas concretizações, podem-se usar os compostos do presente invento em combinação com pelo menos um outro agente terapêutico. Os agentes terapêuticos incluem, mas não se limitam a, agonistas opióides μ ; analgésicos não opióides; agentes anti-inflamatórios não esteróides; inibidores Cox-II; antieméticos; bloqueadores β -adrenérgicos; anticonvulsivos; antidepressivos; bloqueadores do canal de Ca^{2+} ; agente anticancerígeno e suas misturas.

Em certas concretizações, podem-se formular os compostos do presente invento numa forma de dosagem farmacêutica em combinação com um agonista opióide μ . Os agonistas opióides μ , os quais se podem incluir nas formulações do presente invento incluem mas não se limitam a incluir alfentanil, alilprodina, alfaprodina, anileridina, benzilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorpbanol, clonitazena, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, di-hidrocodeína, di-hidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambutena, dioxafetil, butirato, dipipanona, eptazocina, eto-heptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazena, fentanil, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona,

levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanil, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirofina, nalbufina, narceine, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, ópio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina; fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, pró-heptazina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanil, tilidina, tramadol, os seus sais farmacologicamente aceitáveis e suas misturas.

Em certas concretizações preferidas, selecciona-se o agonista opióide μ a partir de codeína, hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, di-hidrocodeína, di-hidromorfina, morfina, tramadol, oximorfona, os seus sais farmacologicamente aceitáveis e suas misturas.

Numa outra concretização do invento, o medicamento compreende uma mistura de inibidor de Cox-II e um inibidor de 5-lipoxigenase para o tratamento da dor e/ou inflamação. Descrevem-se os inibidores de Cox-II e os inibidores de 5-lipoxigenase apropriados, assim como as suas combinações na Patente U.S. nº 6136839, a qual se incorpora aqui por referência na sua totalidade. Os inibidores de Cox-II incluem, mas não se limitam a rofecoxibe (Vioxx), celecoxibe (Celebrex), DUP-697, flosulide, meloxicam, 6-MNA, L-745337, nabumetona, nimesulide, NS-398, SC-5766, T-614, L-768277, GR-253035, JTE-522, RS-57067-000, SC-58125, SC-078, PD-138387, NS-398, flosulide, D-1367, SC-5766, PD-164387, etoricoxibe, valdecoxibe e parecoxibe ou os seus sais farmacologicamente aceitáveis, enantiómeros ou tautómeros.

Também se podem combinar os compostos do presente invento em formas de dosagem com analgésicos não opióides, por exemplo, agentes anti-inflamatórios não esteróides, incluindo aspirina, ibuprofeno diclofenac, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, cetoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muroprofeno, trioxaprofeno, suproprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclóxico, indometacina, sulindac, tolmetina, zomepirac, tiopinac, zidometacina, acemetacina, fentiazac, clidanac, oxpinac, ácido mefenâmico, ácido meclofenâmico,

ácido flufenâmico, ácido niflúmico, ácido tolfenâmico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam ou isoxicam, os seus sais farmacêuticamente aceitáveis, e suas misturas. Outros analgésicos não opióides apropriados os quais se podem incluir nas formas de dosagem do presente invento incluem as seguintes, não limitantes, classes de analgésicos, antipiréticos, drogas anti-inflamatórias não esteróides: derivados de ácido salicílico, incluindo aspirina, salicilato de sódio, tris-salicilato de magnésio colina, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, sulfasalazina, e olsalazina; derivados de para-aminofenol incluindo acetaminofeno; indole e ácidos acético de indeno, incluindo indometacina, sulindac, e etodolac; ácidos acético de heteroarilo incluindo tolmetina, diclofenac, e cetorolac; ácidos antranílicos (fenamatos), incluindo ácido mefenâmico, e ácido meclofenâmico; ácidos enólicos, incluindo oxicams (piroxicam, tenoxicam), e pirazolidinedionas (fenilbutazona, oxifentartazona); e alcanonas, incluindo nabumetona. Para uma descrição mais detalhada dos NSAIDs que podem se incluir dentro dos medicamentos empregues no presente invento, ver Paul A. Insel, *"Analgesic-Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the treatment of Gout"* em Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 617-57 (Perry B. Molinoff e Raymond W. Ruddon, Editores, Nona Edição, 1996), e Glen R. Hanson *"Analgesic, Antipyretic and Anit-Inflammatory Drugs in Remington: The Science and Practice of Pharmacy"* Volume II, 1196-1221 (A. R. Gennaro, Editor, Edição 19^a, 1995).

Em certas concretizações, podem-se formular os compostos do presente invento numa forma de dosagem farmacêutica em combinação com agentes contra as enxaquecas. Os agentes contra as enxaquecas incluem, mas não se limitam a estes, alpiroprida, di-hidroergotamina, dolasetron, ergocornina, ergocorninina, ergocriptina, ergot, ergotamina, acetato de flumedroxona, fonazina, lisuride, lomerizina, oxetorona de metisergida, pizotilina, e suas misturas.

O outro agente terapêutico pode também ser um adjuvante para reduzir quaisquer potenciais efeitos secundários tais como, por exemplo, um agente antiemético. Os agentes antieméticos apropriados incluem, mas não se limitam a estes,

metocloprômida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetron, granisetron, hidroxizina, acetileucina monoetanolamina, alizapride, azasetron, benzoquinamida, bietanautina, bromopride, buclizina, clebopride, ciclizina, dimenidrinato, difenidol, dolasetron, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxipemdil, pipamazina, scopolamina, sulpiride, tetra-hidrocanabinóis, tietilperazina, tioproperazina, tropisetron, e suas misturas.

Em certas concretizações, podem-se formular os compostos do presente invento numa forma de dosagem farmacêutica em combinação com bloqueadores β -adrenérgicos. Os bloqueadores β -adrenérgicos apropriados incluem, mas não se limitam a estes, acebutolol, alprenolol, amosulabol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucumotol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, bupranolol, cloridrato de butidrina, butofilolol, carazolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, cetamolol, cloranolol, dilevalol, epanolol, esmolol, indenolol, labetalol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, moprolol, nadolol, nadoxolol, nebivalol, nifenalol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, practolol, pronetalol, propranolol, sotalol, sulfinalol, talinolol, tertatolol, tilisolol, timolol, toliprolol, e xibenolol.

Em certas concretizações, podem-se formular os compostos do presente invento numa forma de dosagem farmacêutica em combinação com anticonvulsivos. Os anticonvulsivos apropriados incluem, mas não se limitam a estes, acetilfeneturide, albutoína, aloxidona, aminoglutetimida, ácido 4-amino-3-hidroxi-butírico, atrolactamida, beclamida, buramato, brometo de cálcio, carbamazepina, cinromida, clometiazole, clonazepam, decimemida, dietadiona, dimetadiona, doxenitroína, eterobarbe, etadiona, etosuximida, etotoína, felbamato, fluoresona, gabapentina, 5-hidroxi-triptofano, lamotrigina, brometo de magnésio, sulfato de magnésio, mefenitoína, mefobarbital, metarbital, metetoína, metesuximida, 5-metil-5-(3-fenantril)-hidantoína, 3-metil-5-fenil-hidantoína, narcobarbital, nimetazepam, nitrazepam, oxcarbazepina, parametadiona, fenacemida, fenetarbital, feneturida, fenobarbital, fensuximida, ácido

fenilmetilbarbitúrico, fenitoína, fetenilato de sódio, brometo de potássio, pregabalina, primidona, progabida, brometo de sódio, solanum, brometo de estrôncio, suclofenida, sultiame, tetrantoína, tiagabina, topiramato, trimetadiona, ácido valproico, valpromida, vigabatrina, e zonisamida.

Em certas concretizações, podem-se formular os compostos do presente invento numa forma de dosagem farmacêutica em combinação com antidepressivos. Os antidepressivos apropriados incluem, mas não se limitam a estes, binedalina, caroxazona, citalopram, dimetazan, fencamina, indalpina, cloridrato de indeloxazina, nefopam, nomifensina, oxitriptano, oxipertina, paroxetina, sertralina, tiazesim, trazodona, benmoxina, iproclozida, iproniazida, isocarboxazida, nialamida, octamoxina, fenelzina, cotinina, roliciprina, rolipram, maprotilina, metralindole, mianserina, mirtazepina, adinazolam, amitriptilina, óxido de amitriptilino, amoxapina, butriptilina, clomipramina, demexiptilina, desipramina, dibenzepina, dimetacrina, dotiepina, doxepina, fluacizina, imipramina, N-óxido de imipramina, iprindole, lofepramina, melitraceno, metapramina, nortriptilina, noxiptilina, opipramol, pizotilina, propizepina, protriptilina, quinupramina, tianeptina, trimipramina, adrafinil, benactizina, bupropiona, butacetin, dioxadrol, duloxetina, etoperidona, febarbamato, femoxetina, fenpentadiol, fluoxetina, fluvoxamina, hematoporfirina, hipericina, levofacetoperano, medifoxamina, milnaciprano, minaprina, moclobemida, nefazodona, oxaflozana, piberalina, prolintana, pirisuccideanol, ritanserina, roxindole, cloreto de rubídio, sulpirida, tandospirona, tozalinona, tofenacina, toloxatona, tranilcipromina, L-triptofano, venlafaxina, viloxazina, e zimeldina.

Em certas concretizações, podem-se formular os compostos do presente invento numa forma de dosagem farmacêutica em combinação com bloqueadores do canal de Ca^{2+} . Os bloqueadores do canal de Ca^{2+} apropriados incluem, mas não se limitam a estes, bepridil, clentiazem, diltiazem, fendilina, galopamil, mibefradil, prenilamina, semotiadil, terodilina, verapamil, amlodipina, aranidipina, barnidipina, benidipina, cilnidipina, efonidipina, elgodipina, felodipina, isradipina, lacidipina, lercanidipina, manidipina, nicardipina,

nifedipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, cinarizina, flunarizina, lidoflazina, lomerizina, benciclana, etafenona, fantofarona, e perhexilina.

Em certas concretizações, podem-se formular os compostos do presente invento numa forma de dosagem farmacêutica em combinação com agentes anticancerígenos. Os agentes anticancerígenos apropriados incluem, mas não se limitam a estes, acivicina; aclarubicina; cloridrato de acodazole; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozole; antramicina; asparaginase; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastate; benzodepa; bicalutamida; cloridrato de bisantrena; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar de sódio; bropirimina; busulfano; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatina; carmustina; cloridrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucil; cirolemicina; cisplatina; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; cloridrato de daunorubicina; decitabina; dexormaplatina; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; docetaxel; doxorubicina; cloridrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; cloridrato de eflomitina; elsamitrucina; enloplatina; enpromato; epipropidina; cloridrato de epirubicina; erbulozole; cloridrato de esorubicina; estramustina; fosfato de sódio de estramustina; etanidazole; etoposida; fosfato de etoposida; etoprina; cloridrato de fadrozole; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracil; flurocitabina; fosquidona; fostriecina de sódio; gemcitabina; cloridrato de gemcitabina; hidroxiiureia; cloridrato de idarubicina; ifosfamida; ilmofosina; interleucina II (incluindo a interleucina II recombinante, ou rIL2), interferon alfa-2a; interferon alfa-2b; interferon alfa-n1; interferon alfa-n3; interferon beta-I a; interferon gamma-I b; ioproplatina; cloridrato de irinotecan; acetato de lanreotida; letrozole; acetato de leuprolida; cloridrato de liarozole; lometrexol de sódio; lomustina; cloridrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; cloridrato de

mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalano; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato de sódio; metoprina; meturedapa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper, mitotano; cloridrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazole; nogalamicina; ormaplatina; oxisuran; paclitaxel; pegaspargase; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromano; piposulfano; cloridrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero de sódio; porfiomicina; prednimustina; cloridrato de procarbazona; puromicina; cloridrato de puromicina; pirazofurina; riboprina; rogletimida; safingol; cloridrato de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato de sódio; esparsomicina; cloridrato de espirogermânio; espiromustina; espiroplatina; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalan de sódio; tegafur; cloridrato de teloxantrona; temoporquina; teniposida; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; cloridrato de tubulozole; mostarda de uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartarato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; varozole; zeniplatina; zinostatina; cloridrato de zorubicina. Outras drogas anticancerígenas incluem, mas não se limitam a estas, 20-epi-1,25-di-hidroxitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozole; andrografolida; inibidores de angiogênese; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína-1 morfogenética anti-dorsal; carcinoma prostático antiandrógeno; antiestrogênio; antineoplaston; oligonucleótidos sem sentido; glicinato de afidicolina; moduladores do gene de apoptose; reguladores de apoptose; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminase; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetron; azatoxina;

azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastato; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoil-estaurosporina; derivados de beta lactama; beta-aletina; betaclamina B; ácido betulínico; inibidor bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitane; sulfoximina de butionina; calcipotriol; calfostina C; derivados de camptotecina; canaripox IL-2; capecitabina; carboxamida-amino-triazole; carboxiamidotriazole; CaRest M3; CARN 700; inibidor derivado de cartilagem, carzelesina; inibidores da cinase da caseína (ICOS); castanoespermina; cecropina B; cetorelix; clorlinas; sulfonamida de cloroquinoxalina; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazole; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximabe; decitabina; de-hidrodidemina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxana; dexverapamil; diaziquona; didemina B; didox; dietilnorespermina; di-hidro-5-azacitidina; di-hidrotaxol, 9-dioxamicina; espiromustina de difenilo; docetaxel; docosanol; dolasetron; doxiluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselena; ecomustina; edelfosina; edrecolomabe; eflornitina; elemene; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrogénio; antagonistas de estrogénio; etanidazole; fosfato de etoposide; exemestano; fadrozole; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; cloridrato de fluorodaunorunicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolínio; nitrato de gálio; galocitabina; ganirelix; inibidores de gelatinase; gemcitabina; inibidores de glutathione; hepsulfam; heregulina; bisacetamida de hexametileno; hipericina; ácido ibandronico; idarubicina; idoxiteno; idramantona; ilmofosina; ilomastato; imidazoacridonas; imiquimode; péptidos de imunoestimulante; inibidor do receptor do factor-1 de crescimento do tipo insulina; agonistas de interferon; interferons; interleucinas; iobenguano; iododoxorubicina; ipomeanol, 4-iroplacto; irsogladina; isobengazole; iso-homoalicondrina B;

itasetron; jasplacínolida; calalide F; triacetato de lamelarina-N; lanreotide; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leptolstatina; letrozole; factor de inibição de leucemia, interferon leucócito alfa; leuprolide + estrogénio + progesterona; leuprorelina; levamisole; liarozole; análogo de poliamina linear; péptido dissacárido lipofílico; compostos de platina lipofílica; lissoclinamida 7; lobaplatina; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecano; texafirina de lutécio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastato; masoprocol; maspina; inibidores de matrilisina; inibidores de matriz de metaloproteinase; menogaril; merbarona; meterelina; metioninase; metoclopramida; inibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN de cadeia dupla diferente, mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; factor-saporina de crescimento de fibroblasto mitotoxina; mitoxantrona; mofarotene; molgramostim; anticorpo monoclonal, gonadotrofina coriónica humano; lípido monofosforilo A + parede da célula de miobactéria sk; mopidamol; inibidor de gene de múltipla resistência à droga; terapia à base do supressor múltiplo 1 de tumor; agente anticancerígeno de mostarda; micaperóxido B; extracto de parede de célula micobacterial; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas N-substituídas; nafarelina; nagrestipo; naloxona + pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatina; nemorubicina; ácido neridrónico; endopeptidase neutral; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante nítróxico; nitrulina; O6-benzilguanina; octreotida; ocicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetron; ondansetron; oracina; indutor de citocina oral; ormaplatina; osaterona; oxaliplatina; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargase; peldesina; polissulfato de pentosano de sódio; pentostatina; pentrozole; perflubron; perfosfamida; álcool perilílico; fenazinomicina; fenilacetato; inibidores de fosfatase; picibanil; cloridrato de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inibidor activante de plasminogénio; complexo de platina; compostos de platina; complexo de platina-triamina; porfímero de sódio; porfiromicina; prednisona; bis-acridona

de propilo; prostaglandina J2; inibidores de proteasoma; modulador de imunidade baseado em proteína A, inibidor da cinase da proteína C; inibidores da cinase da proteína C, microalgal; inibidores de proteína de fosfatase de tirosina; inibidores de fosforilase de nucleósido de purina; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxietileno de hemoglobina piridoxilada; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetron; inibidores de transferase de proteína de farnesilo ras; inibidores de ras; inibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilado; etidronato de rénio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rogletimida; roituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inibidor derivado de senescence 1; oligonucleótidos com sentido; inibidores de transdução de sinal; moduladores de transdução de sinal; proteína de ligação a antigénio de cadeia simples; sizofirano; sobuzoxano; borocaptato de sódio; fenilacetato de sódio; solverol; proteína de ligação a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongistatina 1; esqualamina; inibidor de célula estaminal; inibidores de divisão de célula estaminal; estipiamida; inibidores de estromelisina; sulfinosina; antagonista de péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramin; swainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos; talimustina; metiodeto de tamoxifeno; taumomustina; tazaroteno; tecogalan de sódio; tegafur; telurapirilio; inibidores de telomerase; temoporfina; temozolomida; teniposido; óxido de tetraclorodeca; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoietina; mimético de trombopoietina; timalfasina; agonista de receptor de timopoietina; timotrinano; hormona estimulante da tiróide; etiopurpurina de etilestanho; tirapazamina; dicloreto de titanoceno; topsentina; toremifena; factor de célula estaminal totipotente; inibidores de translação; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inibidores da cinase da tirosina; tirfostinas; inibidores de UBC; ubenimex; factor inibidor de crescimento derivados da cavidade urogenital; antagonistas do receptor de urocinase; vapreotida; variolin B; sistema de vector, terapia de gene eritrócito; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina;

vorozole; zanoterona; zeniplatina; zilascorbe; e estimalâmero de zinostatina.

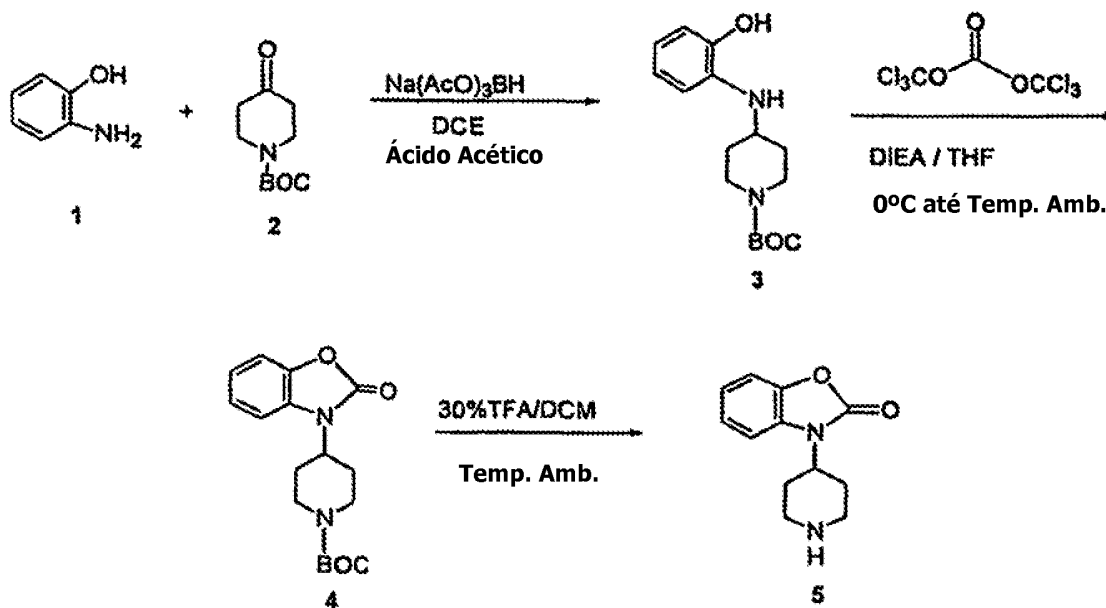
Os compostos do presente invento e os outros agentes terapêuticos podem actuar de um modo aditivo ou, em maior preferência, de um modo sinérgico. Numa concretização preferida, administra-se concorrentemente uma composição compreendendo uns compostos do presente invento com a administração de outro agente terapêutico, o qual pode ser parte da mesma composição ou numa composição diferente a partir daquela compreendendo os compostos do presente invento. Numa outra concretização, administra-se uma composição compreendendo os compostos do presente invento antes de ou subsequentemente à administração do outro agente terapêutico.

