

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 100.606

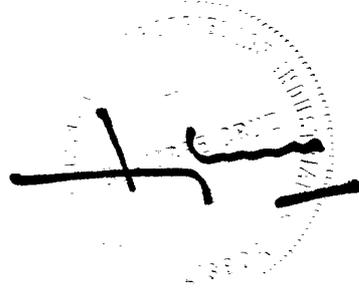
REQUERENTE: PFIZER INC., norte-americana, industrial,
com sede em 235 East 42nd Street, New York,
N.Y.10017, Estados Unidos da América do
Norte

EPÍGRAFE: "DERIVADOS FLUOROALCOXIBENZILAMINO DE
HETEROCICLOS CONTENDO AZOTO"

INVENTORES: JOHN ADAMS LOWE, III, e TERRY JAY ROSEN,
residentes nos estados Unidos da América do
Norte

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

Estados Unidos da América do Norte, em 20 de Junho de 1991,
sob o No.717,943



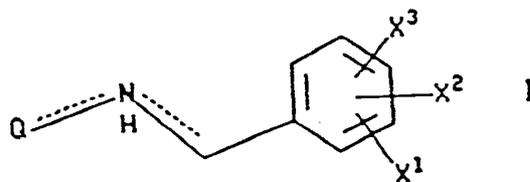
"DERIVADOS FLUROALCOXIBENZILAMINO DE HETEROCICLOS CONTENDO AZOTO"

=====

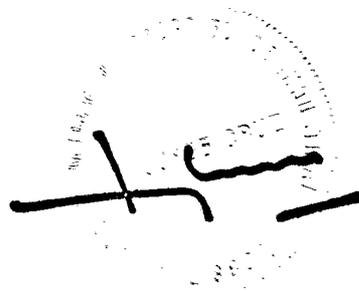
MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a novos derivados fluroalcoxibenzilamino de compostos heterocíclicos contendo azoto e, especificamente, a compostos de fórmula



em que X¹ representa hidrogénio, (C₁-C₁₀)alcoxi facultativamente substituído com um a três átomos de flúor ou (C₁-C₁₀)alquilo facultativamente substituído com um a três átomos de flúor; X² e X³ são, por exemplo, halo, hidrogénio, nitro ou (C₁-C₁₀)alquilo facultativamente substituído com um a três átomos de flúor; e Q representa um grupo heterocíclico contendo azoto.



Estes novos compostos são úteis no tratamento de doenças inflamatórias e do sistema nervoso central, bem como de outras doenças.

Antecedentes do Invento

O presente invento diz respeito a novos derivados fluoroalcoxibenzilamino de heterociclos contendo azoto, a composições farmacêuticas contendo tais compostos e à utilização desses compostos no tratamento e prevenção de doenças inflamatórias e do sistema nervoso central, bem como de diversas outras doenças. Os compostos farmacologicamente activos deste invento são antagonistas de receptor de substância P. Este invento diz também respeito a novos compostos intermédios usados na síntese da tais antagonistas de receptor de substância P.

A substância P é um undecapeptídeo que ocorre naturalmente, pertencente à família taquiquinina dos peptídeos, sendo estes últimos assim designados por causa da sua acção de estimulação imediata sobre os tecidos de músculo liso. Mais especificamente, a substância P é um neuropeptídeo farmacologicamente activo que é produzido nos mamíferos (tendo originalmente sido isolado a partir dos intestinos) e que possui uma sequência de aminoácidos característica que é apresentada por D.F. Weber et al., na Patente dos E.U.A. Nº 4,680,283. O amplo envolvimento da substância P e de outras taquiquininas na patofisiologia de diversas doenças tem sido amplamente demonstrado pelos especialistas na técnica. Por exemplo, demonstrou-se recentemente que a substância P está implicada na transmissão de dores ou de enxaquecas (ver B.E.B. Sandberg et al., Journal of Medicinal Chemistry, 25, 1009 (1982)), bem como em afecções do sistema nervoso central tais como ansiedade e esquizofrenia, em doenças respiratórias e inflamatórias tais como asma e artrite reumatóide, respectivamente, em doenças de tipo reumático como fibrosite, e em afecções gastrointestinais e em doenças do tracto IG tais como colite ulcerativa e doença de Crohn, etc. (ver D. Regoli em "Trends in

Cluster Headache", F. Sicuteri et al. responsáveis pela edição, Elsevier Scientific Publishers, Amsterdão, pp. 85-95 (1987)).

No passado recente, foram feitas algumas tentativas para proporcionar antagonistas para substância P e outros peptídeos do tipo taquiquinina a fim de ser possível tratar de modo mais eficaz as diferentes afecções e doenças atrás referidas. Os poucos antagonistas até agora descritos têm, de um modo geral, uma natureza do tipo peptídeo, sendo por conseguinte demasiado lábeis do ponto de vista metabólico para poderem servir como agentes terapêuticos práticos no tratamento de doenças. Os antagonistas não-peptídicos do presente invento, por outro lado, não apresentam esta desvantagem, sendo bastante mais estáveis do ponto de vista metabólico do que os agentes atrás referidos.

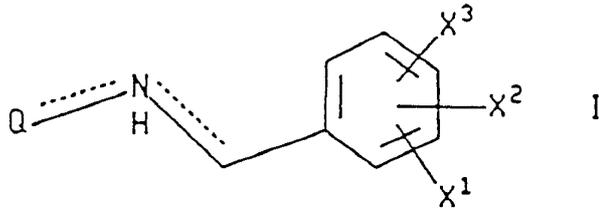
Os derivados de quinuclidina e os compostos aparentados que apresentam actividade como antagonistas de receptores de substância P são referidos no Pedido de Patente PCT PCT/US 89/05338, apresentado em 20 de Novembro de 1989, e No Pedido de Patente dos E.U.A. Nº de Série 557,442, apresentado em 23 de Julho de 1990, aue são ambos atribuídos em comum com o presente pedido. Compostos análogos são referidos nos pedidos de patente PCT PCT/US 91//02853 e PCT/US 91/03369, apresentados em 25 de Abril de 1991 e em 15 de Maio de 1991, respectivamente. Estes pedidos são também atribuídos em comum com o presente pedido.

Os derivados piperidina e compostos heterocíclicos aparentados contendo azoto que são úteis como antagonistas de substância P são referidos no Pedido de Patente dos E.U.A. Nº de Série 619,361, apresentado em 28 de Novembro de 1990, e no Pedido de Patente dos E.U.A. Nº de Série 590,423, apresentado em 28 de Setembro de 1990, sendo ambos atribuídos em comum com o presente pedido.

[Handwritten signature]

Sumário do Invento

O presente invento diz respeito a compostos de fórmula



em que X¹ representa hidrogênio, (C₁-C₁₀)alcoxi facultativamente substituído com um a três átomos de flúor ou (C₁-C₁₀)alquilo facultativamente substituído com um a três átomos de flúor;

X² e X³ são seleccionados independentemente um do outro entre halo, hidrogênio, nitro, (C₁-C₁₀)alquilo facultativamente substituído com um a três átomos de flúor, (C₁-C₁₀)alcoxi facultativamente substituído com um a três átomos de flúor, trifluorometilo, hidroxí, fenilo, ciano, amino, (C₁-C₆)

O

"

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

O

"

(C₁-C₆)alquil-C-NH-(C₁-C₆)alquilo, hidroxí(C₁-C₄)alquilo,

O

O

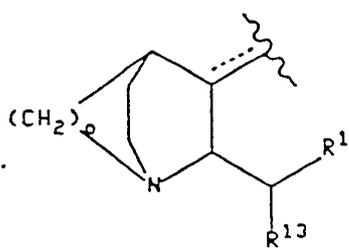
"

"

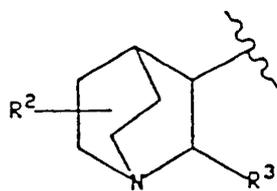
(C₁-C₄)alcoxi(C₁-C₄)alquilo, -NHCH e -NHC-(C₁-C₆)alquilo; e

Q representa um grupo de fórmula

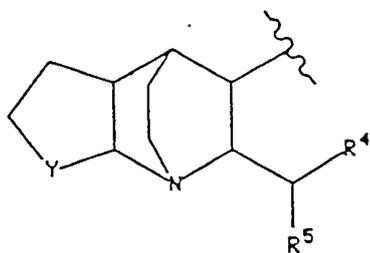
~~Handwritten scribble~~



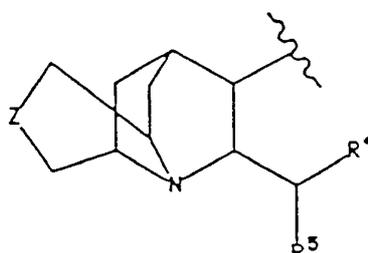
II



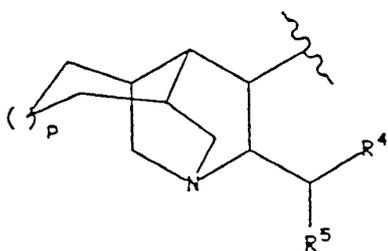
III



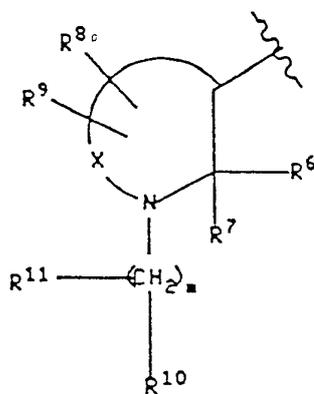
IV



V

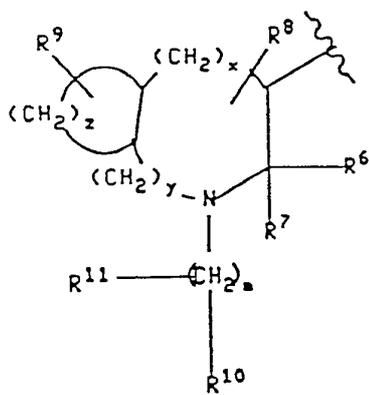


VI



OU

VII



VIII

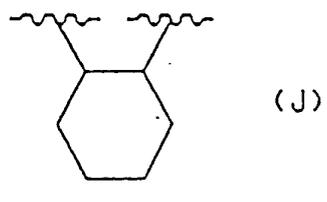
em que R^1 representa um radical seleccionado entre furilo, tienilo, piridilo, indolilo, bifenilo e fenilo facultativamente substituídos com um ou dois substituintes seleccionados independentemente um do outro entre halo, (C_1-C_{10}) alquilo facultativamente substituído com um a três átomos de flúor, (C_1-C_{10}) -alcoxi facultativamente substituído com um a três átomos de flúor, carboxi, benziloxicarbonilo e (C_1-C_3) alcoxi-carbonil;

R^{13} é seleccionado entre (C_3-C_4) alquilo ramificado, (C_5-C_6) alcenilo ramificado, (C_5-C_7) cicloalquilo, e os radicais referidos na definição de R^1 ;

R^2 representa hidrogénio ou (C_1-C_6) alquilo;

R^3 representa fenilo, bifenilo, naftilo, piridilo, benzidrilo, tienilo ou furilo, e R^3 pode estar facultativamente substituído com um a três substituintes seleccionados independentemente uns dos outros entre halo, (C_1-C_{10}) alquilo facultativamente substituído com um a três átomos de flúor e (C_1-C_{10}) alcoxi facultativamente substituído com um a três átomos de flúor;

Y representa $(CH_2)_l$ em que l representa um número inteiro entre um e três, ou Y representa um grupo de fórmula



Z representa oxigénio, enxofre, amino, (C_1-C_3) alquil-amino ou $(CH_2)_n$ em que n é igual a zero, um ou dois;

o é igual a dois ou três;

p é igual a zero ou um;

R⁴ representa furilo, tienilo, piridilo, indolilo, bifenilo ou fenilo facultativamente substituídos com um ou dois substituintes seleccionados independentemente um do outro entre halo, (C₁-C₁₀)alquilo facultativamente substituído com um a três átomos de flúor, (C₁-C₁₀)alcoxi facultativamente substituído com um a três átomos de flúor, carboxi, (C₁-C₃)alcoxi-carbonilo e benziloxicarbonilo;

R⁵ representa tienilo, bifenilo ou fenilo facultativamente substituídos com um ou dois substituintes seleccionados independentemente um do outro entre halo, (C₁-C₁₀)alquilo facultativamente substituído com um a três átomos de flúor e (C₁-C₁₀)alcoxi facultativamente substituído com um a três átomos de flúor;

cada uma das duas linhas ponteadas na fórmula I e a linha ponteadada na fórmula II representam uma ligação dupla facultativa que pode existir facultativamente quando Q representa um grupo de fórmula II;

X representa (CH₂)_q em que q representa um número inteiro entre 1 e 6, e em que qualquer uma das ligações simples carbono-carbono no referido (CH₂)_q pode ser facultativamente substituída por uma ligação dupla carbono-carbono, e em que qualquer um dos átomos de carbono do referido (CH₂)_q pode estar facultativamente substituído com R⁸, e em que qualquer um dos átomos de carbono do referido (CH₂)_q pode estar facultativamente substituído com R⁹;

m representa um número inteiro entre 0 e 8, e qualquer uma das ligações simples carbono-carbono de (CH₂)_m pode ser

facultativamente substituída por uma ligação dupla carbono-carbono ou por uma ligação tripla carbono-carbono, e qualquer um dos átomos de carbono do referido $(CH_2)_m$ pode estar facultativamente substituído com R^{11} ;

R^6 representa um radical seleccionado entre hidrogénio, (C_1-C_6) alquilo de cadeia linear ou ramificada, (C_3-C_7) cicloalquilo em que um dos átomos de carbono pode ser facultativamente substituído por azoto, oxigénio ou enxofre; arilo seleccionado entre bifenilo, fenilo, indanilo e naftilo; heteroarilo seleccionado entre tienilo, furilo, piridilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo e quinolilo; fenil (C_2-C_6) alquilo, benzidrilo e benzilo, em que cada um dos grupos arilo e heteroarilo referidos e as fracções fenilo dos referidos benzilo, fenil (C_2-C_6) alquilo e benzidrilo podem estar facultativamente substituídas com um ou mais substituintes seleccionados independentemente uns dos outros entre halo, nitro, (C_1-C_{10}) alquilo facultativamente substituído com um a três átomos de flúor, (C_1-C_{10}) alcoxi facultativamente substituído com um a três átomos de flúor, amino, hidroxil (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi- (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alquilamino,



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



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



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



di- (C_1-C_6) alquilamino, -CNH- (C_1-C_6) alquilo,



(C₁-C₆)alquil-C-NH-(C₁-C₆)alquilo, -NHCH e -NHC-(C₁-C₆)alquilo; e em que uma das fracções fenilo do referido benzidrilo pode ser facultativamente substituída por naftilo, tienilo, furilo ou piridilo;

