

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 101.045

REQUERENTE: PFIZER INC., norte-americana, industrial,
com sede em 235 East 42nd Street, New York,
N.Y. 10017, Estados Unidos da América do
Norte

EPÍGRAFE: "DERIVADOS DE ETILENODIAMINA ACÍCLICOS DE
COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS CONTENDO AZOTO"

INVENTORES: BRIAN T. O'NEILL, residente nos Estados
Unidos da América do Norte

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.

Estados Unidos da América do Norte, em 12 de Novembro de
1991, sob o no.790,934

101.145

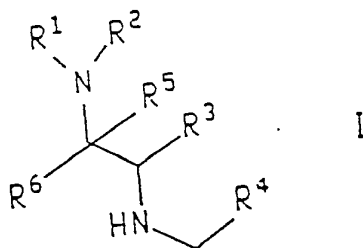
"DERIVADOS DE ETILENODIAMINA ACÍCLICOS DE COMPOSTOS
HETEROCÍCLICOS CONTENDO AZOTO"

=====

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a novos derivados de etilenodiamina acíclicos de compostos heterocíclicos contendo azoto, e especialmente, a compostos de fórmula (I):



em que R^1 é, por exemplo, hidrogénio ou alquilo (C_1-C_8); R^2 é, por exemplo, hidrogénio ou benzilo; R^4 é, por exemplo, fenilo, naftilo ou heteroarilo; R^3 é, por exemplo, hidrogénio ou cicloalquilo (C_3-C_8); e R^5 e R^6 são, por exemplo, hidrogénio ou alquilo (C_1-C_6); ou um sal farmacêuticamente aceitável desse composto. O invento também se relaciona com novos intermediários usados na síntese desses derivados.

Os compostos de fórmula (I) e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis são úteis no tratamento de perturbações inflamatórias e do sistema nervoso central, assim como de outras perturbações.

Antecedentes do Invento

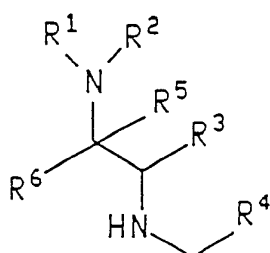
O presente invento realciona-se com novos derivados de etilenodiamina acíclicos, com composições farmacêuticas que compreendem esses compostos e com a utilização desses compostos no tratamento e na prevenção de lesões inflamatórias e do sistema nervoso central, assim como de várias outras lesões. Os compostos farmacêuticamente activos deste invento são antagonistas do receptor da substância P. Este invento também se relaciona com os novos intermediários usados na síntese desses antagonistas do receptor da substância P.

A substância P é um undecapeptídeo que ocorre naturalmente, pertencente à família da taquiquinina, sendo o último nomeado devido à sua acção estimulatória exacta em tecido muscular macio. Mais especificamente, a substância P é um neuropeptídeo farmacologicamente activo que é produzido em mamíferos (tendo sido originalmente isolado a partir da gota) e possui uma sequência de amino ácido característica, que foi ilustrada por D. F. Veber et al. na Patente dos E.U. No. 4.680.283. O grande envolvimento da substância P e de outras taquiquininas na patofisiologia de numerosas doenças tem sido amplamente demonstrado no ramo. Por exemplo, foi demonstrado que a substância P está envolvida na transmissão da dor ou da enxaqueca (ver B. E. B. Sanderg et al., Journal of Medicinal Chemistry, 25, 1009 (1982)), assim como em lesões no sistema nervoso central como ansiedade e esquizofrenia, em lesões respiratórias e inflamatórias como asma e artrite reumatóide, respectivamente, em lesões reumáticas como fribosites, e em lesões gastrointestinais e lesões no tubo GI, como colite ulcerativa e doença de Crohn, etc. (ver D. Regoli em "Trends in Cluster Headache", editada por F. Sicuteri et al., Elsevier Scientific Publishers, Amterdam, pp 85 - 95 (1987)).

Derivados de quinuclidina, piperidina, azanorbornano e compostos relacionados que exibem actividade como antagonistas do receptor da substância P como referido na Aplicação da Patente dos Estados Unidos 566.338 datada de Novembro 20, 1989, Aplicação da Patente dos Estados Unidos 724.268, datada de Julho 1, 1991, Aplicação da Patente PCT PCT/US 91/02853, datada de Abril 25, 1991, Aplicação da Patente PCT PCT/US 91/03369, datada de Maio 14, 1991, Aplicação da Patente PCT PCT/US 91/05776, datada de Agosto 20, 1991, Aplicação da Patente PCT PCT/US 92/00113, datada de Janeiro 17, 1992, Aplicação da Patente PCT PCT/US 92/03571, datada de Maio 5, 1992, Aplicação da Patente PCT PCT/US 92/03317, datada de Abril 28, 1992, Aplicação da Patente PCT PCT/US 92/04697, datada de Junho 11, 1992, Aplicação da Patente dos Estados Unidos 766.488, datada de Setembro 26, 1991, Aplicação da Patente dos Estados Unidos 790.934, datada de Novembro 12, 1991, Aplicação da Patente PCT PCT/US 92/04002, datada de Maio 19, 1992, e Aplicação da Patente Japonesa No. 065337/92, datada de Março 23, 1992.

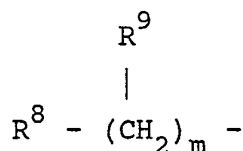
Sumário do Invento

O presente invento relaciona-se com compostos de fórmula



em que R^1 é hidrogénio, alquilo (C_1-C_8), um sistema de anel carbocíclico (C_6-C_{10}) saturado que contém dois anéis fundidos, um sistema de anel em ponte carbocíclico (C_6-C_{10}) saturado que contém dois anéis, ou benzilo em que a porção fenilo do referido benzilo pode opcionalmente estar substituída com um ou mais substituintes independentemente seleccionados a partir de halo, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente substituído com desde um a três átomos de flúor e alcoxi (C_1-C_8) opcionalmente substituído com desde um a três átomos de flúor;

R^2 é hidrogénio, benzilo ou um grupo de fórmula



em que m é um inteiro desde zero a doze, e qualquer um das ligações simples carbono - carbono de $(CH_2)_m$, em que ambos átomos de carbono estão ligados a um ao outro e a um outro átomo de carbono da cadeia $(CH_2)_m$, pode opcionalmente estar substituída por uma ligação tripla ou dupla carbono - carbono, e qualquer um dos átomos de $(CH_2)_m$ pode estar opcionalmente substituído com R^9 ;

R^8 e R^9 são independentemente seleccionados a partir de hidrogénio, hidroxí, halo, amino, carboxi, carboxi-alquilo (C_1-C_6), alquilamino (C_1-C_6), di-alquilamino (C_1-C_6), alcoxi

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ (\text{C}_1-\text{C}_6), \text{alquil } (\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{O}-\text{C}-, \text{alquil } (\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{O}-\text{C}-\text{alquil } (\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{O}-, \\ \text{alquil } (\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{C}-\text{O}-, \text{alquil } (\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{C}-\text{alquil } (\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{O}-, \end{array}$$

alquil $(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{C}-$, alquilo (C_1-C_6) linear ou ramificado, ciclo-
 alquilo (C_3-C_7) em que um dos átomos de carbono pode opcionalmen-
 te estar substituído por azoto, oxigénio ou enxofre; arilo
 seleccionado a partir de fenilo e naftilo; heteroarilo seleccio-
 nado a partir de indanilo, tienilo, furilo, piridilo, tiazolilo,
 isotiazolilo, oxazolilo, isozazolilo, tiazolilo, tetrazolilo e
 quinolilo; fenil-alquilo (C_2-C_6) , benzidrilo e benzilo, em que
 cada um dos grupos arilo e heteroarilo e das porções fenilo do
 referido benzilo, fenil-alquilo (C_2-C_6) e do benzidrilo pode
 opcionalmente estar substituído com um ou dois substituintes
 independentemente seleccionados a partir de halo, nitro, alquilo
 (C_1-C_6) opcionalmente substituído com um a três átomos de flúor,
 alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente substituído com desde um a três
 átomos de flúor, trifluorometilo, amino,

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{alquilamino } (\text{C}_1-\text{C}_6), \text{alquil } (\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{O}-\text{C}-, \\ \text{alquil } (\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{O}-\text{C}-\text{alquil } (\text{C}_1-\text{C}_6)-, \text{alquil } (\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{C}-\text{O}-, \\ \text{alquil } (\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{C}-\text{alquil } (\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{O}-, \text{alquil } (\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{C}-, \\ \text{alquil } (\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{C}-\text{alquil } (\text{C}_1-\text{C}_6), \text{di-alquilamino } (\text{C}_1-\text{C}_6), \\ -\text{CNH}-\text{alquilo } (\text{C}_1-\text{C}_6), \text{alquil } (\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{C}-\text{NH}-\text{alquilo } (\text{C}_1-\text{C}_6), \end{array}$$

-NHCH, e -NHC-alquilo (C_1-C_6) ; e em que uma das porções fenilo
 do referido benzidrilo pode opcionalmente estar substuída por
 naftilo, tienilo, furilo ou piridilo;

ou R^1 e R^2 , em conjunto com o azoto ao qual eles estão ligados, formam um anel monocíclico saturado ou insaturado que contém desde três a oito átomos de carbono, um anel bicíclico fundido que contém desde seis a dez átomos de carbono, ou um sistema de anel em ponte saturado que contém desde seis a dez átomos de carbono;

R^4 é arilo seleccionado a partir de fenilo e naftilo; heteroarilo seleccionado a partir de indanilo, tienilo, furilo, piridilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isozazolilo, triazolilo, tetrazolilo e quinolilo; e cicloalquilo que tem desde três a sete átomos de carbono, em que um dos referidos átomos de carbono pode opcionalmente estar substituído por azoto, oxigénio, ou enxofre; em que cada um dos grupos arilo e heteroarilo pode opcionalmente estar substituído com um ou mais substituintes, e o referido cicloalquilo (C_3-C_7) pode opcionalmente estar substituído, sendo cada dos referidos substituintes independentemente seleccionados a partir de halo, nitro, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente substituído com desde um a três átomos de flúor, alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente substituído com um a três átomos de

flúor, fenilo, amino, alquilamino (C_1-C_6), $\overset{\text{O}}{\parallel} \text{-C-NH-alquilo } (C_1-C_6)$,
 $\overset{\text{O}}{\parallel} \text{alquil } (C_1-C_6)\text{-C-}, \overset{\text{O}}{\parallel} \text{-C-O-alquilo } (C_1-C_6), \overset{\text{O}}{\parallel} \text{-CH, NH}_2\text{alquilo } (C_1-C_6)\text{-}$
 $\overset{\text{O}}{\parallel} \text{-NHCH, -NHC-alquilo } (C_1-C_6), \overset{\text{O}}{\parallel} \text{-NH-S-alquilo } (C_1-C_6) \text{ e}$
 $\overset{\text{O}}{\parallel} \text{alquil } (C_1-C_6)\text{-N-S-alquilo } (C_1-C_6);$
 $\overset{\text{O}}{\parallel}$



R^3 é hidrogénio, cicloalquilo (C_3-C_8), alquilo (C_1-C_6) linear ou ramificado ou fenilo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados a partir de halo, alquilo (C_1-C_6), opcionalmente substituído com desde um a três átomos de flúor e alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente substituído com desde um a três átomos de flúor;

R^5 é hidrogénio, alquilo (C_1-C_6), ou fenilo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados a partir de halo, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente substituído com desde um a três átomos de flúor e alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente substituído com desde um a três átomos de flúor;

R^6 é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo (C_1-C_6) linear ou ramificado, cicloalquilo (C_3-C_7) em que um dos átomos de carbono pode opcionalmente estar substituído por azoto, oxigénio, ou enxofre; arilo seleccionado a partir de fenilo, bifenilo, indanilo e naftilo; heteroarilo seleccionado a partir de tienilo, furilo, piridilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo e quinolilo; fenil-alquilo (C_2-C_6), benzidrilo e benzilo, em que cada um dos referidos grupos arilo e heteroarilo e das porções fenilo do referido benzilo, fenil-alquilo (C_2-C_6) e do benzidrilo pode opcionalmente estar substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados a partir de halo, nitro, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente substituído com desde um a três átomos de flúor, alcoxi (C_1-C_6), trifluorometilo, amino, tri-haloalcoxi (e.g.,

trifluorometoxi), alquilamino (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-O-C-
 alquil (C_1-C_6)-O-C-aquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6)-C-O-
 alquil (C_1-C_6)-C-alquil (C_1-C_6)-O-, alquil (C_1-C_6)-C-
 alquil (C_1-C_6)-C-alquilo (C_1-C_6), di-alquilamino (C_1-C_6),
 -CNH-alquilo, alquil (C_1-C_6)-C-NH-alquilo (C_1-C_6), -NHCH e
 -NHC-alquilo (C_1-C_6); e em que uma das porções fenilo do referi-
 do benzidrilo pode opcionalmente estar substituído por naftilo,
 tienilo, furilo ou piridilo; e

R^{12} é hidrogénio, alquilo (C_1-C_3) ou fenilo.

Compostos preferidos de fórmula (I) incluem aqueles em
 que R^2 é hidrogénio, ou R^2 e R^1 , em conjunto com o azoto ao qual
 eles estão ligados, formam um anel monocíclico que contém cinco a
 sete átomos de carbono; R^3 é hidrogénio, metilo ou fenilo; R^5 é
 hidrogénio; R^4 é fenilo ou indanilo, em que o referido fenilo ou
 indanilo pode opcionalmente estar substituído com desde um a três
 substituintes independentemente seleccionados a partir de halo,
 nitro, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente substituído com desde um a
 três átomos de flúor, alcoxi (C_1-C_6), tri-haloalcoxi (e.g.,
 trifluorometoxi), alquilamino (C_1-C_6), -C(O)NH-alquilo (C_1-C_6),
 alquil- (C_1-C_6) -C(O)-, -C(O)-O-alquilo (C_1-C_6), -C(O)H, -CH₂OR¹³,
 -NHalquilo (C_1-C_6), -NHC(O)H, -NHC(O)-alquilo (C_1-C_6), -NH₂SO₂-
 alquilo (C_1-C_6) e alquil (C_1-C_6)-N-SO₂-alquilo (C_1-C_6); e R^6 é
 fenilo.

Compostos particularmente preferidos de fórmula (I) são aqueles em que R^1 é alquilo, R^6 é fenilo insubstituído, R^4 é um grupo arilo monossubstituído ou dissubstituído que está substituído na posição C - 2 com um grupo alcoxi ou substituído na posição C - 5 com um grupo alquilo, alcoxi ou tri-haloalcoxi, ou substituído da mesma forma em ambas posições C - 2 e C - 5 (i.e., com um grupo alcoxi na posição C - 2 e um grupo alquilo, alcoxi ou tri-haloalcoxi na posição C - 5), e cada um de R^2 , R^3 e R^5 é hidrogênio.