Os compostos do presente invento quando administrados, por exemplo, por via oral, por via parentérica ou tópica a mamíferos, pode ser numa dosagem na gama de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 3000 mg/kg de peso corporal do paciente por dia, de preferência cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 1000 mg/kg de peso corporal do paciente por dia administrado numa dose única ou como uma dose dividida. Todavia, irão necessariamente ocorrer variações dependendo do peso e da condição física (por exemplo, função hepática e renal) do sujeito a ser tratado, do sofrimento a se tratar, da gravidade dos sintomas, da via de administração, da frequência do intervalo de dosagem, da presença de quaisquer efeitos secundários prejudiciais, e do composto particular utilizado, de entre outras coisas.

Os compostos do presente invento possuem de preferência uma afinidade de ligação K_1 para o receptor humano ORL-1 de cerca de 500 nM ou menos; 100 nM ou menos; 50 nM ou menos; 20 nM ou menos ou 5 nM ou menos. Pode se medir a afinidade de ligação K_1 por alguém perito na arte através de um ensaio utilizando membranas a partir de células recombinantes HEK-293 expressando o receptor do tipo receptor opióide humano (ORL-1) como acima descrito.

Exemplo de referência 1Síntese de grupos com cabeça benzoxazolona

Sintetizaram-se os grupos da cabeça do presente invento de acordo com o procedimento seguinte:

Procedimento

Adicionou-se a uma mistura de 1 (1,09 g, 10 mmoles), 2 (1,99 g, 10 mmoles) e ácido acético (0,60 g, 10 mmoles) em 50 mL de dicloroetano, triacetoxiboro-hidreto de sódio (2,97 g, 14 mmoles). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante a noite. Filtrou-se a mistura através de Celite e adicionou-se NaOH 1 N (50 mL) para extinguir a reação. Separou-se a camada orgânica e extraiu-se a camada aquosa com EtOAc (2x30 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre K₂CO₃, filtrou-se e evaporou-se em vácuo para dar o 3 impuro como um sólido castanho (2,75 g, rendimento: 94%).
 RMN de ¹H (CDCl₃): d 1,20-1,60 (m, 11H), 2,00 (d duplo, 2H), 2,9 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 6,60-6,85 (m, 4H).

Adicionou-se a uma solução gelada de 3 impuro (12,0 g, 40 mmoles) e DIEA (20,8 mL, 120 mmoles) em 200 mL de THF uma solução de trifosgênio (4,32 g, 14,4 mmoles) em 200 mL de THF. Depois da adição estar completa retirou-se o banho e

agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante a noite. Filtraram-se os sólidos e evaporou-se o filtrado em vácuo. Dissolveu-se o óleo residual castanho em EtOAc e lavou-se com K_2CO_3 aquoso saturado, filtrou-se e evaporou-se em vácuo para dar um óleo vermelho o qual se filtrou através de uma coluna de sílica gel eluindo com uma mistura de Et_3N a 5%, EtOAc a 25% e hexano a 70%. Combinaram-se as fracções seleccionadas e evaporou-se o solvente em vácuo para dar um sólido castanho o qual se cristalizou a partir de EtOAc para dar o 4 puro (10,0 g, 78% de rendimento).

RMN de 1H ($CDCl_3$): d 1,50 (s, 9H), 1,85 (d, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 4,20-4,45 (m, 3H), 7,00-7,25 (m, 4H).

Agitou-se uma solução de 4 (4,0 g, 17,2 mmoles) em 30% TFA/diclorometano (25 mL) à temperatura ambiente durante 3 horas. Evaporou-se o solvente em vácuo e adicionou-se K_2CO_3 aquoso saturado ao resíduo oleoso. Extraíu-se a mistura resultante com diclorometano (3×50 mL). Secaram-se os extractos orgânicos combinados sobre K_2CO_3 , filtrou-se e evaporou-se em vácuo para dar o produto impuro. Uma cromatografia em sílica gel eluindo com uma mistura de Et_3N a 10%, EtOAc a 60% e hexano a 30% deu origem ao 5 como um sólido amarelo (1,82 g, 66% de rendimento).

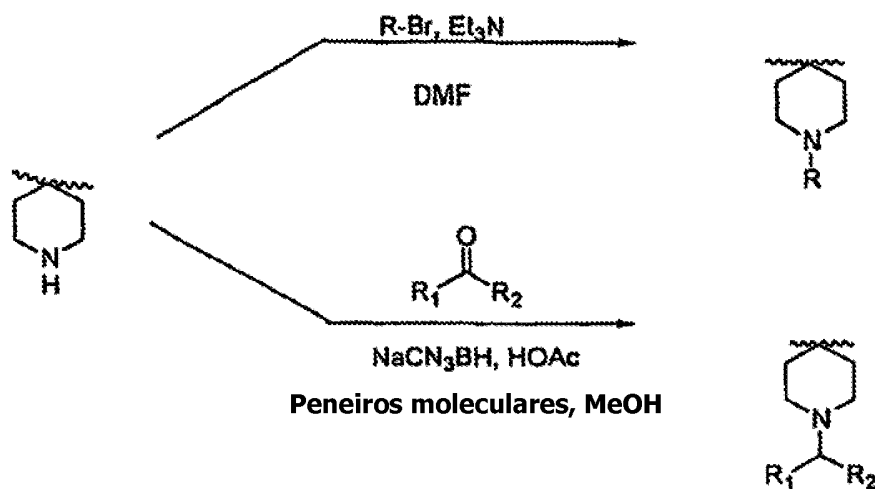
MS: m/z 450

RMN de 1H ($CDCl_3$): d 1,75-2,10 (m, 3H), 2,30 (d, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 7,00-7,25 (m, 4H).

Exemplo de referência 2

Ligação dos grupos da cauda

Ligaram-se os grupos da cauda aos grupos da cabeça de acordo com os procedimentos seguintes:



Procedimento geral para a alquilação

A uma solução da amina (1 equivalente) e da trietilamina (1 equivalente) em dimetilformamida, adicionou-se 1 equivalente de brometo ou cloreto de alquilo numa única porção. Agitou-se a mistura e aqueceu-se até 80°C durante a noite. A cromatografia de camada fina (TLC) indicou que a reacção estava completa. Extinguiu-se a reacção através da adição de água seguida de NaOH 1 N até pH 10. Extraiu-se a mistura duas vezes com Et₂O. Secaram-se os extractos orgânicos combinados sobre carbonato de potássio e evaporou-se o solvente, seguido da cromatografia para dar o produto puro.

Procedimento geral para a aminação redutiva

A uma mistura de cetona ou aldeído (1 equivalente), de amina (1 equivalente) e de ácido acético (1 equivalente) em metanol, adicionou-se cianoboro-hidreto de sódio (1,4 equivalentes) numa única porção. Agitou-se a mistura durante a noite à temperatura ambiente. A cromatografia de camada fina (TLC) indicou que a reacção estava completa. Extinguiu-se a reacção através da adição de água seguida de NaOH 1 N até pH 10. Extraiu-se a mistura duas vezes com Et₂O. Secaram-se os extractos orgânicos combinados sobre carbonato de potássio e evaporou-se o solvente, seguido da cromatografia para dar o produto puro.

Prepararam-se os seguintes compostos de referência

através da ligação dos grupos da cauda usando os procedimentos gerais descritos:

3-[1-(naft-2-il-metil)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona

3-[1-(naft-1-il-metil)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona

3-[1-(*p*-fenilbenzil)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona

3-[1-(*p*-benziloxibenzil)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona

3-[1-(*p*-cianobenzil)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona

MS: m/z 334,4 (M+1)

3-[1-(3,3-difenilpropil)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona

3-[1-[4,4-bis-(4-fluorofenil)butil]-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona

MS: m/z 463,6 (M+1)

3-[1-(2-feniletíl)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona

3-[1-(ciclo-octimetil)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona

LC: 100%

MS: m/z 343,6 (M+1)

RMN de ^1H (CDCl_3): d 1,25 (m, 2H), 1,40-1,7 (m, 17H), 2,10 (m, 4H), 3,10 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 7,10-7,20 (4H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): d 26,02, 26,87, 27,55, 29,27, 31,23, 35,31, 53,39, 53,70, 66,28, 110,45, 110,51, 122,45, 123,96, 130,45, 143,08, 154,51.

3-[1-(1,2,3,4-tetra-hidro-2-naftil)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona

LC: 100%

MS: 349,6 (M+1)

RMN de ^1H (CDCl_3): d 1,70 (m, 1H), 2,00 (largo, 2H), 2,10 (largo, 1H), 2,40 (m, 4H), 2,90 (m, 5H), 3,10 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 7,10-7,30 (m, 8H).

3-[1-(5-metil-hex-2-il)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona

LC:100%

MS: 317,4 (M+1)

RMN de ^1H (CDCl_3): d 0,90 (d, 6H), 1,00 (d, 3H), 1,20 (m, 3H), 1,50-1,60 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 2,20-2,60 (m, 5H), 2,90 (largo, 2H), 4,2 (m, 1H), 6,90-7,30 (m, 4H).

3-[1-(10,11-di-hidro-5H-dibenzo[a,d]-ciclo-hepten-5-il)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona

LC: 96,4%

RMN de ^1H (CDCl_3): d 1,80 (d duplo, 2H), 2,00 (t duplo, 2H), 2,30 (q duplo, 2H), 2,80-2,95 (m, 4H), 4,01 (s, 1H), 4,05-4,22 (m, 3H), 7,05-7,25 (m, 12H).

3-[1-(4-propil-ciclo-hexil)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona

MS: m/z 343,0

3-[1-(norbornan-2-il)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona

LC: 97%

MS: m/z 313,41 (M+1)

RMN de ^1H (CDCl_3): d 0,90 (m, 1H), 1,30-2,50 (m, 17H), 3,20 (m, 2H), 4,3 (m, 1 H), 6,90-7,30 (m, 4H).

3-[1-(deca-hidro-2-naftil)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona

MS: m/z 355,4

3-[1-(3,3-dimetil-1,5-dioxaespiro[5.5]undeca-9-il)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona

MS: m/z 401,3

3-[1-[4-(1-metiletil)-ciclo-hexil]-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona

MS: m/z 343,0

3-[1-(1,3-di-hidroinden-2-il)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona

LC: 100%

MS: m/z 335,4 (M+1)

RMN de ^1H (CDCl_3): d 1,90 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 3,10-3,40 (m, 6H), 4,20 (m, 1H), 7,10-7,30 (m, 8H).

3-[1-(ciclo-octil)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona

LC: 100%

MS: m/z 329,2 (M+1)

RMN de ^1H (CDCl_3): d 1,40-2,00 (m, 16H), 2,40-2,65 (m, 4H), 2,80 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 7,10-7,40 (m, 4H).

Exemplo de referência 3

Obteve-se a afinidade da noniceptina no receptor ORL-1 para compostos preferidos usando o ensaio seguinte:

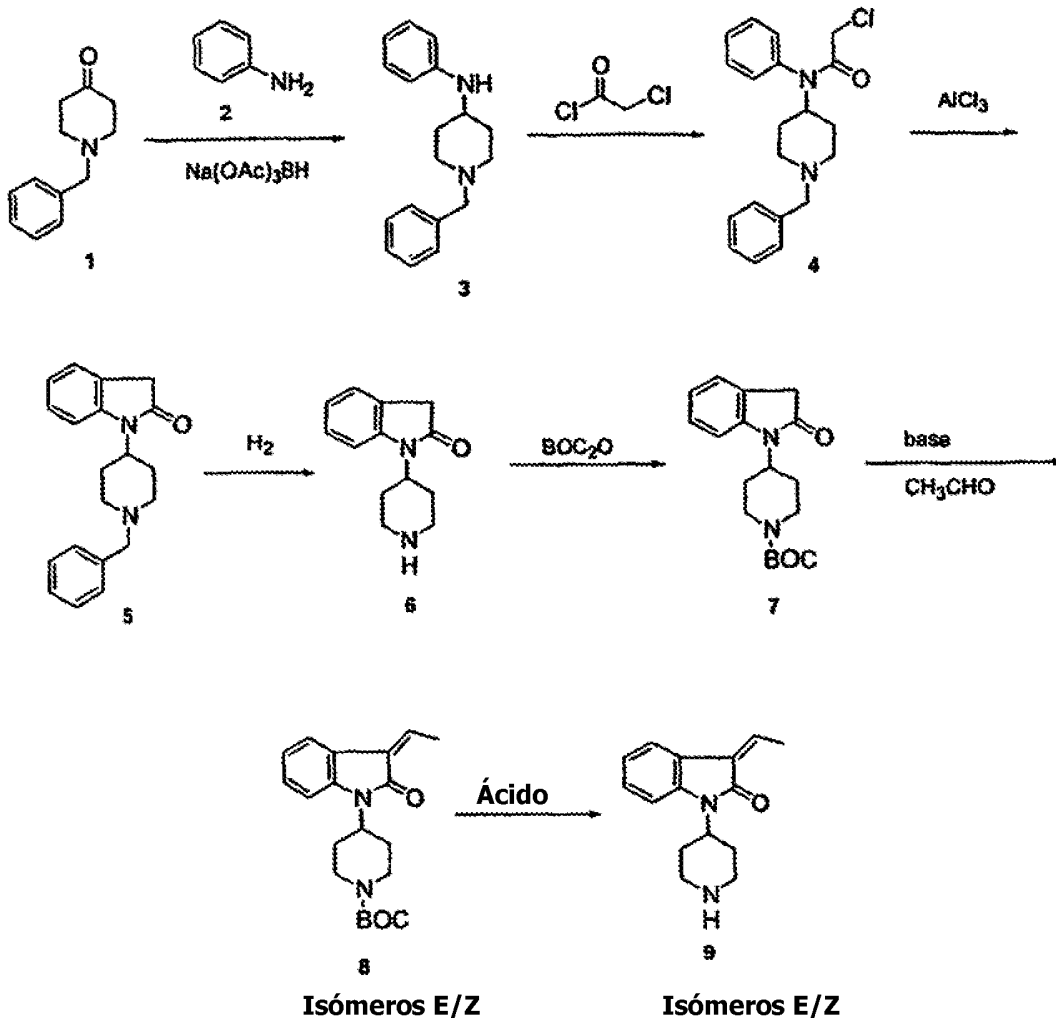
Prepararam-se as membranas a partir de células recombinantes HEK-293 expressando o receptor do tipo receptor opióide humano (ORL-1) (Receptor Biologia) através da lise de células num tampão hipotónico arrefecido com gelo (2,5 mM MgCl_2 , 50 mM HEPES, pH 7,4) (10 ml/10 cm de prato) permitido por homogeneização com um esmagador de tecido com pilão de teflon. Recolheram-se as membranas por centrifugação a $30000 \times g$ durante 15 minutos a 4°C e suspenderam-se uma vez mais as pastilhas em tampão hipotónico até à concentração final de 1-3 mg/mL. Determinaram-se as concentrações de proteína usando o reagente de ensaio de proteína da BioRad com albumina de soro de bovino como padrão. Armazenaram-se alíquotas de membranas de receptor ORL-1 a -80°C .

Conduziram-se os ensaios de ligação SGTPgS funcional do modo como se segue. Preparou-se uma solução de membrana ORL-1 através da adição sequencial de concentrações finais de 0,066 mg/mL de proteína de membrana ORL-1, 10 mg/ml de saponina, 3 mM de GDP e 0,20 nM de ^{35}S GTPgS ao tampão de ligação (100 mM de NaCl, 10 mM de MgCl_2 , 20 mM de HEPES, pH 7,4) em gelo. Transferiu-se a solução de membrana preparada (190 mL/cavidade) para pratos de polipropileno de 96 cavidades pouco profundas contendo 10 mL de soluções-mãe 20 vezes mais concentradas de agonista preparado em DMSO. Incubaram-se os pratos durante 30 minutos à temperatura ambiente com agitação. Terminaram-se as reacções através de uma filtração rápida em pratos de 96 cavidades com filtro GF/B da Unifilter (Packard) usando um dispositivo de recolha de tecido de 96 cavidades (Brandel) e seguido de três lavagens de filtração com 200 mL de tampão de ligação arrefecido em gelo (10 mM de NaH_2PO_4 , 10 mM de Na_2HPO_4 , pH 7,4). Secaram-se subsequentemente os pratos de filtro a 50°C durante 2-3 horas. Adicionaram-se 50 mL/cavidade de uma mistura de cintilação (BetaScint; Wallac) e contaram-se os

pratos num dispositivo de contagem Packard Top-Count durante 1 minuto por cavidade.

Analisaram-se os valores usando as funções de ajuste de curva no GraphPad PRISMÔ, versão 3.0 e apresentam-se os resultados na Tabela 1, abaixo:

TABELA 1	
Afinidade da Nociceptina	
Composto de referência	K ₁ calculado (nM)
3-[1-(naft-2-il-metil)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona	3030
3-(1-(naft-1-il-metil)-4-piperidinil)-2H-benzoxazol-2-ona	370
3-[1-(p-fenilbenzil)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona	>10000
3-[1-(p-benziloxibenzil)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona	2173
3-[1-(p-cianobenxil)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona	>10000
3-[1-(3,3-difenilpropil)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona	726
3-[1-[4,4-bis-(4-fluorofenil)butil]-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona	3070
3-[1-(2-feniletil)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona	7087
3-[1-(ciclo-octilmetil)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona	64
3-[1-(1,2,3,4-tetra-hidro-2-naftil)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona	93
3-[1-(5-metil-hex-2-il)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona	60
3-[1-(10,11-di-hidro-5H-dibenzo[a,d]-ciclo-hepten-5-il)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona	>10000
3-[1-(3,3-dimetil-1,5-dioxaespiro[5.5]undeca-9-il)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona	>10000
3-[1-(1,3-di-hidroinden-2-il)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona	512
3-[1-(ciclo-octil)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona	16

Exemplo 4Síntese de grupos substituídos com cabeça indoleProcedimento

A uma mistura de **2** (23,3 g, 0,25 moles), **1** (47,3 g, 0,25 moles), ácido acético (15 g, 0,25 moles) e peneiros moleculares (15 g) em 500 mL de dicloroetano, adicionou-se triacetoxiboro-hidreto de sódio (74,2 g, 0,35 moles) numa única porção e agitou-se a mistura durante a noite. Filtraram-se os peneiros moleculares e adicionou-se NaOH 1N (500 mL) para extinguir a reacção. Separou-se a camada orgânica e extraiu-se a camada aquosa com EtOAc (2×300 mL). Secaram-se os extractos orgânicos combinados sobre K_2CO_3 , filtrou-se e evaporou-se o solvente em vácuo para dar o produto **3** impuro como um sólido castanho o qual se usou directamente no passo seguinte.

Composto 3

RMN de ^1H (CDCl_3): d 1,50 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,20 (t largo, 2H), 2,85 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 6,60 (d, 2H), 6,70 (t, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,25-7,40 (m, 5H).

