



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0713132-1 B1



(22) Data do Depósito: 19/06/2007

(45) Data de Concessão: 20/10/2020

(54) Título: COMPOSTOS DERIVADOS DE CINAMOIL-PIPERAZINA, MÉTODO DE PREPARAÇÃO DOS REFERIDOS COMPOSTOS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS, SEUS USOS COMO ANTAGONISTAS DE PAR-I E PRODUTOS

(51) Int.Cl.: C07D 295/18; A61K 31/4965; A61P 9/00.

(30) Prioridade Unionista: 19/06/2006 FR 06 05419.

(73) Titular(es): PIERRE FABRE MEDICAMENT.

(72) Inventor(es): MICHEL PEREZ; MARIE LAMOTHE; BRUNO LE GRAND; ROBERT LETIENNE.

(86) Pedido PCT: PCT EP2007056086 de 19/06/2007

(87) Publicação PCT: WO 2007/147824 de 27/12/2007

(85) Data do Início da Fase Nacional: 17/12/2008

(57) Resumo: DERIVADOS DE CINAMOIL-PIPERAZINA E SEU USO COMO ANTAGONISTAS PAR-I. Trata-se de compostos da fórmula geral (I), em que: R~ 1~ representa halogênio, CN ou NO~ 2~; R~ 2~ representa hidrogênio ou halogênio; n representa 1 ou 2; R~ 3~ representa fenila substituída por um ou mais halogênios ou C~ 1~-C~ 6~ alquilas; ou um cicloexil; bem como os sais ou solvatos terapeuticamente aceitáveis dessa. Esses compostos são úteis como antagonistas (par-1) do receptor-1 ativado por protease, particularmente no tratamento de trombose.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
"COMPOSTOS DERIVADOS DE CINAMOIL-PIPERAZINA, MÉTODO DE PREPARAÇÃO DOS REFERIDOS COMPOSTOS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS, SEUS USOS COMO ANTAGONISTAS DE PAR-I E PRODUTOS".

[0001] A presente invenção refere-se a derivados de cinamoil-piperazina, um método para fabricação dos mesmos, composições farmacêuticas compreendidas dos mesmos e o uso dos mesmos como fármacos para o tratamento e/ou prevenção de trombose arterial e/ou venosa, síndromes coronarianas agudas, reestenose, angina estável, distúrbios do ritmo cardíaco, infarto do miocárdio, hipertensão, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, distúrbios inflamatórios, doenças pulmonares, doenças gastrointestinais, desenvolvimento de fibrose em pacientes com doença hepática crônica, câncer e dermatoses. A presente invenção também refere-se às combinações dos compostos da invenção com outros agentes cardiovasculares.

[0002] A trombose é referida como um fator primário na oclusão vascular, que é a causa de inúmeras consequências patofisiológicas. A terapia antitrombótica é, desse modo, extremamente importante visto que ela reduz o risco de mortalidade cardiovascular e eventos coronarianos. Embora diversos tipos de moléculas mostrem atividade antitrombótica eficaz em homens, ainda permanece a necessidade de novas moléculas. De fato, pode-se realizar aperfeiçoamentos em compostos existentes, alguns desses exercem um impacto negativo sobre o tempo de sangramento ou são acompanhados de outros efeitos colaterais indesejáveis (tais como, por exemplo, o risco de úlcera causado por aspirina).

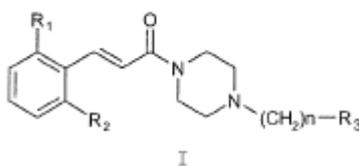
[0003] O receptor 1 ativado por protease (PAR-I) foi recentemente clonado (Vu et al., Cell, 1991, 64: 1057-1068) e seu mecanismo de ação

foi explicado (Coughlin et al., *J. Clin. Invest.* 1992, 89(2): 351-355). Esse receptor, notavelmente presente sobre a superfície de plaquetas como também sobre a superfície de células endoteliais (O'Brien et al., *J. Biol. Chem.* 2000, 275: 13502-13509), células do músculo liso (Hamilton et al., *Br. J. Pharmacol.* 2000, 130: 181-188) e fibroblastos (Hung et al., *J. Cell. Biol.* 1992, 116(3): 827-832), é ativado por trombina e é, desse modo, denominado receptor de trombina. O N-término da proteína é clivado pela trombina entre arginina 41 e serina 42 para liberar uma nova terminação que irá atuar, após a dobragem sob o sítio ativo, como um agonista de receptor (Vu et al., *Nature*, 1991, 353, 674-677). Em relação às plaquetas, esse mecanismo de ativação de receptor PAR-I específico resulta em agregação de plaquetas mediada por trombina.

[0004] O bloqueio dessa ativação, por exemplo, com antagonistas de receptor PAR-I, pode inibir a agregação de plaquetas mediada por trombina (Ahn et al., *Drug of the Future*, 2001, 26: 1065- 1085). O bloqueio desses receptores pode resultar, dessa maneira, no tratamento ou prevenção de trombose (Derian et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2003, 855-861), síndromes coronarianas agudas (Ossovskaya et al., *Physiol. Rev.*, 2004, 84: 579-621) e reestenose (Maryanoff et al., *Curr. Med. Chem. Cardiovasc. Hematol. Agents.*, 2003, 13-36) e pode reduzir necroses miocárdicas durante um infarte ou reperfusão (Steinberg et al., *Mol. Pharmacol.* 2005, 67: 2-11). A atividade do antagonista de PAR-I pode prevenir algumas doenças inflamatórias no sistema pulmonar (Moffatt et al., *Curr. Op. Pharmacol.*, 2004, 221-229) e no sistema gastrointestinal (Vergnolle et al., *J. Clin. Invest.*, 2004, 1444-1456). Os antagonistas de PAR-I também podem ser úteis no tratamento de fibroses em pacientes com doença hepática crônica (Fiorucci et al., *Hepatology*, 2004, 39: 365-375). Esses também podem ser úteis como agentes anticancerígenos supondo que esses atuem para controlar a proliferação celular e metástase (Evan-Ram et al., *Nat.*

Med., 1998, 909-914; Boire et al., Cell., 2005, 120: 303-313). Por fim, os antagonistas de PAR-I podem ser interessantes na dermatologia para tratar algumas dermatoses (Schechter et al., J. Cell. Physiol., 1998, 176:365-373; Algermissen et al., Arch. Dermatol. Res., 2000, 292:488-495; Meyer-Hoffert et al., Exp. Dermatol., 2004, 13: 234-241).

[0005] A presente invenção refere-se a uma nova classe de antagonistas de PAR-I que são diferenciados da técnica anterior por sua estrutura química diferente e sua excelente propriedade biológica. Os compostos da presente invenção são da fórmula geral



onde:

R_1 representa: halogênio, CN ou NO_2 ;

R_2 representa: hidrogênio ou halogênio;

n representa:

1 ou 2;

R_3 representa: fenila substituída por um ou mais halogênios ou C_1 - C_6 alquilas; ou ciclo-hexila;

ou os sais ou solvatos terapeuticamente aceitáveis dos mesmos.