R⁷ representa hidrogénio, fenilo ou (C₁-C₆)alquilo;

ou R⁶ e R⁷, em conjunto com o carbono a que estão ligados, formam um anel carbocíclico saturado com 3 a 7 átomos de carbono em que um dos referidos átomos de carbono pode facultativamente ser substituído por oxigénio, azoto ou enxofre;

R⁸ e R⁹ são seleccionados independentemente um do outro entre hidrogénio, hidroxilo, halo, amino, oxo (=O), nitrilo, hidroxilo-(C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi-(C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alquilamino, di-(C₁-C₆)alquilamino, (C₁-C₆)alcoxi,



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



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



(C₁-C₆)alquil-C-, (C₁-C₆)alquil-C-(C₁-C₆)alquil-, e os radicais indicados na definição de R⁶;

R¹⁰ representa NHCR¹², NHCH₂R¹², NHSO₂R¹² ou um dos radicais indicados em qualquer uma das definições de R⁶, R⁸ e R⁹;

R^{11} representa oximino (=NOH) ou um dos radicais indicados em qualquer uma das definições de R^6 , R^8 e R^9 ; e

R^{12} representa (C_1-C_6) alquilo, hidrogénio, fenil (C_1-C_6) -alquilo ou fenilo facultativamente substituído com (C_1-C_6) alquilo;

na condição de (a) quando m for igual a 0, R^{11} estar ausente; (b) nem R^8 , R^9 , R^{10} ou R^{11} poder formar, em conjunto com o carbono a que está ligado, um anel com R^7 ; (c) quando Q representar um grupo de fórmula VIII, R^8 e R^9 não poderem estar ligados ao mesmo átomo de carbono; (d) quando R^8 e R^9 estiverem ligados ao mesmo átomo de carbono, ou cada qual de R^8 e R^9 é seleccionado independentemente do outro entre hidrogénio, fluoro, (C_1-C_6) alquilo, hidroxil- (C_1-C_6) alquilo e (C_1-C_6) alcoxi- (C_1-C_6) alquilo, ou R^8 e R^9 , em conjunto com o carbono a que estão ligados, formam um anel (C_3-C_6) carbocíclico saturado que forma um composto espiro com o anel contendo azoto a que estão ligados; (e) o azoto de fórmula I não poder estar ligado por intermédio de uma ligação dupla tanto a Q como ao grupo benzilo substituído a que está ligado; (f) quando Q representar um grupo de fórmula VII e q for igual a 2 e ou R^8 ou R^9 representar 5-hidroxil- (C_1-C_6) alquilo ou 5- (C_1-C_6) alcoxi- (C_1-C_6) alquilo, o outro, R^8 ou R^9 , representar 5- (C_1-C_3) alquilo ou hidrogénio; (g) quando Q representar um grupo de fórmula VII e q for igual a 2, nem R^8 nem R^9 representar 4-hidroxil- (C_1-C_6) alquilo ou 4- (C_1-C_6) alcoxi- (C_1-C_6) alquilo, e (h) quando nem X^1 , X^2 nem X^3 representar um grupo alcoxi fluorado, pelo menos um de entre R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 e R^{13} representar um grupo arilo substituído com um grupo alcoxi fluorado.

O presente invento diz também respeito aos sais de adição de ácido e base farmacologicamente aceitáveis de compostos de fórmula I. Os ácidos que são usados para preparar os sais de

adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis dos compostos base do presente invento atrás referidos são aqueles que formam sais de adição de ácido não tóxicos, i.e., sais contendo aniões farmacologicamente aceitáveis, tais como os sais hidrocloreto, hidrobrometo, hidriodeto, nitrato, sulfato, bissulfato, fosfato, fosfato ácido, acetato, lactato, citrato, citrato ácido, tartrato, bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanossulfonato, etanossulfonato, benzenossulfonato, p-toluenossulfonato e pamoato [i.e., 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxí-3-naftoato)].

A expressão "halo", na acepção em que é aqui utilizada e salvo indicação em contrário, inclui cloro, fluoro, bromo e iodo.

A expressão "alquilo", na acepção em que é aqui utilizada e salvo indicação em contrário, inclui radicais hidrocarboneto monovalentes saturados possuindo fracções lineares, ramificadas ou cíclicas ou combinações destas.

A expressão "um ou mais substituintes", na acepção em que é aqui utilizada, inclui de um ao número máximo de substituintes possíveis com base no número de locais de ligação disponíveis.

Os compostos de fórmula I preferidos são aqueles em que R^1 , R^4 , R^5 e R^7 representam fenilo, R^2 representa hidrogénio, R^3 representa fenilo facultativamente substituído com um a três átomos de flúor ou (C_1-C_6)alcoxi facultativamente substituído com um a três átomos de flúor, m é igual a 0 e n é igual a 3 ou 4.

Os compostos de fórmula I preferidos específicos são:

(2S,3S)-3-(5-terc-butil-2-metoxibenzil)amino-2-(3-trifluorometoxifenil)piperidina;

(2S,3S)-3-(2-isopropoxi-5-trifluorometoxibenzil)amino-2-fenil-piperidina;

(2S,3S)-3-(2-etoxi-5-trifluorometoxibenzil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2-metoxi-5-trifluorometoxibenzil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(5-terc-butil-2-trifluorometoxibenzil)amino-2-fenilpiperidina;

2-(difenilmetil)-N-(2-metoxi-5-trifluorometoxifenil)metil-1-azabicciclo[2.2.2]octan-3-amina;

(2S,3S)-3-[5-cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzil]amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(5-terc-butil-2-trifluorometoxibenzil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2-isopropoxi-5-trifluorometoxibenzil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2-difluorometoxi-5-trifluorometoxibenzil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-2-fenil-3-[2-(2,2,2-trifluoroetoxibenzil)]aminopiperidina; e

(2S,3S)-2-fenil-3-(2-trifluorometoxibenzil)aminopiperidina.

Outros compostos de fórmula I são:

3-[N-(2-metoxi-5-trifluorometoxibenzil)amino]-5,5-dimetil-2-fenilpirrolidina;

3-[N-(2-metoxi-5-trifluorometoxibenzil)amino]-4,5-dimetil-2-fenilpirrolidina;

3-(2-ciclopropiloxi-5-trifluorometoxibenzil)amino-2-fenilpiperidina;

3-(2-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometoxibenzil)amino-2-fenilpiperidina;

3-(2-difluorometoxi-5-fenilbenzil)amino-2-fenilpiperidina;

3-(5-ciclopropilmetoxi-2-difluorometoxibenzil)amino-2-fenilpiperidina;

3-(2-metoxibenzil)amino-2-(3-trifluorometoxifenil)piperidina;

3-(2-metoxi-5-trifluorometoxibenzil)amino-2-(3-trifluorometoxifenil)piperidina;

2-fenil-3-(5-n-propil-2-trifluorometoxibenzil)aminopiperidina;

3-(5-isopropil-2-trifluorometoxibenzil) amino-2-fenilpiperidina;

3-(5-etil-2-trifluorometoxibenzil) amino-2-fenilpiperidina;

3-(5-sec-butil-2-trifluorometoxibenzil) amino-2-fenilpiperidina;

3-(5-difluorometoxi-2-metoxibenzil) amino-2-fenilpiperidina;

3-(2-metoxi-5-trifluorometoxibenzil) amino-2-fenilpirrolidina;

3-(2-metoxi-5-trifluorometoxibenzil) amino-2-fenilhomo-piperidina;

2-benzidril-3-(2-metoxi-5-trifluorometoxibenzil) amino-pirrolidina;

2-benzidril-3-(2-metoxi-5-trifluorometoxibenzil) amino-homopiperidina;

3-[2,5-bis-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzil] amino-2-fenilpiperidina;

2-fenil-3-(3-trifluorometoxibenzil) aminopiperidina;

2-benzidril-3-(2-metoxi-5-trifluorometoxibenzil) amino-piperidina;

1-(5,6-difluorohexil)-3-(2-metoxi-5-trifluorometoxibenzil)amino-2-fenilpiperidina;

1-(6-hidroxihexil)-3-(2-metoxi-5-trifluorometoxibenzil)amino-2-fenilpiperidina;

3-fenil-4-(2-metoxi-5-trifluorometoxibenzil)amino-2-azabicyclo[3.3.0]octano;

4-benzidril-5-(2-metoxi-5-trifluorometoxibenzil)amino-3-azabicyclo[4.1.0]heptano;

4-(2-metoxi-5-trifluorometoxibenzil)amino-3-fenil-2-azabicyclo[4.4.0]decano;

2-fenil-3-(2-metoxi-5-trifluorometoxibenzil)aminoquinuclidina;

8-benzidril-N-(2-metoxi-5-trifluorometoxibenzil)-9-azatriciclo[4.3.1.0^{4,9}]decan-7-amina;

9-benzidril-N-(2-metoxi-5-trifluorometoxibenzil)-10-azatriciclo[4.4.1.0^{5,10}]undecan-8-amina;

9-benzidril-N-(2-metoxi-5-trifluorometoxibenzil)-3-tia-10-azatriciclo[4.4.1.0^{5,10}]undecan-8-amina;

8-benzidril-N-(2-metoxi-5-trifluorometoxibenzil)-9-azatriciclo[4.3.1.0^{4,9}]decan-7-amina;

5,6-pentametileno-2-benzidril-3-(2-metoxi-5-trifluorometoxibenzil)aminoquinuclidina;

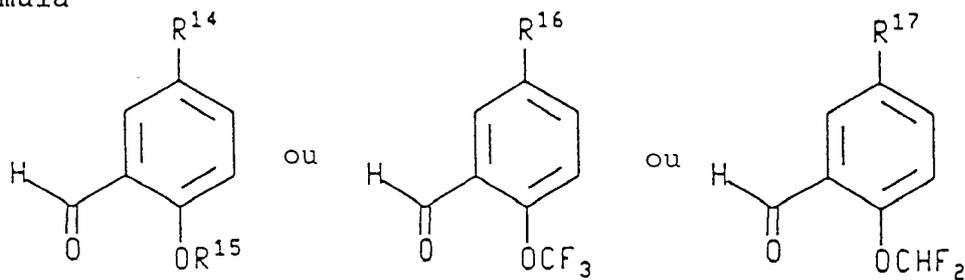
5,6-trimetileno-2-benzidril-3-(2-metoxi-5-trifluorometoxibenzil)aminoquinuclidina;

9-benzidril-N-((2-metoxi-5-trifluorometoxifenil)metil)-3-oxa-10-azatriciclo[4.4.1.0^{5,10}]undecan-3-amina;

8-benzidril-N-((2-metoxi-5-trifluorometoxifenil)metil)-7-azatriciclo[4.4.1.0^{5,10}]undecan-9-amina; e

2-benzidril-N-((2-metoxi-5-trifluorometoxifenil)metil)-1-azabicciclo[3.2.2]nonan-3-amina.

O presente invento diz também respeito a um composto de fórmula



em que R¹⁴ representa trifluorometoxi ou difluorometoxi, R¹⁵ representa (C₁-C₄)alquilo, R¹⁶ representa difluorometoxi ou (C₁-C₄)alquilo e R¹⁷ representa trifluorometoxi, difluorometoxi, (C₁-C₄)alquilo ou (C₁-C₄)alcoxi.

O presente invento diz igualmente respeito a uma composição farmacêutica para o tratamento ou a prevenção de um estado seleccionado do grupo constituído por doenças inflamatórias (por ex., artrite, psoríase, asma e doenças inflamatórias dos intestinos), ansiedade, depressão ou problemas de natureza distímica, colite, psicoses, dor, doença do refluxo gastroesofágico, alergias tais como eczema e rinite, doença da obstrução

crônica das vias respiratórias, problemas de hipersensibilidade tais como "poison ivy", doenças vasoespásticas tais como angina do peito, enxaqueca e doença de Reynaud, doenças relacionadas com fibrilação e colagénio tais como escleroderma e fasciolíase esinofílica, distrofia simpática reflexa tal como síndrome do ombro/mão, problemas de dependência de substâncias tais como alcoolismo, problemas de natureza somática relacionados com stress, neuropatias periféricas, neuralgias, problemas neuropatológicos tais como doença de Alzheimer, demência relacionada com a SIDA, neuropatias diabéticas e esclerose múltipla, doenças relacionadas com fenómenos de estimulação ou supressão imunológica tais como lupus erythematosus sistémico e doenças reumáticas tais como fibrosite num mamífero, incluindo um ser humano, que inclui uma quantidade de um composto de fórmula I ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, eficaz no tratamento ou prevenção desse estado e um veículo farmacêuticamente aceitável.

O presente invento diz igualmente respeito a um método para o tratamento ou prevenção de um estado seleccionado do grupo constituído por doenças inflamatórias (por ex., artrite, psoríase, asma e doenças inflamatórias dos intestinos), ansiedade, depressão ou problemas de natureza distímica, colite, psicoses, dor, doença do refluxo gastroesofágico, alergias tais como eczema e rinite, doença da obstrução crónica das vias respiratórias, problemas de hipersensibilidade tais como "poison ivy", doenças vasoespásticas tais como angina do peito, enxaqueca e doença de Reynaud, doenças relacionadas com fibrilação e colagénio tais como escleroderma e fasciolíase esinofílica, distrofia simpática reflexa tal como síndrome do ombro/mão, problemas de dependência de substâncias tais como alcoolismo, problemas de natureza somática relacionados com stress, neuropatias periféricas, neuralgias, problemas neuropatológicos tais como doença de Alzheimer, demência relacionada com a SIDA, neuropatias

diabéticas e esclerose múltipla, doenças relacionadas com fenômenos de estimulação ou supressão imunológica tais como lupus erythematosus sistêmico e doenças reumáticas tais como fibrosite num mamífero, incluindo um ser humano, que inclui a administração a referido mamífero de uma quantidade de um composto de fórmula I ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, eficaz no tratamento ou prevenção desse estado.

O presente invento diz também respeito a uma composição farmacêutica para antagonizar os efeitos da substância P num mamífero, incluindo um ser humano, que inclui uma quantidade antagonizadora da substância P de um composto de fórmula I, ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, e um veículo farmacêuticamente aceitável.

O presente invento diz igualmente respeito a um método para antagonizar os efeitos da substância P num mamífero, incluindo um ser humano, que compreende a administração ao referido mamífero de uma quantidade antagonizadora da substância P de um composto de fórmula I, ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável.

O presente invento diz também respeito a uma composição farmacêutica para o tratamento ou a prevenção de uma afecção num mamífero, incluindo um ser humano, resultante de um excesso de substância P, que inclui uma quantidade antagonizadora da substância P de um composto de fórmula I, ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, e um veículo farmacêuticamente aceitável.

O presente invento diz igualmente respeito a um método para o tratamento ou a prevenção de uma afecção num mamífero, incluindo um ser humano, resultante de um excesso de substância P, que inclui a administração ao referido mamífero de uma

quantidade antagonizadora da substância P de um composto de fórmula I, ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável.