A uma solução arrefecida com gelo do produto 3 impuro (0,25 moles, assumindo 100% de rendimento) e DIEA (48,4 g, 0,38 moles) em 500 mL de diclorometano, adicionou-se gota a gota o cloreto de cloroacetilo (42,4 g, 0,375 moles). Depois da adição estar completa removeu-se o banho de gelo e agitou-se a mistura reaccional durante a noite. Removeu-se o solvente em vácuo e dissolveu-se o resíduo em diclorometano. Lavou-se a fase orgânica com K_2CO_3 aquosa saturada, secou-se sobre K_2CO_3 , filtrou-se e removeu-se o solvente em vácuo para dar uma goma castanha a qual se filtrou através de uma coluna de sílica gel eluindo com uma mistura de Et_3N a 10%, EtOAc a 40% e hexano a 50%. Combinaram-se as fracções seleccionadas e evaporou-se o solvente em vácuo para dar um sólido castanho o qual se cristalizou uma vez mais a partir de EtOAc para dar 42,2 g do produto 4 (49,2%, 2 passos).

Composto 4

RMN de ^1H (DMSO): d 1,22 (m, 2H), 1,70 (largo, 2H), 2,00 (t, 2H), 2,80 (largo, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 4,40 (m, 1H), 7,15-7,30 (m, 7H), 7,45 (m, 3H).

Misturou-se o produto 4 (42,2 g, 0,12 moles) e AlCl_3 (49,2 g, 0,369 moles) num balão com agitação rápida. Aqueceu-se então a mistura num banho de óleo a 130°C . Após alguns minutos os sólidos fundiram e tornaram-se um líquido escuro com a produção concomitante de gás. Após o aquecimento durante 1 hora arrefeceu-se um pouco a mistura reaccional e enquanto estava ainda fluida deitou-se num copo contendo 500 mL de água gelada. Basificou-se a solução e extraiu-se com diclorometano. Secou-se a camada orgânica sobre Na_2SO_4 , filtrou-se e evaporou-se o solvente em vácuo para dar um óleo escuro o qual se filtrou através de uma coluna de sílica gel eluindo com uma mistura de Et_3N a 10%, EtOAc a 40% e hexano a 50%. Combinaram-se as fracções seleccionadas e evaporou-se o solvente em vácuo para dar o produto 5 como um óleo vermelho o qual deu um sólido pálido (22,0 g, 58,5%).

Composto 5

RMN de ^1H (CDCl_3): d 1,70 (m, 2H), 2,17 (m 2H), 2,50 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 4,33 (m, 1H), 7,00-7,40 (m, 9H).

A uma solução do produto 5 (16,0 g, 0,052 moles) em 35 mL de metanol adicionou-se $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (4,0 g). Hidrogenou-se a suspensão resultante a 50 psi durante 12 horas à temperatura ambiente. Filtrou-se a solução através de um bolo de Celite e lavou-se o bolo de Celite com metanol (2x20 mL). A evaporação do solvente em vácuo deu o produto 6 como um sólido pálido (11,2 g, 100%).

Composto 6

LC: 100%

MS: m/z 217 (M+1).

RMN de ^1H (CDCl_3): d 1,75 (m, 3H), 2,35 (m 2H), 2,75 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 4,33 (m, 1H), 7,00-7,30 (m, 4H).

A uma solução do produto 6 (8,0 g, 37,0 mmoles) em 50 mL de diclorometano adicionou-se Et_3N (4,07 g, 40,7 mmoles) e anidrido de BOC (8,87 g, 40,7 mmoles). Após a agitação durante 3 horas adicionou-se uma solução aquosa saturada de K_2CO_3 e separaram-se as camadas. Extraiu-se a fase aquosa com diclorometano (2x50 mL). Secaram-se as fases orgânicas combinadas sobre K_2CO_3 , filtrou-se e evaporou-se em vácuo para dar um óleo castanho o qual se filtrou através de uma coluna de sílica gel eluindo com uma mistura de Et_3N a 10%, EtOAc a 40% e hexano a 50%. Combinaram-se as fracções seleccionadas e evaporou-se o solvente em vácuo para dar o produto 7 como um sólido quase branco (8,50 g, 73%).

Composto 7

RMN de ^1H (CDCl_3): d 1,50 (m, 9H), 1,70 (m 2H), 2,20-2,50 (m, 2H), 2,80-3,00 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 4,20-4,50 (m, 3H), 6,90-7,60 (m, 5H).

A uma mistura do produto 7 (6,0 g, 19,0 mmoles) e acetato de sódio (2,58 g, 19,0 mmoles) em 150 mL de metanol adicionou-se acetaldeído (1,67 g, 38,0 mmoles). Manteve-se a mistura em refluxo durante 2 horas. Evaporou-se o solvente em vácuo para dar um óleo escuro o qual se filtrou através de uma coluna de sílica gel eluindo com uma mistura de Et₃N a 10%, EtOAc a 40% e hexano a 50%. Combinaram-se as fracções seleccionadas e evaporou-se o solvente em vácuo para dar o produto 8 como um óleo vermelho (5,90 g, 91%).

Composto 8

LC: 2 isómeros numa razão de 2:1.

RMN de ¹H (CDCl₃): (mistura de 2 isómeros) δ 1,50 (m, 9H), 1,70 (m 2H), 2,20-2,50 (m, 6H), 2,60-3,00 (m, 2H), 4,20-4,50 (m, 3H), 6,90-7,60 (m, 5H).

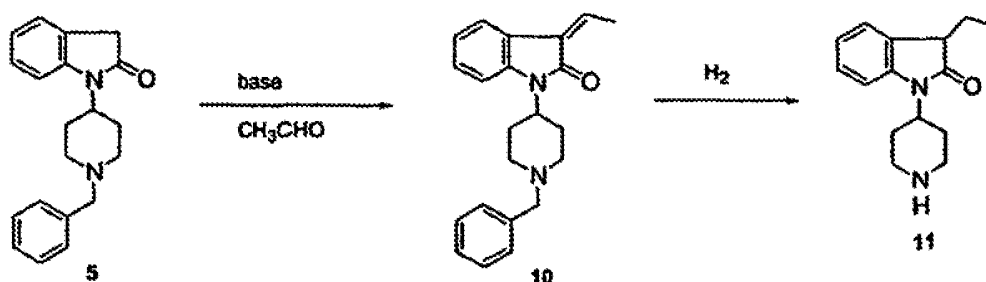
Agitou-se uma solução do produto 8 (5,90 g, 17,2 mmoles) em TFA/diclorometano a 30% (100 mL) à temperatura ambiente durante 3 horas. Evaporou-se o solvente em vácuo e adicionou-se uma solução aquosa saturada de K₂CO₃ ao resíduo oleoso. Extraíu-se a mistura resultante com diclorometano (3×150 mL). Secaram-se os extractos orgânicos combinados sobre K₂CO₃, filtrou-se e evaporou-se em vácuo para dar um produto impuro. A cromatografia em sílica gel eluindo com uma mistura de Et₃N a 10%, EtOAc a 50% e hexano a 40% deu o produto 9 (isómeros E/Z) como uma espuma amarela (3,60 g, 82%).

Composto 9

LC: 2 isómeros numa razão de 2:1.

MS: m/z 243,1 (M+1).

RMN de ¹H (CDCl₃): (mistura de 2 isómeros) δ 0,85 (m, 1H), 1,50-2,00 (m, 4H), 2,20-2,50 (m, 5H), 2,60 (m, 1H), 3,10-3,50 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 6,90-7,60 (m, 5H).

Exemplo 5

A uma mistura do produto 5 (5,50 g, 18 mmoles) e acetato de sódio (2,45 g, 18 mmoles) em 150 mL de metanol adicionou-se acetaldeído (1,58 g, 36 mmoles). Manteve-se a mistura em refluxo durante 2 horas. Evaporou-se o solvente em vácuo para dar um óleo escuro o qual se filtrou através de uma coluna de sílica gel eluindo com uma mistura de Et₃N a 10%, EtOAc a 40% e hexano a 50%. Combinaram-se as fracções seleccionadas e evaporou-se o solvente em vácuo para dar o produto 10 como um óleo vermelho (5,90 g, 98%).

Composto 10

LC: 2 isómeros numa razão de 2:1.

MS: m/z 333,2 (M+1).

RMN de ¹H (CDCl₃): d 1,70 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,30 (d, 3H), 2,50 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 4,33 (m, 1H), 7,00-7,40 (m, 9H), 7,6 (d, 1H).

A uma solução do produto 10 (5,90 g, 17,7 mmoles) em 30 mL de metanol adicionou-se Pd(OH)₂ (3,0 g). Hidrogenou-se a suspensão resultante a 50 psi durante 12 horas à temperatura ambiente. Filtrou-se a solução através de um bolo de Celite e lavou-se o bolo de Celite com metanol (2×20 mL). A evaporação do solvente em vácuo deu um sólido pálido o qual se purificou através de cromatografia em sílica gel eluindo com uma mistura de metanol a 10% e EtOAc a 90% para dar o produto 11 como um sólido quase branco (2,02 g, 50%).

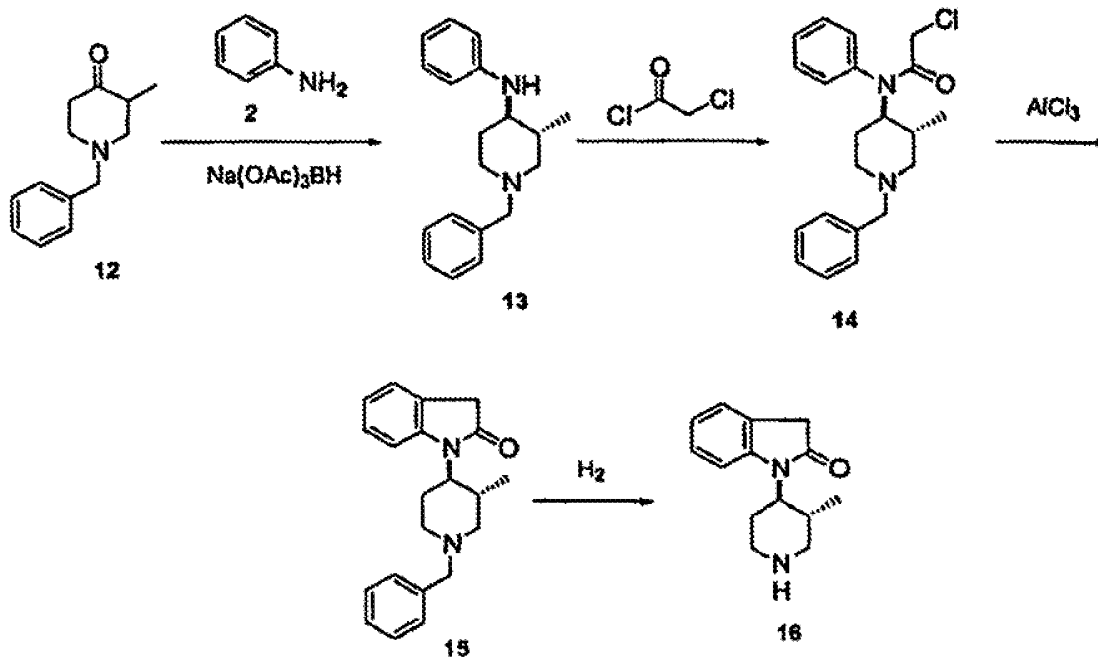
Composto 11

LC: 97%

MS: m/z 245,2 (M+1).

RMN de ^1H (CDCl_3): d 0,85 (t, 3H), 1,26 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 3,3 (m, 2H), 3,4 (m, 1H), 4,4 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,15-7,30 (m, 3H).

Exemplo de referência 6



Procedimento

Preparou-se o composto 16 de uma maneira semelhante à preparação do produto 6.

Composto 13

LC: 89,4%

MS: m/z 281,2 (M+1).

RMN de ^1H (mistura de trans e cis) (CDCl_3): d 0,95 (m, 3H), 1,50-2,75 (m, 5H), 2,80-3,20 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,60 (menor) + 3,70 (maior) (dois s, 2H), 6,55-6,80 (m, 2H), 7,05-7,45 (m, 8H).

Composto 14

MS: m/z 357,2 (M+1).

RMN de ^1H (mistura de trans e cis) (CDCl_3): d 1,10 (m, 3H), 1,40-4,20 (m, 11H), 4,40 (m, 1H), 7,05-7,50 (m, 10H).

Composto 15

LC: 90,0%

MS: m/z 321,2 (M+1).

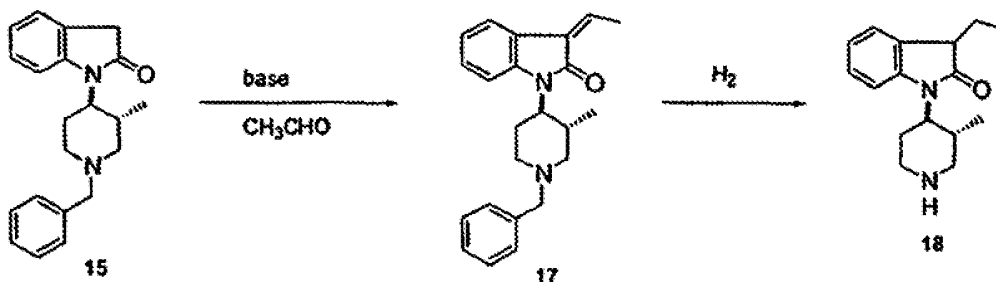
RMN de ^1H (CDCl_3): d 1,20 (d, 3H), 1,75 (m, 1H), 2,10 (t duplo, 1H), 2,25 (largo, 1H), 2,30 (d duplo, 1H), 2,75 (d duplo, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,50 (m, 4H), 4,10 (m, 1H), 6,99 (m, 2H), 7,23 (m, 3H), 7,37 (m, 4H).

Composto 16

LC: 92,5%

MS: m/z 231,2 (M+1).

RMN de ^1H (CDCl_3): d d 1,20 (d, 3H), 1,75 (m, 1H), 2,10 (t duplo, 1H), 2,25 (largo, 1H), 2,30 (d duplo, 1H), 2,75 (d duplo, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 6,99 (m, 2H), 7,23 (m, 3H), 7,37 (m, 4H).

Exemplo 7Procedimento

Preparou-se o composto 18 de uma maneira semelhante à preparação do produto 11.

Composto 17

MS: m/z 347,3 (M+1).

Composto 18

LC: 82,6%

MS: m/z 259,3 (M+1).

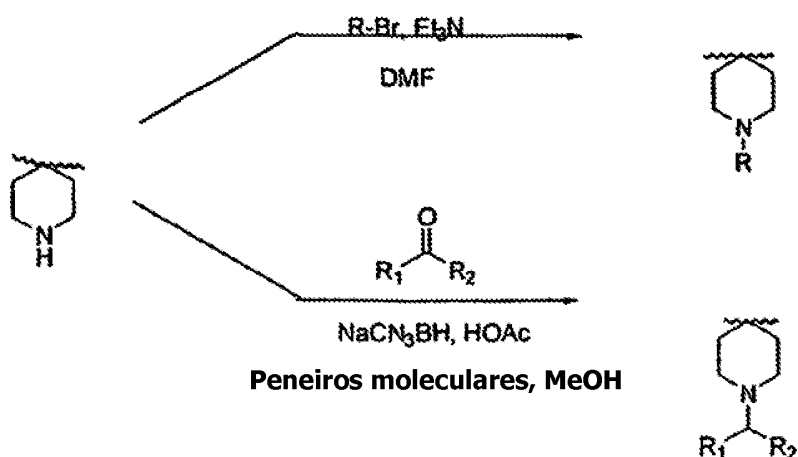
RMN de ^1H (CDCl_3): d 0,80 (t, 3H), 1,20 (d, 3H), 2,00

(m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,25 (m, 2H).

Exemplo 8

Ligação dos grupos da cauda

Ligaram-se os grupos da cauda aos grupos da cabeça de acordo com os procedimentos seguintes:



Procedimento geral para a alquilação

A uma solução da amina (1 equivalente) e da trietilamina (1 equivalente) em dimetilformamida, adicionou-se 1 equivalente de brometo ou cloreto de alquilo numa única porção. Agitou-se a mistura e aqueceu-se até 80°C durante a noite. A cromatografia de camada fina (TLC) indicou que a reacção estava completa. Extinguiu-se a reacção através da adição de água seguida de NaOH 1 N até pH 10. Extraiu-se a mistura duas vezes com Et₂O. Secaram-se os extractos orgânicos combinados sobre carbonato de potássio e evaporou-se o solvente, seguido da cromatografia para dar o produto puro.

Procedimento geral para a aminação redutiva

A uma mistura de cetona ou aldeído (1 equivalente), de amina (1 equivalente) e de ácido acético (1 equivalente) em metanol, adicionou-se cianoboro-hidreto de sódio (1,4 equivalentes) numa única porção. Agitou-se a mistura durante

a noite à temperatura ambiente. A cromatografia de camada fina (TLC) indicou que a reacção estava completa. Extinguiu-se a reacção através da adição de água seguida de NaOH 1 N até pH 10. Extraiu-se a mistura duas vezes com Et₂O. Secaram-se os extractos orgânicos combinados sobre carbonato de potássio e evaporou-se o solvente, seguido da cromatografia para dar o produto puro.

Prepararam-se os seguintes compostos através da ligação dos grupos da cauda usando os procedimentos gerais descritos:

1-[1-(naft-1-il-metil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona *

MS: m/z 357,2 (M+1).

1-[1-(naft-2-il-metil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona *

MS: m/z 357,3 (M+1).

1-[1-(*p*-fenilbenzil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona *

MS: m/z 383,2 (M+1).

1-[1-(3,3-bis(fenil)propil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona *

LC: 98,7%

MS: m/z 411,2 (M+1)

RMN de ¹H (CDCl₃): d 1,65 (d largo, 2H), 2,05 (t largo, 2H), 2,30 (m, 4H), 2,45 (m, 2H), 3,02 (d largo, 2H), 3,50 (s, 2H), 4,01 (1, 1H), 4,30 (m, 1H), 7,00 (t, 1H), 7,15-7,35 (m, 13H).

1-[1-(*p*-cianobenzil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona *

MS: m/z 332,2 (M+1).

1-[1-(*p*-benziloxibenzil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona *

MS: m/z 413,3 (M+1)

1-[1-(1,2,3,4-tetra-hidronaft-2-il)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona *

LC: 100%

MS: m/z 347,5 (M+1).

RMN de ^1H (CDCl_3): d 1,70 (m, 3H), 2,10 (m, 1H), 2,40 (m, 4H), 2,90-3,00 (m, 5H), 3,10 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 4,3 (m, 1H), 7,00-7,30 (m, 8H).

1-[1-(5-metil-hex-2-il)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona *

LC: 100%

MS: m/z 315,4 (M+1).

RMN de ^1H (CDCl_3): d 0,90 (m, 6H), 1,00 (m, 3H), 1,20 (m, 3H), 1,5-1,8 (m, 2H), 2,2-2,6 (m, 5H), 2,90 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 4,2 (m, 1H), 6,90-7,30 (m, 4H).

1-[1-(norbornan-2-il)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona *

LC: 97%

MS: m/z 311,41 (M+1).

RMN de ^1H (CDCl_3): d 0,90 (m, 1H), 1,30-2,00 (m, 7H), 2,10-2,30 (m, 5H), 3,20 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 4,3 (m, 1H), 6,90-7,30 (m, 4H).

1-[1-1,3-di-hidroinden-2-il)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona *

LC: 100%

MS: m/z 332,4 (M+1).

RMN de ^1H (CDCl_3): d 1,80 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 3,10-3,40 (m, 5H), 3,60 (s, 2H), 4,20 (m, 1H), 7,10-7,30 (m, 8H).