[0006] Nas definições anteriores:

[0007] Todas as combinações de substituintes ou variáveis são possíveis contanto que essas resultem em compostos estáveis.

[0008] O termo "halogênio" representa flúor, cloro, bromo ou iodo.

[0009] O termo "alquila" representa cadeias de hidrocarboneto alifáticas saturadas ou insaturadas lineares ou ramificadas que compreendem o número especificado de átomos de carbono.

[00010] Os sais terapeuticamente aceitáveis de compostos da presente invenção incluem sais não-tóxicos convencionais de

compostos da invenção tais como aqueles formados a partir de ácidos orgânicos ou inorgânicos. Como exemplo, os seguintes podem ser citados: sais de ácido inorgânico, tais como, ácido clorídrico, bromídrico, fosfórico e sulfúrico, bem como sais de ácido orgânico, tais como, ácido acético, trifluoroacético, propiônico, succínico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maléico, glutâmico, benzoico, salicílico, toluenossulfônico, metanossulfônico, esteárico e láctico.

[00011] Esses sais podem ser sintetizados a partir de compostos da invenção que contêm uma porção básica e ácidos correspondentes de acordo com métodos convencionais.

[00012] Os solvatos terapeuticamente aceitáveis de compostos da presente invenção incluem solvatos convencionais tais como aqueles formados durante a etapa de preparação final de compostos da invenção como resultado da presença de solventes. Os solvatos devido à presença de água ou etanol podem ser citados como um exemplo.

[00013] Dentre os compostos da fórmula geral (I) de acordo com a presente invenção, uma classe particularmente vantajosa de compostos são os compostos da fórmula geral (I) onde R1 é halogênio, R2 é hidrogênio, n é igual a 1 e R3 é fenila substituída por um ou mais halogênios ou C1-C6 alquilas.

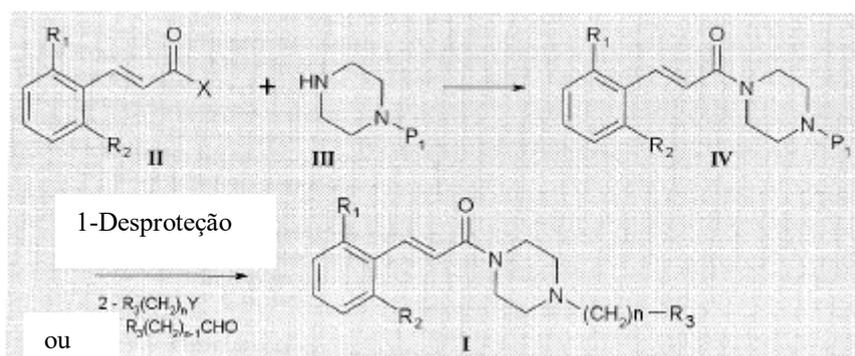
[00014] Outra classe particularmente vantajosa de compostos de acordo com a presente invenção são os compostos da fórmula geral (I) onde R1 é ciano, R2 é hidrogênio, n é igual a 1 e R3 é fenila substituída por um ou mais halogênios ou C1-C6 alquilas.

[00015] Outra classe particularmente vantajosa de compostos de acordo com a presente invenção são os compostos da fórmula geral (I) onde R1 é halogênio, R2 é hidrogênio, n é igual a 1 e R3 é ciclo-hexila.

[00016] Outra classe particularmente vantajosa de compostos de acordo com a presente invenção são os compostos da fórmula geral (I) onde R1 é ciano, R2 é hidrogênio, n é igual a 1 e R3 é ciclo-hexila.

[00017] A presente invenção também refere-se à preparação de compostos da fórmula geral (I) através dos métodos gerais descritos nos seguintes diagramas de síntese suplementados por, como deve ser o caso, qualquer técnica-padrão descrita na literatura, conhecida pelos versados na técnica, ou apresentada na seção de experimentos.

Diagrama 1



[00018] O diagrama 1 ilustra o primeiro método geral que pode ser usado para a preparação de compostos da fórmula geral (I). Nas fórmulas gerais acima, R_1 , R_2 , R_3 e n são definidos como na descrição anterior da fórmula geral (I). P_1 representa um grupo protetor. X pode representar um grupo de saída, tal como, cloro. Nesse caso, a primeira etapa consiste na reação entre um cloreto ácido e uma amina. Essa reação pode ser realizada por métodos e técnicas conhecidas pelos versados na técnica. Um método particularmente vantajoso consiste em reagir as duas entidades na presença de uma base orgânica ou inorgânica, tal como, por exemplo, Et_3N , $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, piridina, NaH , Cs_2CO_3 ou K_2CO_3 em um solvente, tal como, THF, diclorometano, DMF ou DMSO em uma temperatura entre -20° e 100°C . X também pode representar hidroxila. Nesse caso, a primeira etapa é uma reação de condensação entre o ácido carboxílico (II) e a amina (III). Essa reação pode ser realizada por métodos e técnicas conhecidas pelos versados na técnica. Um método particularmente vantajoso consiste em reagir essas duas entidades na presença de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida (EDC), 3-hidróxi-1,2,3-benzotriazin-4 (3H)-ona, e uma

amina terciária, tal como, di-isopropiletilamina em um solvente aprótico polar, tal como, diclorometano ou DMF, em uma temperatura entre -15°C e 40°C.

[00019] Após a desproteção do intermediário (IV) por métodos e técnicas conhecidos pelos versados na técnica ("Protective Groups in Organic Synthesis", T. W. Greene, John Wiley & Sons, 1981 e "Protecting Groups", P.J. Kocienski, Thieme Verlag, 1994), o intermediário obtido pode reagir com um reagente da fórmula $R_3(CH_2)_nY$, em que Y representa um grupo de saída, tal como, por exemplo, Cl, Br, I, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 ou O-tosila. Nesse caso, a reação será realizada na presença de uma base orgânica ou inorgânica, tal como, por exemplo, Et_3N , iPr_2NEt , NaH, Cs_2CO_3 ou K_2CO_3 capaz de ser sustentada sobre uma resina, tal como, PS-DIEA ou MP-carbonato, em um solvente anidroso polar, tal como, diclorometano, THF, DMF ou DMSO em uma temperatura entre -20° e 100°C. Outro método da preparação consiste em realizar uma redução na reação de aminação utilizando um aldeído da fórmula $R_3-(CH_2)_{n-1}-CHO$ onde R_3 e n são conforme anteriormente definidos, com a amina desprotegida da fórmula geral (IV) e um agente de redução, tal como, $NaBH_4$, $NaBH_3CN$ ou $NaBH(OAc)_3$ capaz de ser sustentado sobre uma resina, tal como, MP- BH_3CN , em um solvente polar, tal como, 1,2-dicloroetano, diclorometano, THF, DMF ou MeOH, em um pH que pode ser controlado pela adição de um ácido, tal como, ácido acético, em uma temperatura entre -20°C e 100°C.