O presente invento diz também respeito a uma composição farmacêutica para o tratamento ou a prevenção de um estado seleccionado do grupo constituído por doenças inflamatórias (por ex., artrite, psoríase, asma e doenças inflamatórias dos intestinos), ansiedade, depressão ou problemas de natureza distímica, colite, psicoses, dor, doença do refluxo gastroesofágico, alergias tais como eczema e rinite, doença da obstrução crónica das vias respiratórias, problemas de hipersensibilidade tais como "poison ivy", doenças vasoespásticas tais como angina do peito, enxaqueca e doença de Reynaud, doenças relacionadas com fibrilação e colagénio tais como escleroderma e fascioliose esinofílica, distrofia simpática reflexa tal como síndrome do ombro/mão, problemas de dependência de substâncias tais como alcoolismo, problemas de natureza somática relacionados com stress, neuropatias periféricas, neuralgias, problemas neuropatológicos tais como doença de Alzheimer, demência relacionada com a SIDA, neuropatias diabéticas e esclerose múltipla, doenças relacionadas com fenómenos de estimulação ou supressão imunológica tais como lupus erythematosus sistémico e doenças reumáticas tais como fibrosite num mamífero, incluindo um ser humano, que inclui uma quantidade de um composto de fórmula I ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, eficaz para antagonizar o efeito da substância P no seu local de recepção, e um veículo farmacêuticamente aceitável.

O presente invento diz igualmente respeito a um método para o tratamento ou a prevenção de um estado seleccionado do grupo constituído por doenças inflamatórias (por ex., artrite, psoríase, asma e doenças inflamatórias dos intestinos), ansiedade, depressão ou problemas de natureza distímica, colite,

psicoses, dor, doença do refluxo gastroesofágico, alergias tais como eczema e rinite, doença da obstrução crónica das vias respiratórias, problemas de hipersensibilidade tais como "poison ivy", doenças vasoespásticas tais como angina do peito, enxaqueca e doença de Reynaud, doenças relacionadas com fibrilação e colagénio tais como escleroderma e fascioliose esinofílica, distrofia simpática reflexa tal como síndrome do ombro/mão, problemas de dependência de substâncias tais como alcoolismo, problemas de natureza somática relacionados com stress, neuropatias periféricas, neuralgias, problemas neuropatológicos tais como doença de Alzheimer, demência relacionada com a SIDA, neuropatias diabéticas e esclerose múltipla, doenças relacionadas com fenómenos de estimulação ou supressão imunológica tais como lupus erythematosus sistémico e doenças reumáticas tais como fibrosite num mamífero, incluindo um ser humano, que compreende a administração de uma quantidade de um composto de fórmula I ou de um seu sal farmacologicamente aceitável eficaz para antagonizar o efeito da substância P no seu local de recepção.

O presente invento diz também respeito a uma composição farmacêutica para tratar ou evitar uma afecção num mamífero, incluindo um ser humano, tratamento ou prevenção esses que são conseguidos ou facilitados por intermédio de um decréscimo na neurotransmissão mediada por substância P, que inclui uma quantidade de um composto de fórmula I, ou de um seu sal farmacologicamente aceitável, eficaz para antagonizar o efeito da substância P no seu local de recepção, e um veículo farmacologicamente aceitável.

O presente invento diz igualmente respeito a um método para tratar ou evitar uma afecção num mamífero, incluindo um ser humano, tratamento ou prevenção esses que são conseguidos ou facilitados por intermédio de um decréscimo na neurotransmissão

mediada por substância P, que compreende a administração de uma quantidade de um composto de fórmula I, ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, eficaz para antagonizar o efeito da substância P no seu local de recepção.

O presente invento diz também respeito a uma composição farmacêutica para tratar ou evitar uma afecção num mamífero, incluindo um ser humano, tratamento ou prevenção esses que são conseguidos ou facilitados por intermédio de um decréscimo na neurotransmissão mediada por substância P, que inclui uma quantidade de um composto de fórmula I, ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, eficaz para tratar ou evitar essa afecção, e um veículo farmacêuticamente aceitável.

O presente invento diz igualmente respeito a um método para tratar ou evitar uma afecção num mamífero, incluindo um ser humano, tratamento ou prevenção esses que são conseguidos ou facilitados por intermédio de um decréscimo na neurotransmissão mediada por substância P, que compreende a administração de uma quantidade de um composto de fórmula I, ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, eficaz para tratar ou evitar essa afecção.

Os compostos de fórmula I possuem centros quiral e existem, por conseguinte, sob diferentes formas enantioméricas. Este invento diz respeito a todos os isómeros ópticos e a todos os estereómeros dos compostos de fórmula I, e às suas misturas.

A fórmula I atrás indicada inclui compostos que são idênticos aos que foram apresentados, à excepção do facto de um ou mais átomos de hidrogénio ou carbono terem sido substituídos por seus isótopos radioactivos. Tais compostos radiomarcados são úteis como ferramentas de investigação e diagnóstico em estudos de metabolismo farmacocinético e em testes de ligação. As

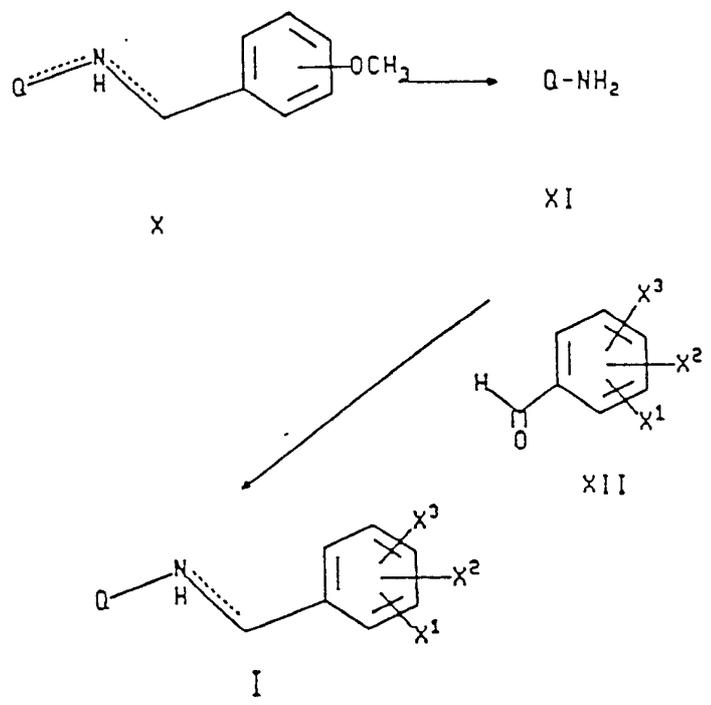
aplicações específicas no campo da investigação incluem testes de ligação de radioligandos, estudos de autoradiografia e estudos de ligação in vivo, enquanto que as aplicações específicas na área dos diagnósticos incluem estudos do receptor de substância P no cérebro humano em situações de ligação in vivo nos tecidos relevantes relativamente a inflamações, por ex., células de tipo imunitário ou células directamente implicadas nas doenças inflamatórias dos intestinos e outras análogas. Entre as formas radiomarcadas dos compostos de fórmula I incluem-se os seus isótopos de trítio e de C^{14} .

Descrição Pormenorizada do Invento

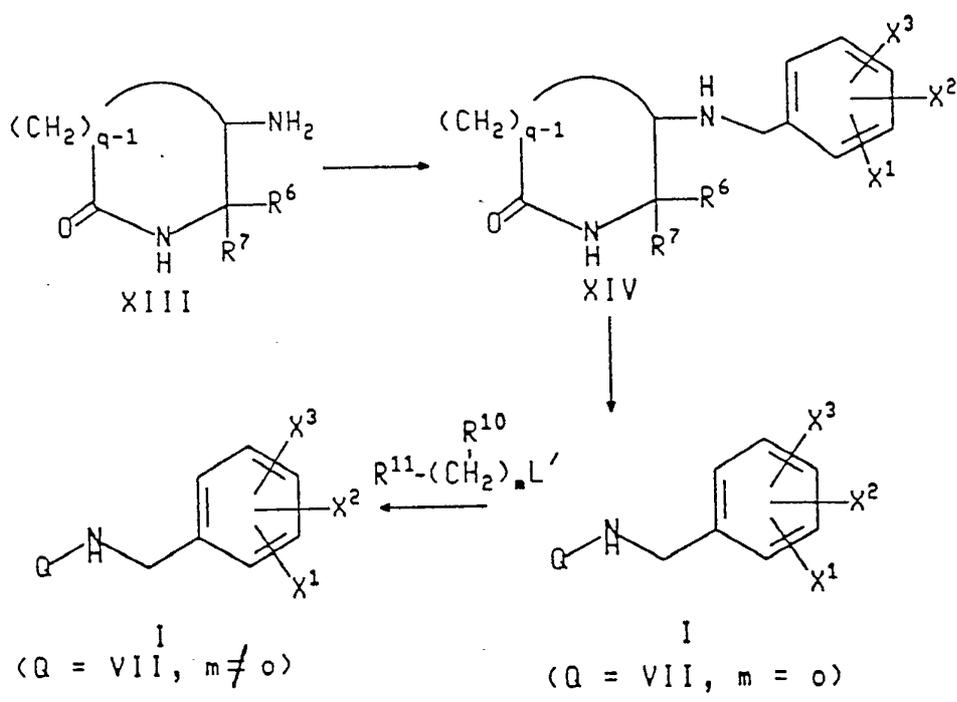
Os compostos de fórmula I podem ser preparados tal como se descreve nos esquemas de reacção e na análise que se seguem. Salvo indicação em contrário, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , X, Z, Q, Y, m, n, o, p, q, x, y e z nos esquemas de reacção e análise que se seguem são tal como foram atrás definidos.

[Handwritten signature]

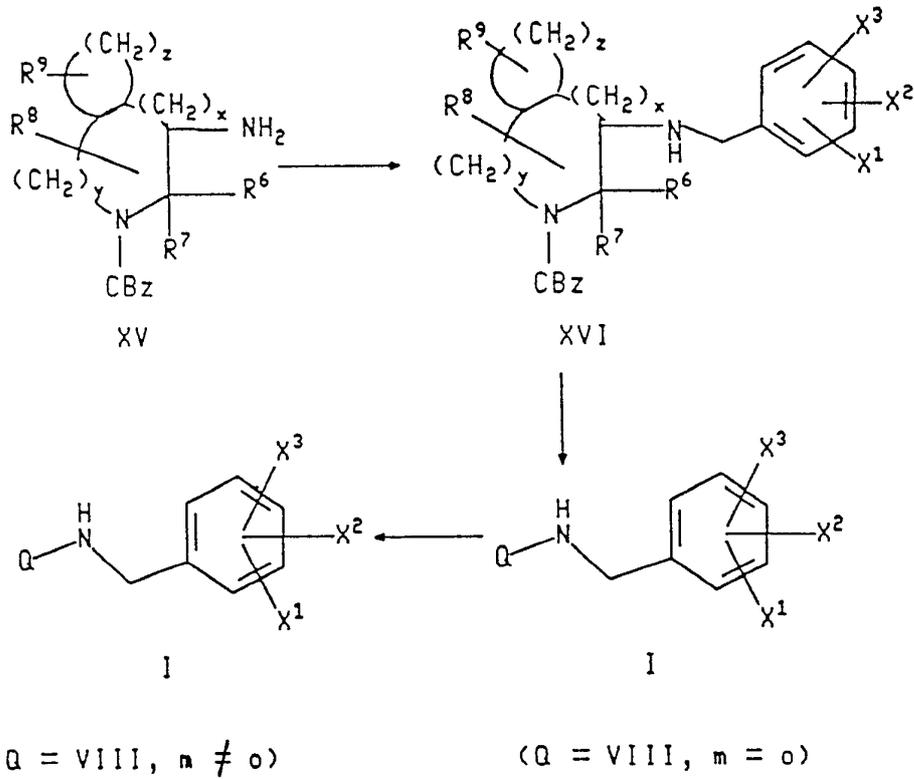
Esquema 1



Esquema 2



Esquema 3



Os compostos de fórmula I podem ser preparados pelos métodos ilustrados nos esquemas 1 e 2.

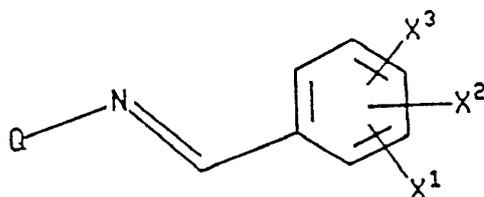
Relativamente ao esquema 1, os compostos de fórmula X podem ser submetidos à remoção hidrolítica do grupo metoxibenzilo usando um ácido mineral forte tal como ácido clorídrico, bromídrico ou iodídrico, a uma temperatura entre o valor da temperatura ambiente e um valor próximo da temperatura de refluxo do ácido. A reacção é, de preferência, levada a cabo em ácido iodídrico à temperatura de refluxo. Esta reacção, que dá origem aos compostos de fórmula XI correspondentes, é geralmente levada a cabo durante um período de cerca de 2 horas.

No caso daqueles compostos de fórmula X em que Q representa um grupo de fórmula VII ou VIII, é preferível remover o grupo metoxibenzilo tratando-os com hidrogénio na presença de um catalisador contendo um metal tal como platina ou paládio. De um modo geral, esta reacção é levada a cabo num solvente inerte relativamente à reacção tal como ácido acético ou um álcool inferior, a uma temperatura entre cerca de 0°C e cerca de 50°C. (Estes compostos podem também, em alternativa, ser tratados com um metal dissolvente tal como lítio ou sódio em amónia a uma temperatura entre cerca de -30°C e cerca de -78°C, ou com um sal formato na presença de paládio ou com ciclohexano na presença de paládio). Estes compostos são, de preferência, tratados com hidrogénio na presença de paládio sobre carbono numa mistura de metanol/etanol em água ou metanol/etanol contendo ácido clorídrico a uma temperatura de cerca de 25°C.

Os compostos de fórmula XI resultantes podem ser convertidos nos compostos de fórmula I correspondentes mediante reacção com o composto de fórmula XII apropriado (tal como se representa no esquema 1). Esta reacção é, de modo típico, levada

a cabo na presença de um agente de redução tal como cianoborohidreto de sódio, triacetoxiborohidreto de sódio, borohidreto de sódio, hidrogénio e um catalisador metálico, zinco e ácido clorídrico, dimetilsulfureto de borano ou ácido fórmico a uma temperatura entre cerca de -60°C e cerca de 50°C . Os solventes inertes relativamente à reacção adequados para esta reacção incluem alcoóis inferiores (por ex., metanol, etanol, e isopropanol), ácido acético e tetrahidrofurano (THF). O solvente é, de preferência, ácido acético, e a temperatura tem um valor próximo de 25°C , e o agente de redução é triacetoxiborohidreto de sódio.