1-[1-(ciclo-octilmetil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona *

LC: 97%

MS: m/z 341,50 (M+1).

RMN de ^1H (CDCl_3): d 1,25 (m, 3H), 1,4-1,7 (m, 14H), 2,10 (m, 4H), 2,50 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 4,3 (m, 1H), 7,10-7,20 (m, 4H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): d 23,07, 26,04, 26,89, 27,56, 28,63, 31,27, 32,00, 35,30, 36,33, 46,63, 50,65, 54,06, 66,47, 110,90, 122,17, 124,90, 125,26, 127,94, 144,25, 175,31.

3-etil-1-[1-(1,2,3,4-tetra-hidro-2-naftil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona

MS: m/z 375,3 (M+1).

3-etil-1-[1-(4-propilciclo-hexil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona

MS: m/z 369,2 (M+1).

3-etil-1-[1-(5-metil-hex-2-il)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona

LC: 100%

MS: m/z 342,4 (M+1).

RMN de ^1H (CDCl_3): d 0,80 (t, 3H), 0,90 (m, 6H), 1,00 (m, 3H), 1,20 (m, 3H), 1,5-1,8 (m, 2H), 2,2-2,6 (m, 5H), 2,90 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 6,90-7,30 (m, 4H).

3-etil-1-[1-(norbornan-2-il)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona

LC: 100%

MS: m/z 339,41 (M+1).

RMN de ^1H (CDCl_3): d 0,80 (m, 3H), 0,90 (m, 1H), 1,30-1,45 (m, 5H), 1,50-2,05 (m, 8H), 2,10 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 6,90-7,30 (m, 4H).

3-etil-1-[1-(deca-hidro-2-naftil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona

MS: m/z 381,3 (M+1).

3-etil-1-[1-[4-(1-metiletil)-ciclo-hexil]-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona

MS: m/z 369,3 (M+1)

RMN de ^1H (CDCl_3): d 0,88 (t, 3H), 0,92 (d, 6H), 1,17 (m, 1H), 1,40 (m, 2H), 1,50-1,70 (m, 9H), 2,05 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,32-2,55 (m, 3H), 3,15 (largo, 2H), 3,43 (t, 1H), 4,35 (m, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,28 (m, 2H).

3-etil-1-[1-(1,3-di-hidroinden-2-il)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona

MS: m/z 361,2 (M+1).

3-etil-1-[1-(ciclo-octilmetil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona

LC: 97%

MS: m/z 369,50 (M+1).

RMN de ^1H (CDCl_3): d 0,80 (t, 3H), 1,25 (m, 3H), 1,4-1,7 (m, 14H), 2,10 (m, 6H), 2,50 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 7,10-7,20 (m, 4H).

3-etilideno-1-[1-(benzil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona

MS: m/z 333,2 (M+1)

RMN de ^1H (CDCl_3): d 1,70 (m, 2H), 2,1 (t duplo, 2H), 2,28 (d, 3H), 2,47 (m, 2H), 3,05 (largo, 2H), 3,57 (s, 2H), 4,34 (m, 1H), 7,02 (t, 1H), 7,08-7,40 (m, 8H), 7,58 (d, 1H).

3-etilideno-1-[1-(naft-2-il-metil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona

MS: m/z 405,2

3-etilideno-1-[1-(3,3-difenilpropil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona

LC: > 97% (2 isómeros combinados).

MS: m/z 437,5 (M+1).

RMN de ^1H (CDCl_3): d 1,70-1,80 (m, 3H), 2,10 (m, 2H), 2,20-2,40 (m, 8H), 3,10 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 7,00-7,30 (m, 15H).

3-etilideno-1-[1-(*p*-cianobenzil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona

LC: > 97% (2 isómeros combinados).

MS: m/z 358,5 (M+1).

RMN de ^1H (CDCl_3): d 1,80 (m, 4H), 2,10-2,60 (m, 5H), 3,10 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 4,3 (m, 1H), 6,90-7,60 (m, 8H).

3-etilideno-1-[1-(*p*-benziloxibenzil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona

MS: m/z 405,2.

3-etilideno-1-[1-(1,2,3,4-tetra-hidro-2-naftil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona

LC: >97% (2 isómeros combinados).

MS: m/z 373,5 (M+1).

RMN de ^1H (CDCl_3): d 1,70-3,10 (m, 18H), 4,3 (m, 1H), 7,00-7,30 (m, 9H).

3-etilideno-1-[1-(4-propilciclo-hexil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indole-2-ona

LC: > 97% (2 isómeros combinados).

MS: m/z 367,5 (M+1).

RMN de ^1H (CDCl_3): d 0,90 (m, 1H), 1,30-2,00 (m, 7H), 2,10-2,30 (m, 5H), 3,20 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 4,3 (m, 1H), 6,90-7,30 (m, 5H).

3-etilideno-1-[1-(5-metil-hex-2-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indole-2-ona

LC: > 97% (2 isómeros combinados).

MS: m/z 341,4 (M+1).

RMN de ^1H (CDCl_3): d 0,90-2,6 (m, 24H), 2,90 (m, 2H), 4,2 (m, 1H), 6,90-7,30 (m, 3H).

3-etilideno-1-[1-(norbornan-2-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indole-2-ona

LC: > 97% (2 isómeros combinados).

MS: m/z 337,41 (M+1).

RMN de ^1H (CDCl_3): d 0,90 (m, 1H), 1,30-2,50 (m, 17H), 3,10 (m, 2H), 4,3 (m, 1H), 6,90-7,30 (m, 5H).

3-etilideno-1-[1-(1,3-di-hidroinden-2-il)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona

LC: > 97% (2 isómeros combinados).

MS: m/z 359,4 (M+1).

RMN de ^1H (CDCl_3): d 1,80-3,10 (m, 17H), 4,20 (m, 1H), 7,10-7,30 (m, 9H).

3-etilideno-1-[1-(ciclo-octilmetil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indole-2-ona

LC: > 97% (2 isómeros combinados).

MS: m/z 367,50 (M+1).

RMN de ^1H (CDCl_3): d 1,25 (m, 3H), 1,4-1,7 (m, 21H), 2,10-2,50 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 4,3 (m, 1H), 6,90-7,60 (m, 5H).

1-[1-(3,3-bis(fenil)propil)-3-(metil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona *

LC: 100%

MS: m/z 425,3 (M+1)

RMN de ^1H (CDCl_3): d 1,20 (d, 3H), 1,69 (d largo, 1H), 1,95 (t duplo, 1H), 2,13-2,30 (m, 5H), 2,72 (d largo, 1H), 2,98 (d largo, 1H), 3,15 (q duplo, 1H), 3,50 (s, 2H), 4,03 (t duplo, 1H), 4,12 (t, 11H), 6,94 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 7,10-7,30 (m, 12H).

1-[1-(benzil)-3-(metil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona *

LC: 100%

MS: m/z 321,2 (M+1)

RMN de ^1H (CDCl_3): d 1,20 (d, 3H), 1,70 (m, 1H), 2,10 (t duplo, 1H), 2,23 (m, 1H), 2,35 (d duplo, 1H), 2,78 (d, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,20 (q duplo, 1H), 3,51 (m, 4H), 4,10 (t duplo, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,25 (m, 3H), 7,38 (m, 4H).

1-[1-(4-propil-ciclo-hexil)-3-(metil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona *

LC: 96,2%

MS: m/z 355,2 (M+1)

RMN de ^1H (CDCl_3): d 0,85 (m, 3H), 1,15 (m, 3H), 1,22-1,85 (m, 13H), 2,05-2,90 (m, 6H), 2,95-3,20 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 4,05 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,22 (m, 2H).

1-[1-(5-metil-hex-2-il)-3-(metil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona *

LC: 100%

MS: m/z 329,2 (M+1)

RMN de ^1H (CDCl_3): d 0,85 (m, 9H), 1,1 (m, 3H), 1,20-1,75 (m, 6H), 2,25 (m, 1H), 2,45-2,75 (m, 4H), 2,88 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 4,05 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 7,25 (m, 2H).

1-[1-(deca-hidro-2-naftil)-3-(metil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona *

LC: 95,3%

MS: m/z 367,2 (M+1)

RMN de ^1H (CDCl_3): d 1,11 (d, 3H), 1,16-1,85 (m, 16H), 2,20 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 4,05 (m, 1H), 6,96 (m, 2H), 7,20 (m, 2H).

1-[1-(4-(1-metiletíl)ciclo-hexil)-3-(metil)-4-piperidinil]-
1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona *

LC: 96,1%

MS: m/z 355,2 (M+1)

RMN de ^1H (CDCl_3): d 0,80 (m, 6H), 1,15 (m, 3H), 1,22-1,48
(m, 3H), 1,50-1,90 (m, 6H), 2,15-2,90 (m, 4H), 2,95-3,25 (m,
2H), 3,50 (s, 2H), 4,10 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,22 (m, 2H).

1-[1-(ciclo-octilmetil)-3-(metil)-4-piperidinil]-1,3-di-
hidro-2H-indole-2-ona *

LC: 100%

MS: m/z 355,2 (M+1)

RMN de ^1H (CDCl_3): d 1,2 (d, 3H), 1,15-1,75 (m, 16H), 1,92-
2,10 (m, 3H), 2,20 (m, 2H), 2,73 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 3,12
(q duplo, 1H), 3,50 (s, 2H), 4,05 (t duplo, 1H), 6,99 (m,
2H), 7,20 (m, 2H).

3-etil-1-[1-(3,3-bis(fenil)propil)-3-(metil)-4-piperidinil]-
1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona

LC: 96,3%

MS: m/z 453,3 (M+1)

RMN de ^1H (CDCl_3): d (dois t, 3H), 1,18 (d, 3H), 1,70 (m,
1H), 1,90-2,05 (m, 3H), 2,12-2,30 (m, 5H), 7,73 (m, 1H), 2,97
(d largo, 1H), 3,10-3,30 (m, 1H), 3,38 (t, 1H), 3,90-4,05 (m,
1H), 4,12 (q, 1H), 6,90-7,00 (dois d, 1H), 7,02 (t, 1H),
7,12-7,32 (m, 12H).

3-etil-1-[1-(4-propilciclo-hexil)-3-(metil)-4-piperidinil]-
1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona

LC: 93,2%

MS: m/z 383,3 (M+1)

RMN de ^1H (CDCl_3): d 0,75-0,95 (m, 6H), 1,05-1,20 (m, 5H),
1,20-1,35 (m, 4H), 1,35-1,75 (m, 6H), 1,75-1,90 (m, 2H),
1,95-2,05 (m, 2H), 2,15-2,45 (m, 3H), 2,55 (d, 0,5H), 2,75
(d, 0,5H), 2,95-3,15 (m, 2H), 3,38 (t, 1H), 3,90-4,10 (m,
1H), 6,90-7,05 (2H), 7,20-7,25 (m, 2H).

3-etil-1-[1-(5-metil-hex-2-il)-3-(metil)-4-piperidinil]-1,3-
di-hidro-2H-indole-2-ona;

LC: 92,3%

MS: m/z 357,4 (M+1)

RMN de ^1H (CDCl_3): d 0,75-0,95 (m, 10H), 1,10 (d, 3H), 1,15-1,40

(m, 3H), 1,40-1,75 (m, 4H), 1,97-2,10 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,43-2,75 (m, 4H), 2,80-2,95 (m, 1H), 3,00-3,25 (m, 1H), 3,40 (t, 1H), 3,90-4,10 (m, 1H), 6,90-7,05 (m, 2H), 7,25 (m, 2H).

3-etil-1-[1-[4-(1-metiletil)ciclo-hexil]-3-metil-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona

LC: 94,7%

MS: m/z 383,4 (M+1)

RMN de ^1H (CDCl_3): d 0,75-1,05 (m, 8H), 1,10-1,50 (m, 7H), 1,50-1,90 (m, 7H), 1,90-2,10 (m, 2H), 2,15-2,43 (m, 3H), 2,55 (d, 0,5H), 2,75 (d, 0,5H), 2,90-3,25 (m, 3H), 3,40 (t, 1H), 3,90-4,10 (m, 1H), 6,90-7,01 (m, 2H), 7,25 (m, 2H).

3-etil-1-[1-(deca-hidro-2-naftil)-3-(metil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona

LC: 94,3%

MS: m/z 395,3 (M+1)

RMN de ^1H (CDCl_3): d 1,75-1,90 (dois t, 3H), 1,10 (d, 3H), 1,15-1,90 (m, 15H), 2,00 (m, 2H), 2,20 (s largo, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,45-1,60 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,90-3,20 (m, 2H), 3,40 (s largo, 1H), 3,90-4,15 (m, 1H), 6,90-7,05 (m, 2H), 7,25 (m, 2H).

* Compostos de referência

Podem-se sintetizar outros compostos dentro do objectivo da fórmula (II) ou (IIA) do presente invento através de técnicas análogas.

Exemplo 9

Obteve-se a afinidade da noniceptina no receptor ORL-1 para compostos preferidos usando o ensaio seguinte:

Prepararam-se as membranas a partir de células recombinantes HEK-293 expressando o receptor do tipo receptor opióide humano (ORL-1) (Receptor Biologia) através da lise de células num tampão hipotónico arrefecido com gelo (2,5 mM de MgCl_2 , 50 mM de HEPES, pH 7,4) (10 ml/10 cm de prato) seguido por homogeneização com um esmagador de tecido com pilão de teflon. Recolheram-se as membranas por centrifugação a 30000xg durante 15 minutos a 4°C e suspenderam-se uma vez

mais as pastilhas em tampão hipotónico até uma concentração final de 1-3 mg/mL. Determinaram-se as concentrações de proteína usando o reagente de ensaio de proteína da BioRad com albumina de soro de bovino como padrão. Armazenaram-se alíquotas de membranas de receptor ORL-1 a -80°C .

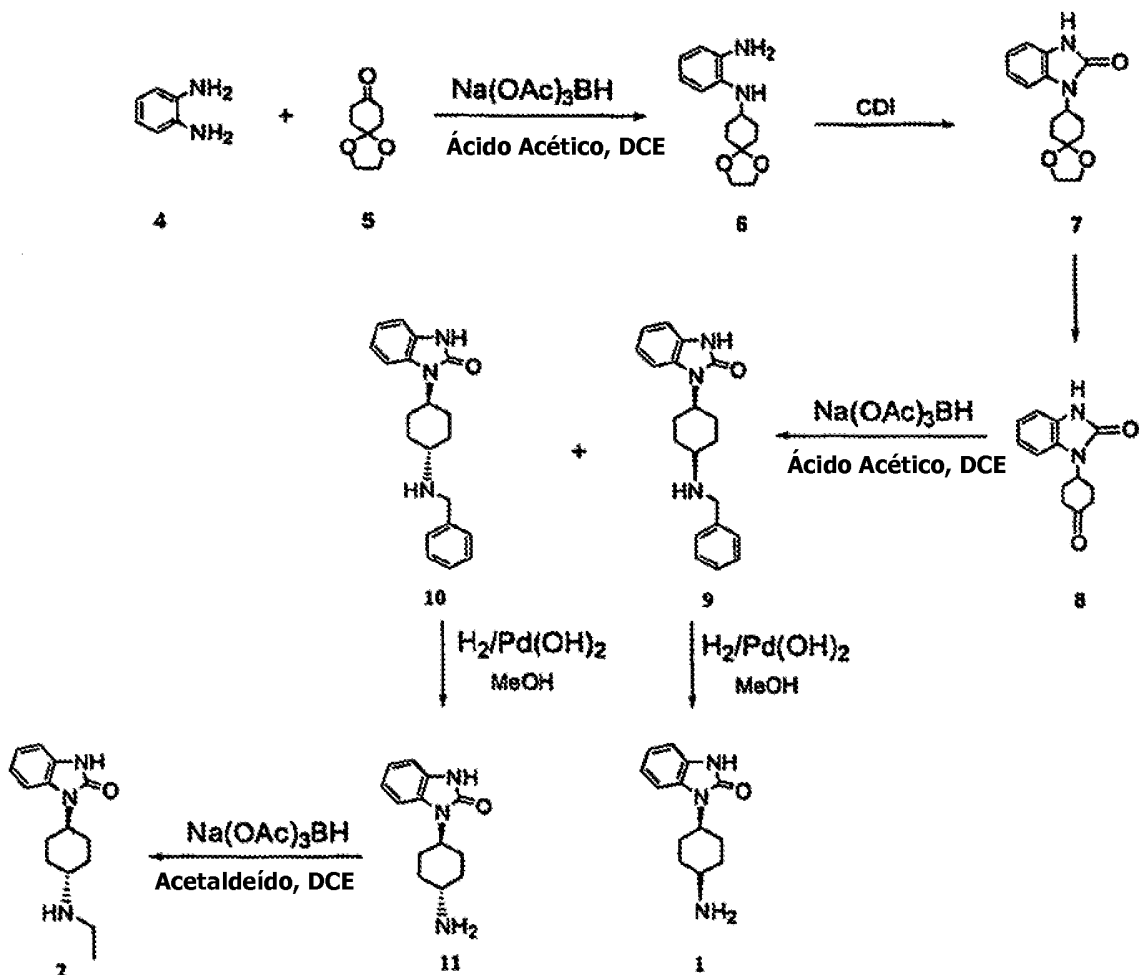
Conduziram-se os ensaios de ligação SGTPgS funcional do modo como se segue. Preparou-se uma solução de membrana ORL-1 através da adição sequencial de concentrações finais de 0,066 mg/mL de proteína de membrana ORL-1, 10 mg/ml de saponina, 3 mM de GDP e 0,20 nM de [^{35}S]GTPgS ao tampão de ligação (100 mM de NaCl, 10 mM de MgCl_2 , 20 mM de HEPES, pH 7,4) em gelo. Transferiu-se a solução de membrana preparada (190 mL/cavidade) para pratos de polipropileno de 96 cavidades pouco profundas contendo 10 mL de soluções-mãe 20 vezes mais concentradas de agonista preparado em DMSO. Incubaram-se os pratos durante 30 minutos à temperatura ambiente com agitação. Terminaram-se as reacções através de uma filtração rápida em pratos de 96 cavidades com filtro GF/B da Unifilter (Packard) usando um dispositivo de recolha de tecido de 96 cavidades (Brandel) e seguido de três lavagens de filtração com 200 mL de tampão de ligação arrefecido em gelo (10 mM de NaH_2PO_4 , 10 mM de Na_2HPO_4 , pH 7,4). Secaram-se subsequentemente os pratos de filtro a 50°C durante 2-3 horas. Adicionaram-se 50 mL/cavidade de uma mistura de cintilação (BetaScint; Wallac) e contaram-se os pratos num dispositivo de contagem Packard Top-Count durante 1 minuto por cavidade.