Exemplos de compostos preferidos de fórmula (I) incluem:

1-N-ciclo-hexil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-
-etanodiamina;

1-N-ciclo-hexil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-5-trifluorome-
toxifenil)metil]-1,2-etanodiamina;

1-N-pirrolidil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-
-etanodiamina;

1-N-metil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-eta-
nodiamina;

1-N-ciclopentil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-
-etanodiamina;

1-N-propil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-eta-
nodiamina;

1-N-fenilmetil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-
-etanodiamina;

1-N-ciclo-octil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-
-etanodiamina;

1-N-ciclobutil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-
-etanodiamina;

1-N-(2-adamantil)-1-fenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-
-1,2-etanodiamina;

1-N-(1,1-dimetiletil)-1-fenil-2-N'-[(2-metoxifenil)me-
til]-1,2-etanodiamina;

1-N-ciclopropil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-
-etanodiamina;

1-N-isopropil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-
-etanodiamina;

1-N-(1-feniletil)-1-fenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-
-1,2-etanodiamina;

1-N-(2-norbornil)-1-fenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-
-1,2-etanodiamina;

1-N-ciclo-hexil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-5-terc-butilfe-
nil)metil]-1,2-etanodiamina;

1-N-ciclo-hexil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-5-isopropilfe-
nil)metil]-1,2-etanodiamina;

1-N-ciclo-hexil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-4,5-dimetilfe-
nil)metil]-1,2-etanodiamina; e

1-N-ciclo-hexil-1-N-(6-hidroxi-hexil)-1-fenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina.

Outros compostos de fórmula (I) incluem:

1-N-fenil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina;

1-N-(2-aza-biciclo[4.4.0]decano)-1-fenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina;

1,1-difenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina;

1,1-difenil-2-N'-[(2,5-dimetoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina;

1,1-difenil-2-N'-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina;

1-N-ciclo-hexil-1-N-(6-n-hexanol)-1-fenil-2-N'-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina;

1-N-ciclo-hexil-1-N-(3-fenilpropil)-1-fenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina;

3,3-difenil-2-N-ciclopentil-1-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina;

1-N-(2-feniletil)-1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina;

1-N-ciclopentil-1-(2-naftil)-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina;

1-N-ciclo-hexil-1-ciclo-hexil-1-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina;

1-ciclo-hexilamino-1-fenil-2-[(2-metoxifenil)metilamino]propano;

1-N-pirrolidil-1-fenil-2-[(2-metoxifenil)metilamino]propano;

1-N-piperidil-1-fenil-2-[(2-metoxifenil)metilamino]propano;

1-ciclopentilamino-1-fenil-2-[(2-metoxifenil)metilamino]propano;

1-ciclo-octilamino-1-fenil-2-[(2-metoxifenil)metilamino]propano;

1-propilamino-1-fenil-2-[(2-metoxifenil)metilamino]propano;

1-amino-1-fenil-2-[(2-metoxifenil)metilamino]-3-metoxipropano;

1-metilamino-1-fenil-2-[(2-metoxifenil)metilamino]-3-metoxipropano;

1-ciclo-heptilamino-1-fenil-2-[(2-metoxifenil)metilamino]propano;

1-amino-1-fenil-2-[(2-metoxifenil)metilamino]propano;

1-(4-piranil)amino-1-fenil-2-[(2-metoxifenil)metilamino]propano;

1-N-ciclopentil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-5-terc-butilfenil)metil]-1,2-etanodiamina;

1-N-metil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-5-terc-butilfenil)metil]-1,2-etanodiamina;

1-N-ciclopentil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-5-isopropilfenil)metil]-1,2-etanodiamina;

1-N-metil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-5-isopropilfenil)metil]-1,2-etanodiamina;

1-N-ciclopentil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-4,5-dimetilfenil)metil]-1,2-etanodiamina;

1-N-metil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-4,5-dimetilfenil)metil]-1,2-etanodiamina;

1-N-ciclo-hexil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-5-(metilamino-N-metanosulfonamido)fenil)metil]-1,2-etanodiamina;

1-N-metil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-5-(metilamino-N-metanosulfonamido)fenil)metil]-1,2-etanodiamina;

1-N-ciclopentil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-5-(metilamino-N-metanosulfonamido)fenil)metil]-1,2-etanodiamina;

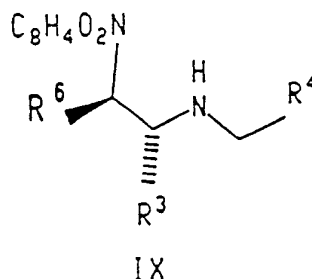
1-N-ciclo-hexil-1-fenil-
-2-N'-[(2-metoxi-5-(2-propilamino-N-metanosulfonamido)fenil)metil]-1,2-etanodiamina;

1-N-metil-1-fenil-2-N'-
-[(2-metoxi-5-(2-propilamino-N-metanosulfonamido)fenil)metil]-1,2-
-etanodiamina; e

1-N-ciclopentil-1-fenil-
-2-N'-[(2-metoxi-5-(2-propilamino-N-metanosulfonamido)fenil)metil]-1,2-
-etanodiamina.

O presente invento também se relaciona com sais de adição de ácidos farmacêuticamente aceitáveis dos compostos de fórmula (I). Os ácidos que são usados para a preparação dos sais de adição de ácidos farmacêuticamente aceitáveis dos compostos de base acima mencionados deste invento, são aqueles que formam sais de adição de ácidos não tóxicos, i.e., sais que contêm aniões farmacologicamente aceitáveis, como sais de hidrocloreto, hidrobrometo, hidroiodeto, nitrato, sulfato, bissulfato, fosfato, fosfato ácido, acetato, lactato, citrato, citrato ácido, tartarato, bitartarato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, benzenosulfonato, p-toluenosulfonato e pamoato [i.e., 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxí-3-naftoato)].

O presente invento também se relaciona com compostos de fórmula



em que R^3 , R^4 , e R^6 são como definidos para a fórmula (I). Estes compostos são úteis como intermediários na síntese dos compostos de fórmula (I).

O termo "halo", como usado aqui, a menos que de outro modo seja indicado, inclui cloro, flúor, bromo, e iodo.

O termo "alquilo", como usado aqui, a menos que de outro modo seja indicado, inclui radicais de hidrocarboneto monovalente saturados que têm porções cíclicas, ramificadas ou lineares ou suas combinações.

O termo "alcoxi", como usado aqui, inclui grupos -O-alquilo em que "alquilo" é como acima definido.

O termo "um ou mais substituintes", como usado aqui, inclui desde um a um número máximo de substituintes possíveis baseados no número de sítios disponíveis para ligação.

O presente invento também se relaciona com uma composição farmacêutica para o tratamento ou para a prevenção de uma condição seleccionada a partir do grupo que consiste em lesões inflamatórias (e.g., artrites, psoríases, asma e doença do intestino inflamatório), ansiedade, depressão ou lesões

distímicas, colites, psicoses, dor, alérgias como eczema e rinites, doença das vias respiratórias obstruídas crônica, lesões de hipersensibilidade como veneno de era, lesões vasospáticas como angina, enxaqueca e doença de Reynaud, lesões no colagénio e fibroses como escleroderma e fascioliasis eosinofílica, distrofia simpática do reflexo como síndrome ombro/mão, doenças de dependência como alcoolismo, lesões somáticas relacionadas com o "stress", neuropatia periférica, nevralgia, lesões neuropatológicas como doença de Alzheimer, demência relacionada com a SIDA, neuropatia diabética e esclerose múltipla, lesões relacionadas com a supressão ou o aumento imunológico como eritematoses do lúpus sistémico, e lesões reumáticas como fibrosites num mamífero, incluindo um humano, que compreende uma quantidade de um composto de fórmula (I), ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável, eficaz no tratamento ou na prevenção dessa condição, e um suporte farmaceuticamente aceitável.

O presente invento também se relaciona com um método de tratamento ou de prevenção de uma condição seleccionada a partir do grupo que consiste em lesões inflamatórias (e.g., artrites, psoríases, asma e doença do intestino inflamatório), ansiedade, depressão ou lesões distímicas, colites, psicoses, dor, alérgias como eczema e rinites, doença das vias respiratórias obstruídas crônica, lesões de hipersensibilidade como veneno de era, lesões vasospáticas como angina, enxaqueca e doença de Reynaud, lesões no colagénio e fibroses como escleroderma e fascioliasis eosinofílica, distrofia simpática do reflexo como síndrome ombro/mão, doenças de dependência como alcoolismo, lesões somáticas relacionadas com o "stress", neuropatia periférica, nevralgia, lesões neuropatológicas como doença de Alzheimer, demência relacionada com a SIDA, neuropatia diabética e esclerose múltipla, lesões relacionadas com a supressão ou o aumento imunológico como eritematoses do lúpus sistémico, e lesões reumáticas como

fibrosites num mamífero, incluindo um humano, que compreende a administração ao referido mamífero, de uma quantidade de um composto de fórmula (I), ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável, eficaz no tratamento ou na prevenção dessa condição.

O presente invento também se relaciona com uma composição farmacêutica para a antagonização dos efeitos da substância P num mamífero, incluindo um humano, que compreende uma quantidade antagonizante da substância P de um composto de fórmula (I), ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um suporte farmaceuticamente aceitável.

O presente invento também se relaciona com um método de antagonização dos efeitos da substância P num mamífero, incluindo um humano, que compreende a administração ao referido mamífero de uma quantidade antagonizante da substância P, de um composto de fórmula (I), ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável.

O presente invento também se relaciona com uma composição farmacêutica para o tratamento ou para a prevenção de uma lesão num mamífero, incluindo um humano, resultante de um excesso de substância P, que compreende uma quantidade antagonizante de substância P de um composto de fórmula (I), ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um suporte farmaceuticamente aceitável.

O presente invento também se relaciona com um método de tratamento ou de prevenção de uma lesão num mamífero, incluindo um humano, resultante de um excesso de substância P, que compreende a administração ao referido mamífero de uma quantidade antagonizante de substância P de um composto de fórmula (I), ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável.

O presente invento também se relaciona com uma composição farmacêutica para o tratamento ou para a prevenção de uma condição seleccionada a partir do grupo que consiste em lesões inflamatórias (e.g., artrites, psoríases, asma e doença do intestino inflamatório), ansiedade, depressão ou lesões distímicas, colites, psicoses, dor, alérgias como eczema e rinites, doença das vias respiratórias obstruídas crónica, lesões de hipersensibilidade como veneno de era, lesões vasospáticas como angina, enxaqueca e doença de Reynaud, lesões no colagénio e fibroses como escleroderma e fasciolíases eosinofílica, distrofia simpática do reflexo como síndrome ombro/mão, doenças de dependência como alcoolismo, lesões somáticas relacionadas com o "stress", neuropatia periférica, nevralgia, lesões neuropatológicas como doença de Alzheimer, demência relacionada com a SIDA, neuropatia diabética e esclerose múltipla, lesões relacionadas com a supressão ou o aumento imunológico como eritematoses do lúpus sistémico, e lesões reumáticas como fibrosites num mamífero, incluindo um humano, que compreende uma quantidade de um composto de fórmula (I), ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, eficaz na antagonização do efeito da substância P no seu sítio receptor, e um suporte farmacêuticamente aceitável.

O presente invento também se realaciona com um método de tratamento ou de prevenção de uma condição seleccionada a partir do grupo que consiste em lesões inflamatórias (e.g., artrites, psoríases, asma e doença do intestino inflamatório), ansiedade, depressão ou lesões distímicas, colites, psicoses, dor, alérgias como eczema e rinites, doença das vias respiratórias obstruídas crónica, lesões de hipersensibilidade como veneno de era, lesões vasospáticas como angina, enxaqueca e doença de Reynaud, lesões no calagénio e fibroses como escleroderma e fasciolíases eosinofílica, distrofia simpática do reflexo como síndrome ombro/mão, doenças de dependência como alcoolismo,

lesões somáticas relacionadas com o "stress", neuropatia periférica, nevralgia, lesões neuropatológicas como doença de Alzheimer, demência relacionada com a SIDA, neuropatia diabética e esclerose múltipla, lesões relacionadas com a supressão ou aumento imunológico como eritematoses do lupus sistémico, e lesões reumáticas como fibrosites num mamífero, incluindo um humano, que compreende a administração ao referido mamífero de uma quantidade de um composto de fórmula (I), ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável, eficaz na antagonização do efeito da substância P nos seus sítios receptores.

O presente invento também se relaciona com uma composição farmacêutica para o tratamento ou para a prevenção de uma lesão num mamífero, incluindo um humano, cujo tratamento ou prevenção é efectuado ou facilitado por uma diminuição da neurotransmissão induzida pela substância P, que compreende uma quantidade de um composto de fórmula (I), ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável, eficaz na antagonização do efeito da substância P nos seus sítios receptores, e um suporte farmaceuticamente aceitável.

O presente invento também se relaciona com um método de tratamento ou de prevenção de uma lesão num mamífero, incluindo um humano, cujo tratamento ou prevenção é efectuado ou facilitado por uma diminuição da neurotransmissão induzida pela substância P, que compreende a administração ao referido mamífero, de uma quantidade de um composto de fórmula (I), ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável, eficaz na antagonização do efeito da substância P no seu sítio receptor.

O presente invento também se relaciona com uma composição farmacêutica para o tratamento ou para a prevenção de uma lesão num mamífero, incluindo um humano, cujo tratamento ou

prevenção é efectuada ou facilitado pela diminuição da neurotransmissão induzida pela substância P, que compreende uma quantidade de um composto de fórmula (I), ou de um seu sal farmacologicamente aceitável, eficaz no tratamento ou na prevenção dessa lesão, e um suporte farmacologicamente aceitável.

O presente invento também se relaciona com um método de tratamento ou de prevenção de uma lesão num mamífero, incluindo um humano, cujo tratamento ou prevenção é efectuada ou facilitado pela diminuição da neurotransmissão induzida pela substância P, que compreende a administração ao referido mamífero, de uma quantidade de um composto de fórmula (I), ou de um seu sal farmacologicamente aceitável, eficaz no tratamento ou na prevenção dessa lesão.

Os compostos de fórmulas (I) e (IX) têm centros quirais e por conseguinte existem em diferentes formas enantioméricas. Este invento relaciona-se com todos os isómeros ópticos e com todos os estereoisómeros dos compostos de fórmulas (I) e (IX), e com suas misturas.

Em adição à sua utilização como antagonistas do receptor da substância P, os novos compostos opticamente activos de fórmula (I) são também úteis como materiais de partida na preparação da mistura racémica correspondente e do enantiómero oposto.