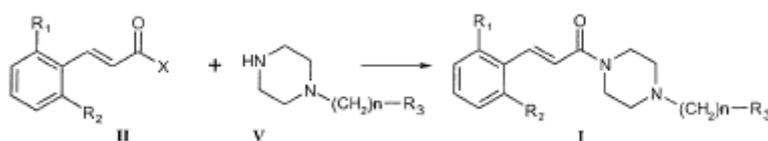


Diagrama 2

[00020] O diagrama 2 ilustra o segundo método geral que pode ser

usado para a preparação de compostos da fórmula geral (I). Nas fórmulas gerais acima, R_1 , R_2 , R_3 e n são definidos como na descrição anterior da fórmula geral (I). X pode representar um grupo de saída, tal como, cloro. Nesse caso, a síntese consiste na reação entre um cloreto ácido e uma amina. Essa reação pode ser realizada por métodos e técnicas conhecidos pelos versados na técnica. Um método particularmente vantajoso consiste em reagir as duas entidades na presença de uma base orgânica ou inorgânica, tal como, por exemplo, Et_3N , iPr_2NEt , piridina, NaH , CS_2CO_3 ou K_2CO_3 em um solvente, tal como, THF, diclorometano, DMF ou DMSO em uma temperatura entre -20° e $100^\circ C$.

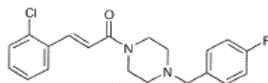
[00021] X também pode representar hidroxila. Nesse caso, a síntese consiste na condensação entre o ácido carboxílico (II) e a amina (V). A reação pode ser realizada por métodos e técnicas conhecidos pelos versados na técnica. Um método particularmente vantajoso consiste na condensação de um ácido carboxílico da fórmula geral (II) com uma amina da fórmula geral (V) na presença de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodi-imida (EDC), 3-hidróxi-1,2,3-benzotriazin-4 (3H)-ona e uma amina terciária, tal como, di-isopropiletilamina, em um solvente aprótico polar, tal como, diclorometano, em uma temperatura entre $-15^\circ C$ e $40^\circ C$.

[00022] Quando for desejado isolar um composto da fórmula geral (I) que contém pelo menos uma função de base no estado salino mediante a adição de um ácido, tal resultado pode ser obtido ao tratar a base livre da fórmula geral (I) (em que pelo menos uma função de base está presente) com um ácido adequado, de preferência, em uma quantidade equivalente.

[00023] Os exemplos a seguir ilustram a invenção sem limitar, de forma alguma, seu escopo.

Exemplo 1

[00024] 3-(2-Cloro-fenil)-1-[4-(4-flúor-benzil)-piperazin-1-il]-propenona



Exemplo 1A terc-butila éster do ácido 4-(4-Flúor-benzil)-piperazina-1-carboxílico

[00025] Terc-butila éster do ácido piperazina-1-carboxílico (5,0 g, 26,8 mmols) em solução em diclorometano (100 ml) na presença de diisopropiletilamina (DIEA) (5,59 ml, 40,2 mmols) é tratado com brometo de 4-fluorobenzila (3,68 ml, 29,5 mmols) em temperatura ambiente. Após 16 horas de agitação, a reação é diluída com diclorometano e lavada com água. A fase orgânica é seca em MgSO₄, filtrada e evaporada até secar. O xarope obtido é purificado por cromatografia em coluna de sílica e eluída com uma mistura de CH₂Cl₂/MeOH 98/2 para 95/5. O produto 1A é isolado na forma de um sólido branco (7,03 g, 88%).

[00026] ¹H RMN, DMSO-d₆ (ppm): 1,38 (s, 9H); 2,29 (t, 4H); 3,30 (s largo, 4H); 3,45 (s, 2H); 7,14 (t, 2H); 7,32 (dd, 2H).

Exemplo 1B: 4-(4-Flúor-benzil)-piperazina

[00027] Terc-butila éster do ácido 4-(4-Flúor-benzil)-piperazina-1-carboxílico (7,03 g, 23,8 mmols) em solução em tolueno (300 ml) é tratado com ácido trifluoroacético (53,2 ml, 716 mmols) em temperatura ambiente. Após 2 horas de agitação, a mistura de reação é diluída com diclorometano, lavada com soda a 1 N e então com água. A fase orgânica é seca em MgSO₄, filtrada e evaporada até secar. O produto bruto é isolado para a reação seguinte (4,2 g, 90%).

Exemplo 1: 3-(2-Cloro-fenil)-1-[4-(4-flúor-benzil)-piperazin-1-il]-propenona

[00028] Uma mistura de ácido 2-cloro-cinâmico (2,43 g, 13,3 mmols) e 4-(4-flúor-benzil)-piperazina (2,16 g, 11,1 mmols) em solução em

diclorometano (70 ml) é tratada com cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida (EDCI) (2,55 g, 13,3 mmols) e 3-hidroxi-1,2,3-benzotriazin-4 (3H)-ona (HOOBT) (2,17 g, 13,3 mmols) na presença de DIEA (3,86 ml, 22,2 mmols) em temperatura ambiente. Após 48 horas de agitação, a mistura de reação é diluída com acetato de etila e lavada com soda a 1 N e então com água. A fase orgânica é seca em MgSO₄, filtrada e evaporada até secar. O xarope obtido é purificado por cromatografia em coluna de sílica e eluído com uma mistura de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 97,75/2/0,25. O produto 1 é isolado na forma de um óleo amarelo (3,77 g, 95%). Esse produto está associado com acetato de etila e salificado pela adição de uma solução de HCl em éter para produzir o cloridrato correspondente na forma de um sólido amarelo (4,14 g)

[00029] ¹H RMN, DMSO-d₆ (ppm): 3,02 (m, 2H); 3,21 (t, 1H); 3,63 (t, 1H); 4,05 (s largo, 2H); 4,34 (s, 2H); 4,52 (t, 2H); 7,32 (m, 3H); 7,43 (m, 2H); 7,53 (m, 1H); 7,66 (m, 2H); 7,92 (d, 1H); 8,00 (m, 1H); 11,49 (s, 1H).

Espectro de massa (ESI⁺) : m/z 359 (M+H⁺)

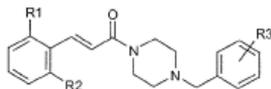
Análise Elementar: C₂₀H₂ON₂O₁·HCl e 0,5 H₂O

% calculada: C 59,41; H 5,48; N 6,93

% real: C 59,39; H 5,56; N 6,92

Exemplos 2 a 4

[00030] Os compostos 2 a 4 foram sintetizados a partir de ácidos cinâmicos e aminas correspondentes de acordo com as condições descritas para a preparação do composto 1.