Analísaram-se os valores usando as funções de ajuste de curva no GraphPad PRISM[®], versão 3.0 e apresentam-se os resultados na Tabela 2, abaixo:

TABELA 2	
Afinidade da Nociceptina	
Composto	K ₁ calculado (nM)
3-etilideno-1-[1-(5-metil-hex-2-il)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona	11,1
3-etilideno-1-[1-(4-propilciclo-hexil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona	19
3-etilideno-1-[1-(1,2,3,4-tetra-hidro-2-naftil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona	16,7
3-etilideno-1-[1-(1,3-di-hidroinden-2-il)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona	20,7
3-etilideno-1-[1-(naft-2-il-metil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona	630
3-etilideno-1-[1-(<i>p</i> -benziloxibenzil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona	516
3-etilideno-1-[1-(benzil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona	1854
3-etilideno-1-[1-(ciclo-octimetil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona	22,3
3-etilideno-1-[1-(3,3-difenilpropil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona	100,7
3-etilideno-1-[1-(norbornan-2-il)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona	922
3-etilideno-1-[1-(<i>p</i> -cianobenzil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona	7652
3-etil-1-[1-(5-metil-hex-2-il)]-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona	4
3-etil-1-[1-[4-(1-metiletil)-ciclo-hexil]-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona	8,6
3-etil-1-[1-(4-propilciclo-hexil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona	40
3-etil-1-[1-(1,2,3,4-tetra-hidro-2-naftil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona	124
3-etil-1-[1-(deca-hidro-2-naftil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona	3,6
3-etil-1-[1-(1,3-di-hidroinden-2-il)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona	43
3-etil-1-[1-(ciclo-octilmetil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona	9
3-etil-1-[1-(norbornan-2-il)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona	82,7
1-[1-(naft-1-ilmetil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona*	92

TABELA 2	
Afinidade da Nociceptina	
Composto	K ₁ calculado (nM)
1-[1-(naft-2-il-metil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona*	107
1-[1-(<i>p</i> -fenilbenzil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona*	1362
1-[1-(3,3-bis(fenil)propil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona*	12,5
1-[1-(<i>p</i> -cianobenzil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona*	1267
1-[1(<i>p</i> -benziloxibenzil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona*	32
1-[1-(1,2,3,4-tetra-hidronaft-2-il)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona*	28,7
1-[1-(5-metil-hex-2-il)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona*	7,4
1-[1-(norbornan-2-il)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona*	215
1-[1-(1,3-di-hidroinden-2-il)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona*	18,7
1-[1-(ciclo-octilmetil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona*	54,3
1-[1-(benzil)-3-(metil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona*	> 10000
1-[1-(4-propil-ciclo-hexil)-3-(metil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona*	2435
1-[1-(5-metil-hex-2-il)-3-(metil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona*	4335
1-[1-(deca-hidro-2-naftil)-3-(metil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona*	366
1-[1-(4-(1-metiletil)-ciclo-hexil)-3-(metil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona*	167
1-[1-(ciclo-octilmetil)-3-(metil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona*	189

* Compostos de referência

Exemplo de referência 10Síntese de certos grupos da cabeçaEsquema 1Procedimento

Adicionou-se a uma mistura de 4 (21,6 g, 0,2 moles), 5 (15,6 g, 0,1 moles), ácido acético (6 g, 0,1 moles) em 500 mL de dicloroetano, 29,7 g, triacetoxiboro-hidreto de sódio (0,14 moles, 1,4 equivalentes) numa porção única. Produziu-se gás entre os 30 minutos e a 1 hora. Agitou-se a mistura durante a noite. A cromatografia de camada fina (TLC) indicou que a reacção estava completa. Adicionou-se NaOH 1 N (500 mL) para se extinguir a reacção. Separou-se a camada orgânica e extraiu-se a camada aquosa com EtOAc (2×300 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre carbonato de potássio e

evaporou-se o solvente para dar um óleo vermelho o qual se filtrou numa coluna (Et₃N a 5%, EtOAc a 25% e hexano a 70%) para dar 14 g de produto 6 como um sólido branco (54%).

Composto 6

MS: m/z 249,3 (M+1).

RMN de ¹H (CDCl₃): d 1,50-1,90 (m, 6H), 2,05 (m, 2H), 3,30 (m, 4H), 3,95 (s, 4H), 6,60-6,80 (m, 4H).

Adicionou-se a uma solução de 13,5 g de 6 (54,4 mmoles) em 50 mL de acetonitrilo, 11,02 g de carbonildi-imidazole numa porção única. Agitou-se a mistura durante a noite. Um sólido precipitou da solução o qual se filtrou e lavou com água e TBUG para dar 7,5 g de produto. Evaporou-se o filtrado e dissolveu-se o material impuro em EtOAc, lavou-se com água e uma solução saturada de carbonato de potássio. Secaram-se os extractos orgânicos sobre carbonato de potássio. Evaporou-se o solvente para dar um segundo lote de sólido com uma cor rosa o qual se filtrou numa coluna (Et₃N a 10%, EtOAc a 40% e hexano a 50%) para dar outros 4,5 g de produto 7 (81%, combinado).

Composto 7

MS: m/z 274,7 (M+1).

RMN de ¹H (CDCl₃): d 1,50-1,90 (m, 7H), 2,50 (m, 2H), 4,00 (m, 4H), 4,50 (m, 1H), 7,10 (m, 3H), 7,25 (m, 1H).

Agitou-se uma mistura de 7 (7,5 g, 27,4 mmoles) e 8,26 g de PPTS em 50 mL de acetona e H₂O (10:1) em refluxo durante a noite. Arrefeceu-se a mistura até a temperatura ambiente e evaporou-se a acetona. A adição de água iniciou a cristalização do produto 8 (47,4%).

Composto 8

MS: m/z 231 (M+1).

RMN de ¹H (CDCl₃): d 2,20 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 7,10 (m, 4H), 9,5 (largo, 1H).

A uma mistura do produto 8 (7,75 g, 33,65 mmoles), benzilamina (3,61 g, 33,65 mmoles), ácido acético (2,0 g, 33,65 mmoles) em 150 ml de dicloroetano, adicionaram-se 10,3 g de triacetoxiboro-hidreto de sódio (47,1 mmoles, 1,4 equivalentes) numa única porção. Produziu-se gás entre os 30 minutos e a 1 hora. Agitou-se a mistura durante a noite. A cromatografia de camada fina (TLC) indicou que a reacção estava completa. Adicionou-se NaOH 1 N (500 mL) para se extinguir a reacção. Separou-se a camada orgânica e extraiu-se a camada aquosa com EtOAc (2×300 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre carbonato de potássio e evaporou-se o solvente para dar um sólido castanho, o qual se filtrou numa coluna (desde Et₃N a 5%, EtOAc a 25% e hexano a 70% até Et₃N a 10%, EtOAc a 40% e hexano a 50%) para dar 4,7 g de produto 10 como um sólido branco (53,4%) e 3,01 g de produto 9 como um sólido branco (34,2%).

Composto 9

MS: m/z 322 (M+1).

RMN de ¹H (CDCl₃): d 1,40 (m, 2H), 1,80-2,35 (m, 6H), 2,70 (m, 1H), 3,86 (s, 2H), 4,30 (m, 1H), 7,10-7,50 (m, 9H), 9,6 (largo, 1H).

Composto 10

MS: m/z 322 (M+1).

RMN de ¹H (CDCl₃): d 1,60 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 3,84 (s, 2H), 4,50 (m, 1H), 7,10-7,50 (m, 9H), 9,6 (largo, 1H).

Adicionaram-se 2 g de Pd(OH)₂ a uma solução de 30 mL de metanol contendo 4,7 g do composto 10. Hidrogenou-se a suspensão resultante a 50 psi durante 12 horas à temperatura ambiente. A cromatografia de camada fina (TLC) indicou que a reacção estava completa durante a noite. Filtrou-se a solução através de um bolo de Celite para se remover o catalisador. Lavou-se a Celite com metanol duas vezes (20 mL). Combinaram-se os extractos orgânicos e removeu-se o solvente para dar um sólido pálido o qual se purificou por cromatografia (MeOH a 10%, EtOAc a 90%) para dar um produto quase branco (1,79 g, 50,7%).

Composto 11

MS: m/z 232 (M+1).

RMN de ^1H (CDCl_3): d 1,50-1,85 (m, 8H), 2,60 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 7,10 (m, 3H), 7,30 (m, 1H).

A uma mistura do produto 11 (1,7 g, 7,4 mmoles), acetaldeído (0,33 g, 7,4 mmoles) em 50 mL de dicloroetano, adicionaram-se 2,2 g de triacetoxiboro-hidreto de sódio (10,36 mmoles, 1,4 equivalentes) numa única porção. Produziu-se gás entre os 30 minutos e a 1 hora. Agitou-se a mistura durante a noite. A cromatografia de camada fina (TLC) indicou que a reacção estava completa. Adicionou-se NaOH 1 N (500 mL) para se extinguir a reacção. Separou-se a camada orgânica e extraiu-se a camada aquosa com EtOAc (2×300 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre carbonato de potássio e evaporou-se o solvente para dar um óleo castanho, o qual se cromatografou (Et_3N a 10%, EtOAc a 40% e hexano a 50%) para dar 1,5 g de produto 10 como um sólido branco (53,4%) e 3,01 g de produto 2 como um óleo pegajoso o qual se recristalizou a partir de TBME para dar um sólido branco (78%).

Composto 2

MS: m/z 259,7 (M+1).

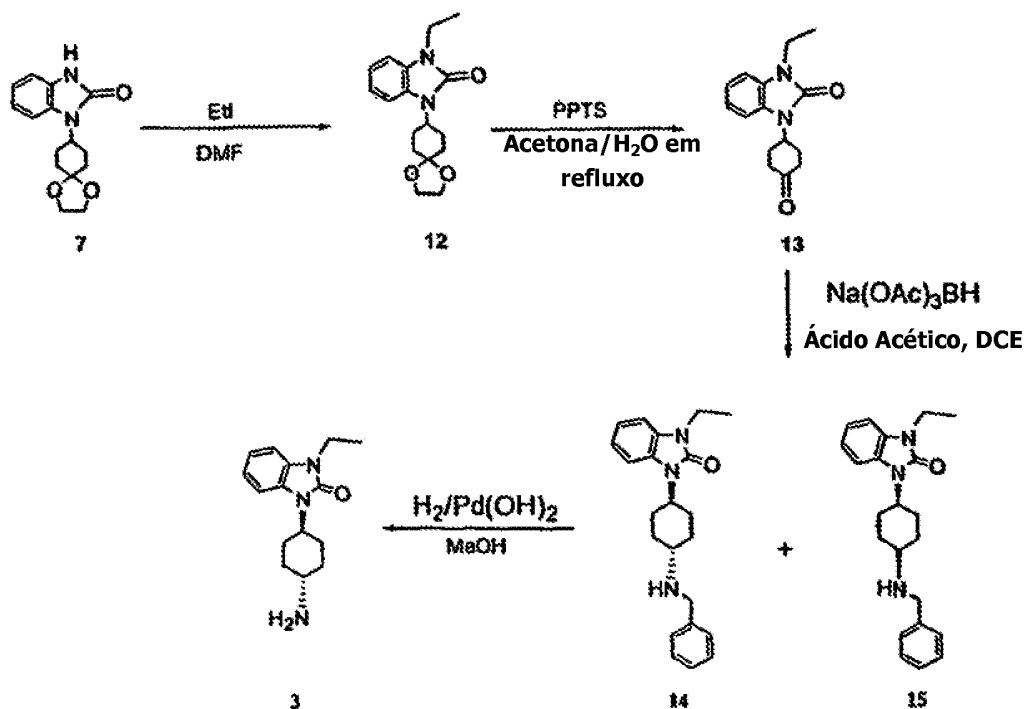
RMN de ^1H (CDCl_3): d 1,15 (t, 3H), 1,50-1,95 (m, 6H), 2,40-2,75 (m, 4H), 2,95 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 7,10 (m, 3H), 7,35 (m, 1H).

Adicionaram-se 1,5 g de $\text{Pd}(\text{OH})_2$ a uma solução de 30 mL de metanol contendo 3,01 g do composto 9. Hidrogenou-se a suspensão resultante a 50 psi durante 12 horas à temperatura ambiente. A cromatografia de camada fina (TLC) indicou que a reacção estava completa durante a noite. Filtrou-se a solução através de um bolo de Celite para se remover o catalisador. Lavou-se a Celite com metanol duas vezes (20 mL). Combinaram-se os extractos orgânicos e removeu-se o solvente para dar um sólido pálido o qual se purificou por cromatografia (MeOH a 10%, EtOAc a 90%) para dar um produto quase branco (1,68 g, 77,4%).

Composto 1

MS: m/z 232 (M+1).

RMN de ^1H (CDCl_3): d 1,50 (m, 2H), 1,90-2,35 (m, 6H), 3,00 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 7,10-7,30 (m, 4H).

Esquema 2Procedimento

Lavou-se cerca de 2,5 g de NaH com THF duas vezes, suspendeu-se em 100 mL de DMF, e então adicionou-se à mistura 8,15 g do produto 7 (38 mmoles). Produziu-se gás e após 5 minutos adicionou-se 7,13 g de iodeto de etilo (45,7 moles). Agitou-se a mistura durante a noite. A cromatografia LC/MS indicou que o material de partida foi completamente consumido. Arrefeceu-se a reacção e adicionou-se água à mistura. O produto começou a precipitar da solução. Recolheram-se os cristais através de filtração para dar 9,7 g do produto 12 (84,7%).

Composto 12

MS: m/z 303,3 (M+1).

RMN de ^1H (CDCl_3): d 1,30 (t, 3H), 1,70-1,90 (m, 6H), 2,50 (m, 2H), 3,85-4,00 (m, 6H), 4,50 (m, 1H), 7,05 (m, 3H), 7,25 (m, 1H).

Manteve-se em refluxo durante a noite uma mistura do produto 12 (9,7 g, 32,2 mmoles) e 9,72 g de EPPTS em 50 mL de acetona e H_2O (10:1). Arrefeceu-se a mistura até a temperatura ambiente e evaporou-se a acetona. A adição de água à mistura iniciou a cristalização para dar 6,85 g do produto 13 (82,3%).

Composto 13

MS: m/z 259 (M+1).

RMN de ^1H (CDCl_3): d 1,35 (t, 3H), 2,20 (m, 2H), 2,60 (m, 6H), 3,95 (q, 2H), 4,85 (m, 1H), 7,10 (m, 4H).

A uma mistura do produto 13 (6,85 g, 26,5 mmoles), benzilamina (2,84 g, 26,5 mmoles), ácido acético (1,59 g, 26,5 mmoles) em 150 ml de dicloroetano, adicionaram-se 7,86 g de triacetoxiboro-hidreto de sódio (37,1 mmoles, 1,4 equivalentes) numa única porção. Produziu-se gás entre os 30 minutos e a 1 hora. Agitou-se a mistura durante a noite. A cromatografia de camada fina (TLC) indicou que a reacção estava completa. Adicionou-se NaOH 1 N (500 mL) para se extinguir a reacção. Separou-se a camada orgânica e extraiu-se a camada aquosa com EtOAc (2×300 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre carbonato de potássio e evaporou-se o solvente para dar um sólido castanho, o qual se filtrou numa coluna (desde Et_3N a 5%, EtOAc a 25% e hexano a 70% até Et_3N a 10%, EtOAc a 40% e hexano a 50%) para dar 1,52 g de produto 14 como um sólido branco e 1,08 g de produto 15 como um sólido branco.

Composto 14

MS: m/z 350 (M+1).

RMN de ^1H (CDCl_3): d 1,35 (t, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,65 (m, 4H), 1,95 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 3,83 (s,

2H), 3,95 (duplo d duplo, 2H), 4,45 (m, 1H), 7,00-7,50 (m, 9H).

Composto 15

MS: m/z 350 (M+1).

RMN de ^1H (CDCl_3): d 1,35 (m, 5H), 1,90 (m, 2H), 2,10-2,35 (m, 4H), 2,70 (m, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,95 (duplo d duplo, 2H), 4,40 (m, 1H), 7,00-7,50 (m, 9H).

Adicionaram-se 0,35 g de $\text{Pd}(\text{OH})_2$ a uma solução de 20 mL de metanol contendo 0,5 g do composto 14. Hidrogenou-se a suspensão resultante a 50 psi durante 12 horas à temperatura ambiente. A cromatografia de camada fina (TLC) indicou que a reacção estava completa durante a noite. Filtrou-se a solução através de um bolo de Celite para se remover o catalisador. Lavou-se a Celite com metanol duas vezes (20 mL). Combinaram-se os extractos orgânicos e removeu-se o solvente para dar um sólido pálido o qual se purificou por cromatografia (MeOH a 10%, EtOAc a 90%) para dar um produto quase branco (300 mg, 50%).

Composto 3

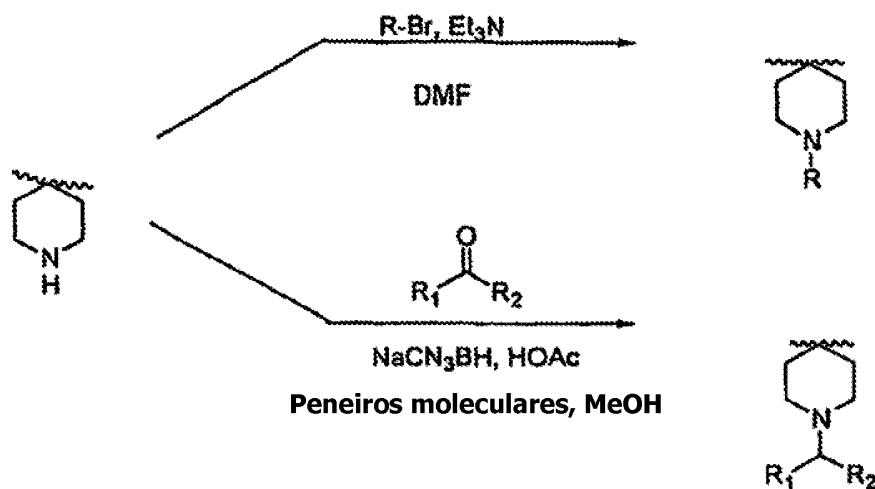
MS: m/z 232 (M+1).

RMN de ^1H (CDCl_3): d 1,35 (t, 3H), 1,50-1,85 (m, 8H); 2,60 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,95 (duplo d duplo, 2H), 4,30 (m, 1H), 7,10 (m, 3H), 7,30 (m, 1H).

Exemplo de referência 11

Ligação dos grupos da cauda

Ligaram-se os grupos da cauda aos grupos da cabeça de acordo com os procedimentos seguintes:



Procedimento geral para a alquilação

A uma solução da amina (1 equivalente) e da trietilamina (1 equivalente) em dimetilformamida, adicionou-se 1 equivalente de brometo ou cloreto de alquilo numa única porção. Agitou-se a mistura e aqueceu-se até 80°C durante a noite. A cromatografia de camada fina (TLC) indicou que a reacção estava completa. Extinguiu-se a reacção através da adição de água seguida de NaOH 1 N até pH 10. Extraiu-se a mistura duas vezes com Et₂O. Secaram-se os extractos orgânicos combinados sobre carbonato de potássio e evaporou-se o solvente, seguido da cromatografia para dar o produto puro.

Procedimento geral para a aminação redutiva

A uma mistura de cetona ou aldeído (1 equivalente), de amina (1 equivalente) e de ácido acético (1 equivalente) em metanol, adicionou-se cianoboro-hidreto de sódio (1,4 equivalentes) numa única porção. Agitou-se a mistura durante a noite à temperatura ambiente. A cromatografia de camada fina (TLC) indicou que a reacção estava completa. Extinguiu-se a reacção através da adição de água seguida de NaOH 1 N até pH 10. Extraiu-se a mistura duas vezes com Et₂O. Secaram-se os extractos orgânicos combinados sobre carbonato de potássio e evaporou-se o solvente, seguido da cromatografia para dar o produto puro.

Prepararam-se os seguintes compostos de referência através da ligação dos grupos da cauda usando os procedimentos gerais descritos:

1-[4-(benzilamino)-ciclo-hexil]-3-etil-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona

1-[4-(benzilamino)-ciclo-hexil]-3-etil-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona

1-[4-[(naft-2-il-metil)etilamino]-ciclo-hexil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona

MS: m/z 400,2 (M+1)

1-[4-(norbornan-2-ilamino)-ciclo-hexil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona

MS: m/z 326,3 (M+1)

1-[4-[[4-(1-metiletil)-ciclo-hexil]amino]-ciclo-hexil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona

MS: m/z 356,4 (M+1)

1-[4-[(deca-hidro-2-naftil)amino]-ciclo-hexil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona

MS: m/z 368,2 (M+1)

1-[4-(etilamino)-ciclo-hexil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona

1-[4-(benzilamino)-ciclo-hexil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona

1-[4-(benzilamino)-ciclo-hexil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona

1-[4-[(indan-2-il)benzilamino]-ciclo-hexil]-3-etil-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona

MS: m/z 466,3 (M+1)

RMN de ^1H (CDCl_3): d 1,30 (t, 3H), 1,50-1,75 (m, 2H), 1,90 (largo, 2H), 2,02 (largo, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,99 (m, 4H), 3,75 (s, 2H), 3,90 (m, 3H), 4,25 (m, 1H), 6,95-7,45 (m, 13H).