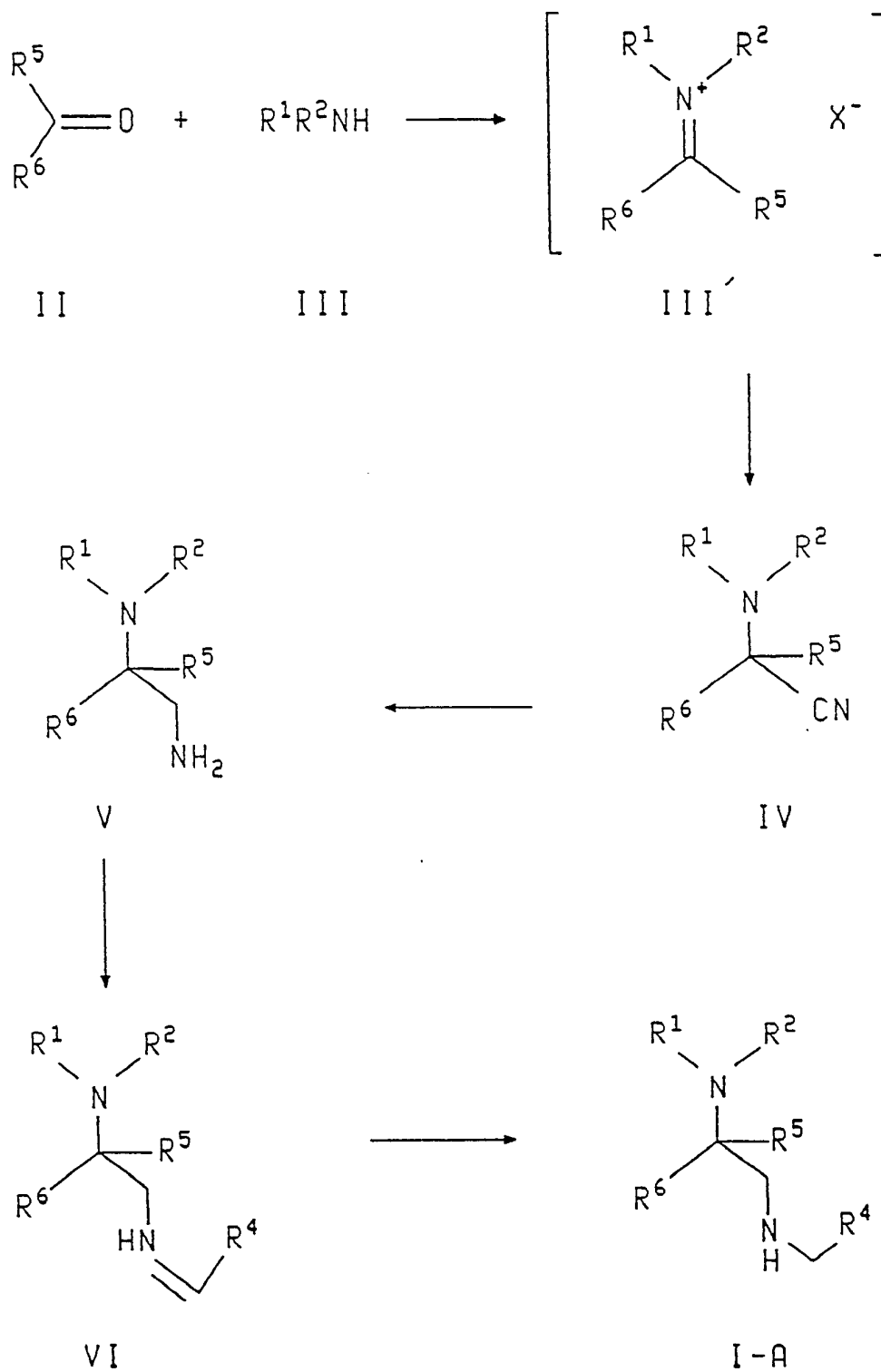
As fórmulas (I) e (IX) anteriores incluem compostos idênticos aos descritos também no facto de que um ou mais átomos de hidrogénio, azoto ou oxigénio poderem ser substituídos pelos seus isótopos (e.g., seus isótopos de trítio, azoto-15, carbono-14 ou de carbono-11). Estes compostos são úteis como ferramentas de pesquisa e de diagnóstico em estudos farmacocinéticos de metabolismo e em ensaios de ligação. Aplicações específicas em

pesquisa incluem ensaios de ligação de radioligando, estudos de autoradiografia e estudos de ligação in vivo, enquanto que aplicações específicas na área de diagnóstico incluem estudos do receptor da substância P num cérebro humano em ligação in vivo em tecidos relevantes para a inflamação, e.g. células do tipo imunológico ou células que estão directamente envolvidas nas lesões do intestino inflamatório e semelhante.

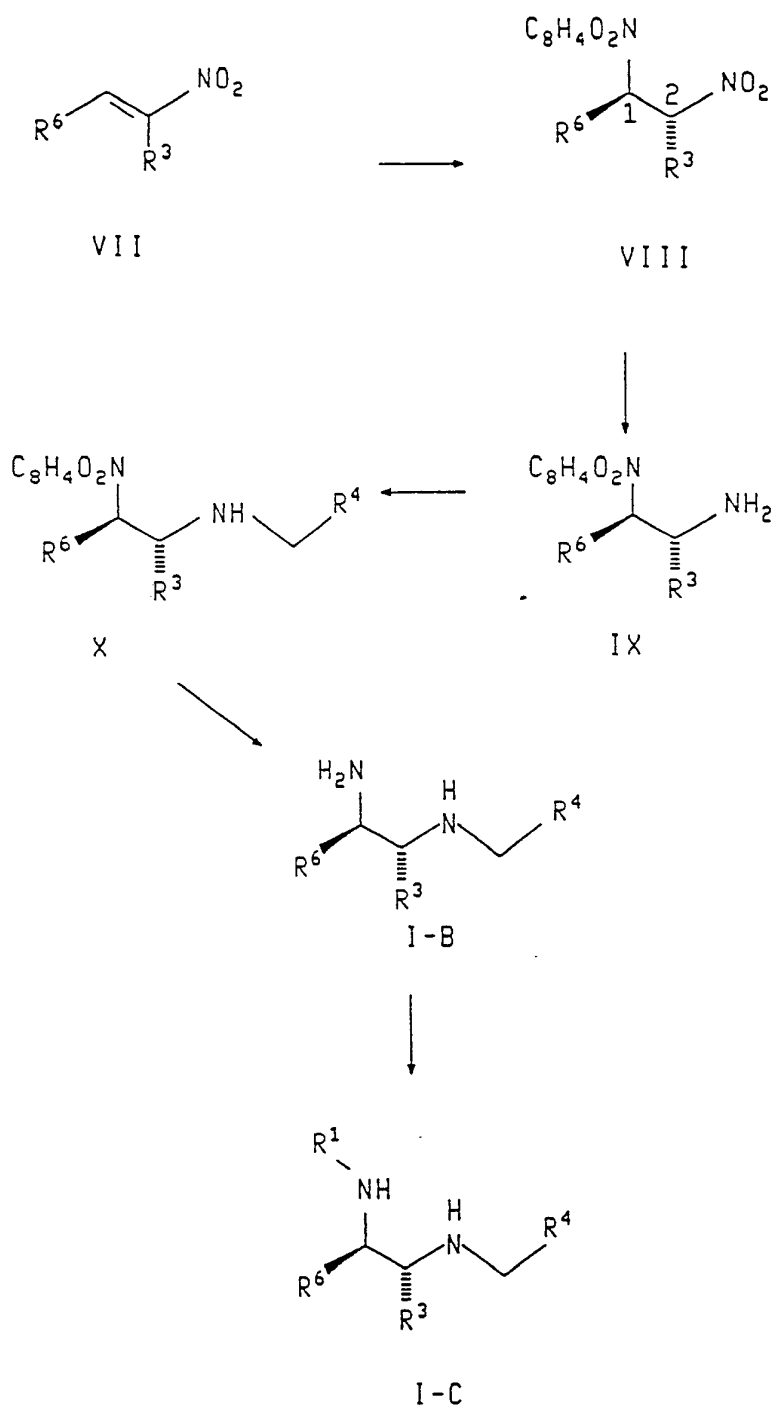
Descrição Detalhada do Invento

Os compostos de fórmula (I) podem ser preparados como descrito nos esquemas reaccionais e na discussão seguintes. A menos que de outro modo seja indicado, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} e R^{13} , e as fórmulas estruturais (I) e (IX) nos esquemas reaccionais e na discussão que se segue são como anteriormente definidos.

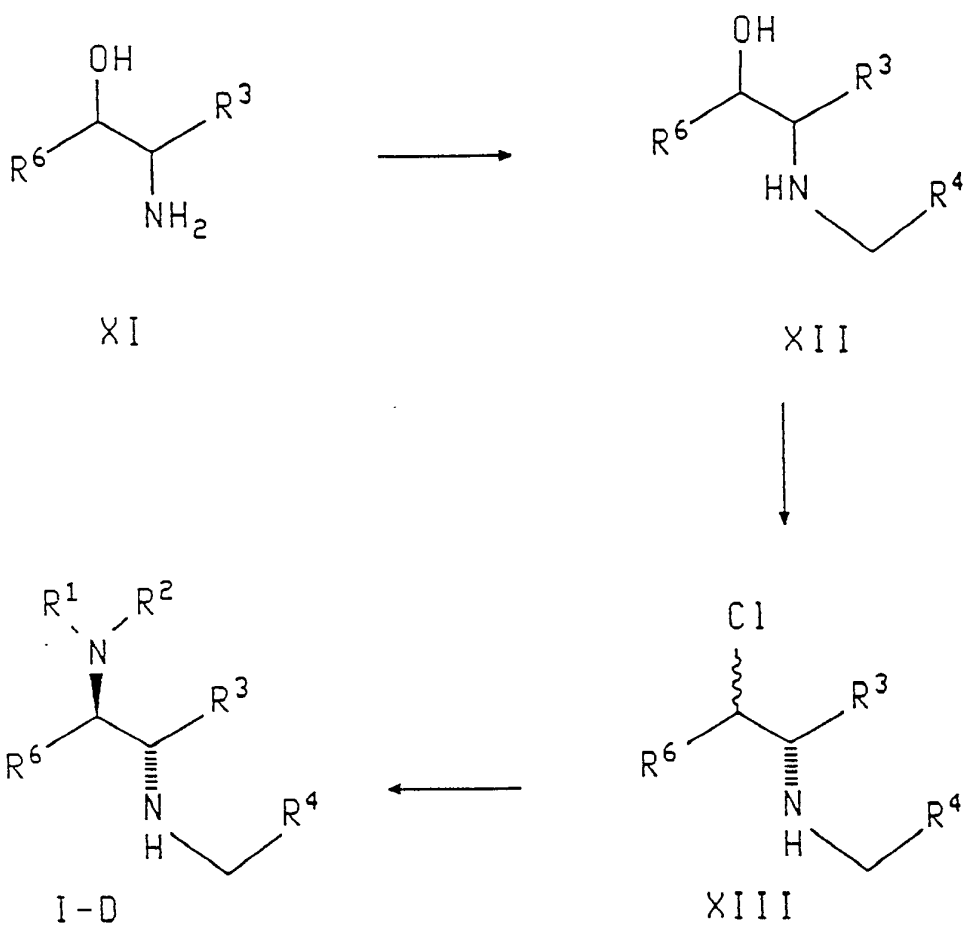
Esquema 1



Esquema 2



Esquema 3



O esquema 1 ilustra a preparação dos compostos de fórmula (I).

Com referência ao esquema 1, um composto de fórmula (I) é reagido com um composto de fórmula (III) e com um sal de cianeto (e.g., cianeto de potássio, cianeto de sódio ou cianeto de trimetilsililo), para originar o composto correspondente de fórmula (IV). O sal de cianeto, que é preferivelmente cianeto de potássio, é o último a adicionar. A reacção é tipicamente conduzida na presença de catalizador ácido, num solvente aquoso inerte como metanol/água, tetra-hidrofurano/água ou acetonitrilo/água, a uma temperatura desde cerca dos 0°C a cerca dos 40°C. É preferivelmente conduzida em metanol/água a cerca da temperatura ambiente. O catalizador ácido que pode ser usado inclui bissulfureto de sódio, bissulfureto de potássio, bifosfato de sódio, ácido acético e ácido clorídrico. O bissulfureto de sódio é preferido. Contudo, quando o cianeto de trimetilsililo é usado, a reacção é preferivelmente realizada pura ou em THF, ou na ausência de um catalizador ou usando iodeto de zinco como um catalizador.

O reacção anterior prossegue por via de um intermediário de fórmula (III') que é formado in situ. Em alternativa, o intermediário pode ser formado num passo em separado, isolado, e depois reagido com um sal de cianeto para a formação do composto correspondente de fórmula (IV). Este procedimento é preferivelmente realizado para a reacção dos compostos de fórmula (II) e (III), sob condições de desidratação (e.g., na presença de um catalizador de cloreto de titânio ou um agente de desidratação ou usando uma armadilha de Dean Stark) a uma temperatura desde cerca dos 0°C a cerca dos 40°C. Solventes adequados incluem benzeno, tolueno, cloreto de metileno e clorofórmio.

A redução do nitrilo resultante que tem a fórmula (IV) produz a diamina correspondente de fórmula (V). A redução é geralmente conseguida usando hidreto de di-isobutilalumínio, borano - THF, sulfureto de dimetilo, hidreto de alumínio e lítio ou hidreto de alumínio, preferivelmente hidreto de di-isobutilalumínio. Solvente adequados incluem solventes não polares como tolueno, hexanos, éter de petróleo e xileno. O tolueno é preferido. A temperatura reaccional pode estar na gama desde cerca de -78°C a cerca dos 0°C , e está preferivelmente entre cerca dos -26°C e 1°C .

O composto de fórmula (V) formado no passo anterior é

O

"

depois reagido com um composto de fórmula R^4CH , para a produção do composto correspondente de fórmula (VI). Esta reacção é geralmente realizada num solvente inerte como benzeno, tolueno ou num outro solvente que se separe da água (e.g., usando uma armadilha Dean Stark), ou num solvente inerte como THF ou cloreto de metileno, na presença de um agente de secagem (e.g., usando peneiras moleculares). Temperaturas adequadas para esta reacção estão na gama desde cerca dos 25°C a cerca dos 111°C . A temperatura de refluxo do solvente é a preferida.

A imina resultante de fórmula (VI) pode ser convertida no composto correspondente de fórmula (I-A), por sua reacção com um agente de redução. Agentes de redução adequados incluem boro-hidreto de sódio, hidrogénio e um catalizador metálico, triacetoxiboro-hidreto de sódio, cianoboro-hidreto de sódio, zinco e ácido clorídrico, e ácido fórmico. O triacetoxiboro-hidreto de sódio é o preferido. Esta redução é normalmente conduzida num solvente inerte como dicloroetano (DCE), diclorometano (DCM), THF, cloreto de metileno, um álcool inferior, clorofórmio

ou ácido acético, preferivelmente ácido acético, a uma temperatura desde cerca dos -20°C a cerca dos 60°C , preferivelmente a cerca da temperatura ambiente.

Em alternativa e preferivelmente, as reacções (V) $\rightarrow$ (VI) $\rightarrow$ (I-A) descritas atrás são realizadas num passo sem o isolamento da imina de fórmula (VI). Este procedimento está ilustrado no Exemplo IC.

O esquema 2 ilustra a síntese dos compostos de fórmula (I), em que R^1 , R^2 , e R^5 são hidrogénio, que têm a estereoquímica relativa descrita, i.e., a configuração 1-(R,S)-2-(R,S) como definido pelo sistema Cahn-Ingold-Prelog (aqui depois referido como compostos de fórmula (I-B)), e compostos de fórmula (I) em que R^1 é alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), R^5 e R^2 são hidrogénio, que têm a estereoquímica relativa descrita, i.e., configuração 1-(R,S)-2-(R,S) como definido pelo sistema de Cahn-Ingold-Prelog (aqui depois referido como compostos de fórmula (I-C)). Por conveniência, unicamente um enantiómero é descrito no esquema 2 para cada uma das fórmulas (VIII), (X), (I-B) e (I-C). Contudo, o procedimento ilustrado no esquema 2 aplica-se a ambos os enantiómeros desses compostos.

Com referência ao esquema 2, um composto de fórmula (VII) é reagido com ftalimida, na presença de uma base. Geralmente, um solvente inerte à reacção como THF ou um álcool inferior é usado. Exemplos de bases apropriadas são hidróxidos e hidretos de sódio ou de potássio, di-isopropilamida de lítio (LDA), 1,8-diazabicyclo[5.4.0.]undec-7-eno (DBU) e hexametildisilano de lítio. A temperatura reaccional pode estar na gama desde cerca dos 0°C a cerca dos 100°C . Preferivelmente, o composto de fórmula (VII) é reagido com ftalimida em etanol, na presença de hidróxido de potássio a cerca da temperatura ambiente.