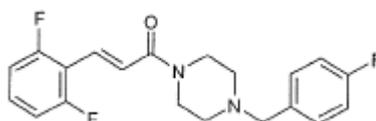


Exemplo	R1	R2	R3	Nome do composto	Espectro de massa (M+H) ⁺
2	F	H	4-F	1-[4-(4-Flúor-benzil)-piperazin-1-il]-3-(2-flúor-fenil)-propenona	343

Exemplo	R1	R2	R3	Nome do composto	Espectro de massa (M+H) ⁺
3	Br	H	4-F	3-(2-Bromo-fenil)-1-[4-(4-flúor-benzil)-piperazin-1-il]-propenona	403
4	Cl	H	4-Me	3-(2-Cloro-fenil)-1-[4-(4-metil-benzil)-piperazin-1-il]-propenona	355

Exemplo 5

3-(2, 6-Diflúor-fenil)-1-[4-(4-flúor-benzil)-piperazin-1-il]-propenona



Exemplo 5A: Terc-butila éster do ácido 4-[3-(2,6-Diflúor-fenil)-acrilóil]-piperazina-1-carboxílico

[00031] Cloreto de 3-(2,6-Diflúor-fenil)-acrilóila (3,0 g, 14,8 mmols) em solução em diclorometano (70 ml) na presença de PS-DIEA (4,07 g, 13,5 mmols, 3,33 mmols/g) é tratado com terc-butila éster do ácido piperazina-1-carboxílico (2,3 g, 12,3 mmols) em temperatura ambiente. Após 6 horas de agitação, a mistura de reação é filtrada, inserida com diclorometano e lavada com soda a 1 N e com água. A fase orgânica é seca em MgSO₄, filtrada e evaporada até secar. O xarope obtido é purificado por cromatografia em coluna de sílica e eluído com uma mistura de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95/4,5/0,5 para 90/9,5/0,5. O produto 5A é isolado na forma de um sólido esbranquiçado (3,87 g, 89%).

[00032] ¹H RMN, DMSO-d₆ (ppm): 1,42 (s, 9H); 3,37 (s largo, 4H); 3,58 (s largo, 4H); 7,22 (m, 2H); 7,50 (m, 1H).

Exemplo 5B: -3-(2,6-Diflúor-fenil)-1-piperazin-1-il-propenona

[00033] Terc-butila éster do ácido 4-[3-(2,6-Diflúor-fenil)-acrilóil]-piperazina-1-carboxílico (3,87 g, 10,97 mmols) em solução em tolueno (50 ml) é tratado com ácido trifluoroacético (30 ml, 395 mmols) em

temperatura ambiente. Após 2 horas de agitação a mistura de reação é evaporada até secar, absorvida com diclorometano e lavada com soda a 1N e então com água. A fase orgânica é seca em MgSO₄, filtrada e evaporada até secar. O produto bruto é isolado para a reação seguinte (2,3 g, 88%).

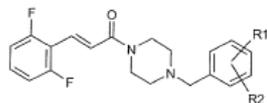
Exemplo 5: 3-(2,6-Diflúor-fenil)-1-[4-(4-flúor-benzil)-piperazin-1-il]-propenona

[00034] O composto 5B (100 mg, 0,42 mmol) em solução em diclorometano (5 ml) na presença de trietilamina (Et₃N) (0,088 ml, 0,63 mmol) é tratado com brometo de 4-fluorobenzila (0,078 ml, 0,63 mmol) em temperatura ambiente. Após 15 horas de agitação, a mistura de reação é diluída com diclorometano e lavada com água. A fase orgânica é seca em MgSO₄, filtrada e evaporada até secar. O xarope obtido é purificado por cromatografia em coluna de sílica e eluído com uma mistura de CH₂Cl₂/MeOH 100/0 para 90/10. O produto 5 é isolado na forma de um sólido bege-claro (72 mg, 48%).

Espectro de massa (ESI⁺) : m/z 361 (M+H⁺)

Exemplos 6 a 12

[00035] Os compostos 6 a 12 foram sintetizados a partir do intermediário 5B e cloretos ou brometos de benzila correspondentes de acordo com as condições descritas para a preparação do composto 5.



Exemplo	R1	R2	Nome do composto	Espectro de massa (M+H) ⁺
6	4-Me	H	3-(2,6-Diflúor-fenil)-1-[4-(4-metil-benzil)-piperazin-1-il]-propenona	357
7	3-Me	4-Me	3-(2,6-Diflúor-fenil)-1-[4-(3,4-dimetil-benzil)-piperazin-1-il]-propenona	371

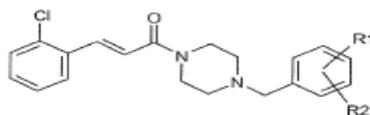
Exemplo	R1	R2	Nome do composto	Espectro de massa (M+H) ⁺
8	3-F	4-F	1-[4-(3,4-Difluór-benzil)-piperazin-1-il]-3-(2,6-difluór-fenil)-propenona	379
9	4-Cl	H	1-[4-(4-Cloro-benzil)-piperazin-1-il]-3-(2,6-difluór-fenil)-propenona	377
10	3-Me	H	3-(2,6-difluór-fenil)-1-[4-(3-metil-benzil)-piperazin-1-il]-propenona	357
11	3-Cl	H	1-[4-(3-Cloro-benzil)-piperazin-1-il]-3-(2,6-difluór-fenil)-propenona	377
12	2-Me	H	3-(2,6-difluór-fenil)-1-[4-(2-metil-benzil)-piperazin-1-il]-propenona	357

Exemplos 13 a 21

Exemplo 13A: 3-(2-cloro-fenil)-1-piperazin-1-il-propenona

[00036] O composto 13A foi preparado em duas etapas a partir de cloreto de 3-(2-cloro-fenil)-acrioloíla de acordo com as condições descritas para a preparação do composto 5B.

Exemplos 13 a 21: Os compostos 13 a 21 foram sintetizados a partir do intermediário 13A de acordo com as condições descritas para a preparação do composto 5.

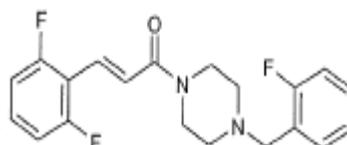


Exemplo	R1	R2	Nome do composto	Espectro de massa (M+H) ⁺
13	3-Me	H	3-(2-Cloro-fenil)-1-[4-(3-metil-benzil)-piperazin-1-il]-propenona	355
14	4-Cl	H	1-[4-(4-Cloro-benzil)-piperazin-1-il]-3-(2-cloro-fenil)-propenona	375
15	2-F	H	3-(2-Cloro-fenil)-1-[4-(2-fluór-benzil)-piperazin-1-il]-propenona	359
16	2-Me	H	3-(2-Cloro-fenil)-1-[4-(2-metil-benzil)-piperazin-1-il]-propenona	355

Exemplo	R1	R2	Nome do composto	Espectro de massa (M+H) ⁺
17	2-Cl	H	1-(4,2-Cloro-benzil)-piperazin-1-il]-3-(2-cloro-fenil)-propenona	375
18	3-F	H	3-(2-Cloro-fenil)-1-[4-(3-flúor-benzil)-piperazin-1-il]-propenona	359
19	3-Cl	H	1-[4-(3-Cloro-benzil)-piperazin-1-il]-3-(2-cloro-fenil)-propenona	375
20	2-F	2-F	3-(2-Cloro-fenil)-1-[4-(2,3-diflúor-benzil-benzil)-piperazin-1-il]-propenona	377
21	3-F	4-F	3-(2-Cloro-fenil)-1-[4-(3,4-diflúor-benzil-benzil)-piperazin-1-il]-propenona	377