1-[4-[(ciclo-octilmetil)amino]-ciclo-hexil]-3-etil-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona

LC: 99%

MS: m/z 384,5

RMN de ^1H (CDCl_3): d 1,40-1,90 (m, 24H), 2,30 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 3,90 (duplo d duplo, 2H), 4,20 (m, 1H), 7,10 (m, 3H), 7,30 (m, 1H).

1-[4-[(naft-2-il)amino]-ciclo-hexil]-3-etil-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona

LC: 97%

MS: m/z 399

RMN de ^1H (CDCl_3): d 1,50 (t, 3H), 1,80 (m, 5H), 2,0 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 4,0 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 7,10 (m, 3H), 7,50 (m, 4H), 7,90 (m, 4H).

1-[4-[(p-benziloxibenzil)amino]-ciclo-hexil]-3-etil-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona

LC: 97%

MS: m/z 455

RMN de ^1H (CDCl_3): d 1,40 (t, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,90 (m, 3H), 2,60 (m, 4H), 3,10 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 4,0 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 7,10 (m, 6H), 7,50 (m, 6H), 7,90 (m, 1H).

1-[4-[(ciclo-octilmetil)amino]-ciclo-hexil]-3-etil-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona

TLC: 99%

MS: m/z 369

RMN de ^1H (CDCl_3): d 1,40 (t, 3H), 1,70 (m, 5H), 1,90 (m, 12H), 2,10 (m, 3H), 2,40 (m, 2H), 2,50 (d, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,30 (m, 3H).

1-[4-[(deca-hidro-2-naftil)amino]-ciclo-hexil]-3-etil-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona

LC: 99%

MS: m/z 395

RMN de ^1H (CDCl_3): d 1,40 (t, 3H), 1,70 (m, 3H), 1,80 (m, 3H), 1,90 (m, 12H), 2,20 (m, 2H), 2,30 (m, 3H), 2,50 (q, 2H), 3,10 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,30 (m, 3H).

1-[4-[(p-fenilbenzil)amino]-ciclo-hexil]-5-carbamoil-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona

LC: 100%

MS: m/z 440,8 (M+1)

RMN de ^1H (MeOH- d_4): d 1,75 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 2,40-2,55 (m, 4H), 3,35-3,52 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,59 (t, 2H), 7,60-7,72 (m, 6H), 7,78 (d, 2H).

1-[4-[(1,2,3,4-tetra-hidronaftil)amino]-ciclo-hexil]-5-carbamoil-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona

LC: 93.9%

MS: m/z 405,7 (M+1)

RMN de ^1H (MeOH- d_4): d 1,70 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 2,39 (largo, 3H), 2,50 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 3,00 (largo, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,72 (largo, 1H), 4,35 (m, 1H), 7,15 (largo, 4H), 7,40 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,65 (d, 1H).

1-[4-[(4-propil-ciclo-hexil)amino]-ciclo-hexil]-5-carbamoil-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona

TLC: 100%

MS: m/z 399,6 (M+1)

RMN de ^1H (MeOH- d_4): d 0,95 (t, 3H), 1,10 (m, 1H), 1,20-1,60 (m, 6H), 1,70 (largo, 5H), 1,80-2,00 (m, 4H), 2,10 (m, 1H), 2,30 (largo, 2H), 2,45 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,65 (d, 1H).

1-[4-[(5-metil-hex-2-il)amino]-ciclo-hexil]-5-carbamoil-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona

LC: 100%

MS: m/z 373,5 (M+1)

RMN de ^1H (MeOH- d_4): d 0,95 (d, 6H), 1,25-1,40 (m, 5H), 1,50-1,75 (m, 4H), 1,85 (m, 1H), 1,95 (largo, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,40-2,55 (m, 2H), 3,35-3,55 (m, 2H), 4,38 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,70 (d, 1H).

1-[4-[(deca-hidro-2-naftil)amino]-ciclo-hexil]-5-carbamoil-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona

LC: 100%

MS: m/z 411,7 (M+1)

RMN de ^1H (MeOH- d_4): d 0,90-2,10 (m, 18H), 2,10-2,50 (m, 5H), 2,82 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,70 (d, 1H).

1-[4-(ciclo-octilamino)-ciclo-hexil]-5-carbamoil-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona

LC: 95,4%

MS: m/z 385,7 (M+1).

RMN de ^1H (MeOH- d_4): d 1,50-2,10 (m, 13H), 2,30 (m, 2H), 2,40-2,52 (m, 3H), 2,80-2,95 (m, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,70 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,70 (d, 1H).

1-[4-[(indan-2-il)amino]-ciclo-hexil]-5-carbamoil-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona

LC: 100%

MS: m/z 391,6 (M+1)

RMN de ^1H (MeOH- d_4): d 1,70 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 2,40-2,60 (m, 4H), 3,10-3,20 (m, 2H), 3,50 (m, 3H), 4,30-4,45 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,72 (d, 1H).

1-[4-(benzilamino)-ciclo-hexil]-5-carbamoil-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona

LC: 100%

MS: m/z 399,5 (M+1)

RMN de ^1H (MeOH- d_4): d 1,40-1,85 (m, 15H), 2,00 (m, 4H), 2,25-2,50 (m, 4H), 2,93 (d, 2H), 3,30 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,65 (d, 1H).

1-[4-[(4-fenil-ciclo-hexil)amino]-ciclo-hexil]-5-carbamoil-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona

LC: 100%

MS: m/z 433,7 (M+1)

RMN de ^1H (MeOH- d_4): d 1,65 (m, 2H), 1,85-2,20 (m, 8H), 2,25-2,50 (m, 5H), 3,90 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,58 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 7,15-7,40 (m, 6H), 7,60 (s, 1H), 7,65 (d, 1H).

1-[4-(dibenzilamino)-ciclo-hexil]-5-carbamoil-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona

LC: 100%

MS: m/z 455,6 (M+1)

RMN de ^1H (MeOH- d_4): d 2,00-2,25 (m, 4H), 2,40 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 4,25-4,65 (m, 4H), 7,30 (d, 1H), 7,45-7,58 (m, 10H), 7,60 (s, 1H), 7,65 (d, 1H).

1-[4-[(5-metil-hex-2-il)amino]-ciclo-hexil]-7-carbamoil-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona

LC: 99,1%

MS: m/z 373,3 (M+1)

RMN de ^1H (MeOH- d_4): δ 0,95 (d, 6H), 1,30 (d, 3H), 1,45-1,68 (m, 5H), 1,75 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 2,18-2,32 (m, 3H), 2,60 (m, 2H), 3,20-3,40 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 7,05-7,20 (m, 3H).

Exemplo de referência 12

Obteve-se a afinidade da noniceptina no receptor ORL-1 para compostos preferidos usando o ensaio seguinte:

Prepararam-se as membranas a partir de células recombinantes HEK-293 expressando o receptor do tipo receptor opióide humano (ORL-1) (Receptor Biologia) através da lise de células num tampão hipotónico arrefecido com gelo (2,5 mM de MgCl_2 , 50 mM de HEPES, pH 7,4) (10 ml/10 cm de prato) seguido de homogeneização com um esmagador de tecido com pilão de teflon. Recolheram-se as membranas por centrifugação a $30000\times g$ durante 15 minutos a 4°C e suspenderam-se uma vez mais as pastilhas em tampão hipotónico até à concentração final de 1-3 mg/mL. Determinaram-se as concentrações de proteína usando o reagente de ensaio de proteína da BioRad com albumina de soro de bovino como padrão. Armazenaram-se alíquotas de membranas de receptor ORL-1 a -80°C .

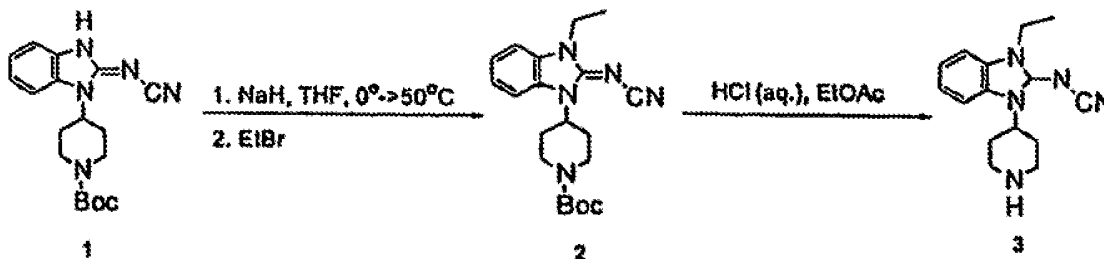
Conduziram-se os ensaios de ligação SGTPgS funcional do modo como se segue. Preparou-se uma solução de membrana ORL-1 através da adição sequencial de concentrações finais de 0,066 mg/mL de proteína de membrana ORL-1, 10 mg/ml de saponina, 3 mM de GDP e 0,20 nM de [^{35}S]GTPgS ao tampão de ligação (100 mM de NaCl, 10 mM de MgCl_2 , 20 mM de HEPES, pH 7,4) em gelo. Transferiu-se a solução de membrana preparada (190 mL/cavidade) para pratos de polipropileno de 96 cavidades pouco profundas contendo 10 mL de soluções-mãe 20 vezes mais concentradas de agonista preparado em DMSO. Incubaram-se os pratos durante 30 minutos à temperatura ambiente com agitação. Terminaram-se as reacções através de uma filtração rápida em pratos de 96 cavidades com filtro GF/B da Unifilter (Packard) usando um dispositivo de recolha de tecido de 96 cavidades (Brandel) e seguido de três

lavagens de filtração com 200 mL de tampão de ligação arrefecido em gelo (10 mM de NaH_2PO_4 , 10 mM de Na_2HPO_4 , pH 7,4). Secaram-se subsequentemente os pratos de filtro a 50°C durante 2-3 horas. Adicionaram-se 50 mL/cavidade de uma mistura de cintilação (BetaScint; Wallac) e contaram-se os pratos num dispositivo de contagem Packard Top-Count durante 1 minuto por cavidade.

Analísaram-se os valores usando as funções de ajuste de curva no GraphPad PRISMÔ, versão 3.0 e apresentam-se os resultados na Tabela 3, abaixo:

TABELA 3	
Afinidade da Nociceptina	
Composto de referência	K_1 calculado (nM)
3-etil-1-(<i>p</i> -fenilbenzil)-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona	509
3-etil-1-(5-metil-hex-2-il)-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona	23
3-etil-1-(4-propilciclo-hexil)-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona	68
3-etil-1-(deca-hidro-2-naftil)-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona	1,6
3-etil-1-(naft-2-il-metil)-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona	198
1-(<i>p</i> -benziloxibenzil)-3-etil-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona	438
1-benzil-3-etil-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona	296
1-[4-(benzilamino)-ciclo-hexil]-3-etil-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona	trans: 112 cis: > 10000
3-etil-1-(naftilmetil)-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona	39
3-etil-1-[5-(3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-hexil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona	148
1-[4-[(naft-2-il-metil)etilamino]-ciclo-hexil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona	3598
1-[4-(norbornan-2-ilamino)-ciclo-hexil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona	> 10000
1-[4-[[4-(1-metiletil)-ciclo-hexil]amino]-ciclo-hexil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona	> 10000
1-[4-[(deca-hidro-2-naftil)amino]-ciclo-hexil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona	> 10000

TABELA 3	
Afinidade da Nociceptina	
Composto de referência	K ₁ calculado (nM)
1-[4-(etilamino)-ciclo-hexil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona	9179
1-[4-(benzilamino)-ciclo-hexil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona	trans: 273 cis: > 10000
1-[4-[(indan-2-il)benzilamino]-ciclo-hexil]-3-etil-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona	> 10000
1-[4-[(ciclo-octilmetil)amino]-ciclo-hexil]-3-etil-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona	115
1-[4-[(naft-2-il)amino]-ciclo-hexil]-3-etil-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona	961
1-[4-[(p-benziloxibenzil)amino]-ciclo-hexil]-3-etil-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona	2935
1-[4-[(ciclo-octilmetil)amino]-ciclo-hexil]-3-etil-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona	286
1-[4-[(deca-hidro-2-naftil)amino]-ciclo-hexil]-3-etil-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona	288
1-[4-(benzilamino)-ciclo-hexil]-5-carbamoil-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona	> 10000
1-[4-(dibenzilamino)-ciclo-hexil]-5-carbamoil-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona	> 10000
1-[4-[(p-fenilbenzil)amino]-ciclo-hexil]-5-carbamoil-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona	> 10000
1-[4-[(1,2,3,4-tetra-hidronaftil)amino]-ciclo-hexil]-5-carbamoil-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona	> 10000
1-[4-[(4-propil-ciclo-hexil)amino]-ciclo-hexil]-5-carbamoil-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona	> 10000
1-[4-[(5-metil-hex-2-il)amino]-ciclo-hexil]-5-carbamoil-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona	> 10000
1-[4-[(deca-hidro-2-naftil)amino]-ciclo-hexil]-5-carbamoil-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona	> 10000
1-[4-(ciclo-octilamino)-ciclo-hexil]-5-carbamoil-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona	> 10000
1-[4-[(indan-2-il)amino]-ciclo-hexil]-5-carbamoil-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona	> 10000
1-[4-[(4-fenil-ciclo-hexil)amino]-ciclo-hexil]-5-carbamoil-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona	> 10000
1-[4-[(5-metil-hex-2-il)amino]-ciclo-hexil]-7-carbamoil-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona	> 10000

Exemplo de referência 13Síntese de grupos substituídos com cabeça benzimidazoleProcedimento

Lavou-se uma dispersão de hidreto de sódio a 60% em óleo mineral (0,67 g, 16,7 mmoles) com pentano seco e então suspendeu-se em 80 mL de THF seco sob N₂. Adicionou-se o composto 1 (Patente Europeia 0029707) (3,80 g, 11,1 mmoles), agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 15 minutos e então aqueceu-se até 50°C Adicionou-se o brometo de etilo (1,06 mL, 13,3 mmoles) e agitou-se a mistura resultante a 50°C durante 18 horas. A cromatografia de camada fina (TLC) (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH 96:4) indicou que a reacção estava cerca de 40% completa. Adicionou-se hidreto de sódio (0,67 g) e brometo de etilo (1,06 mL) adicionais. Após o aquecimento a 50°C durante umas 24 horas adicionais, arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente e extinguiu-se com água. Separaram-se as camadas e extraiu-se com acetato de etilo (uma vez). Lavaram-se os extractos orgânicos combinados com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio (uma vez), secou-se sobre MgSO₄ e evaporou-se o solvente para dar um produto impuro como um sólido amarelo. A trituração com éter dietílico deu o produto 2 puro como um sólido branco (3,38 g, 82%). RMN de ¹H (CDCl₃): d 1,45-1,55 (m, 12H), 1,82 (s largo, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 4,30 (s largo, 2H), 4,41 (q, 2H), 4,82 (m, 1H), 7,10-7,30 (m, 4H).

A uma solução do produto 2 (3,60 g, 9,74 mmoles) em 100 mL de acetato de etilo adicionou-se 25 mL de uma mistura 1:1 de acetato de etilo e HCl concentrado. Agitou-se a mistura vigorosamente à temperatura ambiente durante 2 horas e evaporou-se até à secura. Neutralizou-se o resíduo com 50 mL de amoníaco metanólico 10:1 e evaporou-se novamente até à

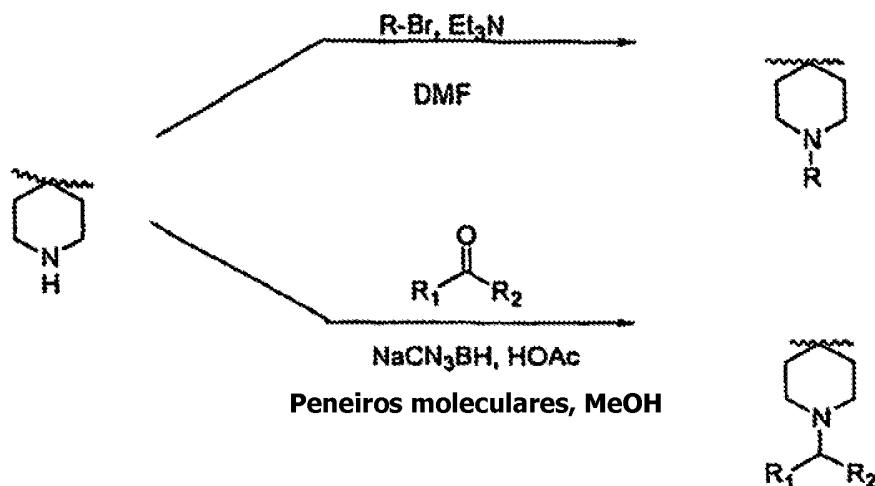
secura. Suspendeu-se o resíduo em 100 mL de uma mistura de 1:1 de MeOH e CH₂Cl₂, filtrou-se e evaporou-se o filtrado até à secura deixando um sólido quase branco. Uma cromatografia rápida em sílica gel, eluindo com CH₂Cl₂:MeOH:NH₃ (300:10:1) deu o produto 3 puro como sólido cristalino branco (1,98 g, 76%).

RMN de ¹H (CDCl₃): d 1,45 (t, 3H), 1,82 (s largo, 2H), 2,33 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 4,40 (q, 2H), 4,80 (m, 1H), 7,10-7,30 (m, 3H), 7,45 (d, 1H).

Exemplo de referência 14

Ligação dos grupos da cauda

Ligaram-se os grupos da cauda aos grupos da cabeça de acordo com os procedimentos seguintes:



Procedimento geral para a alquilação

A uma solução da amina (1 equivalente) e da trietilamina (1 equivalente) em dimetilformamida, adicionou-se 1 equivalente de brometo ou cloreto de alquilo numa única porção. Agitou-se a mistura e aqueceu-se até 80°C durante a noite. A cromatografia de camada fina (TLC) indicou que a reacção estava completa. Extinguiu-se a reacção através da adição de água seguida de NaOH 1 N até pH 10. Extraiu-se a mistura duas vezes com Et₂O. Secaram-se os extractos orgânicos combinados sobre carbonato de potássio e evaporou-se o solvente, seguido da cromatografia para dar o produto puro.

Procedimento geral para a aaminação redutiva

A uma mistura de cetona ou aldeído (1 equivalente), de amina (1 equivalente) e de ácido acético (1 equivalente) em metanol, adicionou-se cianoboro-hidreto de sódio (1,4 equivalentes) numa única porção. Agitou-se a mistura durante a noite à temperatura ambiente. A cromatografia de camada fina (TLC) indicou que a reacção estava completa. Extinguiu-se a reacção através da adição de água seguida de NaOH 1 N até pH 10. Extraiu-se a mistura duas vezes com Et₂O. Secaram-se os extractos orgânicos combinados sobre carbonato de potássio e evaporou-se o solvente, seguido da cromatografia para dar o produto puro.