A reacção anterior produz uma mistura de isómeros que contém o composto correspondente de fórmula (VIII), e o seu epímero C -2. A cristalização a partir de éter de isopropilo origina o composto de fórmula (VIII) na forma de racemato de um único epímero, que é depois reduzido para a produção do composto correspondente de fórmula (IX). Agentes de redução adequados incluem níquel de Raney/hidrogénio, paládio a 10 % em carvão/hidrogénio, e amálgama de alumínio. Preferivelmente, a redução é realizada usando níquel de Raney, sob gás de hidrogénio, a uma pressão de 3 atm e a uma temperatura de cerca dos 25°C. As temperaturas desde cerca de 10°C a cerca de 60°C e as pressões desde cerca de 1 a cerca de 10 atmosferas são também adequadas.

A aminação redutiva do composto de fórmula (IX) a partir do passo anterior com cianoboro-hidreto de sódio ou com triacetoxiboro-hidreto de sódio e com um composto de fórmula R^4CHO origina o composto correspondente de fórmula (X). Esta reacção é tipicamente realizada num solvente polar, como ácido acético ou um alcanol inferior, a uma temperatura desde cerca dos 0°C a cerca dos 50°C. Ácido acético é o solvente preferido e cerca dos 25°C é a temperatura preferida. É também preferível que o pH da mistura reaccional esteja desde cerca de 4 a cerca de 5.

Em alternativa, os compostos de fórmula (IX) podem ser convertidos aos compostos correspondente de fórmula (X) pelo procedimento de dois passos descrito acima e ilustrado no esquema 1 para a converção dos compostos de fórmula (V) em compostos de fórmula (I-A), ((V) $\rightarrow$ (VI) $\rightarrow$ (I-A)).

O composto correspondente de fórmula (I-B) é depois preparado por reacção do composto de fórmula (X) a partir do passo anterior com hidrazina. Normalmente, isto é conseguido usando um solvente inerte como um álcool (C_1-C_4) inferior, água

ou uma mistura de água e um álcool inferior, preferivelmente etanol, a uma temperatura desde cerca dos 20°C a cerca da temperatura de refluxo do solvente, preferivelmente a cerca da temperatura de refluxo.

O composto resultante de fórmula (I-B) pode ser convertido num composto de fórmula (I-C) por sua reacção com uma cetona ou um aldéido de fórmula $R^{10}COR^{11}$, em que R^{10} é hidrogénio ou alquilo e R^{11} é alquilo, de modo que o composto resultante tenha a fórmula (I-C), $R^1 = CHR^{10}R^{11}$. Esta transformação é geralmente realizada usando um dos procedimentos descritos acima para a converção dos compostos de fórmula (V) em compostos de fórmula (I-A). Assim, os compostos de fórmula (I-C) podem ser preparados por um procedimento de dois passos análogo à sequência reaccional (V) $\rightarrow$ (VI) $\rightarrow$ (I-A) descrita acima, em que uma imina é formada no primeiro passo, isolada e tratada com um agente de redução, ou por um procedimento de um passo equivalente em que a imina é formada in situ.

A preparação dos compostos de fórmula (I) em que R^5 e um de R^1 e de R^2 são hidrogénio, que têm a estereoquímica relativa descrita, i.e., a configuração 1-(R,S)-2-(S,R) como definido sob o sistema de Cahn-Ingold-Prelog (aqui depois referido como compostos de fórmula (I-D)) está ilustrada no esquema 3.

Com referência ao esquema 3, o grupo R^4 desejado pode ser adicionado ao composto de fórmula (XI) para a formação do composto correspondente que tem a fórmula (XII), através da aminação redutiva de um passo descrita acima para a reacção (IX) $\rightarrow$ (X) do esquema 2 ou pelo procedimento de um passo resultante da reacções de combinação (V) $\rightarrow$ (VI) e (VI) $\rightarrow$ (I-A) do esquema 1.

A reacção do sal de hidrocloreto do composto de fórmula (XII) assim formado com um agente de cloração adequado origina o composto correspondente de fórmula (XIII). Exemplos de agentes de cloração que podem ser usados são cloreto de tionilo, pentacloreto fosforoso, oxícloreto fosforoso e cloreto de mesilo. Esta reacção é tipicamente realizada pura ou num solvente não hidroxílico inerte como cloreto de metileno, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, benzeno ou tolueno, preferivelmente clorofórmio, a uma temperatura desde cerca dos -2°C a cerca dos 15°C , preferivelmente a cerca dos 0°C a cerca dos 5°C .

O composto correspondente de fórmula (I-D) pode depois ser preparado da seguinte forma. O composto de fórmula (XIII) obtido no passo anterior é reagido com um composto de fórmula $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$. Esta reacção é geralmente conduzida pura ou num solvente inerte como água, THF, terc-butanol, etanol, éter de dimetilo ou acetonitrilo, metanol, isopropanol, preferivelmente etanol, a uma temperatura desde cerca dos 0°C a cerca da temperatura de refluxo do solvente, preferivelmente a cerca da temperatura de refluxo.

A preparação de outros compostos de fórmula (I) não especificamente descritos na secção experimental seguinte pode ser conseguida usando combinações das reacções descritas acima, que serão aparentes para aqueles que são peritos no ramo.

Em cada uma das reacções discutidas ou ilustradas nos esquemas 1 e 3 anteriores, a pressão não é crítica a menos que de outro modo seja indicado. As pressões desde cerca de 0,5 atmosferas a cerca das 5 atmosferas são geralmente aceitáveis, e a pressão ambiente, i.e. cerca de 1 atmosfera, é a preferida como matéria de conveniência.

Os novos compostos de fórmula (I) e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis são úteis como antagonistas da substância P, i.e., eles possuem a capacidade para antagonizar os efeitos da substância P nos seus sítios receptores em mamíferos, e por conseguinte eles são capazes de funcionar como agentes terapêuticos no tratamento das lesões e das doenças a seguir mencionadas, num mamífero aflito.

Os compostos de fórmula (I) que são básicos por natureza são capazes de formarem uma grande variedade de diferentes sais com vários ácidos orgânicos ou inorgânicos. Embora esses sais devam ser farmaceuticamente aceitáveis para a administração aos animais, normalmente é desejável na prática, inicialmente, isolar um composto de fórmula (I) a partir da mistura reaccional na forma de um sal farmaceuticamente inaceitável e depois simplesmente converter o último novamente ao composto de base livre, por tratamento com um reagente alcalino e subsequentemente converter a última base livre a um sal de adição de ácidos farmaceuticamente aceitável. Os sais de adição de ácidos dos compostos base deste invento são rapidamente preparados por tratamento do composto base com uma quantidade substancialmente equivalente do ácido mineral ou orgânico escolhido, num meio de solvente aquoso ou num solvente orgânico adequado, como metanol ou etanol. Depois da evaporação cuidadosa do solvente, o sal sólido desejado é rapidamente obtido.

Os compostos de fórmula (I) e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis exibem actividade de ligação ao receptor da substância P e por conseguinte, são de valor no tratamento e na prevenção de uma grande variedade de condições clínicas cujo tratamento ou prevenção são efectuados ou facilitados pela diminuição da neurotransmissão induzida pela substância P. Essas condições incluem lesões inflamatórias (e.g., artrites, psoríases, asma e doença do intestino inflamatório), ansiedade, depressão ou

lesões distímicas, colites, psicoses, dor, alérgias como eczema e rinites, doença das vias respiratórias obstruídas crônica, lesões de hipersensibilidade como veneno de era, lesões vasospáticas como angina, enxaqueca e doença de Reynaud, lesões no colagénio e fibroses como escleroderma e fasciolíases eosinofílica, distrofia simpática do reflexo como síndrome ombro/mão, doenças de dependência como alcoolismo, lesões somáticas relacionadas com o "stress", neuropatia periférica, nevralgia, lesões neuropatológicas como doença de Alzheimer, demência relacionada com a SIDA, neuropatia diabética e esclerose múltipla, lesões relacionadas com a supressão ou o aumento imunológico como eritematoses do lúpus sistémico, e lesões reumáticas como fibrosites. Ainda, estes compostos são rapidamente adaptados a utilização terapêutica como antagonistas da substância P para o controle e/ou o tratamento de qualquer das condições clínicas acima mencionadas num mamífero, incluindo humanos.

Os compostos de fórmula (I) e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis podem ser administrados por via oral, parenteral ou via tópica. Em geral, estes compostos são mais desejavelmente administrados em dosagens na gama desde cerca de 1,0 mg até cerca de 1500 mg por dia, embora variações necessariamente ocorrerão dependendo do peso e da condição do sujeito a ser tratado e da via particular de administração escolhida. Contudo, um nível de dosagem que está na gama desde cerca de 0,07 mg a cerca dos 21 mg por kg de peso corporal por dia é mais desejavelmente empregue. Variações podem, além disso, ocorrer dependendo da espécie de animal a ser tratado e da sua resposta individual ao referido medicamento, assim como do tipo de formulação farmacêutica escolhida e do período de tempo e do intervalo de tempo em que essa administração é realizada. Em alguns casos, níveis de dosagem abaixo do limite inferior à gama acima indicada pode ser mais do que adequado, enquanto que noutros casos ainda doses

superiores podem ser empregues sem causarem qualquer efeito secundário perigoso, com a condição de que essas doses tão elevadas sejam primeiro divididas em várias doses mais pequenas para administração durante todo o dia.

Os compostos do invento podem ser administados sozinhos ou em combinação com suportes ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis pelas três vias previamente indicadas, e essa administração pode ser realizada em doses simples ou múltiplas. Mais particularmente, os novos agentes terapêuticos deste invento podem ser administrados numa grande variedade de diferentes formas de dosagem, i.e., eles podem ser combinados com vários suportes inertes farmacêuticamente aceitáveis na forma de comprimidos, cápsulas, pastilhas, trociscos, bolinhos duros, pós, pulverizadores, loções, unguentos, suspensões aquosas, soluções injectáveis, elixires, xaropes, e semelhante. Estes suportes incluem diluentes ou agentes de enchimento sólidos, meios aquosos esterilizados e vários solventes não tóxicos, etc. Além disso, composições farmacêuticas orais podem ser adoçadas e/ou apaladadas. Em geral, os compostos terapêuticamente eficazes deste invento estão presentes nessas formas de dosagem a uns níveis de concentração na gama desde cerca de 5,0 % a cerca dos 70 % em peso.

Para administração oral, comprimidos que contêm vários excipientes como celulose microcristalina, citrato de sódio, carbonato de cálcio, fosfato de dicálcio e glicina podem ser empregues com vários agentes de desintegração como amido (e preferencialmente amido de milho, batata ou de tapioca), ácido algínico e alguns complexos de silicatos, em conjunto com agentes de aglutinação de granulação como polivinilpirrolidona, sacarose, gelatina e acácia. Adicionalmente, agentes de lubrificação como estearato de magnésio, lauril-sulfato de sódio e talco são normalmente úteis para fins de compressão. Composições sólidas de

um tipo similar também podem ser empregues como agente de enchimento em cápsulas de gelatina; materiais preferidos em sua relação também incluem lactose ou açúcar do leite, assim como polietileno-glicóis de elevado peso molecular. Quando suspensões e/ou elixires aquosos são desejados para administração oral, o ingrediente activo pode ser combinado com vários agentes adoçantes e de gosto, agentes de emulsão e/ou de suspensão também em conjunto com diluentes como água, etanol, propileno-glicol, glicerina e várias suas combinações.

Para administração parentérica, soluções de um composto terapêutico do presente invento em óleo de sesamo ou de amendoim ou em propileno-glicol podem ser empregues. As soluções aquosas devem ser adequadamente tamponizadas se necessário, e o diluente líquido primeiro tornado isotónico. Estas soluções aquosas são adequadas para fins de injeção intravenosa. As soluções oleosas são adequadas para fins de injeção intra-articular, intramuscular, e subcutânea. A preparação de todas essas soluções sob condições esterilizadas é rapidamente atingida por meio de técnicas farmacêuticas padrão bem conhecidas para aqueles que são peritos no ramo.

Adicionalmente, é também possível administrar os compostos do presente invento topicamente aquando do tratamento de condições inflamatórias da pele e isto pode preferencialmente ser feito por meio de cremes, geleias, pastas, unguentos e semelhante, de acordo com prática farmacêutica padrão.

A actividade dos compostos do presente invento como antagonistas da substância P pode ser determinada através da sua capacidade para inibir a substância P nos seus sítios receptores, em tecidos da cauda de bovino, empregando ligandos radioactivos para a visualização dos receptores de taquiquinina por meio de

autoradiografia. A actividade de antagonização da substância P dos compostos aqui descritos pode ser avaliada pela utilização do procedimento de ensaio padrão descrito por M. A. Cascieri et al., como descrito em Journal of Biological Chemistry, Vol. 258, p. 5158 (1983). Este método essencialmente envolve a determinação da concentração do composto individual necessário para a redução em 50 % da quantidade dos ligandos da substância P radiomarcados nos seus sítios receptores, nos referidos tecidos de vaca isolados, por conseguinte obtendo-se valores de CI_{50} característicos para cada composto testado.

Neste procedimento, o tecido da cauda de bovino é removido de um congelador a $-70^{\circ}C$ e homogenizado em 50 volumes (p./v.) de tampão de hidrocloreto de Tris 50 mM gelado (i.e., trimetamina que é 2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol) que tem um pH de 7,7. O homogenato é centrifugado a $30.000 \times G$, durante um período de 20 minutos. O pélete é ressuspenso em 50 volumes de tampão Tris, re-homogenizado e depois recentrifugado aos $30.000 \times G$, durante um outro período de vinte minutos. O pélete é depois re-suspenso em 40 volumes de tampão Tris 50 mM gelado (pH 7,7) que contém 2 mM de cloreto de cálcio, 2 mM de cloreto de magnésio, 4 $\mu g/ml$ de bacitracina, 4 $\mu g/ml$ de leupeptina, 2 μg de cismostatina e 200 g/ml de albumina de soro de bovino. Este passo completa a produção da preparação do tecido.

O procedimento de ligação do radioligando é depois realizado da seguinte forma, viz., por iniciação da reacção por via da adição de 100 μl do composto teste tornado numa concentração de 1 μM , seguido por adição de 100 μl de ligando radiomarcado tornado a uma concentração final de 0,5 mM e depois finalmente por adição de 800 μl da preparação de tecido produzida como descrito acima. O volume final é pois de 1,0 ml, e a mistura reaccional sofre a seguir vórtice e é incubada à temperatura

ambiente (ca. 20°C), durante um período de 20 minutos. Os tubos são depois filtrados usando uma colheita de células, e os filtros de fibra de vidro (Whatman GF/B) são lavados quatro vezes com tampão Tris 50 mM (pH 7,7), sendo os filtros previamente pré-embebidos durante um período de duas horas antes do procedimento de filtração. A radioactividade é depois determinada num contador Beta a uma eficiência de contagem de 53 %, e os valores de CI_{50} são calculados pela utilização de métodos estatísticos padrão.

A actividade anti-psicótica dos compostos do presente invento como agentes neurolépticos para o controle de várias lesões psicóticas, é determinada em primeiro lugar por um estudo da sua capacidade para a supressão de hipermotilidade induzida pela substância P ou induzida pelo agonista da substância P, em porquinhos da Índia. Este estudo é realizado, em primeiro lugar, dosando os porquinhos da Índia com um composto controle ou com um composto teste apropriado do presente invento, depois injeção dos porquinhos da Índia com a substância P ou um agonista da substância P por administração intracerebral por via de uma cânula e depois medição da suas respostas locomotoras individuais ao referido estímulo.