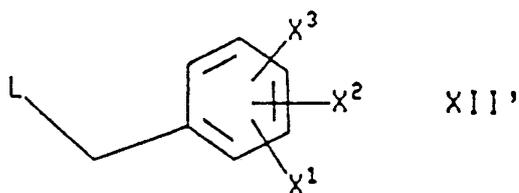
Em alternativa, a reacção de um composto de fórmula XI com um composto de fórmula XII pode ser levada a cabo na presença de um agente secante ou usando um aparelho concebido de modo a remover de modo azeotrópico a água formada, a fim de dar origem a uma imina de fórmula



que é depois feita reagir com um agente de redução tal como se descreveu anteriormente, de preferência com triacetoxiborohidreto de sódio a uma temperatura próxima do valor da temperatura ambiente. A preparação da imina é, de um modo geral, levada a cabo num solvente inerte relativamente à reacção tal como benzeno, xileno ou tolueno, de preferência tolueno, a uma temperatura entre cerca de 25°C e cerca de 110°C , de preferência a um valor da temperatura próximo da temperatura de refluxo do solvente. Os agentes secantes/sistemas solventes adequados incluem tetracloreto de titânio/diclorometano, isopropóxido de

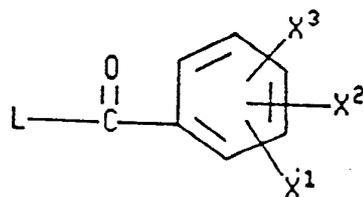
titânio/diclorometano e crivos moleculares/THF. Prefere-se tetracloreto de titânio/diclorometano.

Os compostos de fórmula XI podem também ser convertidos nos compostos de fórmula I correspondentes mediante reacção com o composto apropriado de fórmula



em que L representa um grupo dissociável (por ex., cloro, bromo, iodo, tosilato ou mesilato). Esta reacção é de um modo geral levada a cabo num solvente inerte relativamente à reacção tal como diclorometano ou THF, de preferência diclorometano, a uma temperatura entre cerca de 0°C e cerca de 60°C, de preferência a cerca de 25°C.

Os compostos de fórmula XI podem também ser convertidos nos compostos de fórmula I correspondentes fazendo-os reagir com o composto apropriado de fórmula



em que L é tal como foi definido anteriormente ou representa imidazole, e reduzindo depois a amida resultante. Esta reacção é levada a cabo, de modo típico, num solvente inerte tal como THF ou diclorometano a uma temperatura entre cerca de -20°C e cerca de 60°C, de preferência em diclorometano a cerca de 0°C. A

redução da amida resultante é conseguida mediante tratamento com um agente de redução tal como complexo de dimetilsulfureto de borano, hidreto de alumínio e lítio ou hidreto de diisobutilaluminio num solvente inerte tal como éter etílico ou THF. A temperatura da reacção pode situar-se entre cerca de 0°C e um valor próximo da temperatura de refluxo do solvente. A redução é, de preferência, levada a cabo usando complexo de dimetilsulfureto de borano em THF a cerca de 60°C.

Quando Q representa um grupo de fórmula II, os materiais de partida de fórmula X podem ser preparados tal como se descreve no Pedido de Patente dos E.U.A. Nº de Série 566,338, apresentado em 20 de Julho de 1990 e atribuída a Pfizer Inc. Esse pedido é aqui incluído na sua totalidade.

Quando Q representa um grupo de fórmula III, os materiais de partida de fórmula X podem ser preparados tal como se descreve no Pedido de Patente dos E.U.A. Nº de Série 532,525, apresentado em 1 de Junho de 1990 e no pedido de patente PCT que reclama prioridade relativamente a este que foi apresentado em 25 de Abril de 1991 e se intitula "3-Amino-2-Aryl Quinuclidines" (3-Amino-2-Aril Quinuclidinas). Ambos os pedidos estão atribuídos à Pfizer Inc. e são aqui incluídos na sua totalidade.

Quando Q representa um grupo de fórmula IV, V ou VI, os materiais de partida de fórmula X podem ser preparados tal como se descreve no Pedido de Patente dos E.U.A. Nº de Série 557,442, apresentado em 23 de Julho de 1990 e no pedido de patente PCT que reclama prioridade relativamente a este que foi apresentado em 15 de Maio de 1991 e se intitula "Quinuclidine Derivatives" (Derivados Quinuclidina). Ambos os pedidos estão atribuídos à Pfizer Inc. e são aqui incluídos na sua totalidade.

Quando Q representa um grupo de fórmula VII, os materiais de partida de fórmula X podem ser preparados tal como se descreve nos seguintes pedidos de patente que estão todos atribuídos à Pfizer Inc.: Pedido de Patente dos E.U.A. Nº de Série 619,361, apresentado em 28 de Novembro de 1990; Pedido de Patente dos E.U.A. Nº de Série 675,244, apresentado em 26 de Março de 1991; Pedido de Patente dos E.U.A. Nº de Série 800,667, apresentado em 27 de Novembro de 1991; e no Pedido de Patente PCT Nº de Série PCT/US 92/00065, relativo aos Estados Unidos e que foi apresentado em 4 de Janeiro de 1992. Os quatro pedidos atrás referidos são aqui incluídos na sua totalidade.

Quando Q representa um grupo de fórmula VIII, os materiais de partida de fórmula X podem ser preparados tal como se descreve no Pedido de Patente dos E.U.A. Nº de Série 590,423, apresentado em 28 de Setembro de 1990 e que está atribuído à Pfizer Inc. Este pedido é aqui incluído na sua totalidade.

O esquema 2 ilustra um método alternativo de preparação de compostos de fórmula I em que Q representa um grupo de fórmula VII.

Como se mostra no esquema 2, a aaminação redutiva de um composto de fórmula XII com cianoborohidreto de sódio ou triacetoxiborohidreto de sódio e um composto de fórmula XIII dá origem a um composto de fórmula XIV. Esta reacção é, de modo típico, levada a cabo num solvente polar tal como ácido acético ou um álcool inferior, a uma temperatura entre cerca de 0°C e cerca de 50°C. O metanol constitui o solvente preferido e cerca de 25°C é a temperatura preferida. É também preferível que o pH da mistura de reacção se situe entre cerca de 4 e cerca de 5.

A redução do composto de fórmula XIV dá origem a um composto de fórmula I em que Q representa um grupo de fórmula VII e m é igual a zero. Os agentes de redução adequados incluem dimetilsulfureto de borano em THF, hidreto de alumínio e lítio, borano em THF e borohidreto de sódio-cloreto de titânio (IV). Os melhores resultados são obtidos usando dimetilsulfureto de borano em THF. A reação pode ser levada a cabo a temperaturas situadas entre valores próximos do valor da temperatura ambiente e cerca de 150°C, sendo de preferência levada a cabo à temperatura de refluxo do solvente.

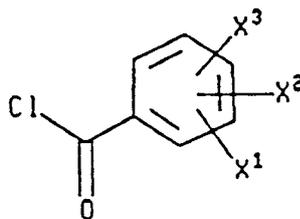
Os compostos de fórmula I assim formados podem ser convertidos num composto de fórmula I em que Q representa um grupo de fórmula VII e m é diferente de zero possuindo a mesma estereoquímica fazendo-os reagir com o composto de fórmula $R^{10}-(CH_2)_m-L'$ apropriado, em que L' representa halo, mesilato ou tosilato e em que uma das ligações simples carbono-carbono do referido $(CH_2)_m$ ser facultativamente substituída por uma ligação dupla carbono-carbono ou por uma ligação tripla carbono-carbono, e em que um dos carbonos do referido $(CH_2)_m$ pode estar facultativamente substituído com R^{11} . Esta reação é, de modo típico, levada a cabo na presença de uma base tal como trietilamina ou t-butóxido de potássio, num solvente polar tal como cloreto de metileno ou dicloroetano, e a uma temperatura entre valores próximos do valor da temperatura ambiente e cerca de 150°C. A reação é, de preferência, levada a cabo à temperatura de refluxo em cloreto de metileno na presença de trietilamina.

Os materiais de partida de fórmula XIII podem ser preparados tal como se descreve no Pedido de Patente dos E.U.A. Nº de Série 619,361, apresentado em 28 de Novembro de 1990 e que está atribuído a Pfizer Inc. Este pedido é aqui incluído na sua totalidade.

O esquema 3 ilustra um método alternativo de preparação de compostos de fórmula I em que Q representa um grupo de fórmula VIII.

Como se mostra no esquema 3, a aminação redutiva de um composto de fórmula XII na presença de um composto de fórmula XV dá origem a um composto de fórmula XVI. São exemplos de agentes de redução que podem ser usados hidrogénio na presença de um catalisador metálico, borohidreto de sódio, cianoborohidreto de sódio e triacetoxiborohidreto de sódio. Esta reacção é, de um modo geral, levada a cabo num solvente polar tal como ácido acético ou um alcanol inferior, na presença de um agente de desidratação tal como crivos moleculares, a uma temperatura entre cerca de 0°C e cerca de 50°C. O metanol constitui o solvente preferido e 25°C é a temperatura preferida. É também preferível que o pH da mistura de reacção se situe entre cerca de 4 e cerca de 5.

Em alternativa, os compostos de fórmula XVI podem ser formados acilando um composto de fórmula XV com um composto de fórmula



e depois reduzindo a amida resultante. A acilação é, de um modo geral, levada a cabo num solvente polar (por ex., diclorometano, THF ou éter etílico) a uma temperatura entre cerca de 0°C e cerca de 60°C. O solvente preferido é diclorometano e a temperatura preferida situa-se à volta de 25°C. São exemplos de agentes de redução que podem ser usados para reduzir a amida hidreto de

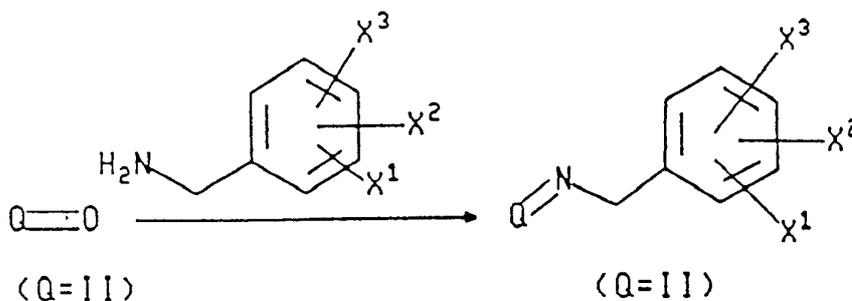
alumínio e lítio e dimetilsulfureto de borano. A redução é, de modo típico, levada a cabo num solvente polar (por ex., éter, THF ou DME) a uma temperatura situada entre cerca de 0°C e um valor próximo da temperatura de refluxo do solvente, de preferência à temperatura ambiente.

Os compostos de fórmula XVI podem ser convertidos em compostos de fórmula I correspondentes em que Q representa um grupo de fórmula VIII e m é igual a zero fazendo-os reagir com formato de amónio na presença de paládio sobre carvão vegetal (por ex., 10% paládio sobre carvão vegetal). De um modo geral, utiliza-se um solvente polar tal como acetato de etilo ou um alcanol inferior, e a reacção é levada a cabo a uma temperatura entre um valor próximo da temperatura ambiente e cerca de 150°C, durante um período que pode ir de cerca de 0,5 horas a cerca de 24 horas. A reacção é, de preferência, levada a cabo em etanol à temperatura ambiente durante um período que pode ir de cerca de 3 horas a cerca de 24 horas.

Os compostos de fórmula I preparados pelo procedimento atrás descrito podem ser convertidos em compostos que são idênticos, à excepção do facto de m não ser igual a zero, usando o procedimento atrás descrito para a preparação de compostos de fórmula I em que Q representa um grupo de fórmula VII e m não é igual a zero.

Os materiais de partida de fórmula XV podem ser preparados tal como se descreve no Pedido de Patente dos E.U.A. Nº de Série 590,423, apresentado em 28 de Setembro de 1990 e que está atribuído a Pfizer Inc. Este pedido é aqui incluído na sua totalidade.

Os compostos de fórmula I em que Q representa um grupo de fórmula II e em que existe uma ligação dupla entre Q e o azoto adjacente são preparados tal como se indica a seguir mediante condensação de Q=O (Q de fórmula II) com a benzilamina apropriada. A condensação é, de modo típico, levada a cabo num solvente não-hidroxílico tal como benzeno, tolueno ou THF usando um ácido tal como ácido metanossulfónico ou ácido p-toluenossulfónico a uma temperatura entre cerca de 20°C e um valor próximo da temperatura de refluxo do solvente. A reacção é, de preferência, levada a cabo usando ácido canforsulfónico em tolueno à temperatura de refluxo.



A preparação de outros compostos de fórmula I não especificamente descrita na secção experimental apresentada adiante pode ser alcançada usando combinações das reacções atrás descritas que serão evidentes para os especialistas na técnica.

Em cada uma das reacções analisadas ou ilustradas nos esquemas 1 a 3, a pressão não constitui um factor crítico, salvo indicação em contrário. As pressões entre cerca de 0,5 atmosferas e cerca de 5 atmosferas são, de um modo geral, aceitáveis, preferindo-se por uma questão de facilidade a pressão ambiente, i.e. cerca de 1 atmosfera.

Os novos compostos de fórmula I e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis são úteis como antagonistas de substância P, isto é, possuem a capacidade de antagonizar os efeitos da

substância P no seu local de recepção em mamíferos, sendo por conseguinte capazes de funcionar como agentes terapêuticos no tratamento das afecções e doenças atrás referidas num mamífero padecendo delas.

Os compostos de fórmula I que têm uma natureza básica são capazes de formar uma ampla variedade de diferentes sais com diversos ácidos inorgânicos e orgânicos. Embora tais sais tenham de ser farmacologicamente aceitáveis para poderem ser administrados a animais, na prática é frequentemente desejável isolar inicialmente um composto de fórmula I da mistura de reacção sob a forma de um sal farmacologicamente inaceitável e depois converter simplesmente este de novo no composto base livre por meio de tratamento com um reagente alcalino e subsequentemente esta base livre num sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável. Os sais de adição de ácido dos compostos base deste invento são prontamente preparados tratando o composto base com uma quantidade substancialmente equivalente do ácido mineral ou orgânico escolhido num meio solvente aquoso ou num solvente orgânico adequado, tal como metanol ou etanol. Após a evaporação cuidadosa do solvente, obtém-se facilmente o sal sólido desejado.

Os compostos de fórmula I têm também uma natureza ácida, por ex., aqueles em que R^1 representa carboxifenilo, são capazes de formar sais de base com diversos catiões farmacologicamente aceitáveis. Exemplos de tais sais incluem os sais de metais alcalinos ou alcalino-terrosos e, em particular, os sais de sódio e potássio. Estes sais são todos preparados por técnicas convencionais. As bases químicas que são usadas como reagentes na preparação dos sais de bases farmacologicamente aceitáveis deste invento são aquelas que formam sais de base não-tóxicos com os compostos ácido de fórmula I. Tais sais de base não-tóxicos incluem aqueles que são derivados de catiões farmacologicamente

aceitáveis como os de sódio, potássio, cálcio e magnésio, etc. Estes sais podem ser facilmente preparados tratando os compostos ácidos correspondentes com uma solução aquosa contendo os catiões farmacologicamente aceitáveis desejados, e depois evaporando a solução resultante até à secura, de preferência sob pressão reduzida. Em alternativa, podem igualmente ser preparados misturando soluções alcanólicas inferiores dos compostos ácidos e o alcóxido de metal alcalino desejado e depois evaporando a solução resultante até à secura de modo análogo ao que foi descrito anteriormente. Em qualquer dos casos, utilizam-se de preferência quantidades estequiométricas dos reagentes, de modo a assegurar que a reacção se completa e rendimentos máximos do produto final desejado.