Exemplo 22

[00037] 3-(2,6-Diflúor-fenil)-1-[4-(2-flúor-benzil)-piperazin-1-il]-propenona

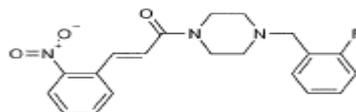


[00038] Uma mistura de intermediário 5B (60 mg, 0,25 mmol) e 2-flúor-benzaldeído (0,031 ml, 0,3 mmol) em solução em diclorometano (3 ml) na presença de ácido acético (0,057 ml, 1,0 mmol) é tratada com MP-BH₃CN (117 mg, 0,275 mmol, 2,35 mmols/g) em temperatura ambiente. Após 24 horas de agitação, a mistura de reação é filtrada sobre um cartucho ChemElut anteriormente impregnado com NaOH a 1 N e então evaporada até secar. O xarope obtido é purificado por cromatografia em coluna de sílica e eluído com uma mistura de CH₂Cl₂/MeOH 100/0 para 95/5. O produto 22 é isolado na forma de um xarope amarelo (23 mg, 25%).

[00039] Espectro de Massa (ESI⁺) : m/z 361 (M+H⁺)

Exemplo 23

[00040] 1-[4-(2-Flúor-benzil)-piperazin-1-il]-3-(2-nitro-fenil)propenona



Exemplo 23A: 3-(2-Nitro-fenil)-1-piperazin-1-il-propenona

[00041] O composto 23A foi preparado em duas etapas a partir de cloreto de 3-(2-nitro-fenil)-acrilóila de acordo com as condições descritas para a preparação do composto 5B.

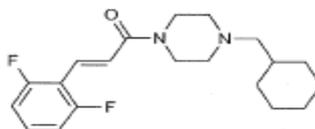
Exemplo 23: 1-[4-(2-Flúor-benzil)-piperazin-1-il]-3 (2-nitro-fenil)-propenona

[00042] O composto 23 foi sintetizado a partir do composto 23A de acordo com as condições descritas para a preparação do composto 22.

[00043] Espectro de massa (ESI+) : m/z 370 (M+H⁺)

Exemplo 24

[00044] 1-(4-Ciclo-hexilmetil-piperazina-1-il)-3-(2,6-diflúor-fenil)-propenona

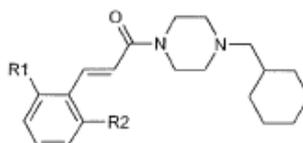


[00045] O composto 24 foi sintetizado a partir do composto 5B de acordo com as condições descritas para a preparação do composto 22.

[00046] Espectro de Massa (ESI+) : m/z 349 (M+H⁺)

Exemplos 25 a 28

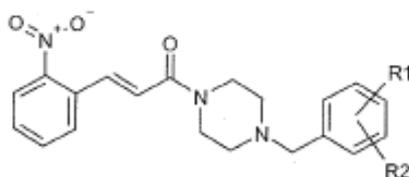
[00047] Os compostos 25 a 28 foram sintetizados a partir de 1-ciclo-hexilmetil-piperazina e ácidos cinâmicos correspondentes de acordo com as condições descritas para a preparação do composto 1.



Exemplo	R1	R2	Nome do composto	Espectro de massa (M+H) ⁺
25	NO ₂	H	1-(4-Ciclo-hexilmetil-piperazin-1-il]-3-(2-nitro-fenil)-propenona	358
26	CN	H	2-[3-(4-Ciclo-hexilmetil-piperazin-1-il]-3-oxo-propenil]-benzoni-trila	338
27	F		1-(4-Ciclo-hexilmetil-piperazin-1-il]-3-(2-flúor-fenil)-propenona	331
28	Cl	H	3-(2-Cloro-fenil)-1-(4-ciclo-hexilmetil-piperazin-1-il)-propenona	347

Exemplos 29 a 33

[00048] Os compostos 29 a 33 foram sintetizados a partir do composto 23A e cloretos ou brometos de benzila correspondentes de acordo com as condições descritas para a preparação do composto 5.

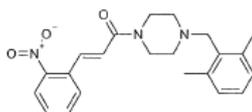


Exemplo	R1	R2	Nome do composto	Espectro de massa (M+H) ⁺
29	4-F	H	1-[4-(4-Flúor-benzil)-piperazin-1-il]-3-(2-nitro-fenil)-propenona	370

Exemplo	R1	R2	Nome do composto	Espectro de massa (M+H) ⁺
30	4-Me	H	1-[4-(4-Metil-benzil)-piperazin-1-il]-3-(2-nitro-fenil)-propenona	366
31	3-F	4-F	1-[4-(3,4-Diflúor-benzil)-piperazin-1-il]-3-(2-nitro-fenil)-propenona	388
32	4-Cl	H	1-[4-(4-Cloro-benzil)-piperazin-1-il]-3-(2-nitro-fenil)-propenona	386
33	3-Me	H	1-[4-(3-Metil-benzil)-piperazin-1-il]-3-(2-nitro-fenil)-propenona	366

Exemplo 34

[00049] 1-[4-(2,6-Dimetil-benzil)-piperazin-1-il]-3-(2-nitro-fenil) propenona



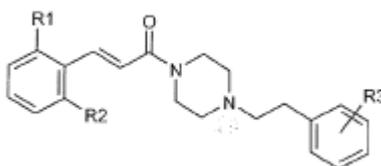
[00050] Uma mistura do composto 23A (70 mg, 0,27 mmol) e 2,5-dimetil-benzaldeído (40 mg, 0,32 mmol) em solução em dicloroetano (3 ml) na presença de ácido acético (0,092 ml, 1,6 mmol) é tratada com NaBH(OAc)₃ (63 mg, 0,297 mmol) em temperatura ambiente. Após 24 horas de agitação, a mistura de reação é tratada com NaHCO₃ saturado (2 ml), filtrada sobre um cartucho ChemElut e evaporada até secar. O xarope obtido é purificado por cromatografia em coluna de sílica e eluído com uma mistura de CH₂Cl₂/MeOH 100/0 para 90/10 (+10% de NH₄OH). O produto 34 é isolado e então salificado pela adição de HCl em éter

para produzir um sólido branco (40 mg, 40%).

Espectro de Massa (ESI+) : m/z 380 (M+H⁺)

Exemplos 35 a 38

[00051] Os compostos 35 a 38 foram sintetizados a partir dos compostos 5B, 13A e 23A e cloretos ou brometos de fenetila correspondentes de acordo com as condições descritas para a preparação do composto 5.