O presente invento é ilustrado pelos exemplos seguintes. Contudo, deve ser entendido que o invento não está limitado aos detalhes específicos destes exemplos.

EXEMPLO 1

1-N-Ciclo-hexil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-
-etanodiamina

A. α -Ciclo-hexilaminobenzenoacetonitrilo

Uma solução de 0,98 g (9,4 mmol) de bissulfureto de sódio em 4 ml de água, foi tratada com 0,96 ml (9,4 mmol) de benzaldéido em 5 ml de metanol. A mistura resultante foi arrefecida aos 5 - 10°C e tratada com ciclo-hexilamina, a partir do qual um precipitado espesso foi formado. Com a mistura reaccional ainda aproximadamente aos 5°C, cianeto de potássio sólido (0,61 g; 9,4 mmol) foi adicionado em porções, durante 2 minutos. O precipitado tornou-se suficientemente espesso a metade da mistura e 5 ml de metanol - água 1:1 foi adicionado para facilitar a agitação. A mistura reaccional foi deixada aquecer à temperatura ambiente durante um período de 16 horas. A mistura foi depois filtrada e o produto foi lavado com metanol - água e seco ao ar. Foram obtidos 1,6 gramas (rendimento de 79,6 %) do produto em epígrafe anterior. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,5 - 7,3 (m, 5H); 4,82 (s, 1H); 2,9 - 2,8 (m, 1H); 2,0 (d, 1H, $J = 12$ Hz); 1,75 - 1,62 (m, 4H); 1,4 - 1,0 (m, 6H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 135,56; 128,99; 128,91; 127,29; 119,35; 54,87; 51,68; 33,87; 31,94; 25,95; 24,66; 24,27. IV CHCl_3 λ 2220 cm^{-1} . Espectro de massa m/e 214 p+.

B. 1-N-Ciclo-hexil-1-fenil-1,2-etanodiamina

Uma solução do composto descrito acima do passo A (200 mg; 0,94 mmol) em 5 ml de tolueno anidro, foi arrefecida entre os 20°C - 10 °C. A mistura agitada foi tratada com 4,67 ml (5 equivalentes, 4,67 mmol) de hidreto de di-isobutilalumínio

(Dibal-H) em solução de tolueno, durante um período de 5 minutos. A mistura reaccional foi monitorizada através de análise em camada fina (ccf), eluição com cloreto de metileno:metanol:hidróxido de amónio aquoso conc. 95:4:1. Depois de 2 horas, a mistura reaccional foi extinta com 4,6 ml de metanol por adição gota a gota, à mistura reaccional, aos 0°C. Isto foi seguido por adição cuidadosa de 4,6 ml de água. A mistura reaccional foi ajustada a pH 2 (com ácido clorídrico aquoso) e foi depois lavada com éter de isopropilo. A camada aquosa foi separada e tornada básica a pH 12 com hidróxido de sódio, depois do qual a fase aquosa foi extractada com cloreto de metileno. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e seca com sulfato de sódio sólido. O material em bruto foi cromatografado em sílica gel usando a mesma mistura de solvente anterior para ccf. Foram obtidos 150 mg (74 %) do material desejado. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,37 - 7,22 (m, 5H); 3,76 (t, 1H; $J = 8,5$ Hz); 2,80 (dd, 1H, $J = 15,4$ Hz; $J = 8,5$ Hz); 2,78 (dd, 1H; $J = 15$ Hz, $J = 8,5$ Hz); 2,3 (m, 1H); 1,95 (d, 1H, $J = 10$ Hz); 1,69 (s largo, 3H); 1,52 (s largo, 1H); 1,12 (s largo, 6H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 143,20; 128,40; 127,17; 127,03; 62,09; 53,43; 49,20; 34,79; 33,08; 26,16; 24,78. Espectro de massa m/e 219 p^{+1} , 188 p -30.

C. 1-N-Ciclo-hexil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)metil]-1,2-etanodiamina

A diamina (109 mg; 0,5 mmol) do passo B foi dissolvida em 3 ml de ácido acético ao qual umas poucas de peneiras moleculares de 3 A foram adicionadas. A mistura foi tratada com 85 mg (0,625 mmol) de anisaldéido, seguido por adição de 211 mg (1,0 mmol) de triacetoxiboro-hidreto de sódio, em porções. A mistura reaccional foi agitada durante duas horas. A mistura reaccional foi filtrada e evaporada ao vácuo. O resíduo foi retirado com 10 ml de ácido clorídrico 1N (HCl) e extractado com éter. A fase

aguosa foi separada e o pH da solução foi ajustado a 12 com hidróxido de sódio 2 M (NaOH). A fase aquosa foi extractada com éter que foi depois lavada com salmoura, seca com sulfato de sódio e evaporada ao vácuo. O resíduo foi cromatografado em sílica gel, usando cloreto de metileno:metanol:hidróxido de sódio aquoso conc. 97:2:1 como o eluente. Foram obtidos 70 mg (41 %). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,33 - 7,18 (m, 7H); 6,88 (t, 1H, J = 7,4 Hz); 6,82 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 3,94 (dd, 1H, J = 8,06 Hz; J = 5,50 Hz); 3,78 (s, 2H); 3,73 (s, 3H); 2,76 - 2,64 (m, 2H); 2,31 - 2,25 (m, 1H); 2,00 - 1,53 (m, 7H); 1,10 (s largo, 5H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 157,61; 143,69; 129,82; 128,33; 128,13; 127,21; 126,92; 120,34; 110,14; 59,09; 56,24; 55,11; 53,56; 49,09; 34,94; 32,99; 26,24; 25,23; 24,87 ppm. IV CHCl_3 lambda 1600 (d), 1450 cm^{-1} . Espectro de massa m/e 339 p^{+1} .

O sal de di-hidrocloreto do composto em epígrafe foi preparado por dissolução de 70 mg (0,2 mmol) em éter e tratamento da solução com um excesso de éter saturado com cloreto de hidrogénio (HCl). O sal foi obtido depois de evaporação do solvente e dissolução do resíduo numa pequena quantidade de metanol e precipitação com éter de isopropilo. P.F. 222 - 224°C. Análise Calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl}$: C. 64,23; H. 7,84; N. 6,81 %. Encontrada: C. 63,97; H. 7,86; N. 6,73 %.

EXEMPLO 2

1-N-Ciclopentil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina

Este composto foi preparado através de um procedimento idêntico ao descrito no Exemplo 1. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,34 - 7,17 (m, 7H); 6,88 (t, 1H, J = 7,37 Hz); 6,82 (d, 1H, J = 8,14 Hz); 3,80 (dd, 1H, J = 8,11 Hz, J = 5,57 Hz); 3,78 (s, 2H); 3,74

(s, 3H); 2,88 (quint, 1H, $J = 6,80$ Hz); 2,77 - 2,66 (m, 2H); 1,95 (s largo, 1H); 1,80 - 1,20 (m, 8H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 157,5; 143,16; 129,86; 128,34; 128,20; 127,35; 127,05; 120,35; 110,35; 110,14; 61,07; 57,14; 55,88; 55,11; 49,12; 34,03; 32,60; 23,82; 23,78. IV CHCl_3 lambda 1605 (d), 1450 cm^{-1} . Espectro de massa m/e 325 p^{+1} . Espectro de massa de alta resolução (EMAR) calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$ ($p+1$): 325,2273. Encontrada: 325,2250.

O sal de di-hidrocloreto do composto em epígrafe foi preparado como descrito no Exemplo 1C. P.F. = $223 - 224^\circ\text{C}$. Análise calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl}$: C. 63,47; H. 7,61; N. 7,05 %. Encontrada: C. 63,46; H. 7,61; N. 7,02 %.

EXEMPLO 3

1-N-Propil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina

Este composto foi preparado através de um procedimento idêntico ao descrito no Exemplo 1. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,34 - 7,18 (m, 7H); 6,89 (dt, 1H, $J = 7,39$ Hz; $J = 1,04$ Hz); 6,83 (d, 1H, $J = 8,10$ Hz); 3,79 (m, 2H); 3,75 (s, 3H); 3,74 - 3,70 (m, 1H); 2,80 - 2,67 (m, 2H); 2,43 - 2,38 (m, 2H); 1,52 - 1,40 (m, 2H); 0,893 - 0,844 (t, 3H, $J = 7,37$ Hz). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 157,62; 143,07; 129,82; 128,36; 128,17; 127,30; 127,05; 120,35; 110,17; 62,88; 55,88; 55,13; 49,69; 49,21; 29,72; 23,42; 11,85 ppm. IV CHCl_3 lambda 1600 (d), 1450 cm^{-1} . Espectro de massa m/e 229 p^{+1} .

EXEMPLO 4

1-(R,S)-2-(R,S)-1-Amino-1-fenil-2-[(2-metoxi)fenil-metilamino]propano

A. 1-(R,S)-2-(R,S)-1-N-Ftalimido-1-fenil-2-nitropropano

Uma solução de ftalimida (20,0 g; 135,93 mmol) em 400 ml de etanol foi tratada com 9,87 g (149,53 mmol) de hidróxido de potássio e agitada durante 15 minutos. A mistura foi tratada com 28,80 g (176,71 mmol) de 1-fenil-2-nitropropeno e a mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente, durante 18 horas. A mistura reaccional foi extinta com 72,71 g (1,35 mmol) de cloreto de amónio sólido e depois diluída com 100 ml de acetato de etilo e 1500 ml de água. A camada aquosa foi extractada (6 x 300 ml) com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram secas com sulfato de magnésio e evaporadas. O resíduo (pasta amarela) foi tratado com 250 ml de éter de isopropilo e agitado durante 5 minutos. Os sólidos foram filtrados e lavados com 50 ml de éter de isopropilo e depois 3 x 60 ml de etanol, seguido por secagem ao ar. Foi obtido 18,35 g de uma mistura que continha o material desejado na forma de um único isómero contaminado com ftalimida. O material em bruto foi usado directamente no próximo passo.

B. 1-(R,S)-2-(R,S)-1-N-Ftalimido-1-fenil-2-aminopropano

Uma mistura de 125 g de níquel de Raney (pré-lacado com água até que o sobrenadante ficou neutro (pH 7)) foi carregar uma garrafa de Parr de 500 ml que foi fluxada com azoto. Ao sistema foram adicionados 20 ml de metanol seguido por 9,0 g do produto em bruto do passo anterior e a mistura foi diluída com 200 ml de metanol. A mistura foi colocada sob uma atmosfera de hidrogénio

aos 45 psi, durante 12 horas. A análise em camada fina (ccf) (5 % de metanol em cloreto de metileno) indicou que o material de partida tinha sido consumido. O catalizador foi removido por filtração através de Celite^R e o filtrado evaporado ao vácuo. O resíduo foi tratado com 100 ml de cloreto de metileno até que a ftalimida residual precipitou. A mistura foi filtrada novamente e o precipitado foi evaporado ao vácuo. O resíduo foi cromatografado em sílica gel, eluição com 2 % de metanol em cloreto de metileno. Foram obtidos 2,65 g (5) do composto em epígrafe na forma de um único isômero. RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 7,83 - 7,80 (2H, m); 7,72 - 7,67 (2H, m); 7,60 - 7,56 (2H, m); 7,37 - 7,28 (3H, m); 4,90 - 4,86 (1H, d, J = 10,6 Hz); 4,41 - 4,29 (1H, dq, J = 10,6 Hz, J = 6,4 Hz); 1,44 (2H, s largo); 1,10 - 1,06 (3H, d, J = 6,4 Hz).

C. 1-(R,S)-2-(R,S)-1-N-Ftalimido-1-fenil-2-[(2-metoxi)-fenil-metilamino]propano

Uma solução de 2,18 g (7,77 mmol) do produto do passo B em 75 ml de tolueno foi tratada com 1,06 g (7,77 mmol) de 2-metoxibenzaldéido. A mistura reaccional resultante foi aquecida ao refluxo sobre um separador de água Dean-Stark, durante 16 horas. A reacção foi depois arrefecida à temperatura ambiente e foi evaporada ao vácuo, para originar 3,10 g da uma imina na forma de um sólido amarelo que foi usado sem purificação. RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 8,77 (s, 1H); 7,73 - 7,69 (m, 5H); 7,59 - 7,54 (m, 2H); 7,39 - 7,23 (m, 5H); 6,84 - 6,77 (m, 2H); 5,50 (d, 1H, J = 10,7 Hz); 4,93 - 4,83 (dq, 1H, J = 10,7 Hz, J = 6,4 Hz); 3,76 (s, 3H); 1,20 - 1,17 (d, 3H, J = 6,4 Hz). Uma solução da imina descrita acima (3,07; 7,70 mmol) que foi retirada com 70 ml de diclorometano, foi tratada com 1,64 g (7,70 mmol) de triacetoxiboro-hidreto de sódio. A mistura reaccional foi agitada durante 1,5 horas e foi monitorizada através de análise em camada fina (1 % de

metanol em cloreto de metileno). Neste ponto, 1,64 g de triacetoxiboro-hidreto de sódio foi adicionado e a agitação foi continuada durante umas 16 horas adicionais. A mistura reaccional foi extinta com 300 ml de bicarbonato aquoso saturado e a mistura foi extractada com 2 volumes de dicloroetano. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de salmoura aquosa e secas com sulfato de magnésio. O resíduo foi cromatografado em sílica gel, usando 20 % de acetato de etilo em hexano como eluente, para originar 2,59 g (84 %) de um óleo. RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 7,81 - 7,78 (m, 2H); 7,71 - 7,66 (m, 2H); 7,61 - 7,58 (m, 2H); 7,35 - 7,25 (m, 4H); 7,21 - 7,13 (m, 2H); 6,84 - 6,78 (dt, 1H, $J = 7,37$ Hz, $J = 1,0$ Hz); 6,74 - 6,71 (d, 1H, $J = 8,17$ Hz); 5,30 (s, 1H); 5,09 - 5,05 (d, 1H, $J = 10,96$ Hz); 4,22 - 4,15 (dq, 1H, $J = 10,96$ Hz, $J = 6,36$ Hz); 3,90 - 3,68 (dd, 2H, $J = 13,0$ Hz); 3,54 (s, 3H); 1,05 - 1,03 (d, 3H, $J = 6,36$ Hz).

D. 1-(R,S)-2-(R,S)-1-Amino-1-fenil-2-[(2-metoxi)fenilmetilamino]propano

Uma solução de 2,38 g (5,94 mmol) de 1-N-ftalimido-1-fenil-2-[(2-metoxifenil)metilamino]propano, preparado pelo procedimento do passo C, em 85 ml de etanol, foi tratada com 281 μl (5,94 mmol) de hidrazina hidratada e a mistura reaccional foi aquecida ao refluxo. Depois de 2,5 horas, a mistura foi deixada arrefecer à temperatura ambiente e foi depois agitada durante a noite. A mistura reaccional foi tratada com 1,48 ml (17,83 mmol) de ácido clorídrico concentrado. A suspensão resultante foi filtrada e o filtrado foi diluído com água (200 ml) e foi lavado com éter (5 x 100 ml). A camda aquosa foi ajustada a pH 12 com solução de NaOH a 25 % e a fase básica foi extractada com acetato de etilo (3 x 100 ml). A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e evaporada a um óleo. Foi obtido 1,18 g (rendimento de 73 %). RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 7,36 - 7,22 (m, 7H); 6,95 - 6,83

(m, 2H); 3,95 & 3,72 (dd, 2H, $J = 13,3$ Hz); 3,77 (s, 3H); 3,73 [d (obsc), 1H]; 2,79 - 2,73 (dq, 1H, $J = 6,38$ Hz, $J = 7,55$ Hz); 2,01 (s largo, 3H); 0,99 - 0,96 (d, 3H, $J = 6,38$ Hz). RMN ^{13}C (75,47 MHz, CDCl_3) δ 157,64; 144,67; 129,88; 128,39; 128,32; 127,97; 127,02; 120,46; 110,20; 61,33; 58,26; 55,19; 46,80; 17,15 ppm. IV (CHCl_3) λ 1601, 1487, 1461 cm^{-1} . Espectro de massa de alta resolução (EMAR) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ (p+1): 271,18103. Encontrada: 271,1802.