Os compostos de fórmula I e os seus sais farmacêutica-mente aceitáveis apresentam actividade de ligação a receptores de substância P, possuindo por conseguinte valor no tratamento e na prevenção de uma ampla gama de estados clínicos cujo tratamento ou prevenção são conseguidos ou facilitados por meio de um decréscimo na neurotransmissão mediada por substância P. Tais estados incluem doenças inflamatórias (por ex., artrite, psoríase, asma e doenças inflamatórias dos intestinos), ansiedade, depressão ou problemas de natureza distímica, colite, psicoses, dor, doença do refluxo gastroesofágico, alergias tais como eczema e rinite, doença da obstrução crónica das vias respiratórias, problemas de hipersensibilidade tais como "poison ivy", doenças vasoespásticas tais como angina do peito, enxaqueca e doença de Reynaud, doenças relacionadas com fibrilação e colagénio tais como escleroderma e fascioliose esinofílica, distrofia simpática reflexa tal como síndrome do ombro/mão, problemas de dependência de substâncias tais como alcoolismo, problemas de natureza somática relacionados com stress, neuropatias periféricas, neuralgias, problemas neuropatológicos tais como doença de

Alzheimer, demência relacionada com a SIDA, neuropatias diabéticas e esclerose múltipla, doenças relacionadas com fenómenos de estimulação ou supressão imunológica tais como lupus erythematosus sistémico e doenças reumáticas tais como fibrosite. Por conseguinte, estes compostos estão adaptados para serem usados de modo terapêutico como antagonistas de substância P no controlo e/ou tratamento de qualquer um dos estados clínicos atrás referidos em mamíferos, incluindo seres humanos.

Os compostos de fórmula I e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis podem ser administrados por via oral, parentérica ou tópica. De um modo geral, estes compostos são administrados mais desejavelmente em doses situadas entre cerca de 5,0 mg e cerca de 1500 mg por dia, embora seja inevitável a ocorrência de variações em função do peso e estado do paciente a ser tratado e da via de administração específica escolhida. Todavia, utiliza-se mais desejavelmente um nível de dosagem situado entre cerca de 0,07 mg e cerca de 21 mg kg por kg de peso corporal por dia. Poderão todavia ocorrer variações em função da espécie animal a ser tratada e da sua resposta individual ao referido medicamento, bem como do tipo de formulação farmacêutica escolhida e do período durante o qual tem lugar a administração e dos intervalos entre administrações. Nalguns casos, doses situadas abaixo do limite inferior do intervalo de valores atrás referido podem ser mais do que adequadas, enquanto que noutras circunstâncias podem ter de ser utilizadas doses maiores do que as que foram atrás referidas, sem que provoquem quaisquer efeitos secundários nocivos, desde que tais doses sejam primeiro divididas em diversas doses mais pequenas para administração ao longo do dia.

Os compostos do invento podem ser administrados isoladamente ou em combinação com veículos ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis utilizando qualquer uma das três vias atrás

referidas, e tal administração pode ter lugar em doses únicas ou em doses múltiplas. Mais especificamente, os novos agentes terapêuticos deste invento podem ser administrados numa ampla variedade de diferentes formas de dosagem, isto é, podem ser combinados com diversos veículos inertes farmacologicamente aceitáveis na forma de comprimidos, cápsulas, drageias, drageias de formato circular ("troches"), rebuçados duros ("hard candies"), pós, sprays, cremes, bálsamos ("salves"), supositórios, geleias, geles, pastas, loções, unguentos, suspensões aquosas, soluções injectáveis, elixires, xaropes, e outras análogas. Esses veículos incluem agentes de enchimento ou diluentes sólidos, meios aquosos estéreis e diversos solventes orgânicos não-tóxicos, etc. Além disso, as composições farmacêuticas orais podem ser adequadamente adoçadas e/ou aromatizadas. De um modo geral, os compostos terapêuticamente eficazes deste invento estão presentes em tais formas de dosagem em níveis de concentração situadas entre cerca de 5,0% e cerca de 70% em peso.

Para efeitos de administração oral, comprimidos contendo diversos excipientes tais como celulose microcristalina, citrato de sódio, carbonato de cálcio, fosfato dicálcico e glicina podem ser usados juntamente com diversos agentes de desintegração tais como amido (e, de preferência, amido de milho, batata ou tapioca), ácido algínico e certos silicatos complexos, em conjunto com agentes de ligação de granulação tais como polivinilpirrolidona, sucrose, gelatina e goma arábica. Além disso, os agentes lubrificantes tais como estearato de magnésio, sulfato de laurilo e sódio e talco são frequentemente muito eficazes para efeitos de produção de comprimidos. Podem também utilizar-se composições sólidas de tipo semelhante como agentes de enchimento em cápsulas de gelatina; os materiais preferidos neste domínio incluem também lactose ou açúcar de leite bem como glicóis de polietileno de elevada massa molecular. Quando são

desejadas suspensões aquosas e/ou elixires para efeitos de administração oral, o ingrediente activo pode ser combinado com diversos agentes edulcorantes ou aromatizantes, materiais para coloração ou corantes e, acso seja desejado, também agentes emulsionantes e/ou de suspensão, em conjunto com diluentes tais como água, etanol, propileno glicol, glicerina e diversas combinações destes.

Para efeitos de administração parentérica, podem ser usadas soluções de um composto terapêutico do presente invento quer em óleo de sésamo, quer em óleo de amendoim ou numa solução aquosa de propileno glicol. As soluções aquosas devem ser adequadamente tamponadas caso seja necessário e o diluente líquido deve primeiro ser tornado isotónico. Estas soluções aquosas são adequadas para injeções. As soluções oleosas são adequadas para injeções intra-articulares, intramusculares e subcutâneas. A preparação de todas estas soluções é facilmente alcançada recorrendo a técnicas farmacêuticas convencionais que são bem conhecidas dos especialistas na técnica.

Além disso, é também possível administrar os compostos do presente invento topicamente quando estão a ser tratados estados inflamatórios da pele, e isto é de preferência realizado por intermédio de cremes, geleias, geles, pastas, unguentos e outros análogos, de acordo com procedimentos clínicos convencionais.

A actividade dos compostos do presente invento como antagonistas de substância P pode ser determinada pela sua capacidade para inibir a ligação de substância P nos seus locais de ligação em tecido caudado de bovino, utilizando ligandos radioactivos para visualizar os receptores de taquiquina por meio de autoradiografia. A actividade de antagonismo de

substância P dos compostos aqui descritos pode ser avaliada utilizando o procedimento experimental convencional descrito por M.A. Cascieri et al., tal como é apresentado no Journal of Biological Chemistry, Vol. 258, pág. 5158 (1983). Este método envolve fundamentalmente a determinação da concentração do composto individual que é necessária para reduzir em 50% a quantidade de substância P radiomarcada nos seus locais de ligação nos referidos tecidos de vaca isolados, proporcionando desse modo valores IC_{50} característicos para cada composto testado.

Neste procedimento, o tecido de caudado de bovino é retirado de um congelador onde se encontra a $-70^{\circ}C$ e homogeneizado em 50 volumes (p/v) de uma solução tampão gelada de hidrocloreto de Tris 50 mM (isto é, trimetamina que é 2-amino-2-hidroxi-metil-1,3-propanodiol) cujo pH é de 7,7. O homogenato é centrifugado a 30 000 x G durante 20 minutos. O grânulo é suspenso de novo em 50 volumes de solução tampão de Tris, homogeneizado novamente e depois centrifugado mais uma vez a 30 000 x G durante mais vinte minutos. O grânulo é depois suspenso mais uma vez em 40 volumes de solução tampão de Tris 50 mM gelada (pH 7,7) contendo 2 mM de cloreto de cálcio, 2 mM de cloreto de magnésio, 40 g/ml de bacitracina, 4 $\mu g/ml$ de leupeptina, 2 $\mu g/ml$ de quimostatina e 200 g/ml de albumina de soro bovino. Este passo completa a produção da preparação de tecido.

O procedimento de ligação de radioligando é depois levado a cabo do modo que se segue, nomeadamente iniciando a reacção por intermédio da adição de 100 μl do composto a ser testado preparado de modo a ter-se uma concentração de 1 μM , seguida pela adição de 100 μl de ligando radioactivo preparado de modo a ter-se uma concentração final de 0,5 mM e depois finalmente pela adição de 800 μl da preparação de tecido obtida tal como

se descreveu anteriormente. O volume final é, por conseguinte, de 1,0 ml, e a mistura de reacção é em seguida submetida a um vórtice e incubada à temperatura ambiente (cerca de 20°C) durante 20 minutos. Os tubos são depois filtrados utilizando um aparelho de colheita de células ("cell harvester") e os filtros de fibra de vidro (Whatman GF/B) são lavados por quatro vezes com solução tampão de Tris 50 mM (pH 7,7), tendo os filtros sido pré-embebidos durante um período de duas horas antes do procedimento de filtração. A radioactividade é depois determinada num contador Beta a um valor da eficiência de contagem de 53%, e os valores IC₅₀ são calculados recorrendo a métodos estatísticos convencionais.

A actividade antipsicótica dos compostos do presente invento como agentes neurolépticos para o controlo de diversas afecções de natureza psicótica pode ser determinada por um estudo da sua capacidade para suprimir a hiper mobilidade em porquinhos-da-Índia induzida por substância P ou por agonistas de substância P. Um tal estudo pode ser levado a cabo fornecendo primeiro aos porquinhos-da-Índia uma dose de um composto de controlo ou de um composto do presente invento a testar apropriado, injectando depois os porquinhos-da-Índia com substância P ou com um agonistas de substância P utilizando uma via de administração intracerebral por meio de uma cânula e medindo finalmente as suas reacções locomotoras individual ao referido estímulo.

O presente invento é ilustrado pelos exemplos que se seguem. Deve compreender-se, todavia, que o invento não se limita aos pormenores específicos destes exemplos

EXEMPLO 1

2-(Difenilmetil)-N-((2-difluorometoxi)fenil)metil-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina

A. 2-(Difluorometoxi)benzaldeído

A um balão de 500 ml de três tubuladuras e fundo redondo equipado com um codensador e tubo de entrada de gás adicionaram-se 5,0 g (40,98 mmol) de salicilaldeído, 150 ml de dioxano e 150 ml (164 mmol) de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1,1 N. Fez-se borbulhar clorodifluorometano gasoso através da mistura de reacção enquanto se aquecia esta até 60°C, e a mistura de reacção foi agitada a esta temperatura durante 2 horas. A mistura de reacção foi depois arrefecida e extraída com éter. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica usando hexano/acetato de etilo como eluente, a fim de proporcionar um óleo amarelo claro, 1,63 g (23%).

^1RMN (δ , CDCl_3): 6,64 (t, $J = 72,7$ (H-F), 1H), 7,16 (d, $J = 7$, 1H), 7,24 (t, $J = 7$, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 10,29 (s, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): 112,2, 115,6, 115, 645, 115,7, 119,1, 119,2, 119,5, 125,6, 125,7, 125,8, 125,9, 127,5, 128,8, 128,9, 135,7, 152,71, 152,73, 188,4.

IV (cm^{-1} , simples): 1700 (C=O)

EM (%): 172 (100, parente), 171 (48), 122 (45), 121 (82), 120 (69), 104 (37), 95 (40), 92 (55), 91 (49), 76 (39), 65 (49), 63 (76), 51 (81).

Anal. Calculado para $C_8H_6F_2O_2 \cdot 1/4H_2O$: C 54,50, H 3,71.
Encontrado: C 54,68, H 3,33.

B. 2-(Difenilmetil)-N-((2-difluorometoxi)fenil)metil-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina

A um balão de fundo redondo de 25 ml equipado com uma entrada de azoto adicionaram-se 500 mg (1,71 mmol) de 2-difenilmetil-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina (preparada de acordo com o método de Warawa *et al.*, *J. Med. Chem.*, 17, 497 (1974)), 8,5 ml de metanol, 383 mg (2,23 mmol) de 2-(difluorometoxi)-benzaldeído e 216 mg (3,42 mmol) de cianoborohidreto de sódio. A reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 30 horas, dividida entre acetato de etilo e água. A fase orgânica foi separada, lavada com solmoura, seca sobre sulfato de sódio e evaporada. Para remover os últimos vestígios de amina que não reagiu, a mistura foi tratada com triacetoxiborohidreto de sódio em ácido acético à temperatura ambiente durante 16 horas, e depois processada com solução aquosa de hidróxido de sódio e cloreto de metileno. O resíduo foi cristalizado a partir de isopropanol a fim de proporcionar um sólido branco, p.f. 144-147°C, 206 mg (27%).

1H RMN (δ , $CDCl_3$): 1,27 (m, 1H), 1,4-1,8 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,88 (, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,45 (AB_q , $J_{AB} = 13,5$, $\delta n = 105,5$, 2H), 3,72 (dd, $J = 8, 12$, 1H), 4,43 (d, $J = 12$, 1H), 6,31 (t, $J = 74$ (H-F), 1H), 6,55 e 7,0-7,4 (m, 14H).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$): 20,0, 24,9, 25,4, 42,0, 45,8, 49,4, 49,5, 55,0, 61,8, 116,3, 119,0, 125,4, 126,0, 126,5, 127,5, 127,8, 127,9, 128,0, 128,4, 128,5, 128,6, 129,1, 129,2, 130,0, 131,6, 143,2, 145,2, 149,3.

IV (cm^{-1} , simples): 2940 (C-H), 1599 (C=C).

EM (%): 449 (< 1, parente + 1), 291 (51), 281 (100), 84 (66), 49 (69).

Anal. Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$: C 74,98, H 6,74, N 6,25. Encontrado: C, 74,72, H 6,70, N 6,23.

EXEMPLO 2

Sal de ácido metanossulfônico de (2S,3S)-N-(2-metoxi-5-trifluorometoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-amina

O composto em epígrafe foi preparado de modo análogo ao procedimento descrito no Exemplo 1, substituindo 2-(difluorometoxi)benzaldeído por 2-metoxi-5-trifluorometoxibenzaldeído no Passo B.

P.f. 135°C.