Exemplo	R1	R2	R3	Nome do composto	Espectro de massa
35	F	F	H	3-(2,6-Difluór-fenil)-1-(4-fenetil-piperazin-1-il)-propenona	357
36	NO ₂	H	H	3-(2-Nitro-fenil)-1-(4-fenetil-piperazin-1-il)-propenona	366
37	Cl	H	H	3-(2-Cloro-fenil)-1-(4-fenetil-piperazin-1-il)-propenona	355
38	Cl	H	4-F	3-[2-Cloro-fenil)-1-{4-[2-(4-flúor-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-propenona	373

[00052] Os derivados da presente invenção são antagonistas do receptor PAR-1 como os resultados dos modelos descritos abaixo demonstram:

[00053] Em uma variedade de tipos de células, a ativação de

receptores PAR-I pelo peptídeo SFLLR (um agonista PAR-I seletivo) ativa uma cascata de sinal intracelular que resulta na liberação de cálcio pelo retículo endoplásmico. As células de ovário de hamster chinês (CHO) expressam de maneira constituinte o receptor PAR-I. Nessa linhagem celular, a liberação de cálcio consecutiva à ativação do receptor por SFLLR é medida por uma técnica de fluorometria (leitor de placa de imagem fluorométrico, ou FLIPR) que utiliza uma sonda seletiva para cálcio (Fluo-3AM). A emissão de fluorescência é farmacologicamente proporcional à eficiência do agonista PAR-I e à sua concentração. Os compostos descritos na presente invenção demonstraram que esses são capazes de antagonizar os receptores PAR-I e assim reduzir a liberação de cálcio induzida pelo agonista.

[00054] Materiais: Meio de cultura: Ham's F-12 (Ham, R. G., Proc. Nat. Acad. Sci. 1965, 53: 288) suplementado com 10% de soro fetal bovino e antibiótico (Probenicid, 2,5 mM).

Sonda fluorescente: Fluo-3AM (4 μ M; Teflabs, Austin, Texas, USA)

Agonista: SFLLR-NH₂ (Serina, fenilalanina, leucina, leucina, arginina).

[00055] Métodos: As células CHO são inoculadas em placas de 96 poços (60.000 células por poço) na presença de 200 μ l de meio de cultura durante 24 horas. As células são incubadas com a sonda fluorescente de cálcio durante 1 hora a 37°C. As células são então lavadas 10 minutos antes de o sinal ser medido. O antagonista de PAR-I é então injetado (0,01 μ M a 10 μ M). As placas são colocadas no FLIPR (Molecular Devices, UK) para medir a fluorescência de cálcio em dois comprimentos de onda (488 nm e 540 nm: Sullivan et al. Calcium Signaling Protocols 1999, 125-136). As medidas são tiradas durante 5 min antes de o antagonista ser adicionado e durante 10 min após sua administração. A fluorescência máxima menos a fluorescência de linha de base é medida em 4 poços diferentes. O teste é realizado em duplicata. Sob essas condições, os derivados da presente invenção

foram identificados como antagonistas do receptor PAR-I (antagonismo >60% do sinal de cálcio em 10 μ M). As curvas dose-resposta (0,01 μ M a 32 μ M) obtidas com o agonista SFLLR permitiram a determinação da concentração eficaz induzindo 50% do efeito máximo (EC_{50}). As resistências (pA_2) de alguns antagonistas de PAR-I descritas na presente invenção foram calculadas utilizando o método de Arunlakshana e Schild (Brit. J. Pharmacol., 1959, 14: 48-58) a partir das alterações de EC_{50} observadas em três concentrações.

Resultados:

[00056] Os diversos exemplos a seguir, selecionados entre os compostos da presente invenção, ilustram a capacidade completamente inesperada desses compostos antagonizarem receptores PAR-I.

Exemplos	pA_2
1	6,42
2	6,50
3	6,36
4	6,05
8	6,32
10	6,46
15	6,39
25	6,78
28	6,12
29	6,98

[00057] A agregação antiplaquetas *in vivo* e atividades antitrombóticas de antagonistas de PAR-I foram mostradas em um modelo de porquinho-da-Índia de trombose arterial, que possui tensão de cisalhamento hemodinâmica muito alta. Em um leito vascular, uma lesão endotelial causa a formação intravascular de um trombo rico em plaquetas que irá ocluir gradualmente todo o lúmen dos vasos. O processo de agregação de plaquetas é fortemente ativado por trombina

através de receptores PAR-I. Os compostos descritos na presente invenção demonstraram que são capazes de antagonizar os receptores PAR-I e, desse modo, atrasar a formação de trombos.

Materiais:

[00058] Os estudos são conduzidos utilizando porquinhos-da-Índia (receptores PAR-I similares aos do homem). A irradiação por meio de uma luz a laser verde na presença de um agente fotossensibilizante (Rose Bengal administrado de forma intravenosa) danifica o endotélio carotídeo. A taxa de fluxo da carótida é quantificada utilizando uma sonda de fluxo Transonic. O tempo requerido para ocluir completamente a carótida (taxa de fluxo de 0) é medido.

Métodos:

[00059] Após o animal ser anestesiado (60 mg/kg de pentobarbital), 5 mm da artéria carótida são amputados e o laser é colocado 4 mm acima da artéria. Uma sonda de fluxo colocada a montante mede o tempo de oclusão. Rose Bengal (20 mg/kg) é administrado por via intravenosa e o vaso sanguíneo é irradiado em um comprimento de onda de 514 nm (durante 3 min). Os antagonistas de PAR-I são administrados por via intravenosa utilizando um bolus (ao longo de 2 min imediatamente antes da administração de Rose Bengal) seguido por uma perfusão de 15 minutos que começa quando o laser é ligado.

Resultados:

[00060] Alguns compostos descritos na presente invenção mostraram que são capazes, após a administração por via intravenosa em doses de 0,16 mg/kg a 2,5 mg/kg, de retardar o tempo antes da formação de um trombo de 5% a 135% comparados com animais que receberam o veículo sozinho.

[00061] Os derivados de acordo com a invenção também são para uso no tratamento de fibrilação atrial.

[00062] No caso de sobrecarga de volume de cavidade cardíaca pós-

infarto, as aurículas direita e esquerda se dilatam, desse modo, constituindo o substrato para a origem da fibrilação atrial. O distúrbio de hemostase na cavidade da aurícula dilatada de um paciente que sofre de fibrilação atrial resulta em uma concentração anormal de trombina. Os inventores demonstraram que esse acúmulo de trombina é responsável por uma reprodução de PAR-I que pode ativar a proliferação de fibroblastos bem como a formação de trombos de plaquetas. Mediante seu mecanismo de ação, os antagonistas de PAR-I podem impedir, assim, a dilatação atrial, a proliferação de fibroblastos e a formação de trombos na aurícula de um paciente que sofre de fibrilação atrial.

[00063] Como resultado, um antagonista de PAR-I constitui um tratamento preventivo e/ou curativo eficaz para fibrilação atrial. Os compostos descritos na presente invenção demonstraram que esses são capazes de antagonizar receptores PAR-I e impedir a dilatação da aurícula.