Prepararam-se os seguintes compostos de referência através da ligação dos grupos da cauda usando os procedimentos gerais descritos:

2-cianoimino-3-etil-1-[1-(p-fenilbenzil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazole

RMN de ¹H (CDCl₃): d 1,50 (t, 3H), 1,88 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 4,48 (q, 2H), 4,80 (m, 1H), 7,15-7,70 (m, 13H).

2-cianoimino-3-etil-1-[1-(p-benziloxibenzil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazole

LC: 96,5%

MS: m/z 466,5 (M+1)

RMN de ¹H (CDCl₃): d 1,55 (t, 3H), 1,82 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 4,48 (q, 2H), 4,78 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 7,00 (d, 2H), 7,15-7,65 (m, 11H).

2-cianoimino-3-etil-1-[1-(naft-2-il-metil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazole

LC: 93,9%

MS: m/z

RMN de ¹H (CDCl₃): d 1,55 (t, 3H), 1,80 (m, 2H), 2,30 (t, 2H), 2,52 (m, 2H), 3,18 (d largo, 2H), 3,78 (s, 2H), 4,50 (q, 2H), 4,80 (m, 1H), 7,20-7,90 (m, 11H).

2-cianoimino-3-etil-1-[1-(4-propilciclo-hexil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazole

MS: m/z 394,4 (M+1)

RMN de ^1H (CDCl_3): d 0,90-2,28 (m, 21H), 3,10 (m, 4H), 3,62 (m, 2H), 4,42 (q, 2H), 5,15 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,80 (largo, 1H).

2-cianoimino-3-etil-1-[1-[4-(2-propil)-ciclo-hexil]-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazole

LC: 100%

MS:m/z 394,5 (M+1)

RMN de ^1H (CDCl_3): d 0,90 (d, 3H), 0,98 (d, 3H), 1,15-2,35 (m, 14H), 3,10 (m, 5H), 3,70 (m, 2H), 3,92 (s largo, 1H), 4,40 (q, 2H), 5,20 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,80 (m, 1H).

2-cianoimino-3-etil-1-[1-(deca-hidro-2-naftil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazole

LC: 93,9%

MS: m/z 406,6 (M+1)

RMN de ^1H (CDCl_3): d 1,25-2,35 (m, 24H), 1,15 (m, 4H), 3,60 (m, 2H), 4,40 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 7,20-7,80 (m, 4H).

2-cianoimino-3-etil-1-[1-(ciclo-octil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazole

LC: 100%

MS: m/z 380,3 (M+1)

RMN de ^1H (CDCl_3): 1,50-1,80 (m, 13H), 1,90 (m, 2H), 2,10 (m, 4H), 3,05 (m, 3H), 3,30 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 4,42 (q, 2H), 5,15 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), (m, 1H), 7,78 (m, 1H).

2-cianoimino-3-etil-1-[1-(10,11-di-hidro-5H-dibenzo[a,d]-ciclo-hepten-5-il)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazole

LC: 94,5%

MS: m/z 462,2 (M+1)

RMN de ^1H (CDCl_3): d 1,40 (t, 3H), 1,70 (s largo, 2H), 2,01 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,80 (m, 4H), 3,95 (s, 1H), 4,02 (m, 2H), 4,32 (q, 2H), 4,65 (m, 1H), 7,00-7,32 (m, 12H).

2-cianoimino-3-etil-1-[1-(3,3-bis(fenil)propil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazole

MS: m/z 464,2 (M+1)

RMN de ^1H (CDCl_3): d 1,40 (t, 3H), 1,73 (s largo, 2H), 2,09 (m, 2H), 2,18-2,45 (m, 6H), 2,98 (largo, 2H), 3,93 (t, 1H), 4,35 (q, 2H), 4,63 (m, 1H), 7,10-7,30 (m, 13H), 7,40 (d, 1H).

2-cianoimino-3-etil-1-[1-(1,2,3,4-tetra-hidronaftil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazole

LC: 94,0%

MS:m/z 400,2 (M+1)

RMN de ^1H (CDCl_3): d 1,30-1,70 (m, 6H), 1,85 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 2,45 (m, 3H), 2,85 (m, 4H), 3,10 (m, 2H), 4,35 (q, 2H), 4,71 (m, 1H), 7,00-7,60 (m, 8H).

2-cianoimino-3-etil-1-[1-(5-metil-hex-2-il)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazole

LC: 94,9%

MS: m/z 368,3 (M+1)

RMN de ^1H (CDCl_3): d 0,85 (d, 6H), 0,95 (d, 3H), 1,12-1,65 (m, 8H), 1,80 (m, 2H), 2,27-2,60 (m, 5H), 2,85 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 7,08-7,30 (m, 3H), 7,45 (m, 1H).

2-cianoimino-3-etil-1-[1-(norbornan-2-il)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazole

LC: 99,2%

MS: m/z 364,7 (M+1)

RMN de ^1H (CDCl_3): d 1,10-2,10 (m, 13H), 2,35 (m, 1H), 2,50-2,70 (m, 3H), 2,70-2,90 (m, 3H), 3,50 (m, 2H), 4,50 (q, 2H), 4,80 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,75 (m, 1H).

2-cianoimino-3-etil-1-[1-(1,3-di-hidroinden-2-il)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazole

LC: 92,1 %

MS: m/z 386,2 (M+1)

RMN de ^1H (CDCl_3): d 1,42 (t, 3H), 1,82 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 3,02-3,19 (m, 4H), 3,23 (m, 1H), 4,38 (q, 2H), 4,80 (m, 1H), 7,08-7,30 (m, 7H), 7,45 (d, 1H).

2-cianoimino-3-etil-1-[1-(ciclo-octilmetil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazole

LC: 100%.

MS: m/z 394,7 (M+1)

RMN de ^1H (MeOH- d_4): d 1,35-2,00 (m, 20H), 2,60-2,85 (m, 6H), 3,40 (m, 2H), 2,52 (q, 2H), 4,90 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,70 (m, 1H).

2-cianoimino-3-(2-hidroxi)etil-1-[1-(ciclo-octil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazole

TLC: 100%

MS: m/z 396,3 (M+1)

RMN de ^1H (DMSO): 7,52 (t duplo, 1H), 7,45 (t duplo, 1H), 7,21 (m, 2H), 4,97 (t, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,38 (t, 2H), 3,76 (q, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,61 (t largo, 1H), 2,33 (m, 4H), 1,76-1,37 (m, 16H).

2-cianoimino-3-metoxicarbonilmetil-1-[1-(ciclo-octil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazole

LC: 98,3%

MS: m/z 424,2 (M+1)

RMN de ^1H (DMSO): 7,56 (d duplo, 1H), 7,51 (d duplo, 1H), 7,25 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,56 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,34 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,62 (t largo, 1H), 2,32 (m, 4H), 1,80-1,35 (m, 16H).

2-cianoimino-3-cianometil-1-[1-(ciclo-octil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazole

LC: 100%

MS: m/z 391,2 (M+1)

RMN de ^1H (DMSO): 7,60 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 5,48 (s, 2H), 4,77 (m, 1H), 3,33 (d, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,62 (t largo, 1H), 2,33 (m, 4H), 1,86-1,37 (m, 16H).

2-cianoimino-3-butil-1-[1-(ciclo-octil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazole

LC: 95,4%

MS: m/z 352,2 (M+1)

RMN de ^1H (DMSO): 7,58 (d duplo, 1H), 7,49 (d duplo, 1H), 7,24 (m, 2H), 6,55 (s, 2H), 4,59 (m, 1H), 4,34 (t, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,55 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 1,80-1,30 (m, 18H), 0,90 (t, 3H).

2-cianoimino-3-(2-metanossulfonamido)etil-1-[1-(ciclo-octil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazole

LC: 100%

MS: m/z 473,2 (M+1)

RMN de ¹H (DMSO): 7,53 (d duplo, 1H), 7,44 (d duplo, 1H), 7,23 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 4,35 (t, 2H), 3,37 (t, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,60 (t largo, 1H), 2,31 (m, 4H), 1,76-1,37 (m, 15H).

2-cianoimino-3-acetomido-1-[1-(ciclo-octil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazole

LC: 100%

MS: m/z 409,2 (M+1)

RMN de ¹H (DMSO): 7,75 (s, 1H), 7,52 (d duplo, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (d duplo, 1H), 7,20 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,55 (m, 1H), 3,33 (d, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,62 (t largo, 1H), 2,30 (m, 4H), 1,80-1,37 (m, 15H).

2-cianoimino-3-carboximetil-1-[1-(ciclo-octil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazole

LC: 97,5%

MS: m/z 409,9 (M+1)

RMN de ¹H (DMSO): 7,45 (d duplo, 1H), 7,14 (m, 3H), 4,57 (s, 2H), 4,50 (m, 1H), 2,87 (m, 2H), 2,61 (t largo, 1H), 2,33 (m, 4H), 1,75-1,37 (m, 15H).

2-cianoimino-3-(2-dimetilamino)etil-1-[1-(ciclo-octil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazole

LC: 100%

MS: m/z 423,3 (M+1)

RMN de ¹H (DMSO): 7,60-6,96 (m, 4H), 6,54 (s, 2H), 4,65 (m, 1H), 4,40 (t, 2H), 3,90 (t, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,90 (m, 1H), 2,63 (m, 3H), 2,56-2,37 (m, 4H), 1,85-1,35 (m, 15H).

2-cianoimino-1-[1-(ciclo-octil)-3-hidroximetil-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazole

2-cianoimino-1-[1-(ciclo-octil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-7-azabenzimidazole

2-cianoimino-1-[1-(ciclo-octil)-2,6-etano-4-ona-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazole

Exemplo de referência 15

Obteve-se a afinidade da noniceptina no receptor ORL-1 para compostos preferidos usando o ensaio seguinte:

Prepararam-se as membranas a partir de células recombinantes HEK-293 expressando o receptor do tipo receptor opióide humano (ORL-1) (Receptor Biologia) através de lise de células num tampão hipotónico arrefecido com gelo (2,5 mM de $MgCl_2$, 50 mM de HEPES, pH 7,4) (10 ml/10 cm de prato) seguido de homogeneização com um esmagador de tecido com pilão de teflon. Recolheram-se as membranas por centrifugação a $30000 \times g$ durante 15 minutos a $4^\circ C$ e suspenderam-se uma vez mais as pastilhas em tampão hipotónico até à concentração final de 1-3 mg/mL. Determinaram-se as concentrações de proteína usando o reagente de ensaio de proteína da BioRad com albumina de soro de bovino como padrão. Armazenaram-se alíquotas de membranas de receptor ORL-1 a $-80^\circ C$.

Conduziram-se os ensaios de ligação SGTPgS funcional do modo como se segue. Preparou-se uma solução de membrana ORL-1 através da adição sequencial de concentrações finais de 0,066 mg/mL de proteína de membrana ORL-1, 10 mg/ml de saponina, 3 mM de GDP e 0,20 nM de $[^{35}S]GTPgS$ ao tampão de ligação (100 mM de NaCl, 10 mM de $MgCl_2$, 20 mM de HEPES, pH 7,4) em gelo. Transferiu-se a solução de membrana preparada (190 mL/cavidade) para pratos de polipropileno de 96 cavidades pouco profundas contendo 10 mL de soluções-mãe 20 vezes mais concentradas de agonista preparado em DMSO. Incubaram-se os pratos durante 30 minutos à temperatura ambiente com agitação. Terminaram-se as reacções através de uma filtração rápida em pratos de 96 cavidades com filtro GF/B da Unifilter (Packard) usando um dispositivo de recolha de tecido de 96 cavidades (Brandel) e seguido de três lavagens de filtração com 200 mL de tampão de ligação arrefecido em gelo (10 mM de NaH_2PO_4 , 10 mM de Na_2HPO_4 , pH 7,4). Secaram-se subsequentemente os pratos de filtro a $50^\circ C$ durante 2-3 horas. Adicionaram-se 50 mL/cavidade de uma mistura de cintilação (BetaScint; Wallac) e contaram-se os pratos num dispositivo de contagem Packard Top-Count durante 1 minuto por cavidade.

Analisaram-se os valores usando as funções de ajuste de curva no GraphPad PRISM®, versão 3.0 e apresentam-se os resultados na Tabela 4, abaixo:

TABELA 4	
Afinidade da Nociceptina	
Composto de referência	K ₁ calculado (nM)
2-cianoimino-3-etil-1-[1-(p-fenilbenzil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazole	5558
2-cianoimino-3-etil-1-[1-(p-benziloxibenzil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazole	1660
2-cianoimino-3-etil-1-[1-(naft-2-il-metil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazole	882
2-cianoimino-3-etil-1-[1-(4-propilciclo-hexil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazole	241
2-cianoimino-3-etil-1-[1-[4-(2-propil)-ciclo-hexil]-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazole	6,9
2-cianoimino-3-etil-1-[1-(deca-hidro-2-naftil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazole	6,6
2-cianoimino-3-etil-1-[1-(ciclo-octil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazole	5,57
2-cianoimino-3-etil-1-[1-(10,11-di-hidro-5H-dibenzo[a,d]-ciclo-hepten-5-il)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazole	> 10000
2-cianoimino-3-etil-1-[1-(3,3-bis(fenil)propil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazole	80
2-cianoimino-3-etil-1-[1-(1,2,3,4-tetra-hidronaftil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazole	157
2-cianoimino-3-etil-1-[1-(5-metil-hex-2-il)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazole	76
2-cianoimino-3-etil-1-[1-(norbornan-2-il)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazole	323
2-cianoimino-3-etil-1-[1-(1,3-di-hidroinden-2-il)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazole	89
2-cianoimino-3-etil-1-[1-(ciclo-octilmetil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazole	7,1
2-cianoimino-3-(2-hidroxi)etil-1-[1-(ciclo-octil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazole	6,4
2-cianoimino-3-metoxicarbonilmetil-1-[1-(ciclo-octil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazole	3,3
2-cianoimino-3-cianometil-1-[1-(ciclo-octil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazole	0,97
2-cianoimino-3-butil-1-[1-(ciclo-octil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazole	1,36

TABELA 4	
Afinidade da Nociceptina	
Composto de referência	K ₁ calculado (nM)
2-cianoimino-3-(2-metanossulfonamido)etil-1-[1-(ciclo-octil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazole	78
2-cianoimino-3-acetomido-1-[1-(ciclo-octil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazole	11
2-cianoimino-3-carboximetil-1-[1-(ciclo-octil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazole	201
2-cianoimino-3-(2-dimetilamino)etil-1-[1-(ciclo-octil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazole	18
2-cianoimino-1-[1-(ciclo-octil)-3-hidroximetil-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazole	473
2-cianoimino-1-[1-(ciclo-octil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-7-azabenzimidazole	3743
2-cianoimino-1-[1-(ciclo-octil)-2,6-etano-4-ona-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazole	19

Exemplo 16

Obteve-se a afinidade no receptor μ para compostos de acordo com o ensaio seguinte:

Preparou-se uma solução de membrana de receptor opióide μ por adição sequencial de concentrações finais de 0,075 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ da proteína de membrana desejada, 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de saponina, 3 μM de GDP e 0,20 nM de [³⁵S]GTP γ S ao tampão de ligação (100 mM de NaCl, 10 mM de MgCl₂, 20 mM de HEPES, pH 7,4) em gelo. Transferiu-se a solução de membrana preparada (190 $\mu\text{L}/\text{cavidade}$) para pratos de polipropileno de 96 cavidades pouco profundas contendo 10 μL de soluções-mãe 20 vezes mais concentradas de agonista preparado em DMSO. Incubaram-se os pratos durante 30 minutos à temperatura ambiente com agitação. Terminaram-se as reacções através de uma filtração rápida em pratos de 96 cavidades com filtro GF/B da Unifilter (Packard) usando um dispositivo de recolha de tecido de 96 cavidades (Brandel) e seguido de três lavagens de filtração com 200 μL de tampão de ligação arrefecido em gelo (10 mM de NaH₂PO₄, 10 mM de Na₂HPO₄, pH 7,4). Secaram-se subsequentemente os pratos de filtro a 50°C durante 2-3 horas. Adicionaram-se 50 $\mu\text{L}/\text{cavidade}$ de uma mistura de cintilação (MicroScint; Packard) e contaram-se os pratos num

dispositivo de contagem Packard Top-Count durante 1 minuto por cavidade.

Analisaram-se os valores usando as funções de ajuste de curva no GraphPad PRISM™, versão 3.0 e apresentam-se os resultados para vários compostos na Tabela 5, abaixo:

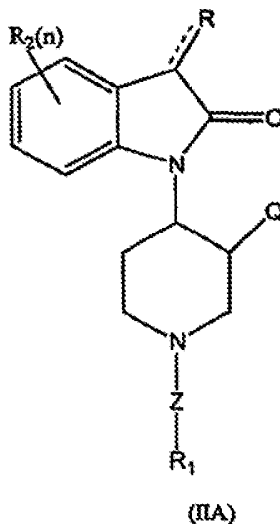
TABELA 5	
Afinidade do Receptor μ	
Composto	K_1 calculado (nM)
3-[1-(naft-1-il-metil)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona*	340
3-[1-(3,3-difenilpropil)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona*	726
3-[1-(1,2,3,4-tetra-hidro-2-naftil)-4-piperidinil]-2H-benzolazol-2-ona*	343
3-[1-(4-propil-ciclo-hexil)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona*	145
3-etilideno-1-[1-(1,2,3,4-tetra-hidro-2-naftil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona	23,3
3-etilideno-1-[1-(naft-2-il-metil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona	137
3-etilideno-1-[1-(p-benziloxibenzil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona	1150
3-etilideno-1-[1-(3,3-difenilpropil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona	24
1-[4-[(naft-2-il)amino]-ciclo-hexil]-3-etil-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona*	2,1
2-cianoimino-3-etil-1-[1-(4-propilciclo-hexil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazole*	46
2-cianoimino-3-etil-1-[1-(1,2,3,4-tetra-hidronaftil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazole*	458
2-cianoimino-3-etil-1-[1-(5-metil-hex-2-il)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazole*	15
2-cianoimino-3-etil-1-[1-(norborman-2-il)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-benzimidazole*	1653

* Compostos de referência

Lisboa, 2009-12-07

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula (IIA):



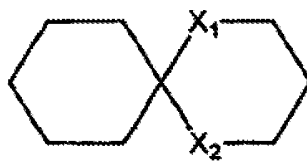
onde

a linha pontuada representa uma ligação dupla opcional; selecciona-se Z a partir do grupo consistindo numa ligação -CH₂-, -NH-, -CH₂O-, -CH₂CH₂-, -CH₂NH-, -CH₂N(CH₃)-, -NHCH₂-, -CH₂CONH-, -NHCH₂CO-, -CH₂CO-, -COCH₂-, -CH₂COCH₂-, -CH(CH₃)-, -CH=, e -HC=CH-, onde os átomos de carbono e/ou azoto são não substituídos ou substituídos com um alquilo inferior, halogéneo, grupos hidroxí ou alcoxi;

R e Q são o mesmo ou diferentes e selecciona-se R a partir do grupo consistindo em halogéneo, alquilo C₁₋₁₀, alcenilo C₁₋₁₀, alquilideno C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₀, oxo e selecciona-se Q a partir do grupo consistindo em hidrogénio, halogéneo, alquilo C₁₋₁₀, alcenilo C₁₋₁₀, alquilideno C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₀, e oxo;

n é um inteiro de 0 a 3;

selecciona-se R₁ a partir do grupo consistindo em hidrogénio, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂, alcenilo C₂₋₁₀, amino, alquilamino C₁₋₁₀, cicloalquilamino C₃₋₁₂, benzilo, cicloalcenilo C₃₋₁₂, um anel arilo ou um anel heteroarilo monocíclico, bicíclico ou tricíclico, um anel heteromonocíclico, um sistema de anel bicíclico, e um sistema de anel espiro da fórmula (V):



(V)