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,8-2,3 (m, 2H), 2,2-2,8 (m, 6H), 2,66 (s, 6H), 3,56 (s, 3H), 3,3-3,7 (m, 3H), 3,90 (m, 3H), 4,16 (m, 2H), 5,06 (m, 1H), 5,20 (amplo, 1H), 5,50 (m, 1H), 5,60 (amplo, 1H), 6,77 (d, 1H, $J = 9,2$), 7,02 (m, 1H), 7,2-7,8 (m, 11H), 8,00 (amplo, 1H), 10,8 (amplo, 1 H).

IV (cm^{-1} , KBr): 3180, 3140, 3000, 1500, 1200, 1062, 782.

EXEMPLO 3

Hidrocloreto de (2S,3S)-2-fenil-3-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzil]aminopiperidina

A. 2-(2,2,2-Trifluoroetoxi)benzaldeído

Sob uma atmosfera de azoto colocaram-se num balão de fundo redondo equipado com um condensador de refluxo 0,2 g (1 mmol) de 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzonitrilo (J. Org. Chem., 377 (1983)) e 5 ml de ácido fórmico. A esta solução adicionaram-se cerca de 0,2 g de níquel de Raney e a mistura foi aquecida à temperatura de refluxo durante 90 minutos. A mistura foi filtrada através de terra de diatomáceas e o bolo de filtração foi enxaguado com água e clorofórmio (CHCl₃). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com três porções de clorofórmio. As fracções orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e água, secas sobre sulfato de sódio (Na₂SO₄) e concentradas (evaporador rotativo) a fim de se obterem 176 mg do composto em epígrafe sob a forma de um sólido amarelo, p.f. 33-34°C.

B. Hidrocloreto de (2S,3S)-2-fenil-3-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzil]aminopiperidina

Sob uma atmosfera de azoto colocaram-se num balão de fundo redondo 112 mg (0,63 mmol) de (2S,3S)-3-amino-2-fenilpiperidina, 155 mg (0,76 mmol) do aldeído preparado no Passo A atrás referido e cerca de 2 ml de ácido acético, e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. Ao sistema foram adicionados 294 mg (1,39 mmol) de triacetoxiborohidreto de sódio em porções, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada com um evaporador

rotativo e dividida entre solução aquosa de hidróxido de sódio (NaOH) 1 M e cloreto de metileno (CH_2Cl_2). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com três porções de CH_2Cl_2 . As fracções orgânicas combinadas foram extraídas com três porções de solução aquosa de HCl 2 N, os extractos tornados básicos com solução aquosa de NaOH 2 N e a mistura foi extraída com quatro porções de CH_2Cl_2 . Estes extractos de CH_2Cl_2 foram secos (Na_2SO_4) e concentrados. O óleo resultante foi dissolvido em cerca de 2 ml de acetato de etilo e tratado com éter saturado com cloreto de hidrogénio (HCl). O sólido branco resultante foi dissolvido (73 mg, p.f. > 275°C) foi recolhido. Este material foi convertido na sua base livre dividindo-o entre solução aquosa de NaOH 1 N e CH_2Cl_2 . A base livre (58 mg) foi purificada por meio de cromatografia "flash" em coluna eluindo com clorofórmio (CHCl_3) seguido por metanol/ CHCl_3 1:19 a fim de se obterem 32 mg de óleo. A conversão da base livre no sal hidrocloreto correspondente tal como atrás se descreveu proporcionou 17 mg do composto em epígrafe, p.f. > 275°C.

^1H RMN (base livre, CDCl_3) δ 1,44 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,1 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 3,38 (d, 1H, J = 15), 3,66 (d, 1H, J = 15), 3,88 (s, 1H), 4,08 (m, 2H), 6,68 (d, 1H, J = 6), 6,90 (m, 1H), 6,98 (d, 1H, J = 6), 7,16 (m, 1H), 7,26 (m, 5H).

HRMS Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ (parente + 1): 365,1835. Encontrado: 365,1980.

Anal. Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O} \cdot 0,2\text{HCl} \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$: C, 54,19; H, 5,84; N, 6,32. Encontrado: C, 54,22; H, 5,57; N, 6,28.

EXEMPLO 4

Sal hidrocloreto de (2S,3S)-(2-metoxi-5-trifluorometoxibenzil)amino-2-fenilpiperidina

A. 2-Metoxi-5-trifluorometoxibenzaldeído

Sob uma atmosfera de azoto colocaram-se num balão de fundo redondo 3,63 ml (28 mmol) de 4-trifluorometoxifenol e 25 ml de acetona. A esta solução sob agitação adicionaram-se 7,75 g (56 mmol) de carbonato de potássio e 3,48 ml (56 mmol) de iodeto de metilo, e a mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. Os materiais sólidos foram removidos por meio de filtração por sucção e o bolo do filtro foi enxaguado com acetona. O filtrado foi concentrado a fim de se obterem 6,5 g de uma mistura sólido/óleo. Esta mistura foi diluída com CHCl_3 e filtrada e o filtrado foi concentrado a fim de proporcionar 5,5 g de 1-metoxi-4-trifluorometoxibenzeno sob a forma de um óleo amarelo.

^1H RMN (CDCl_3) δ 3,78 8s, 3H), 6,83 (d, 1H, $J = 12$), 7,10 (d, 1H, $J = 12$). Espectro de massa m/z: 192 (parente).

Sob uma atmosfera de azoto colocaram-se num balão de fundo redondo o 1-metoxi-4-trifluorometoxibenzeno (5,5 g, 29 mmol) e 100 ml de CH_2Cl_2 . Ao sistema, arrefecido num banho de gelo/acetona, adicionaram-se 3,77 ml (34 mmol) de tetracloreto de titânio (TiCl_4 ao longo de um período de cerca de 1 minuto. A mistura de reacção foi agitada durante 30 minutos e adicionaram-se ao sistema 5,69 (63 mmol) de éter α,α -diclorometilmetílico. Deixou-se que o banho de gelo desaparecesse e a mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi vertida com cuidado sobre água e extraída com três porções de

CH₂Cl₂. Estes extractos combinados foram lavados com água e salmoura, secos (Na₂SO₄) e concentrados para se obterem 6,06 g de um óleo. O material em bruto foi purificado por meio de cromatografia "flash" em coluna (250 g de gel de sílica) usando acetato de etilo/hexanos 1:9 como eluente, a fim de se obterem 920 mg do composto em epígrafe com um ligeiro grau de impurezas e 3,27 g de composto em epígrafe puro.

¹H RMN (CDCl₃) δ 3,94 (sm, 3H), 7,00 (d, 1H, J = 9), 7,38 (dd, 1H, J = 3, 9), 7,66 (d, 1H, J = 3), 10,4 (s, 1H).
Espectro de massa m/z: 220 (parente).

B. Sal hidrocloreto de (2S,3S)-3-(2-metoxi-5-trifluorometoxibenzil)amino-2-fenilpiperidina

Sob uma atmosfera de azoto colocaram-se num balão de fundo redondo 525 mg (2,4 mmol) de 2-metoxi-5-trifluorometoxibenzaldeído, 350 mg (2,0 mmol) de (2S,3S)-3-amino-2-fenilpiperidina e 5 ml de ácido acético. A mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 3 dias e concentrada por meio de um evaporador rotativo. O resíduo foi dividido entre solução aquosa de hidróxido de sódio 1 N e clorofórmio (CHCl₃) e a mistura foi extraída com três porções de clorofórmio. Os extractos combinados de clorofórmio foram extraídos com três porções de solução aquosa de ácido clorídrico 1 N. Os extractos combinados de HCl foram tornados básicos com solução aquosa concentrada de hidróxido de sódio e extraídos com quatro porções de clorofórmio. Os extractos de clorofórmio foram secos (Na₂SO₄) e concentrados com um evaporador rotativo a fim de proporcionarem 760 mg de um óleo. O óleo foi dissolvido em acetato de etilo, e adicionou-se à solução éter saturado com cloreto de hidrogénio (HCl). O sólido branco resultante foi recolhido por meio de filtração com sucção

e lavado com éter a fim de se obterem 600 mg do composto em epígrafe, p.f. > 250°C.

^1H RMN (base livre, CDCl_3) δ 1,36 (s, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,32 (d, 1H, $J = 15$), 3,48 (s, 3H), 3,58 (d, 1H, $J = 15$), 3,85 (d, 1H, $J = 3$), 6,57 (d, 1H, $J = 9$), 6,80 (d, 1H, $J = 3$), 6,92 (dd, 1H, $J = 3, 9$), 7,22 (m, 5H).

HRMS Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$: 380, 1711. Encontrado: 380,1704.

Anal. Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$: C, 52,57; H, 5,60; N, 6,13: Encontrado: C, 52,58; H, 5,40; N, 5,97.

EXEMPLO 5

Hidrocloreto de (2S,3S)-1-(5,6-dimetoxihexil)-3-(2-metoxi-5-trifluorometoxibenzil)amino-2-fenilpiperidina

Sob uma atmosfera de azoto colocaram-se num balão de fundo redondo 250 mg (0,66 mmol) de (2S,3S)-3-(2-metoxi-5-trifluorometoxibenzil)amino-2-fenilpiperidina, 2 ml de tetrahydrofurano (THF) e 0,28 ml (2,0 mmol) de trietilamina. Ao sistema adicionaram-se 475 mg (2,0 mmol) de 5,6-dimetoxi-1-metilsulfoniloxihexano (preparado a partir de 1,5,6-hexanotriol mediante formação sequencial de acetonídeo (acetona, ácido p-toluenossulfônico), acetilação (cloreto de acetilo, trietilamina, THF), dissociação de acetonídeo (60% ácido acético/água), dimetilação (hidreto de sódio, iodeto de metilo, THF), desacetilação (metóxido de sódio, metanol) e formação de éster metanossulfonato (cloreto de metanossulfonilo, trietilamina, THF)), e a mistura foi aquecida a

50-60°C durante quatro dias. A mistura de reacção foi dividida entre CHCl_3 e solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e extraída com três porções de CHCl_3 . As fracções orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas a fim de se obterem 853 mg de um óleo laranja. O material em bruto foi purificado por meio de cromatografia "flash" em coluna (35 g de gel de sílica) usando metanol/clorofórmio 1:19 como eluente a fim de se obterem 185 mg de um óleo amarelo. O óleo foi dissolvido em acetato de etilo e adicionou-se à solução éter saturado com HCl. A mistura foi concentrada e o resíduo foi triturado com éter a fim de se obterem 190 mg do composto em epígrafe.

^1H RMN (base livre, CDCl_3) δ 1,15 (m, 2H), 1,38 (m, 6H), 1,76 (m, 2H), 1,96 (m, 3H), 2,50 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 3,26 (m, 9H), 3,46 (s, 3H), 3,58 (d, 1H, $J = 15$), 6,52 (d, 1H, $J = 9$), 6,69 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 7,22 (m, 5H).

HRMS Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$: 524,28616. Encontrado: 524,28634.

Anal. Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0,75 \text{H}_2\text{O}$: C, 55,03; H, 7,00; N, 4,58. Encontrado: C, 55,04; H, 7,12; N, 4,51.

EXEMPLO 6

Sal hidrocloreto de (2S,3S)-2-fenil-3-(2-trifluorometoxibenzil)aminopiperidina

Sob uma atmosfera de azoto colocaram-se num balão de fundo redondo 3,0 ml (23 mmol) de trifluorometoxibenzeno e 25 ml de benzeno. O sistema foi arrefecido num banho de gelo/acetona, e adicionaram-se 4,1 ml (45 mmol) de éter

α,α -diclorometilmetílico à solução sob agitação. Ao sistema adicionaram-se 6,13 g (46 mmol) de cloreto de alumínio (AlCl_3) em porções. Uma vez completada esta adição, a mistura de reacção foi deixada aquecer gradualmente até ao valor da temperatura ambiente e foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reacção foi vertida lentamente sobre água e extraída com três porções de diclorometano. As fracções orgânicas combinadas foram lavadas com água, secas (Na_2SO_4) e concentradas por meio de um evaporador rotativo a fim de se obterem 3,7 g de um óleo. Este material, contendo uma mistura de 4- e 2-trifluorometoxibenzaldeído, foi submetido a cromatografia "Flash" em coluna (160 g de gel de sílica) usando acetato de etilo/hexanos 1:49 como eluente a fim de se obterem 500 mg de material enriquecido em 2-trifluorometoxibenzaldeído.

Sob uma atmosfera de azoto colocaram-se num balão de fundo redondo 155 mg (0,88 mmol) de (2S,3S)-3-amino-2-fenilpiperidina, o aldeído atrás obtido e 2 ml de ácido acético. Ao sistema adicionaram-se 370 mg (1,8 mmol) de triacetoxiborohidreto de sódio e a mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada e o resíduo foi dividido entre solução aquosa de hidróxido de sódio 1 N e diclorometano e extraído com três porções de diclorometano. As fracções orgânicas combinadas foram extraídas com três porções de HCl 1 N. Os extractos ácidos foram tornados básicos com solução aquosa de NaOH 1 N e extraídos com três porções de diclorometano. Os extractos de diclorometano foram secos e concentrados a fim de proporcionarem 190 mg de óleo, que foi submetido a cromatografia "flash" em coluna (5 g de gel de sílica) usando metanol/clorofórmio 1:9 como eluente, para se obterem 95 mg da base livre do composto em epígrafe. A base livre foi dissolvida em acetato de etilo e adicionou-se à solução éter saturado com HCl. O sólido branco resultante foi recolhido por meio de filtração com sucção

e enxaguado com éter a fim de se obterem 72 mg do composto em epígrafe, p.f. 231-233°C.

^1H RMN (base livre, CDCl_3) δ 1,40 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,42 (d, 1H, $J = 15$), 3,56 (d, 1H, $J = 15$), 3,86 (d, 1H, $J = 3$), 7,08 (m, 4H), 7,24 (m, 5H). Espectro de massa: m/z 350 (parente).

Anal. Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O} \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$: C, 53,24; H, 5,54; N, 6,54. Encontrado: C, 53,19; H, 5,40; N, 6,54.

EXEMPLO 7

Hidrocloreto de (2S,3S)-3-(2-hidroxi-5-trifluorometoxi-benzil)amino-2-fenilpiperidina

A. 2-Hidroxi-5-trifluorometoxibenzaldeído

Sob uma atmosfera de azoto colocaram-se num balão de fundo redondo 300 mg (1,4 mmol) de 2-metoxi-5-trifluorometoxibenzaldeído e 30 ml de diclorometano. Ao sistema, arrefecido num banho de gelo seco/acetona, adicionaram-se 0,26 ml (2,7 mmol) de tribrometo de boro (BBr_3) ao longo de um período de cerca de 1 minuto. A mistura de reacção foi agitada durante 1 hora, depois o banho de gelo seco/acetona foi substituído por um banho de gelo e a mistura foi agitada durante 1 hora. Ao sistema adicionaram-se lentamente 10 ml de solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio seguidos por 10 ml de água e a mistura foi aquecida até ao valor da temperatura ambiente. A mistura foi extraída com duas porções de diclorometano e os extractos foram secos (Na_2SO_4) e concentrados. O óleo resultante (280 mg) foi dissolvido em CH_2Cl_2 e a solução foi extraída com duas porções de solução

aquosa de NaOH 1 M. Os extractos aquosos combinados foram tornados ácidos com solução aquosa de HCl 2 M e extraídos com três porções de diclorometano. Estes extractos de diclorometano foram secos (Na_2SO_4) e concentrados a fim de se obterem 200 mg do composto em epígrafe.