Materiais:

[00064] Os estudos são realizados utilizando ratos machos. Devido ao fato de esses tolerarem melhor a cirurgia, os ratos em uma faixa de peso de 180 a 200 g na chegada foram selecionados para o experimento. As medidas das várias cavidades do miocárdio são tiradas por ecocardiografia no animal anestesiado.

Métodos:

[00065] O animal é anestesiado por uma mistura de 3,5% de isoflurano em oxigênio (Aerrane, Baxter Laboratories). Uma toracotomia perpendicular ao esterno de aproximadamente 2 cm é realizada no nível do quarto espaço intercostal em direção ao antepé esquerdo. Uma ligadura (fio de seda 4-0, agulha CCI, Ethicon) é passada em torno da artéria coronária esquerda 1 mm de sua origem. Um nó cirúrgico, suficientemente apertado para ocluir completamente o vaso sanguíneo,

é amarrado em torno da artéria coronária esquerda. O eletrocardiograma de registro contínuo torna possível verificar o posicionamento satisfatório da ligadura. Dois meses após o procedimento, os animais são novamente anestesiados para uma medida ecocardiográfica das cavidades cardíacas e uma medida da velocidade sanguínea dentro do miocárdio utilizando um modo Doppler pulsado. Por fim, os animais são submetidos à eutanásia por overdose de pentobarbital sódico (160 mg/kg, IP) para várias medidas histológicas. Os animais são administrados diariamente com produtos de antagonista de PAR-1 de 24 h após o infarto até o animal ser sacrificado.

[00066] Resultados: Alguns compostos descritos na presente invenção mostraram que são capazes, após a administração por via oral em doses de 10 a 100 mg/kg/d durante 60 dias, de reduzir em 20% a 90% a superfície da aurícula (medida por ecocardiografia) comparados com animais não-tratados.

[00067] A presente invenção também refere-se a composições farmacêuticas que contêm como um ingrediente ativo um composto da fórmula geral (I), ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, misturado ou combinado com um excipiente adequado. Tais composições podem assumir a forma, por exemplo, de composições sólidas ou líquidas, emulsões, loções ou cremes.

[00068] Como composições sólidas para administração oral, podem ser usados comprimidos, pílulas, pós (em cápsulas de gelatina ou em pacotes) ou grânulos. Em tais composições, o ingrediente ativo de acordo com a invenção é misturado com um ou mais diluentes inertes, tais como, amido, celulose, sacarose, lactose ou sílica, sob um fluxo de argônio. Tais composições também podem incluir substâncias que não diluentes, por exemplo, um ou mais lubrificantes, tais como, estearato de magnésio ou talco, um corante, uma cobertura (para pílulas

revestidas de açúcar) ou um revestimento.

[00069] Como composições líquidas para administração oral, os seguintes podem ser usados: soluções, suspensões, emulsões, xaropes e elixires farmacologicamente aceitáveis que contêm diluentes inertes, tais como, água, etanol, glicerol, óleos vegetais ou parafina líquida. Tais composições podem incluir substâncias que não diluentes, por exemplo, agentes umectantes, adoçantes, espessantes, flavorizantes ou estabilizantes.

[00070] As composições estéreis para administração parenteral podem ser, de preferência, soluções, suspensões ou emulsões aquosas ou não-aquosas. Como um solvente ou veículo, os seguintes podem ser usados: água, propileno glicol, polietileno glicol, óleos vegetais, em particular, óleo de oliva, ésteres orgânicos injetáveis, por exemplo, oleato de etila ou outros solventes orgânicos adequados. Tais composições também podem conter aditivos, em particular, agentes umectantes, agentes isotônicos, emulsificantes, dispersantes e estabilizantes. A esterilização pode ser realizada de diversas maneiras, por exemplo, por filtração esterilizante, por incorporação de agentes esterilizantes na composição, por irradiação ou por aquecimento. Tais composições também podem ser preparadas na forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas em água estéril ou em qualquer outro meio estéril injetável exatamente antes do uso.

[00071] As composições para administração retal são supositórios ou cápsulas retais que contêm, além do produto ativo, excipientes, tais como, manteiga de cacau, glicerídeos semisintéticos ou polietileno glicóis.

[00072] As composições para administração tópica podem ser cremes, loções, colírios, enxaguatórios bucais, gotas para o nariz ou aerossóis, por exemplo.

[00073] As doses dependem do efeito desejado, duração de

tratamento e via de administração, e são geralmente entre 0,001 g e 1 g (de preferência, entre 0,005 g e 0,75 g) por dia, de preferência, por via oral para um adulto, com doses unitárias que variam de 0,1 mg a 500 mg da substância ativa.

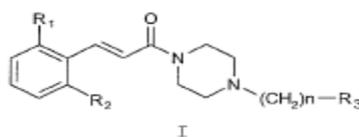
[00074] Geralmente, o médico irá estabelecer dosagens adequadas de acordo com a idade, peso do paciente e outros fatores específicos do caso.

[00075] De acordo com uma modalidade específica, a presente invenção também refere-se a produtos que contêm um composto de acordo com a fórmula geral (I) e outro agente cardiovascular como um produto de combinação para uso simultâneo, separado ou de liberação gradual em terapia cardiovascular, o outro agente cardiovascular capaz de ser um agente antiplaquetas, tal como, aspirina, clopidogrel, ticlopidina, abciximab, tirofibana ou eptifibatida.

[00076] De acordo com as características adicionais da presente invenção, os compostos da fórmula geral (I) são para uso na fabricação de um fármaco para inibir a proliferação de células do músculo liso (reestenose) e/ou para o tratamento curativo e/ou preventivo da proliferação de células endoteliais, do fibroblasto, cardiofibroblasto, gliais, do músculo liso ou cancerígenas.

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos caracterizados pelo fato de que apresenta a fórmula geral (I):



onde:

R₁ representa:

halogênio, CN ou NO₂;

R₂ representa:

hidrogênio ou halogênio;

n representa:

1 ou 2;

R₃ representa: fenila substituída por um ou mais halogênios ou C₁-C₆ alquilas; ou ciclo-hexila;

bem como os sais ou solvatos terapeuticamente aceitáveis dos mesmos.

2. Compostos de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de que R₁ é halogênio, R₂ é hidrogênio, n é igual a 1 e R₃ é fenila substituída por um ou mais halogênios ou C₁-C₆ alquilas.

3. Compostos de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de que R₁ é ciano, R₂ é hidrogênio, n é igual a 1 e R₃ é fenila substituída por um ou mais halogênios ou C₁-C₆ alquilas.

4. Compostos de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de que R₁ é halogênio, R₂ é hidrogênio, n é igual a 1 e R₃ é ciclo-hexila.

5. Compostos de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de que R₁ é ciano, R₂ é hidrogênio, n é igual a 1 e R₃ é ciclo-hexila.