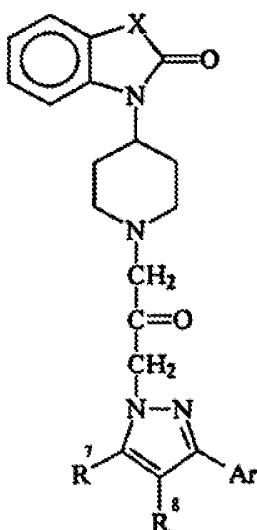
onde se selecciona independentemente X_1 e X_2 a partir do grupo consistindo em NH, O, S e CH_2 ;

onde o dito alquilo, cicloalquilo, alcenilo, alquilamino C_{1-10} , cicloalquilamino C_{3-12} , ou benzilo está opcionalmente substituído com de 1 a 3 substituintes seleccionados a partir do grupo consistindo em halogéneo, alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , nitro, trifluorometilo, ciano, fenilo, benzilo, benziloxi, sendo o dito fenilo, benzilo e benziloxi opcionalmente substituído com de 1 a 3 substituintes seleccionados a partir do grupo consistindo em halogéneo, alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , e ciano;

onde o dito cicloalquilo C_{3-12} , cicloalcenilo C_{3-12} , arilo monocíclico, bicíclico ou tricíclico, anel heteroarilo, anel heteromonocíclico, sistema de anel heterobícíclico e sistema de anel espiro da fórmula (V) estão opcionalmente substituídos com de 1 a 3 substituintes seleccionados a partir do grupo consistindo em halogéneo, alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , nitro, trifluorometilo, fenilo, benzilo, feniloxi e benziloxi, onde o dito fenilo, benzilo, feniloxi e benziloxi estão opcionalmente substituídos com de 1 a 3 substituintes seleccionados a partir do grupo consistindo em halogéneo, alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , e ciano;

selecciona-se R_2 a partir do grupo consistindo em hidrogénio, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-12} e halogéneo, estando o dito alquilo opcionalmente substituído com um grupo oxo;

mas não um composto da seguinte fórmula



onde X é CHR⁴¹ e R⁴¹ é alquilo C₁₋₅ e onde Ar é um anel arilo monocíclico opcionalmente substituído com halogéneo, alcoxi C₁₋₅, alquilo C₁₋₅ e ciano e onde R⁷ e R⁸ são independentemente hidrogénio, alquilo C₁₋₅ e alcoxi C₁₋₅ ou halogéneo; alternativamente, R⁷ e R⁸ podem em conjunto formar um anel carbocíclico ou heterocíclico opcionalmente substituído com de 5 a 7 membros, cujo anel pode ser saturado, insaturado ou aromático;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde Q é hidrogénio ou metilo.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde R é metilo, etilo ou etilideno.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde R₁ é um alquilo seleccionado a partir do grupo consistindo em metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo e hexilo.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde R é um cicloalquilo seleccionado a partir do grupo consistindo em ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, ciclo-octilo, ciclonoilo, ciclodecilo e ciclonorbornilo.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde R₁ é tetra-hidronaftilo, deca-hidronaftilo ou dibenzociclo-heptilo.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde R_1 é fenilo ou benzilo.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde R_1 é um anel aromático bicíclico.

9. Composto de acordo com a reivindicação 8, onde o dito anel aromático bicíclico é indenilo, quinolina ou naftilo.

10. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde Z é uma ligação, metilo ou etilo.

11. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde n é 0.

12. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde X e X_2 são ambos 0.

13. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde a linha pontuada é uma ligação dupla.

14. Composto de acordo com a reivindicação 1 seleccionado a partir do grupo consistindo em:

3-etilideno-1-[1-(5-metil-hex-2-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indole-2-ona;

3-etilideno-1-[1-(4-propilciclo-hexil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indole-2-ona;

3-etilideno-1-[1-(1,2,3,4-tetra-hidro-2-naftil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indole-2-ona;

3-etilideno-1-[1-(1,3-di-hidroinden-2-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indole-2-ona;

3-etilideno-1-[1-(naft-2-il-metil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indole-2-ona;

3-etilideno-1-[1-(*p*-benziloxibenzil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indole-2-ona;

3-etilideno-1-[1-(benzil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indole-2-ona;

3-etilideno-1-[1-(ciclo-octilmetil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indole-2-ona;

3-etilideno-1-[1-(norboman-2-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indole-2-ona;

3-etilideno-1-[1-(3,3-difenilpropil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona;
3-etilideno-1-[1-(p-cianobenzil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona;
3-etil-1-[1-(5-metil-hex-2-il)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona;
3-etil-1-[1-[4-(1-metiletil)-ciclo-hexil]-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona;
3-etil-1-[1-(4-propilciclo-hexil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona;
3-etil-1-[1-(1,2,3,4-tetra-hidro-2-naftil-4-piperidinil)-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona;
3-etil-1-[1-(deca-hidro-2-naftil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona;
3-etil-1-[1-(1,3-di-hidroinden-2-il)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona;
3-etil-1-[1-(ciclo-octilmetil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona;
3-etil-1-[1-(norbornan-2-il)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona;
3-etil-1-[1-(3,3-bis(fenil)propil)-3-(metil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona;
3-etil-1-[1-(4-propilciclo-hexil)-3-(metil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona;
3-etil-1-[1-(5-metil-hex-2-il)-3-(metil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona;
3-etil-1-[1-[4-(1-metiletil)ciclo-hexil]-3-metil-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona;
3-etil-1-[1-(deca-hidro-2-naftil)-3-(metil)-4-piperidinil]-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona; e

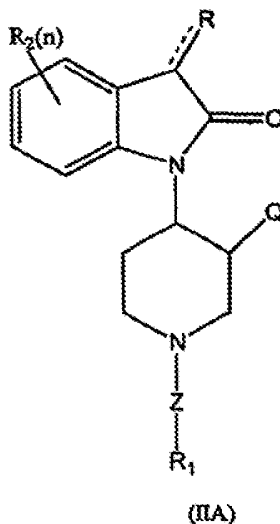
seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

15. Composição farmacêutica que compreende um composto de acordo com a reivindicação 1 e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável.

16. Uso de um composto analgésico de acordo com a reivindicação 1 para o fabrico de um medicamento para o tratamento da dor.

17. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 1 para o fabrico de um medicamento para modular uma resposta farmacológica a partir do receptor ORL-1.

18. Composto da fórmula (IIA):



onde

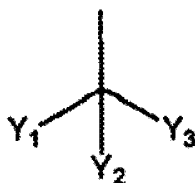
a linha ponteada representa uma ligação dupla opcional;

R e Q são o mesmo ou diferentes e selecciona-se R a partir do grupo consistindo em halogéneo, alquilo C₁₋₁₀, alcenilo C₁₋₁₀, alquilideno C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₀, e oxo;

n é um inteiro de 0 a 3;

selecciona-se R₂ a partir do grupo consistindo em hidrogénio, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂ e halogéneo, estando o dito alquilo opcionalmente substituído com um grupo oxo;

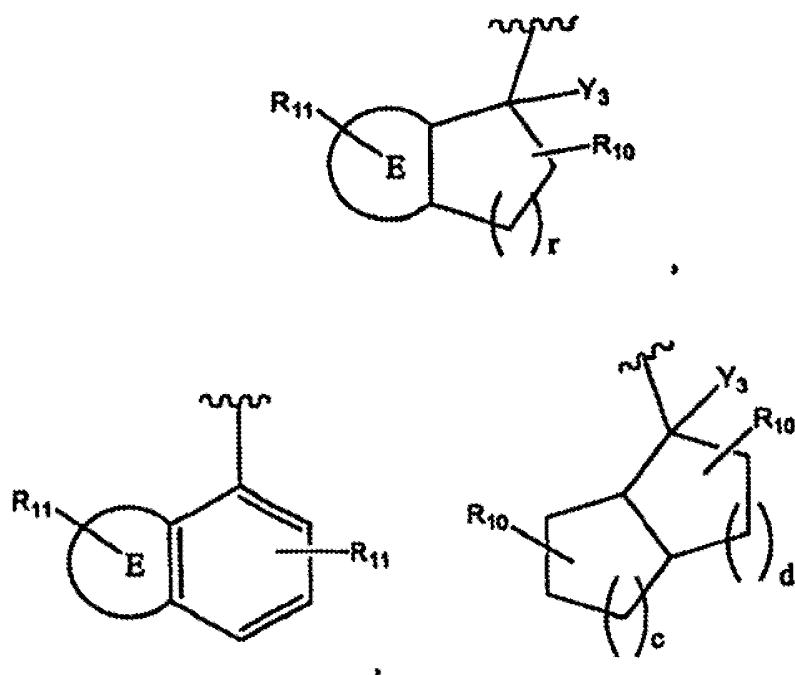
ZR₁ é o seguinte



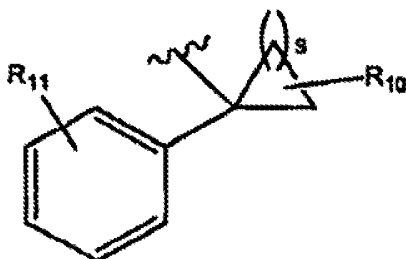
onde

Y₁ é R₃-alquilo (C₁-C₁₂), R₄-arilo, R₅-heteroarilo, R₆-cicloalquilo (C₃-C₁₂), R₇-heterocicloalquilo (C₃-C₇), -CO₂alquilo (C₁-C₆), CN ou -C(O)NR₈R₉; Y₂ é hidrogénio ou Y₁; Y₃ é hidrogénio ou alquilo (C₁-C₆); ou Y₁, Y₂ e Y₃, em conjunto com

o carbono ao qual estão ligados, formam uma das seguintes estruturas:



ou



onde r é de 0 a 3; c e d são independentemente 1 ou 2; s é de 1 a 5; e o anel E é um anel R_4 -fenilo fundido ou R_5 -hetero-arilo;

R_{10} é de 1 a 3 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo consistindo em H, alquilo (C_1-C_6), $-OR_8$, $-\text{alquilo}(C_1-C_6)-OR_8$, $-NR_8R_9$ e $-\text{alquilo}(C_1-C_6)-NR_8R_9$;

R_{11} é de 1 a 3 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo consistindo em R_{10} , $-CF_3$, $-OCF_3$, NO_2 e halogéneo, ou os substituintes de R_{11} nos átomos de carbono no anel adjacente podem em conjunto formar um anel metilenodioxí ou etilenodioxí;

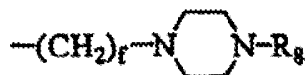
seleccionam-se independentemente R_8 e R_9 a partir do grupo consistindo em hidrogénio, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo

(C₃-C₁₂), arilo e arilalquilo (C₁-C₆);

R₃ é de 1 a 3 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo consistindo em H, R₄-arilo, R₆-cicloalquilo (C₃-C₁₂), R₅-heteroarilo, R₇-heterocicloalquilo (C₃-C₇), -NR₈R₉, -OR₁₂ e -S(O)₀₋₂R₁₂;

R₆ é de 1 a 3 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo consistindo em H, alquilo (C₁-C₆), R₄-arilo, -NR₈R₉, -OR₁₂ e -SR₁₂;

R₄ é de 1 a 3 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo consistindo em hidrogénio, halogéneo, alquilo (C₁-C₆), R₁₃-arilo, cicloalquilo (C₃-C₁₂), -CN, -CF₃, -OR₈, -alquilo(C₁-C₆)-OR₈, -OCF₃, -NR₈R₉, -alquilo(C₁-C₆)-NR₈R₉, -NHSO₂R₈, -SO₂N(R₁₄)₂, -SO₂R₈, -SOR₈, -SR₈, -NO₂, -CONR₈R₉, -NR₉COR₈, -COR₈, -COCF₃, -OCOR₈, -OCO₂R₈, -COOR₈, -alquilo-(C₁-C₆)-NHCOOC(CH₃)₃, -alquilo(C₁-C₆)-NHCOCF₃, -alquilo(C₁-C₆)-NHSO₂-alquilo(C₁-C₆), -alquilo(C₁-C₆)-NHCONH-alquilo(C₁-C₆) e



onde f é de 0 a 6; ou os substituintes de R₄ nos átomos de carbono no anel adjacente podem em conjunto formar um anel metilenodioxi ou etilenodioxi;

R₅ é de 1 a 3 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo consistindo em hidrogénio, halogéneo, alquilo (C₁-C₆), R₁₃-arilo, cicloalquilo (C₃-C₁₂), -CN, -CF₃, -OR₈, -alquilo(C₁-C₆)-OR₈, -OCF₃, -NR₈R₉, -alquilo(C₁-C₆)-NR₈R₉, -alquilo(C₁-C₆)-NR₈R₉, -NHSO₂R₈, -SO₂N(R₁₄)₂, -NO₂, -CONR₈R₉, -NR₉COR₈, -COR₈, -OCOR₈, -OCO₂R₈, e -COOR₈;

R₇ é H, alquilo (C₁-C₆), -OR₈, -alquilo (C₁-C₆)-OR₈, -NR₈R₉ ou -alquilo(C₁-C₆)-NR₈R₉;

R₁₂ é H, alquilo (C₁-C₆), R₄-arilo, -alquilo (C₁-C₆)-OR₈, -alquilo(C₁-C₆)-NR₈R₉, -alquilo(C₁-C₆)-SR₈, ou arilalquilo(C₁-C₆);

R₁₃ é de 1 a 3 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo consistindo em H, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) e halogéneo;

R₁₄ é independentemente seleccionado a partir do grupo consistindo em H, alquilo (C₁-C₆) e R₁₃-C₆H₄-CH₂-;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

19. Composição farmacêutica que compreende um composto da reivindicação 18 e pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável.

20. Uso de um composto analgésico de acordo com a reivindicação 18 para o fabrico de um medicamento para o tratamento da dor.

21. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 18 para o fabrico de um medicamento para modular uma resposta farmacológica a partir do receptor ORL-1.

22. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 1 para o fabrico de um medicamento para modular uma resposta farmacológica a partir de um receptor opióide.

23. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 18 para o fabrico de um medicamento para modular uma resposta farmacológica a partir de um receptor opióide.

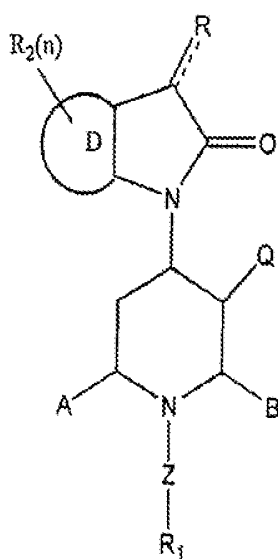
Lisboa, 2009-12-07

RESUMO**"Derivados de 1-(4-piperidinil)-1,3-di-hidro-2H-indole-2-ona e compostos relacionados como análogos de nociceptina e ligandos ORL-1 para o tratamento da dor"**

É um objecto do presente invento proporcionar compostos úteis como agentes analgésicos, anti-inflamatórios, diuréticos, anestésicos e neuroprotectores, anti-hipertensos, anti-ansiolíticos; agentes para controlar o apetite; reguladores de audição; antitússicos, anti-asmáticos, moduladores da actividade locomotora, moduladores de aprendizagem e de memória, reguladores de neurotransmissores e libertadores de hormonas, moduladores da função renal, antidepressivos, agentes para tratar a perda de memória devido à doença de Alzheimer ou outras demências, antiepilépticos, anticonvulsivos, agentes para compensar o abandono da dependência do álcool e das drogas, agentes para controlar o equilíbrio da água, agentes para controlar a excreção do sódio e agentes para controlar as desordens da pressão arterial e métodos para administrar os ditos compostos.

Os compostos do presente invento são úteis para modular uma resposta da dinâmica farmacêutica de um ou mais receptores opióides (ORL-1, μ , δ e κ) de um modo central e/ou periférico. Pode-se atribuir a resposta à estimulação de um composto (agonista) ou à inibição (antagonista) de um ou mais receptores. Certos compostos podem estimular um receptor (por exemplo, um agonista μ) e inibir um receptor diferente (por exemplo, um antagonista ORL-1).

O presente invento compreende os compostos possuindo a fórmula geral (II):



(II)

onde a linha pontuada representa uma ligação dupla opcional; D é um grupo cicloalquilo de 5 a 8 membros, um grupo heterocíclico de 5 a 8 membros ou um grupo aromático ou heteroaromático de 6 membros; definem-se os outros substituintes nas reivindicações.



(11) **EP 1 598 338 B9**

(12) **CORRECTED EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

(15) Correction information:
Corrected version no 1 (W1 B1)
Corrections, see
Description Paragraph(s) 76

(48) Corrigendum issued on:
18.11.2009 Bulletin 2009/47

(45) Date of publication and mention
of the grant of the patent:
18.02.2009 Bulletin 2009/08

(21) Application number: **05014115.9**

(22) Date of filing: **18.04.2002**

(51) Int Cl.:
C07D 211/04 ^(2006.01) **C07D 211/06** ^(2006.01)
C07D 235/24 ^(2006.01) **C07D 413/04** ^(2006.01)
C07D 235/26 ^(2006.01) **C07D 401/04** ^(2006.01)
C07D 401/06 ^(2006.01) **C07D 403/04** ^(2006.01)
C07D 403/06 ^(2006.01) **A61K 31/44** ^(2006.01)
A61K 31/48 ^(2006.01) **A61K 31/415** ^(2006.01)
A61K 31/445 ^(2006.01) **A61P 25/04** ^(2006.01)

(54) **1-(4-PIPERIDINYL)-1,3-DIHYDRO-2H-INDOLE-2-ONE DERIVATIVES AND RELATED
COMPOUNDS AS NOCICEPTIN ANALOGS AND ORL1 LIGANDS FOR THE TREATMENT OF PAIN**

1-(4-PIPERIDINYL)-1,3-DIHYDRO-2H-INDOL-2-ON DERIVATE UND VERWANDTE
VERBINDUNGEN ALS NOCICEPTIN ANALOGE UND ORL1 LIGANDEN ZUR BEHANDLUNG VON
SCHMERZ

DERIVÉS DE LA 1-(4-PIPERIDINYL)-1,3-DIHYDRO-2H-INDOLE-2-ONE ET COMPOSÉS
SIMILAIRES POUR L'UTILISATION COMME ANALOGUES DU NOCICEPTIN ET LIGANDS DU ORL1
POUR LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR

(84) Designated Contracting States:
**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE TR**
Designated Extension States:
AL LT LV MK RO SI

(30) Priority: **18.04.2001 US 284666 P**
18.04.2001 US 284667 P
18.04.2001 US 284668 P
18.04.2001 US 284669 P

(43) Date of publication of application:
23.11.2005 Bulletin 2005/47

(60) Divisional application:
08150838.4 / 1 918 279
08172606.9 / 2 050 450

(62) Document number(s) of the earlier application(s) in
accordance with Art. 76 EPC:
02764236.2 / 1 379 246

(73) Proprietor: **EURO-CELTIQUE S.A.**
1653 Luxembourg (LU)

(72) Inventors:
• **Sun, Qun**
Belle Mead, NJ 08502 (US)
• **Goehring, Richard R.**
Pipersville, PA 18947 (US)
• **Kyle, Donald**
Newton, PA 18940 (US)
• **Chen, Zhengming**
Belle Mead, NJ 08502 (US)
• **Victory, Sam**
Oak Ridge, NC 27310 (US)
• **Whitehead, John**
Newtown, PA 18940 (US)

(74) Representative: **Maiwald, Walter**
Maiwald Patentanwalts GmbH
Elisenhof
Elisenstrasse 3
80335 München (DE)

Note: Within nine months of the publication of the mention of the grant of the European patent in the European Patent Bulletin, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to that patent, in accordance with the Implementing Regulations. Notice of opposition shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid. (Art. 99(1) European Patent Convention).

EP 1 598 338 B9