O di-hidrocloreto foi preparado por tratamento de uma solução da diamina preparada acima em éter, com uma solução saturada de cloreto de hidrogénio em éter. A mistura foi evaporada e o resíduo foi retirado em metanol, filtrado através de lã de vidro e recristalizado a partir de metanol/éter. P.F. 244 - 245°C. Análise Calculada: C. 59,48; H. 7,05; N. 8,16. Encontrada: C. 59,31; H. 7,01; N. 8,00.

EXEMPLO 5

(1R*,2S*)-1-Ciclo-hexilamino-1-fenil-2-[(2-metoxi)fenilmetilamino]propano

A. (1R,2S)-1-Hidroxi-1-fenil-2-[(2-metoxi)fenil-metilamino]propano

Uma solução de 1,00 g (6,61 mmol) de (1R,2S)-(-)-norefedrina e de 1,12 g (8,26 mmol) de o-anisaldéido em 20 ml de ácido acético foi tratada com 1,5 g de peneiras moleculares 3 A. A mistura foi tratada com 2,8 g (13,22 mmol) de triacetoxiboro-hidreto de sódio em incrementos de 0,1 g, durante 20 minutos. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente, durante 18 horas, sob uma atmosfera de azoto. A reacção foi julgada completa por análise em camada fina (elução com cloreto de

metileno:metanol 9:1), a mistura foi filtrada e o filtrado foi evaporado ao vácuo. O resíduo foi retirado em 25 ml de água e a mistura foi tratada com HCl 1 N até que o pH da solução foi aproximadamente de 3. A fase aquosa foi extractada duas vezes com éter (25 ml) e foi depois tratada com NaOH 2 N até que pH 12 fosse atingido. A camada aquosa foi seca sobre sulfato de magnésio e foi evaporada até à secura. Foram obtidos 1,11 g (rendimento de 62 %) de um sólido branco depois de cromatografia (eluição com 95 % de acetato de etilo/5 % de trietilamina) em sílica gel. P.F. 84 - 86°C. RMN ¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,39 - 7,21 (7H, m); 7,0 - 6,92 (1H, t, J = 8,5 Hz); 6,91 - 6,88 (1H, d, J = 8,0 Hz); 4,82 (d, 1H, J = 4,0 Hz); 3,90 (s, 2H); 3,82 (s, 3H); 2,97 - 2,88 (dq, 1H, J = 7 Hz, J = 4,0 Hz); 0,82 (d, 3H, J = 7 Hz) ppm. RMN ¹³C (DEPT, CDCl₃, 75,47 MHz) δ 157,74 (s), 141,65 (s); 129,86 (d); 128,50 (d); 128,14 (s); 128,05 (d); 126,12 (d); 120,49 (d); 110,36 (d); 72,83 (d); 57,25 (d); 55,23 (q); 46,68 (t); 14,77 (q) ppm. IV (KBr) λ 3500 - 2400 (largo) 1600, 1480, 1460, 1240, 1050, 1030 cm⁻¹. EMAR calculada para C₁₇H₂₁NO₂: 271,1567. Encontrada 271,1603.

B. (1R,2S)-1-Cloro-1-fenil-2-[(2-metoxifenil)metilamino]propano

Uma solução do sal de hidrocloreto do composto em epígrafe do Exemplo 5A foi preparado por adição de 2,1 g (6,82 mmol) de (1R,2S)-1-hidroxi-1-fenil-2-[(2-metoxi)fenilmetilamino]propano a uma solução saturada de gás de cloreto de hidrogénio (HCl) em cloreto de metileno, seguido evaporação ao vácuo. O resíduo foi dissolvido em 0,75 ml (10,23 mmol) de cloreto de tionilo e a mistura foi aquecida ao refluxo. Depois de um período de 40 minutos, a mistura reaccional foi evaporada ao vácuo para originar o produto na forma de uma mistura de dois enantiómeros

(razão de 2,8:1 por RMN ^1H) e na forma de um sólido amarelo que foi usado directamente na parte D.

C. (1R,S,2S)-1-Cloro-1-fenil-2-[(2-metoxifenil)metilamino]propano

Uma solução do sal de hidrocloreto do composto em epígrafe do Exemplo 5A foi preparado por adição de 1,0 g (3,69 mmol) de (1R,2S)-1-hidroxi-1-fenil-2-[(2-metoxi)fenilmetilamino]propano a uma solução saturada de HCl (g) em cloreto de metileno, seguido por evaporação ao vácuo. O resíduo foi dissolvido em 10 ml de clorofórmio e arrefecido aos 5°C. À solução de 0,66 gm (5,53 mmol) de cloreto de tionilo em 10 ml de clorofórmio foi adicionado lentamente por via de uma seringa e a mistura foi deixada aquecer à temperatura ambiente. Depois de um período de 40 minutos a mistura reaccional foi evaporada ao vácuo, para originar o produto na forma de uma mistura de dois enantiómeros (razão de 44 %:55 % por RMN ^1H) e na forma de um sólido amarelo que foi usado directamente na parte D.

D. (1R*,2S*)-1-Ciclo-hexilamino-1-fenil-2-[(2-metoxi)-fenilmetilamino]propano

Uma solução de (1R,S,2S)-1-cloro-1-fenil-2-[(2-metoxi)-fenil-metilamino]propano em etanol [1,0 g (3,06 mmol) em 5 ml] foi tratada com 1,05 ml (9,19 mmol) de ciclo-hexilamina e a mistura reaccional foi aquecida ao refluxo, durante 50 minutos. A mistura reaccional foi deixada arrefecer à temperatura ambiente e foi depois filtrada para a remoção de uma pequena quantidade de um precipitado branco. O filtrado foi evaporado ao vácuo e o resíduo foi cromatografado em sílica gel, eluição com hexano:acetato de etilo (7:3). O produto em menor quantidade, o material mais polar foi recolhido (80 mg) e foi dissolvido em éter e

tratado com uma solução saturada de HCl (g) em éter. A goma resultante sólida foi recolhida e redissolvida em éter de petróleo para originar 90 mg de sal de di-hidrocloreto na forma de um sólido de cor parda claro. P.F. 173 - 181°C (decomp.). RMN ^1H base livre (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,32 - 7,14 (m, 7H); 6,88 (t, 1H, J = 7 Hz); 6,78 (d, 1H, J = 7 Hz); 3,78 (dd, 2H, J = 13 Hz); 3,82 [d (obsq), 1H]; 3,7 (s, 3H); 2,76 (quint, 1H, J = 6 Hz); 2,24 - 2,12 (m, 1H); 2,0 - 1,46 (m, 7 H); 1,19 - 1,0 (m, 4H); 0,98 (d, 3H, J = 6 Hz) ppm. RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,47 MHz) δ 157,67; 142,84; 129,85; 128,53; 128,15; 128,08; 128,02; 126,63; 120,30; 110,09; 62,58; 56,97; 55,05; 53,63; 46,82; 34,97; 32,96; 26,30; 25,29; 24,91; 16,2; 14,24 ppm. IV (CHCl_3) λ 1600, 1450 cm^{-1} . EMAR $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}$ (nenhum p^+ encontrado). Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}$: 164,1075. Encontrado: 164,1066. Calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}$: 188,1439. Encontrado: 188,1441.

Os compostos em epígrafe dos Exemplos 6 - 19 foram preparados por um método análogo ao descrito no Exemplo 1.

EXEMPLO 6

1-N-Ciclo-hexil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-5-trifluorometoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina

EMAR m/e Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{F}_3$: 422,2174. Encontrada: 422,21356.

EXEMPLO 7

Di-hidrocloreto de 1-N-pirrolidil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina

Calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot 2 \text{HCl}$: C. 62,66; H. 7,36; N.

7,31. Encontrada: C. 62,26; H. 7,38; N. 7,33.

EXEMPLO 8

Di-hidrocloreto de 1-N-metil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina

Calculada para $C_{17}H_{22}N_2O \cdot 2 HCl$: C. 59,48; H. 7,05; N. 8,16. Encontrada: C. 59,39; H. 7,25; N. 8,02.

EXEMPLO 9

Di-hidrocloreto de 1-N-fenilmetil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina

Calculada para $C_{23}H_{26}N_2O \cdot 2 HCl$: C. 65,87; H. 6,73; N. 6,68. Encontrada: C. 65,63; H. 6,77; N. 6,64.

EXEMPLO 10

Di-hidrocloreto de 1-N-ciclo-octil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina

Calculada para $C_{24}H_{34}N_2O \cdot 2 HCl$: C. 65,59; H. 8,26; N. 6,37. Encontrada: C. 65,60; H. 8,19; N. 6,20.

EXEMPLO 11

Hidrocloreto de 1-N-fenil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina

Calculada para $C_{22}H_{24}N_2O \cdot 1 HCl$: C. 71,63; H. 6,83; N. 7,59. Encontrada: C. 71,26; H. 6,83; N. 7,65.

EXEMPLO 12

Di-hidrocloreto de 1-N-fenil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina

Calculada para $C_{20}H_{26}N_2O \cdot 2 HCl$: C. 62,66; H. 7,36; N. 7,31. Encontrada: C. 62,26; H. 7,48; N. 7,24.

EXEMPLO 13

Di-hidrocloreto de 1-N-(2-adamantil)-1-fenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina

Calculada para $C_{26}H_{34}N_2O \cdot 2 HCl$: C. 67,38; H. 7,83; N. 6,04. Encontrada: C. 67,23; H. 8,04; N. 6,10.

EXEMPLO 14

Di-hidrocloreto de 1-N-(1,1-dimetiletel)-1-fenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina

Sal de 2 HCl p.f. 155 - 157°C.

EXEMPLO 15

Di-hidrocloreto de 1-N-ciclopropil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina

Sal de 2 HCl p.f. 140 - 141°C.

EXEMPLO 16

Di-hidrocloreto de 1-N-isopropil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina

Calculada para $C_{19}H_{26}N_2O \cdot 2 HCl$: C. 61,45; H. 7,60; N. 7,54. Encontrada: C. 61,19; H. 7,67; N. 7,52.

EXEMPLO 17

Di-hidrocloreto de 1-N-(1-feniletil)-1-fenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina

Sal de 2 HCl p.f. 226 - 228°C.

EXEMPLO 18

Di-hidrocloreto de 1-N-(2-norbornil)-1-fenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina

Calculada para $C_{23}H_{30}N_2O \cdot 2 HCl$: C. 65,24; H. 7,62; N. 6,62. Encontrada: C. 65,48; H. 7,95; N. 6,65.

EXEMPLO 19

Di-hidrocloreto de 1-N-(2-aza-biciclo[4.4.0]decano)-1-fenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina

EMAR m/e Calculado para $C_{25}H_{34}N_2O$: 378,2663. Encontrada: 378,2702.

EXEMPLO 20

1,1-Difenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-etanodiami-
na

A. α,α -Difenil- α -aminoacetonitrilo

Uma solução de 4,05 ml (0,03 mol) de cianeto de trimetilsililo em 20 ml de benzeno seco, foi tratada com 0,44 gm (0,001 mol) de iodeto de zinco e 4,63 ml (0,028 mol) de benzofenoneimina. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente, durante 10 min., a partir do qual um precipitado foi formado. A mistura reaccional foi extinta com éter húmido e agitada durante 2 horas. A fase líquida foi lavada com solução de salmoura saturada e seca sobre sulfato de sódio e evaporada ao vácuo. O resíduo foi recristalizado a partir de éter - hexano para originar 2,4 gm (38 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,7 - 7,6 (m, 4H); 7,4 - 7,28 (m, 6H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 NHZ) δ 141,2; 128,9; 128,6; 125,8; 123,4; 60,8.

B. 1,1-Difenil-1,2-etanodiamina

O α,α -Difenil- α -aminoacetonitrilo (1,0 gm; 0,0048 mol) foi dissolvido em 6 ml de tolueno, aos -20°C . A solução foi tratada com 19,2 ml (0,0192 mol) de hidreto de di-isobutilalumínio 1M (DiBal-H) e agitada aos -20°C , durante 3 horas. A mistura reaccional foi extinta com 2,0 ml de metanol seguido por 50 ml de água. A mistura reaccional foi acidificada a pH 1,0 e a fase aquosa foi extractada com éter várias vezes. A fase aquosa restante foi basificada a pH 13 com hidróxido de sódio 2N e extractada com cloreto de metielno. A fase orgânica foi seca e evaporada para originar 0,946 g (92 %) do material desejado na forma de um óleo.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,38 - 7,15 (m, 10 H); 3,35 (s, 2H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) δ 147,0; 128,3; 126,8; 126,6; 62,1; 52,4.

C. 1,1-Difenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-etanidiamina

O 1,1-difenil-1,2-etanodiamina (25 mg; 0,118 mmol) preparado no passo anterior foi dissolvido em 2 ml de ácido acético e tratado com 44 mg de peneiras moleculares 3 A. A mistura agitada foi tratada com 20 mg (0,147 mmol) de o-anisaldéido seguido por adição em porções, de 25 mg (0,118 mmol) de triacetoboro-hidreto de sódio. A mistura reaccional foi agitada durante 2 horas e foi depois diluída com 20 ml de água, acidificada a pH 1 com HCl aquoso 2 N e extractada com éter. A fase aquosa foi basificada com bicarbonato de sódio aquoso e extractada com cloreto de metileno. A fase orgânica foi lavada com salmoura e depois seca e evaporada. O resíduo foi cromatografado em sílica eluição com $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ 96:3:1. Foi obtido 39 mg (68 %) do material em epígrafe. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,38 - 7,12 (m, 12H); 6,90 (t, 1H, $J = 7$ Hz); 6,8 (d, 1H, $J = 8$ Hz); 3,8 (s, 2H); 3,65 (s, 3H); 3,25 (s, 2H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) δ 157,6; 147,2; 129,7; 128,3; 128,1; 126,7; 126,5; 120,3; 110,1; 61,1; 59,6; 55,0; 49,9; EMAR calculada para $\text{C}_{22}\text{N}_{24}\text{N}_2\text{O}$ 332,1883; encontrada 332,18684.

Os compostos em epígrafe dos Exemplos 20A - 22 foram preparados pelo procedimento análogo ao descrito no Exemplo 20.

EXEMPLO 20A

Di-hidrocloreto de 1,1-difenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina

Calculada para $C_{22}H_{24}N_2O \cdot 2 HCl \cdot 0,5 H_2O$: C. 63,77 H. 6,57; N. 6,76 Encontrada: C. 64,03; H. 6,72; N. 6,78.

EXEMPLO 21

1,1-Difenil-2-N'-[(2,5-dimetoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina

EMAR m/e Calculado para $C_{25}H_{34}N_2O$: 363,2066. Encontrada: 363,20730.