6. Compostos, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de que são selecionados dentre:

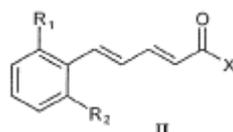
3-(2-Cloro-fenil)-1-[4-(4-flúor-benzil)-piperazin-1-il]-propenona;
1-[4-(4-Flúor-benzil)-piperazin-1-il]-3-(2-flúor-fenil)-propenona;
3-(2-Bromo-fenil)-1-[4-(4-flúor-benzil)-piperazin-1-il]-propenona;
3-(2-Cloro-fenil)-1-[4-(4-metil-benzil)-piperazin-1-il]-propenona;
3-(2,6-Diflúor-fenil)-1-[4-(4-flúor-benzil)-piperazin-1-il]-propenona;
3-(2,6-Diflúor-fenil)-1-[4-(4-metil-benzil)-piperazin-1-il]-propenona;
3-(2,6-Diflúor-fenil)-1-[4-(3,4-dimetil-benzil)-piperazin-1-il]-propenona;
1-[4-(3,4-Diflúor-benzil)-piperazin-1-il]-3-(2,6-diflúor-fenil)-propenona;
1-[4-(4-Cloro-benzil)-piperazin-1-il]-3-(2,6-diflúor-fenil)-propenona;
3-(2,6-Diflúor-fenil)-1-[4-(3-metil-benzil)-piperazin-1-il]-propenona;
1-[4-(3-Cloro-benzil)-piperazin-1-il]-3-(2,6-diflúor-fenil)-propenona;
3-(2,6-Diflúor-fenil)-1-[4-(2-metil-benzil)-piperazin-1-il]-propenona;
3-(2-Cloro-fenil)-1-[4-(3-metil-benzil)-piperazin-1-il]-propenona;
1-[4-(4-Cloro-benzil)-piperazin-1-il]-3-(2-cloro-fenil)-propenona;
3-(2-Cloro-fenil)-1-[4-(2-flúor-benzil)-piperazin-1-il]-propenona;
3-(2-Cloro-fenil)-1-[4-(2-metil-benzil)-piperazin-1-il]-propenona;
1-[4-(2-Cloro-benzil)-piperazin-1-il]-3-(2-cloro-fenil)-propenona;
3-(2-Cloro-fenil)-1-[4-(3-flúor-benzil)-piperazin-1-il]-propenona;
1-[4-(3-Cloro-benzil)-piperazin-1-il]-3-(2-cloro-fenil)-propenona;
3-(2-Cloro-fenil)-1-[4-(2,3-diflúor-benzil)-piperazin-1-il]-propenona;
3-(2-Cloro-fenil)-1-[4-(3,4-diflúor-benzil)-piperazin-1-il]-propenona;
3-(2,6-Diflúor-fenil)-1-[4-(2-flúor-benzil)-piperazin-1-il]-propenona;
1-[4-(2-Flúor-benzil)-piperazin-1-il]-3-(2-nitro-fenil)-propenona;
1-(4-Ciclo-hexilmetil-piperazin-1-il)-3-(2,6-diflúor-fenil) propenona;
2-[3-(4-Ciclo-hexilmetil-piperazin-1-il)-3-oxo-propenil]-benzonitrila;
1-(4-Ciclo-hexilmetil-piperazin-1-il)-3-(2-nitro-fenil)-propenona;
1-(4-Ciclo-hexilmetil-piperazin-1-il)-3-(2-flúor-fenil)-propenona;
3-(2-Cloro-fenil)-1-(4-ciclo-hexilmetil-piperazin-1-il)-propenona;
1-[4-(4-Flúor-benzil)-piperazin-1-il]-3-(2-nitro-fenil)-propenona;
1-[4-(4-Metil-benzil)-piperazin-1-il]-3-(2-nitro-fenil)-propenona;

- 1-[4-(3,4-Diflúor-benzil)-piperazin-1-il]-3-(2-nitro-fenil) propenona;
 1-[4-(4-Cloro-benzil)-piperazin-1-il]-3-(2-nitro-fenil)-propenona;
 1-[4-(3-Metil-benzil)-piperazin-1-il]-3-(2-nitro-fenil)-propenona;
 1-[4-(2,6-Dimetil-benzil)-piperazin-1-il]-3-(2-nitro-fenil) propenona;
 3-(2,6-Diflúor-fenil)-1-(4-fenetil-piperazin-1-il)-propenona;
 3-(2-Cloro-fenil)-1-(4-fenetil-piperazin-1-il)-propenona;
 3-(2-Cloro-fenil)-1-{4-[2-(4-flúor-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-propenona;

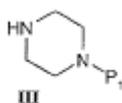
bem como os sais e solvatos terapeuticamente aceitáveis dos mesmos.

7. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizados pelo fato de que são para uso como um fármaco.

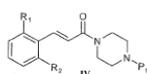
8. Método de preparação de compostos de fórmula geral (I) como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que compreende a condensação de um intermediário de fórmula geral (II)



onde R_1 e R_2 são definidos como na descrição da fórmula geral (I), de acordo com a reivindicação 1, X pode representar um grupo de saída, tal como, cloro ou X pode representar hidroxila, com uma amina da fórmula geral (III)



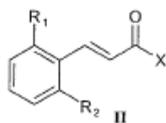
onde P_1 representa um grupo protetor. O intermediário obtido, da fórmula geral (IV)



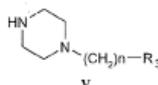
onde R_1 , R_2 e P_1 são definidos como anteriormente, produz

compostos da fórmula geral (I) após a desproteção e reação da amina obtidos como um reagente da fórmula geral $R_3(CH_2)_nY$ em que R_3 é definido como anteriormente e Y representa um grupo de saída, tal como, por exemplo, Cl, Br, I, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 ou O-tosila, ou com um aldeído da fórmula $R_3-(CH_2)_{n-1}-CHO$ em que R_3 e n são definidos como anteriormente.

9. Método de preparação de compostos de fórmula geral (I), como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que compreende a condensação de um intermediário de fórmula geral (II)



onde R_1 , R_2 e X são definidos como anteriormente com uma amina da fórmula geral (V)



onde n e R_3 são definidos como anteriormente produzindo compostos da fórmula geral (I).

10. Composições farmacêuticas, caracterizadas pelo fato de que contêm como um ingrediente ativo pelo menos um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável.

11. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de um fármaco de curativo e/ou preventivo de trombose arterial e/ou venosa.

12. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de um fármaco para o tratamento curativo e/ou preventivo de angina estável, distúrbios do ritmo cardíaco, acidentes vasculares

cerebrais, insuficiência cardíaca, hipertensão ou infarto do miocárdio.

13. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de um fármaco para o tratamento curativo e/ou preventivo de fibrilação atrial e remodelamento miocárdico.

14. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de um fármaco para o tratamento curativo e/ou preventivo de síndromes coronárias agudas.

15. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de um fármaco para inibir a proliferação de células do músculo liso (reestenose).

16. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de um fármaco para o tratamento curativo e/ou preventivo de distúrbios inflamatórios, doenças pulmonares, doenças gastrointestinais, desenvolvimento de fibrose em pacientes com doença hepática crônica ou doenças de pele.

17. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de um fármaco para o tratamento curativo e/ou preventivo da proliferação de células endoteliais, do fibroblasto, cardiofibroblasto, gliais, do músculo liso ou cancerígenas.