^1H RMN (CDCl_3) δ 6,96 (d, 1H, J = 9), 7,36 (m, 2H), 9,84 (s, 1H), 10,9 (s, 1H).

B. Hidrocloreto de (2S,3S)-3-(2-hidroxi-5-trifluorometoxibenzil)amino-2-fenilpiperidina

O composto em epígrafe foi preparado de modo semelhante ao composto do Exemplo 4, substituindo 2-metoxi-5-trifluorometoxibenzaldeído por 2-hidroxi-5-trifluorometoxibenzaldeído.

^1H RMN (base livre, CDCl_3) δ 1,60 (m, 3H), 2,04 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,90 (m, 1H), 6,52 (m, 1H), 6,64 (d, 1H, J = 9), 6,89 (m, 1H), 7,30 (m, 5H).

HRMS Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$: 366,1545. Encontrado: 366,1562.

Anal. Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$: C, 51,25; H, 4,90; N, 6,29. Encontrado: C, 51,30; H, 4,75; N, 6,22.

EXEMPLO 8

Hidrocloreto de (2S,3S)-3-(5-cloro-2-[2.2.2-trifluoroetoxi]benzil)amino-2-fenilpiperidina

A. 5-Cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzaldeído

Sob uma atmosfera de azoto colocaram-se num balão de fundo redondo 880 mg (22 mmol) de hidreto de sódio (NaH) a 60% e 12 ml de N,N-dimetilformamida. Ao sistema foram adicionados 2,9 ml (4 g, 40 mmol) de 2,2,2-trifluoroetanol por meio de uma seringa ao longo de um período de 15 minutos e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 20 minutos. Ao sistema adicionaram-se 1,72 g (10 mmol) de 2,5-diclorobenzonitrilo e a mistura foi aquecida a 90°C durante três dias. A mistura foi arrefecida para o valor da temperatura ambiente, vertida sobre 50 ml de solução aquosa de HCl 2 M e extraída com três porções de éter. As fracções orgânicas combinadas foram secas (Mg₂SO₄) e concentradas a fim de proporcionarem 2,5 g de um sólido. O material em bruto foi purificado por meio de cromatografia "flash" em coluna usando acetato de etilo/hexanos 1:49 como eluente a fim de se obterem 1,4 g de 5-cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzonitrilo sob a forma de um sólido branco.

P.f. 61-62°C.

Sob uma atmosfera de azoto colocaram-se num balão de fundo redondo equipado com um condensador de refluxo 400 mg (1,7 mmol) do nitrilo atrás referido e 10 ml de ácido fórmico. Ao sistema adicionaram-se cerca de 500 mg de níquel de Raney e a mistura foi aquecida à temperatura de refluxo durante 6 horas e agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi filtrada através de uma almofada de terra de diatomáceas e a

almofada foi enxaguada com água e CHCl_3 . As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com três porções de CHCl_3 . As frações orgânicas combinadas foram secas e concentradas a fim de se obterem 270 mg do composto em epígrafe.

^1H RMN (CDCl_3) δ 4,42 (m, 2H), 6,86 (d, 1H, $J = 10$), 7,46 (m, 1H), 7,80 (d, 1H, $J = 3$), 10,3 (s, 1H).

Espectro de massa: m/z 238 (parente).

B. Hidrocloreto de (2S,3S)-3-(5-cloro-2-[2,2,2-trifluoroetoxi]benzil)amino-2-fenilpiperidina

O composto em epígrafe foi preparado de modo semelhante ao procedimento descrito no Exemplo 4, substituindo 2-metoxi-5-trifluorometoxibenzaldeído por 5-cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-benzaldeído.

P.f. 267-269°C.

^1H RMN (base livre, CDCl_3) δ 1,4 (m, 1H), 1,6 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 3,2 (m, 1H), 3,3 (d, 1H, $J = 15$), 3,54 (d, 1H, $J = 15$), 3,84 (d, 1H, $J = 3$), 4,0 (m, 2H), 6,54 (d, 1H, $J = 10$), 6,92 (d, 1H, $J = 3$), 7,04 (m, 1H), 7,24 (m, 5H).

Anal. Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl}$: C, 50,91; H, 5,13; N, 5,94. Encontrado: C, 50,89; H, 4,84; N, 5,93.

EXEMPLO 9

Hidrocloreto de (2S,3S)-2-fenil-3-(3-trifluorometoxi-benzil)-aminopiperidina

O composto em epígrafe foi preparado de modo semelhante ao procedimento descrito no Exemplo 4, substituindo 2-metoxi-5-trifluorometoxibenzaldeído por 3-trifluorometoxibenzaldeído.

P.f. > 275°C.

^1H RMN (base livre, CDCl_3) δ 1,4 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 3,30 (d, 1H, $J = 15$), 3,46 (d, 1H, $J = 15$), 3,84 (d, 1H, $J = 3$), 6,79 (s, 1H), 6,85 (d, 1H, $J = 6$), 6,94 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,24 (m, 5H).

Anal. Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl}$: C, 53,91; H, 5,48; N, 6,62. Encontrado: C, 53,84; H, 5,07; N, 6,59.

Os compostos em epígrafe dos Exemplos 10-23 e 26 foram preparados de um modo semelhante ao procedimento descrito no Exemplo 4, substituindo 2-metoxi-5-trifluorometoxibenzaldeído pelo aldeído apropriado. As seqüências de reacções para a preparação dos aldeídos pretendidos são indicadas no Quadro 1 a seguir.

QUADRO 1

Preparação de Compostos de Fórmula XI		
$-C_6H_2X_1X_2X_3$	Material de Partida	Sequência* de Reações
2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo	2-clorobenzonitrilo	d,e
2-hidroxi-5-trifluorometoxifenilo	2-metoxi-5-trifluorometoxibenzaldeído	f
3-trifluorometoxifenilo	-	comercial
5-cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo	2,5-diclorobenzonitrilo	d,e
5-t-butil-2-trifluorometoxifenilo	trifluorometoxibenzeno	g,h
2-etoxi-5-trifluorometoxifenilo	4-trifluorometoxifenol	i,a
2-difluorometoxi-5-trifluorometoxifenilo	2-hidroxi-5-trifluorometoxibenzaldeído	j
5-isopropil-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo	4-isopropil-iodobenzeno	d,a
2-isopropoxi-5-trifluorometoxifenilo	4-trifluorometoxifenol	k,a
5-t-butil-2-difluorometoxifenilo	4-t-butilfenol	a,j
2,5-bis(difluorometoxi)fenilo	2,5-di-hidroxibenzaldeído	j
2-difluorometoxi-5-dimetilaminofenilo	5-amino-2-hidroxibenzaldeído	l,j

QUADRO 1

Preparação de Compostos de Fórmula XI

$-C_6H_2X_1X_2X_3$	Material de Partida	Sequência* de Reações
2-difluorometoxi-5-isopropilfenilo	4-isopropilfenolilo	a, j
2-difluorometoxi-5-nitrofenilo	2-hidroxi-5-nitrobenzaldeído	j
5-dimetilamino-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo	2-cloro-5-nitrobenzonitrilo	d, l, e
5-acetamido-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo	5-nitro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzonitrilo	m, c, e
2-difluorometoxi-5-etilfenilo	4-etil-metoxibenzeno	a, f, g
5-cloro-2-difluorometoxi-5-cloro-2-difluorometoxi-5-cloro-2-hidroxibenzaldeído	5-cloro-2-hidroxibenzaldeído	j
2-trifluorometoxifenilo	-	comercial
2-metoxi-5-trifluorometoxifenilo	4-trifluorometoxifenol	b, a
2-difluorometoxi-5-metilfenilo	5-metil-2-metoxibenzaldeído	f, j

Reagentes para a Preparação de Compostos de Fórmula XII
a partir de Vias Convencionais

- a) $\text{Cl}_2\text{CHOCH}_3$, TiCl_4
- b) iodeto de metilo
- c) cloreto de acetilo
- d) $\text{NaOCH}_2\text{CF}_3$
- e) níquel de Raney, HCO_2H
- f) BBr_3
- g) cloreto de t-butilo/ AlCl_3
- h) $\text{Cl}_2\text{CHOCH}_3/\text{AlCl}_3$
- i) iodeto de etilo
- j) ClF_2CH
- k) brometo de isopropilo
- l) H_2 , Pd/C, HCHO
- m) H_2 -Pd/ BaSO_4

EXEMPLO 10

Hidrocloreto de (2S,3S)-3-[5-cloro-2-(2,2,2-trifluoro-
etoxi)benzil]amino-2-fenilpiperidina

P.F. 267-269°C.

^1H RMN (base livre; CDCl_3) δ 1,40 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,28 (d, 1H, $J = 15$), 3,52 (d, 1H, $J = 15$), 3,84 (d, 1H, $J = 3$), 4,00 (m, 2H), 6,54 (d, 1H, $J = 10$), 6,92 (d, 1H, $J = 3$), 7,04 (m, 1H), 7,24 (m, 5H).

HRMS Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}$; 398,1368. Encontrado: 398,1352.

Anal. Calculado para $C_{20}H_{22}ClF_3N_2O \cdot 2HCl$: C, 50,91; H, 5,13; N, 5,94. Encontrado: C, 50,89; H, 4,84; N, 5,93.

EXEMPLO 11

Hidroclorato de (2S,3S)-3-(5-t-butil-2-trifluorometoxi-benzil)amino-2-fenilpiperidina

P.F. 262-264°C.

1H RMN (base livre; $CDCl_3$) δ 1,20 (s, 9H), 1,40 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,38 (d, 1H, J = 15), 3,58 (d, 1H, J = 15), 3,86 (d, 1H, J = 3), 6,98 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,26 (m, 5H).

HRMS Calculado para $C_{23}H_{29}F_3N_2O$: 406,2225. Encontrado: 406,2271.

Anal. Calculado para $C_{23}H_{29}F_3N_2O \cdot 2HCl \cdot 1/3H_2O$: C, 56,92; H, 6,56; N, 5,77. Encontrado: C, 56,99; H, 6,41; N, 6,03.

EXEMPLO 12

Hidroclorato de (2S,3S)-3-[5-isopropil-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzil]amino-2-fenilpiperidina

P.F. > 280°C.

1H RMN (base livre; $CDCl_3$) δ 1,12 (m, 6H), 1,4 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,76 (m, 3H), 3,22 (m, 1H), 3,30 (d, 1H, J = 15), 3,38 (d, 1H, J = 15), 3,82 (d, 1H,

J = 3), 4,02 (m, 2H), 6,65 (d, 1H, J = 10), 6,78 (d, 1H, J = 3), 6,94 (m, 1H), 7,24 (m, 5H).

HRMS Calculado para $C_{23}H_{30}F_3N_2O$ (M + 1): 407,2303.
Enconmtrado: 407,2287.

Anal. Calculado para $C_{23}H_{30}F_3N_2O \cdot 1/2H_2O$: C, 56,55, H, 6,60; N, 5,70. Encontrado: C, 56,17; H, 6,39; N, 5,77.

EXEMPLO 13

Hidrocloreto de (2S,3S)-3-[5-dimetilamino-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzil]amino-2-fenilpiperidina

P:F: 250-252°C.

1H RMN (base livre; $CDCl_3$) δ 1,40 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,82 (m, 8H), 3,22 (m, 1H), 3,34 (d, 1H, J = 15), 3,58 (d, 1H, J = 15), 3,88 (d, 1H, J = 3), 4,00 (m, 2H), 6,42 (d, 1H, J = 3), 6,50 (m, 1H), 6,64 (d, 1H, J = 10), 7,30 (m, 5H).

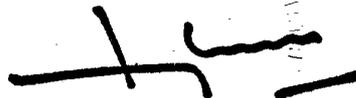
HRMS Calculado para $C_{22}H_{28}F_3N_3O$: 407,2178. Encontra-
do: 407,2179.

EXEMPLO 14

Hidrocloreto de (2S,3S)-3-(2-difluorometoxi-5-N,N-dimetilaminobenzil)amino-2-fenilpiperidina

P.F. 243-245°C (dec.).

1H RMN (base livre; $CDCl_3$) δ 1,44 (m, 1H), 1,72 (m,



2H), 2,10 (m, 1H), 2,84 (m, 8H), 3,21 (m, 1H), 3,28 (d, 1H, J = 15), 3,55 (d, 1H, J = 15), 3,88 (d, 1H, J = 3), 6,08 (t, 1H, J = 72), 6,36 (d, 1H, J = 3), 6,46 (dd, 1H, J = 3,9), 6,86 (d, 1H, J = 9), 7,28 (m, 5H).

HRMS Calculado para $C_{21}H_{27}F_2N_3O$: 375,2122. Encontrado: 375,2138.

Anal. Calculado para $C_{21}H_{27}F_2N_3O \cdot 3HCl \cdot 1/2H_2O$: C, 51,07; H, 6,44; N, 8,51. Encontrado: C, 50,71; H, 6,08; N, 8,28.

EXEMPLO 15

Hidrocloreto de (2S,3S)-3-[2,5-bis(difluorometoxi)benzil]amino-2-fenilpiperidina

P.F. 238-239°C.

1H RMN (base livre; $CDCl_3$) δ 1,64 (m, 3H), 2,04 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 3,38 (d, 1H, J = 12), 3,52 (d, 1H, J = 12), 3,84 (d, 1H, J = 3), 6,12 (t, 1H, J = 75), 6,40 (t, 1H, J = 75), 6,75 (m, 2H), 6,94 (d, 1H, J = 9), 7,24 (m, 5H).

HRMS Calculado para $C_{20}H_{22}F_4N_2O_2$: 398,1612. Encontrado: 398,1591.

EXEMPLO 16

Hidrocloroto de (2S,3S)-3-(5-t-butil-2-difluorometoxi-benzil)amino-2-fenilpiperidina

P.F. 263-264°C.

^1H RMN (base livre; CDCl_3) δ 1,24 (s, 9H), 1,42 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,58 (d, 1H, $J = 12$), 3,87 (amplo, 1H), 6,18 (t, 1H, $J = 72$), 6,86 (d, 1H, $J = 6$), 7,00 (amplo, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,24 (m, 5H).

HRMS Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$: 388,2321. Encontrado: 388,2336.

EXEMPLO 17

Hidrocloroto de (2S,3S)-3-(2-isopropoxi-5-trifluorometoxibenzil)amino-2-fenilpiperidina

P.F. 245-245°C (dec).

^1H RMN (base livre; CDCl_3) δ 1,08 (d, 3H, $J = 6$), 1,12 (d, 3H, $J = 6$), 1,40 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 3,34 (d, 1H, $J = 15$), 3,51 (d, 1H, $J = 15$), 3,85 (d, 1H, $J = 2$), 4,28 (m, 1H), 6,01 (d, 1H, $J = 9$), 6,82 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 7,24 (m, 5H).