EXEMPLO 22

Di-hidrocloreto de 1,1-difenil-2-N'-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina

Calculada para $C_{23}H_{26}N_2O_2 \cdot 2 HCl$: C. 63,45 H. 6,48; N. 6,43 Encontrada: C. 63,07; H. 6,36; N. 6,31.

Os compostos em epígrafe dos Exemplos 23 - 28 foram preparados por um método análogo ao descrito no Exemplo 1.

EXEMPLO 23

1-N-ciclo-hexil-1-N-(6-n-hexanol)-1-fenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina

Em m/e 439 (p+1).

EXEMPLO 24

1-N-ciclo-hexil-1-N-(3-fenilpropil)-1-fenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina

Em m/e 457 (p+1).

EXEMPLO 25

Di-hidrocloreto de 3,3-difenil-2-N-ciclopentil-1-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-propanodiamina

Calculada para $C_{28}H_{34}N_2O \cdot 2 HCl$: C. 68,98 H. 7,44; N. 5,75 Encontrada: C. 68,69; H. 7,79; N. 5,47.

EXEMPLO 26

Di-hidrocloreto de 1-N-(2-feniletil)-1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina

Calculada para $C_{25}H_{28}N_2O_3 \cdot 2 HCl$: C. 62,89 H. 6,33; N. 5,87. Encontrada: C. 62,90; H. 6,09; N. 5,82.

EXEMPLO 27

Di-hidrocloreto de 1-N-ciclopentil-1-(2-naftil)-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina

Calculada para $C_{25}H_{30}N_2O \cdot 2 HCl$: C. 67,11 H. 7,21; N. 6,26. Encontrada: C. 66,75; H. 7,12; N. 6,07.

EXEMPLO 28

Di-hidrocloreto de 1-N-ciclo-hexil-1-ciclo-hexil-2-N'-
-(2-metoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina

Calculada para $C_{22}H_{36}N_2O \cdot 2 HCl$: C. 63,30 H. 9,18; N. 6,71. Encontrada: C. 63,31; H. 9,58; N. 6,72.

Os compostos em epígrafe dos Exemplos 29 - 34 foram preparados por um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 4:

EXEMPLO 29

(1R,S)-ciclo-heptilamino-1-fenil-(2R,S)-[(2-metoxife-
nil)metilamino]propano

EMAR m/e Calculado para $C_{24}H_{35}N_2O$ (FAB, p+1): 367,27492.
Encontrada: 367,2752.

EXEMPLO 30

(1R,S)-amino-1-fenil-(2R,S)-[(2-metoxifenil)metilami-
no]propano

EMAR m/e Calculado para $C_{17}H_{23}N_2O$ (FAB, p+1): 271,18103.
Encontrada: 271,1802.

EXEMPLO 31

(1R,S)-(4-piranil)amino-1-fenil-(2R,S)-[(2-metoxife-
nil)metil]propano

EMAR m/e Calculado para $C_{22}H_{31}N_2O_2$ (FAB, p+1):

355,23854. Encontrada: 355,2391.

EXEMPLO 32

(1R,S)-ciclo-hexilamino-1-fenil-(2R,S)-[(2-metoxifenil)metilamino]propano

Em m/e (FAB) 353 (p+1).

EXEMPLO 33

Di-hidrocloreto de (1R,S)-ciclopentilamino-1-fenil-(2R,S)-[(2-metoxifenil)metilamino]propano

Calculada para $C_{22}H_{30}N_2O \cdot 2 HCl$: C. 64,23 H. 7,84; N. 6,81. Encontrada: C. 63,83; H. 7,76; N. 6,71.

EXEMPLO 34

(1R,S)-n-propilamino-1-fenil-(2R,S)-[(2-metoxifenil)-metilamino]propano

Em m/e (FAB) 313 (p+1).

Os compostos em epígrafe dos Exemplos 35 - 42 foram preparados por um método análogo ao descrito no Exemplo 5.

EXEMPLO 35

Di-hidrocloreto de (1R,S)-ciclo-hexilamino-1-fenil-(2R,S)-[(2-metoxifenil)metilamino]propano

Calculada para $C_{23}H_{32}N_2O \cdot 2 HCl \cdot 0,5 H_2O$: C. 63,59 H.

8,12; N. 6,45. Encontrada: C. 63,29; H. 8,27; N. 6,24.

EXEMPLO 36

Di-hidrocloreto de (1R,S)-N-pirrolidil-1-fenil-(2R,S)-
-(2-metoxifenil)metilamino]propano

Calculada para $C_{21}H_{28}N_2O \cdot 2 HCl \cdot 0,5 H_2O$: C. 62,07 H.
7,69; N. 6,89. Encontrada: C. 62,11; H. 7,82; N. 6,96.

EXEMPLO 37

(1R,S)-N-piperidil-1-fenil-(2R,S)-[(2-metoxifenil)me-
tilamino]propano

EMAR m/e Calculado para $C_{22}H_{31}N_2O$ (p+1): 339,2429.
Encontrada: 339,2393.

EXEMPLO 38

(1R,S)-ciclopentilamino-1-fenil-(2R,S)-[(2-metoxife-
nil)metilamino]propano

EMAR m/e Calculado para $C_{22}H_{31}N_2O$ (p+1): 339,2429.
Encontrada: 339,2421.

EXEMPLO 39

Di-hidrocloreto de (1R,S)-ciclo-octilamino-1-fenil-
-(2R,S)-[(2-metoxifenil)metilamino]propano

Calculada para $C_{25}H_{36}N_2O \cdot 2 HCl$: C. 66,21 H. 8,45; N.
6,18. Encontrada: C. 65,88; H. 8,78; N. 5,98.

EXEMPLO 40

(1R,S)-propilamino-1-fenil-(2R,S)-[(2-metoxifenil)metilamino]propano

EMAR m/e Calculado para $C_{20}H_{28}N_2O$: 312,2195. Encontrada: 312,2169.

EXEMPLO 41

(1R,S)-metilamino-1-fenil-(2R,S)-[(2-metoxifenil)metilamino]-3-metoxipropano

EMAR m/e Calculado para $C_{19}H_{26}N_2O_2$: 314,1918. Encontrada: 314,1718.

EXEMPLO 42

(1R,S)-amino-1-fenil-(2R,S)-[(2-metoxifenil)metilamino]-3-metoxipropano

Em m/e (FAB) 301 (p+1).

Os composto em epígrafe dos Exemplos 43 a 46 foram preparados por um método análogo ao descrito no Exemplo 1.

EXEMPLO 43

1-N-ciclo-hexil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-5-terc-butil-fenil)metil]-1,2-etanodiamina

RMN 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 7,35 - 7,22 (m, 7H); 6,78 (d

largo, 1H, $J = 10,7$ Hz); 3,99 (dd, 1H, $J = 7,9$ Hz, $J = 6,4$ Hz); 3,79 (s, 2H); 3,72 (s, 3H); 2,75 (m, 2H); 2,31 (m, 1H); 2,02 - 1,51 (m, 7H); 1,30 (s, 9H); 1,25 - 1,0 (m, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,47 MHz) δ 155,42; 143,55; 142,98; 128,34; 127,20; 127,00; 126,94; 124,62; 109,67; 58,93; 56,15; 55,17; 53,54; 49,38; 34,91; 34,04; 32,94; 31,55; 26,21; 25,17; 24,82 ppm.

IV (puro) λ 3300 (água), 2940, 1610 (água), 1510, 1460, 1375, 1250 cm^{-1} .

Espectro de massa m/e 394 (p+).

EXEMPLO 44

1-N-ciclo-hexil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-5-isopropilfenil)metil]-1,2-etanodiamina

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,35 - 7,20 (m, 6H); 7,06 (s largo, 1H); 6,77 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz); 3,96 (dd, 1H, $J = 8,0$ Hz, $J = 5,6$ Hz); 3,75 (s, 2H); 3,71 (s, 3H); 2,90 - 2,65 (m, 3H); 2,30 (m, 1H); 2,02 - 1,49 (m, 7H); 1,22 (d, 6H, $J = 6,9$ Hz); 1,25 - 0,95 (m, 5H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,47 MHz) δ 155,74; 143,64; 140,70; 128,33; 128,02; 127,21; 126,93; 125,58; 110,03; 58,99; 56,24; 55,21; 53,55; 49,24; 34,92; 33,28; 32,96; 26,22; 25,19; 24,83; 24,24; 24,22 ppm.

IV (puro) λ 3300 (água), 2930, 1610 (água), 1510, 1455, 1250 cm^{-1} .

Espectro de massa m/e 380 (p+).

EXEMPLO 45

1-N-ciclo-hexil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-4,5-dimetilfenil)metil]-1,2-etanodiamina

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,34 - 7,20 (m, 5H); 6,93 (s, 1H); 6,62 (s, 1H); 3,94 (dd, 1H, $J = 8,1$ Hz, $J = 5,4$ Hz); 3,71 (s, 3H); 3,71 (s. obsc, 2H); 2,73 (dd, 1H, $J = 11,7$ Hz, $J = 5,4$ Hz); 2,66 (dd, 1H, $J = 11,7$ Hz, $J = 8,1$ Hz); 2,30 (m, 1H); 2,23 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 2,0 - 1,5 (m, 7H); 1,07 (m, 5H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,47 MHz) δ 155,65; 143,79; 135,99; 131,31; 128,30; 127,85; 127,25; 126,87; 125,51; 112,02; 59,10; 56,27; 55,29; 53,57; 48,77; 34,95; 32,97; 26,25; 25,23; 24,88; 19,93; 18,70 ppm.

IV (puro) λ 3300 (água), 2910, 2840, 1610 (água), 1500, 1450, (fino), 1250, 1200 cm^{-1} .

Espectro de massa m/e 367 (p^{+1}).

EXEMPLO 46

1-N-ciclo-hexil-1-N-(6-hidroxi-hexil)-1-fenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ 7,30 - 7,17 (m, 7H); 6,92 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz); 6,84 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz); 3,99 (dd, 1H, $J = 8,8$ Hz, $J = 5,7$ Hz); 3,87 (d, 1H, $J = 13,3$ Hz); 3,76 (s, 3H); 3,75 (d, 1H, $J = 13,3$ Hz); 3,56 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz); 3,10 (dd, 1H, $J =$

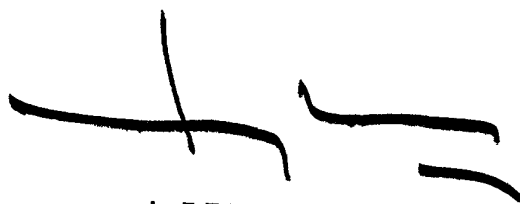
11,2 Hz, $J = 9,1$ Hz); 2,75 (dd, 1H, $J = 11,3$ Hz, $J = 5,7$ Hz); 2,60 - 2,25 (m, 5H); 1,75 - 0,88 (m largo, 18 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 62,90 MHz) δ 157,5; 141,5; 129,9; 128,2; 128,1; 127,9; 126,8; 120,2; 110,0; 62,4; 56,8; 54,9; 50,6; 49,2; 45,9; 33,0; 32,8; 30,4; 29,8; 27,0; 26,6; 26,2; 26,1; 25,6 ppm.

IV (puro) λ 3000 (água), 2940, 2870, 1620 (água), 1500 (água), 1460, 1200 (largo), 1040 (largo) cm^{-1} .

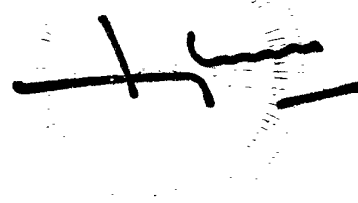
Espectro de massa (sal de di-hidrocloreto) FAB 4397 (P^{+1}).

Lisboa, 10 de Novembro de 1992



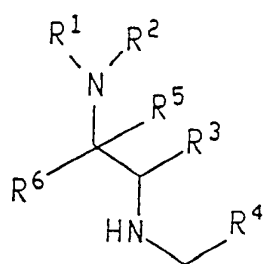
J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.º
1200 LISBOA

101945



REIVINDICAÇÕES

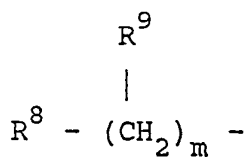
1ª. - Composto, caracterizado por apresentar a fórmula:



I

em que R^1 é hidrogênio, alquilo (C_1-C_8), um sistema de anel carbocíclico (C_6-C_{10}) saturado que contém dois anéis fundidos, um sistema de anel em ponte carbocíclico (C_6-C_{10}) saturado que contém dois anéis, ou benzilo, em que a porção fenilo do referido benzilo pode opcionalmente estar substituída com um ou mais substituintes independentemente seleccionados a partir de halo, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente substituído com desde um a três átomos de fluor e alcoxi (C_1-C_8) opcionalmente substituído com desde um a três átomos de fluor;

R^2 é hidrogênio, benzilo ou um grupo de fórmula



em que m é um inteiro desde zero a doze, e qualquer um das ligações simples carbono - carbono de $(CH_2)_m$, em que ambos átomos de carbono estão ligados a um ao outro e a um outro átomo de

carbono da cadeia $(CH_2)_m$, pode opcionalmente estar substituída por uma ligação tripla ou dupla carbono - carbono, e qualquer um dos átomos de $(CH_2)_m$ pode estar opcionalmente substituído com R^9 ;

R^8 e R^9 são indepedentemente seleccionados a partir de hidrogénio, hidroxí, halo, amino, carboxi, carboxi-alquilo (C_1-C_6) , alquilamino (C_1-C_6) , di-alquilamino (C_1-C_6) , alcoxi

O

"

O

"

(C_1-C_6) , alquil $(C_1-C_6)-O-C-$, alquil $(C_1-C_6)-O-C$ -alquil $(C_1-C_6)-O-$,

O

"

O

"

alquil $(C_1-C_6)-C-O-$, alquil $(C_1-C_6)-C$ -alquil $(C_1-C_6)-O-$,

O

"

alquil $(C_1-C_6)-C-$, alquilo (C_1-C_6) linear ou ramificado, ciclo-alquilo (C_3-C_7) , em que um dos átomos de carbono pode opcionalmente estar substituído por azoto, oxigénio ou enxofre; arilo seleccionado a partir de fenilo e naftilo; heteroarilo seleccionado a partir de indanilo, tienilo, furilo, piridilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isozazolilo, tiazolilo, tetrazolilo e quinolilo; fenil-alquilo (C_2-C_6) , benzidrilo e benzilo, em que cada um dos grupos arilo e heteroarilo e das porções fenilo do referido benzilo, fenil-alquilo (C_2-C_6) e do benzidrilo pode opcionalmenre estar substituído com um ou dois substituintes independentemente seleccionados a partir de halo, nitro, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente substituído com um a três átomos de fluor, alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente substituído com desde um a três átomos de fluor, trifluorometilo, amino,

O

"

alquilamino (C_1-C_6) , alquil $(C_1-C_6)-O-C-$,

$$\begin{array}{ccc} \text{O} & & \text{O} \\ | & & | \\ \text{alquil (C}_1\text{-C}_6\text{)}\text{-O-C-alquil (C}_1\text{-C}_6\text{)}\text{-} & , & \text{alquil (C}_1\text{-C}_6\text{)}\text{-C-O-} \\ | & & | \\ \text{O} & & \text{O} \\ | & & | \\ \text{alquil (C}_1\text{-C}_6\text{)}\text{-C-alquil (C}_1\text{-C}_6\text{)}\text{-O-} & , & \text{alquil (C}_1\text{-C}_6\text{)}\text{-C-} \\ | & & | \\ \text{O} & & \text{O} \\ | & & | \\ \text{alquil (C}_1\text{-C}_6\text{)}\text{-C-alquil (C}_1\text{-C}_6\text{)} & , & \text{di-alquilamino (C}_1\text{-C}_6\text{)}, \\ | & & | \\ \text{O} & & \text{O} \\ | & & | \\ \text{-CNH-alquilo (C}_1\text{-C}_6\text{)} & , & \text{alquil (C}_1\text{-C}_6\text{)}\text{-C-NH-alquilo (C}_1\text{-C}_6\text{)} \\ | & & | \\ \text{O} & & \text{O} \\ | & & | \\ \text{-NHCH} & , & \text{e -NHC-alquilo (C}_1\text{-C}_6\text{)}; \end{array}$$

e em que uma das porções fenilo do referido benzidrilo pode opcionalmente estar substituída por naftilo, tienilo, furilo ou piridilo;

ou R^1 e R^2 , em conjunto com o azoto ao qual eles estão ligados, formam um anel monocíclico saturado ou insaturado que contém desde três a oito átomos de carbono, um anel bicíclico fundido que contém desde seis a dez átomos de carbono, ou um sistema de anéis em ponte saturado que contém desde seis a dez átomos de carbono;

R^4 é arilo seleccionado a partir de fenilo e naftilo; heteroarilo seleccionado a partir de indanilo, tienilo, furilo, piridilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isozazolilo, triazolilo, tetrazolilo e quinolilo; e cicloalquilo que tem desde três a sete átomos de carbono, em que um dos referidos átomos de carbono pode opcionalmente estar substituído por azoto, oxigénio, ou enxofre; em que cada um dos grupos arilo e heteroarilo pode opcionalmente estar substituído com um ou mais substituintes, e o

referido cicloalquilo (C_3-C_7) pode opcionalmente estar substituído, sendo cada dos referidos substituintes independentemente seleccionados a partir de halo, nitro, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente substituído com desde um a três átomos de fluor, alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente substituído com um a três átomos de

O

"

fluor, fenilo, amino, alquilamino (C_1-C_6), $-C-NH$ -alquilo (C_1-C_6),

O

O

O

"

"

"

alquil (C_1-C_6)- $C-$, $-C-O$ -alquilo (C_1-C_6), $-CH$, NH_2 alquilo (C_1-C_6)-

O

O

O

"

"

"

$-NHCH$, $-NHC$ -alquilo (C_1-C_6), $-NH-S$ -alquilo (C_1-C_6) e

"

O

O

"

alquil (C_1-C_6)- $N-S$ -alquilo (C_1-C_6);

"

O

R^3 é hidrogénio, cicloalquilo (C_3-C_8), alquilo (C_1-C_6) linear ou ramificado ou fenilo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados a partir de halo, alquilo (C_1-C_6), opcionalmente substituído com desde um a três átomos de fluor e alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente substituído com desde um a três átomos de fluor;

R^5 é hidrogénio, alquilo (C_1-C_6), ou fenilo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados a partir de halo, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente

R⁶ é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo (C₁-C₆) linear ou ramificado, cicloalquilo (C₃-C₇) em que um dos átomos de carbono pode opcionalmente estar substituído por azoto, oxigénio, ou enxofre; arilo seleccionado a partir de fenilo, bifenilo, indanilo e naftilo; heteroarilo seleccionado a partir de tienilo, furilo, piridilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo e quinolilo; fenil-alquilo (C₂-C₆), benzidrilo e benzilo, em que cada um dos referidos grupos arilo e heteroarilo e das porções fenilo do referido benzilo, fenil-alquilo (C₂-C₆) e do benzidrilo pode opcionalmente estar substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados a partir de halo, nitro, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente substituído com desde um a três átomos de fluor, alcoxi (C₁-C₆), trifluorometilo, amino, tri-haloalcoxi (e.g.,

O
 ''
 trifluorometoxi), alquilamino ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)- O-C- ,
 O O
 '' ''
 alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)- O-C- alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) , alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$)- C-O- ,
 O O
 '' ''
 alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)- C- alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)- O- , alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)- C- ,
 O
 ''
 alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)- C- alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) , di-alquilamino ($\text{C}_1\text{-C}_6$),
 O O O
 '' '' ''
 - CNH- alquilo , alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)- C-NH- alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) , - NHCH e

O

"

-NHC-alquilo (C_1-C_6); e em que uma das porções fenilo do referido benzidrilo pode opcionalmente estar substituída por naftilo, tienilo, furilo ou piridilo; e

R^{12} é hidrogénio, alquilo (C_1-C_3) ou fenilo;

ou um sal farmaceuticamente aceitável desse composto.

2ª. - Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R^1 e R^2 serem hidrogénio.

3ª. - Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R^1 ser alquilo, R^6 ser fenilo insubstituído, R^4 ser um grupo arilo monossustituído ou dissustituído que está substituído na posição C-2 com um grupo alcoxi ou substituído na posição C-5 com um alquilo, grupo alcoxi ou tri-haloalcoxi, ou substituído dessa maneira em ambas posições C-2 e C-5, e cada um de R^2 , R^3 e R^5 ser hidrogénio.

4ª. - Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o referido composto ser seleccionado a partir de:

1-N-ciclo-hexil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina;

1-N-ciclo-hexil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-5-trifluorometoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina;

1-N-pirrolidil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina;

1-N-metil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina;

1-N-ciclopentil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina;

1-N-propil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina;

1-N-fenilmetil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina;

1-N-ciclo-octil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina;

1-N-ciclobutil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina;

1-N-(2-adamantil)-1-fenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina;

1-N-(1,1-dimetiletil)-1-fenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina;

1-N-ciclopropil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina;

1-N-isopropil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina;

1-N-(1-feniletil)-1-fenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina;

1-N-(2-norbornil)-1-fenil-2-N'-[(2-metoxifenil)metil]-
-1,2-etanodiamina;

1-N-ciclo-hexil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-5-terc-butilfe-
nil)metil]-1,2-etanodiamina;

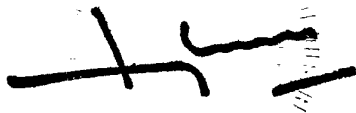
1-N-ciclo-hexil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-5-isopropilfe-
nil)metil]-1,2-etanodiamina;

1-N-ciclo-hexil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-4,5-dimetilfe-
nil)metil]-1,2-etanodiamina; e

1-N-ciclo-hexil-1-N-(6-hidroxi-hexil)-1-fenil-2-N'-[(2-
-metoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina.

5ª. - Composto de acordo com a reivindicação 1, carac-
terizado por R^2 ser hidrogénio, ou R^2 e R^1 , em conjunto com o
azoto ao qual eles estão ligados, formarem um anel monocíclico
que contém cinco a sete átomos de carbono; R^3 ser hidrogénio,
metilo ou fenilo; R^5 ser hidrogénio; R^4 ser fenilo ou indanilo em
que o referido fenilo ou indanilo pode opcionalmente estar
substituído com desde um três substituintes seleccionados a
partir de halo, nitro, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente substituído
com desde um a três átomos de fluor, alcoxi (C_1-C_6), tri-haloal-
coxi (e.g. trifluorometoxi), alquilamino (C_1-C_6), $-C(O)NH$ -alquilo
(C_1-C_8), alquilo (C_1-C_6)- $C(O)-$, $-C(O)-O$ -alquilo (C_1-C_6), $-C(O)H$,
 $-CH_2OR^{13}$, $-NH$ -alquilo (C_1-C_6), $-NHC(O)H$, $-NHC(O)$ -alquilo (C_1-C_6),
 $-NHSO_2$ -alquilo (C_1-C_6), e alquil (C_1-C_6)- $N-SO_2$ -alquilo (C_1-C_6); e
 R^6 ser fenilo.

6ª. - Composição farmacêutica para o tratamento ou para
a prevenção de uma condição seleccionada a partir do grupo que
consiste em doenças inflamatórias, ansiedade, colites, depressão



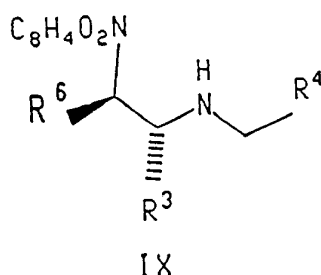
ou perturbações distímicas, psicoses, dor, alérgias, doença das vias respiratórias obstruídas crônica, perturbações da hipersensibilidade, doenças vasospáticas, doenças relacionadas com o colagénio e fibroses, distrofia simpática do reflexo, perturbações relacionadas com dependência, perturbações somáticas relacionadas com o "stress", neuropatia periférica, nevralgias, lesões neuropatológicas, perturbações relacionadas com a supressão ou o aumento imunológico e doenças reumáticas num mamífero, caracterizada por compreender uma quantidade de um composto de acordo com a reivindicação 1 eficaz na prevenção ou no tratamento dessa condição e um suporte farmacêuticamente aceitável.

7ª. - Utilização de um composto de acordo com a reivindicação 1, para o tratamento ou prevenção de uma condição selecionada a partir do grupo que consiste em doenças inflamatórias, ansiedade, colites, depressão ou perturbações distímicas, psicoses, dor, alérgias, doença das vias respiratórias obstruídas crônica, perturbações da hipersensibilidade, doenças vasospáticas, doenças relacionadas com o colagénio e fibroses, distrofia simpática do reflexo, perturbações relacionadas com dependência, perturbações somáticas relacionadas com o "stress", neuropatia periférica, nevralgias, lesões neuropatológicas, perturbações relacionadas com a supressão ou o aumento imunológico e doenças reumáticas num mamífero, caracterizada por compreender a administração a um mamífero em necessidade desse tratamento ou prevenção, de uma quantidade de um composto de acordo com a reivindicação 1, eficaz na prevenção ou no tratamento dessa condição.

8ª. - Composição farmacêutica para a antagonizar os efeitos da substância P nos seus sítios receptores num mamífero, caracterizada por compreender uma quantidade eficaz para antagonizar o receptor da substância P, de um composto de acordo com a reivindicação 1 e um suporte farmacêuticamente aceitável.

9ª. - Método para antagonizar os efeitos da substância P nos seus sítos receptores num mamífero, caracterizado por compreender a administração ao referido mamífero, de uma quantidade eficaz para antagonizar o receptor P, de um composto de acordo com a reivindicação 1.

10ª. - Composto, caracterizado por apresentar a fórmula:

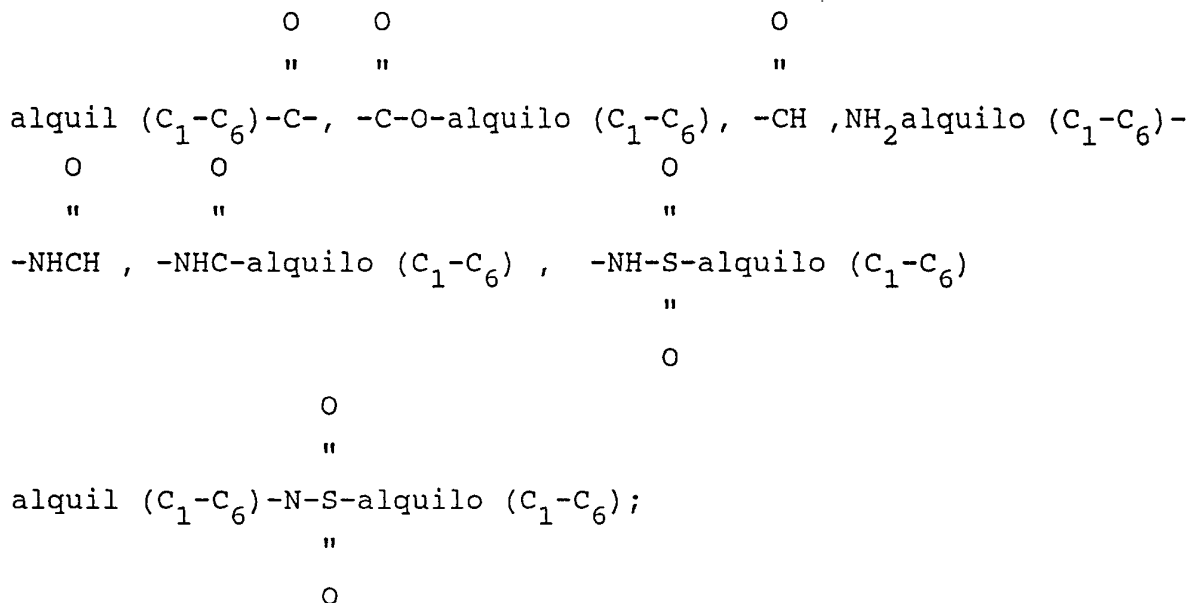


em que R^4 é arilo seleccionado a partir de fenilo e naftilo; heteroarilo seleccionado a partir de indanilo, tienilo, furilo, piridilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isozazolilo, triazolilo, tetrazolilo e quinolilo; e cicloalquilo que tem desde três a sete átomos de carbono em que um dos referidos átomos de carbono pode opcionalmente estar substituído por azoto, oxigénio, ou enxofre; em que cada um dos grupos arilo e heteroarilo pode opcionalmente estar substituído com um ou mais substituintes, e o referido cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_7$) pode opcionalmente estar substituído, sendo cada dos referidos substituintes independentemente seleccionados a partir de halo, nitro, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) opcionalmente substituído com desde um a três átomos de fluor, alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$) opcionalmente substituído com um a três átomos de

O

"

fluor, fenilo, amino, alquilamino ($\text{C}_1\text{-C}_6$), -C-NH- alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$),



R^3 é hidrogénio, cicloalquilo (C_3-C_8), alquilo (C_1-C_6) linear ou ramificado ou fenilo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados a partir de halo, alquilo (C_1-C_6), opcionalmente substituído com desde um a três átomos de fluor e alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente substituído com desde um a três átomos de fluor;

R^6 é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo (C_1-C_6) linear ou ramificado, cicloalquilo (C_3-C_7) em que um dos átomos de carbono pode opcionalmente estar substituído por azoto, oxigénio, ou enxofre; arilo seleccionado a partir de fenilo, bifenilo, indanilo e naftilo; heteroarilo seleccionado a partir de tienilo, furilo, piridilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo e quinolilo; fenil-alquilo (C_2-C_6), benzidrilo e benzilo, em que cada um dos referidos grupos arilo e heteroarilo e das porções fenilo do referido benzilo, fenil-alquilo (C_2-C_6) e do benzidrilo pode opcionalmente estar substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados a partir de halo, nitro, alquilo (C_1-C_6)

opcionalmente substituído com desde um a três átomos de fluor,
alcoxi (C₁-C₆), trifluorometilo, amino, tri-haloalcoxi (e.g.,

O

"

trifluorometoxi), alquilamino (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-C-

O

O

"

"

alquil (C₁-C₆)-O-C-aquilo (C₁-C₆) , alquilo (C₁-C₆)-C-O-

O

O

"

"

alquil (C₁-C₆)-C-alquil (C₁-C₆)-O- , alquil (C₁-C₆)-C-

O

"

alquil (C₁-C₆)-C-alquilo (C₁-C₆) , di-alquilamino (C₁-C₆),

O

O

O

"

"

"

-CNH-alquilo , alquil (C₁-C₆)-C-NH-alquilo (C₁-C₆) , -NHCH e

O

"

-NHC-alquilo (C₁-C₆); e em que uma das porções fenilo do referi-
do benzidrilo pode opcionalmente estar substituída por naftilo,
tienilo, furilo ou piridilo.

Lisboa, 10 de Novembro de 1992



J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.º
1200 LISBOA