HRMS Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$: 408,2024. Encontrado: 408,2019.

Anal. Calculado para $C_{22}H_{27}F_3N_2O_2 \cdot 2HCl$: C, 54,89; H, 6,07; N, 5,82. Encontrado: C, 54,50; H, 6,24; N, 5,78.

EXEMPLO 18

Hidroclorato de (2S,3S)-3-(2-difluorometoxi-5-trifluorometoxibenzil)amino-2-fenilpiperidina

P.F. 257-259°C (dec).

1H RMN (base livre; $CDCl_3$) δ 1,44 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,32 (d, 1H, J = 15), 3,54 (d, 1H, J = 15), 3,87 (d, 1H, J = 2), 6,15 (t, 1H, J = 72), 6,94 (m, 3H), 7,26 (m, 5H).

HRMS Calculado para $C_{20}H_{21}F_5N_2O_2$: 416,1523. Encontrado: 416,1501.

Anal. Calculado para $C_{20}H_{21}F_5N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 1/3H_2O$: C, 48,50; H, 4,81; N, 5,65. Encontrado: C, 48,45; H, 4,57; N, 5,66.

EXEMPLO 19

Hidroclorato de (2S,3S)-3-(2-etoxi-5-trifluorometoxibenzil)amino-2-fenilpiperidina

P.F. > 275°C (dec).

1H RMN (base livre; $CDCl_3$) δ 1,13 (t, 3H, J = 6), 1,38 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,30 (d, 1H, J = 15), 3,68 (m, 3H), 3,84 (s amplo, 1H), 6,55 (d, 1H, J = 9), 6,79 (s amplo, 1H), 6,90 (m, 1H), 7,2 (m, 5H).

HRMS Calculado para $C_{21}H_{25}F_3N_2O_2$: 394,1868. Encontrado: 394,1875.

Anal. Calculado para $C_{21}H_{25}F_3N_2O_2 \cdot 2HCl$: C, 53,97; H, 5,82; N, 6,00. Encontrado: C, 53,85; H, 5,79; N, 5,95.

EXEMPLO 20

Hidrocloreto de (2S,3S)-3-(2-difluorometoxi-5-nitrobenzil)amino-2-fenilpiperidina

1H RMN (base livre; $CDCl_3$) δ 1,50 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 3,28 (m, 1H), 3,42 (d, 1H, J = 15), 3,64 (d, 1H, J = 15), 3,95 (d, 1H, J = 2), 6,30 (t, 1H, J = 72), 7,08 (d, 1H, J = 8), 7,30 (m, 5H), 8,04 (m, 2H).

FAB HRMS Calculado para $C_{19}H_{21}F_2N_3O_3$ (M + 1): 378,1629. Encontrado: 378,1597.

EXEMPLO 21

Hidrocloreto de (2S,3S)-3-(2-difluorometoxi-5-isopropilbenzil)amino-2-fenilpiperidina

P.F. 245-247°C (dec).

1H RMN (base livre; $CDCl_3$) δ 1,19 (2d, 6H, J = 7), 1,50 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 2,83 (m, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,35 (d, 1H, J = 14), 3,60 (d, 1H, J = 14), 3,90 (d, 1H, J = 3), 6,20 (t, 1H, J = 75), 6,90 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 7,30 (m, 5H).



HRMS Calculado para $C_{22}H_{28}F_2N_2O$: 374,2170. Encontra-
do: 374,2207.

Anal. Calculado para $C_{22}H_{28}F_2N_2O \cdot 2HCl \cdot 1/3H_2O$: C,
58,28; H, 6,67; N, 6,18. Encontrado: C, 58,17; H, 6,52; N,
5,17.

EXEMPLO 22

Hidrocloreto de (2S,3S)-3-[5-acetamido-2-(2,2,2-trifluo-
roetoxi)benzil]amino-2-fenilpiperidina

P.F. > 270°C.

1H RMN (base livre; $CDCl_3$) δ 1,46 (m, 1H), 1,82 (m,
1H), 2,08 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,76 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,48
(d, 1H, J = 15), 3,58 (d, 1H, J = 15), 3,82 (m, 1H), 4,08 (m,
2H), 6,44 (m, 1H), 6,58 (d, 1H, J = 10), 6,78 (m, 1H), 7,26 (m,
5H), 7,58 (m, 1H).

EXEMPLO 23

Hidrocloreto de (2S,3S)-3-(2-difluorometoxi-5-etilben-
zil)amino-2-fenilpiperidina

P.F. 254-255°C.

1H RMN (base livre; $CDCl_3$) δ 1,12 (t, 3H, J = 10),
1,36 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,48 (q,
2H, J = 10), 2,8 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,34 (d, 1H, J = 15),
3,58 (d, 1H, J = 15), 3,9 (d, 1H, J = 3), 6,12 (t, 1H, J = 85),
6,78 (s, 1H), 6,90 (m, 2H), 7,28 (m, 5H).

Anal. Calculado para $C_{21}H_{26}F_2N_2O \cdot 2HCl$.: C, 58,19; H, 6,51; N, 6,47. Encontrado: C, 57,90; H, 6,52; N, 6,64.

EXEMPLO 24

Hidrocloreto de cis-3-(5-t-butil-2-metoxibenzil)amino-2-(3-trifluorometoxifenil)piperidina

A. cis-5-Nitro-6-(trifluorometoxifenil)piperidin-2-ona

Sob uma atmosfera de azoto colocaram-se num balão de fundo redondo 15 g (79 mmol) de 3-trifluorometoxibenzaldeído, 80 ml de etanol, 11g (0,26 mol) de acetato de amônio e 12,6 ml (79 mmol) de 4-nitrobutirato de metilo, e a mistura foi aquecida à temperatura de refluxo durante 6 horas. Após arrefecimento para o valor da temperatura ambiente, a mistura foi concentrada. O material remanescente foi agitado com cerca de 200 ml de $CHCl_3$ durante 30 minutos, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia "flash" em coluna, eluindo com metanol/clorofórmio 1:49 seguido por metanol/clorofórmio 1:19 a fim de se obterem 24 g de 5-nitro-6-(3-trifluorometoxifenil)piperidin-2-ona.

Num balão de fundo redondo foram colocados 20 g (66 mmol) do produto atrás obtido, 13 g de KOH e 100 ml de etanol, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 90 minutos. Ao sistema foram adicionados cerca de 35 ml de 33% ácido sulfúrico/etanol. A mistura foi vertida sobre 150 ml de água e extraída com três porções de 100 ml de $CHCl_3$ R. Os extractos combinados foram lavados com água, secos (Na_2SO_4) e concentrados. O material em bruto foi purificado por meio de cromatografia em coluna (300 g de gel de sílica) usando acetato de etilo seguido por

metanol/acetato de etilo 1:99 como eluente a fim de se obterem 5,8 g de cis-5-nitro-6-(3-trifluorometoxifenil)piperidin-2-ona que continham cerca de 12% do correspondente isômero trans. Este material foi purificado por meio de uma segunda cromatografia a fim de proporcionar 4,6 g do produto cis.

B. cis-5-Amino-6-(3-trifluorometoxifenil)piperidin-2-ona

Sob uma atmosfera de azoto colocaram-se, num balão de fundo redondo de três tubuladuras equipado com um termômetro e um agitador mecânico, este material cis e uma mistura de THF (200 ml), metanol (50 ml) e água (5 ml). A esta solução sob agitação adicionou-se amálgama de alumínio (preparada lavando 4,1 g de tiras de folha de alumínio com éter, mergulhando-as em solução aquosa a 2% de HgCl_2 durante 30-45 segundos e lavando-as com éter), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi filtrada através de uma almofada de terra de diatomáceas e a almofada foi lavada com THF. O filtrado foi concentrado, dissolvido em acetato de etilo e tratado com 30 ml de éter saturado com HCl. A concentração proporcionou 3,7 g de cis-5-amino-6-(3-trifluorometoxifenil)piperidin-2-ona em bruto sob a forma de um sólido ceroso, p.f. 126-130°C.

C. Hidrocloreto de cis-3-(5-t-butil-2-metoxibenzil)-amino-2-(3-trifluorometoxifenil)piperidina

Sob uma atmosfera de azoto colocaram-se num balão de fundo redondo 0,38 g (1,4 mmol) da amina atrás obtida, 6 ml de ácido acético e 0,32 g (1,66 mmol) de 5-t-butil-2-metoxibenzaldeído. A mistura foi agitada durante 45 minutos. Ao sistema adicionaram-se 0,65 g (3,0 mmol) de triacetoxiborohidreto de sódio em porções, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente

de um dia para o outro. A mistura foi concentrada e dividida entre clorofórmio e H₂O e tornada básica com solução aquosa de NaOH 1 N. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com duas porções de CHCl₃. As fracções orgânicas combinadas foram lavadas com H₂O, secas e concentradas. O produto em bruto foi purificado por meio de cromatografia "flash" em coluna a fim de se obterem 0,4 g de cis-5-(5-t-butil-2-metoxibenzil)amino-6-(3-trifluorometoxifenil)piperidin-2-ona.

Sob uma atmosfera de azoto colocaram-se num frasco de fundo redondo 0,4 g (0,9 mmol) do produto atrás obtido e 10 ml de THF. Ao sistema adicionaram-se 2,2 ml (4,4 mmol) de complexo de metilsulfureto de borano 2 M em THF e a mistura foi gradualmente aquecida e deixada sob refluxo durante 4 horas. A mistura foi arrefecida para o valor da temperatura ambiente, adicionaram-se ao sistema 2 ml de metanol e a mistura foi concentrada. Ao sistema adicionaram-se 5 ml de etanol e 2,45 de K₂CO₃, e a mistura foi aquecida à temperatura de refluxo durante 8 horas e agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada e dividida entre água e CH₂Cl₂. As fases foram separadas, e a fase aquosa foi extraída com três porções de CH₂Cl₂. As fracções orgânicas combinadas foram secas e concentradas a fim de se obter um óleo. O óleo foi dissolvido em acetato de etilo e a solução foi tratada com éter saturado com HCl. A concentração proporcionou 70 mg do composto em epígrafe sob a forma de um sólido ceroso.

P.F. 247-249°C.

¹H RMN (base livre, CDCl₃) δ 1,26 (s, 9H), 1,6 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 3,36 (d, 1H, J = 15), 3,48 (s, 3H), 3,64 (d, 1H, J = 15), 3,86 (m, 1H), 6,60 (d, 1H, J = 10), 7,18 (m, 6H).

HRMS Calculado: $C_{24}H_{31}N_2O_2F_3$: 436,2330. Encontrado: 436,2326.

EXEMPLO 25

cis-2-(3,5-Dibromofenil)-3-(2-metoxi-5-trifluorometoxi-benzil)aminopiperidina

O composto em epígrafe foi preparado por um procedimento semelhante ao que foi descrito no Exemplo 25, com a exceção de que o substituinte nitro do produto da reacção inicial [6-(3,5-dibromofenil)-5-nitropiperidin-2-ona] foi convertido num grupo amino por meio de dissociação oxidativa sequencial (O_3 , KO^+Bu), formação de oxima (H_2NOH) e redução catalizada por níquel de Raney. O produto final pode ser resolvido por meio de tratamento com ácido (R)-(-)-mandélico em isopropanol. Duas recristalizações do sólido isolado deste procedimento (isopropanol), seguidas por tratamento com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio proporcionam o enantiómero (2S,3S); $[\alpha]_D$ (sal mandelato): + 4,11° (MeOH, $c = 0,51$).

1H RMN ($CDCl_3$) δ 1,36 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 3,30 (d, 1H, $J = 18$), 3,57 (s, 3H), 3,66 (d, 1H, $J = 18$), 3,75 (m, 1H), 6,63 (d, 1H, $J = 9$), 6,86 (d, 1H, $J = 9$), 6,86 (d, 1H, $J = 3$), 6,97 (dd, 1H, $J = 6, 9$), 7,32 (m, 2H), 7,48 (s, 1H).

EXEMPLO 26

Hidrocloreto de (2S,3S)-3-(2-difluorometoxi-5-metilbenzil)amino-2-fenilpiperidina

O composto em epígrafe foi preparado por um

procedimento semelhante ao que foi descrito no Exemplo 4.

P.F. > 275°C.

^1H RMN (base livre, CDCl_3) δ 1,44 (m, 1H), 1,6 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,34 (d, 1H, $J = 15$), 3,58 (d, 1H, $J = 15$), 3,90 (d, 1H, $J = 3$), 6,10 (t, 1H, $J = 72$), 6,84 (m, 2H), 7,26 (m, 5H).

HRMS Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$: 347,1929 (M + 1).
Encontrado: 347,1911.

Anal. Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_2\text{O} \cdot 0,25\text{HCl} \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$: C, 56,67; H, 6,30; N, 6,61. Encontrado: C, 56,81; H, 6,16; N, 6,50.

Lisboa, 19 de Junho de 1992

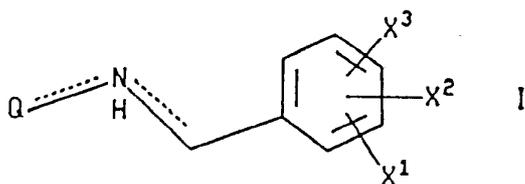


J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.^a
1200 LISBOA

~~SECRET~~

REIVINDICAÇÕES

1ª - Composto de fórmula



em que X¹ representa hidrogénio, (C₁-C₁₀)alcoxi facultativamente substituído com um a três átomos de flúor ou (C₁-C₁₀)alquilo facultativamente substituído com um a três átomos de flúor;

X² e X³ são seleccionados independentemente um do outro entre halo, hidrogénio, nitro, (C₁-C₁₀)alquilo facultativamente substituído com um a três átomos de flúor, (C₁-C₁₀)alcoxi facultativamente substituído com um a três átomos de flúor, trifluorometilo, hidroxí, fenilo, ciano, amino, (C₁-C₆)

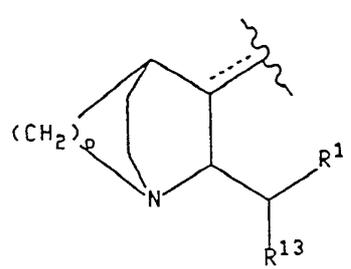
alquilamino, di-(C₁-C₆)alquilamino, -C-NH-(C₁-C₆)alquilo,

(C₁-C₆)alquil-C-NH-(C₁-C₆)alquilo, hidroxí(C₁-C₄)alquilo,

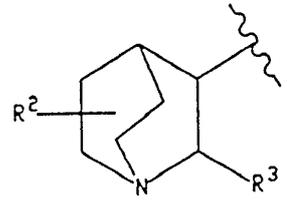
(C₁-C₄)alcoxi(C₁-C₄)alquilo, -NHCH e -NHC-(C₁-C₆)alquilo; e

Q representa um grupo de fórmula

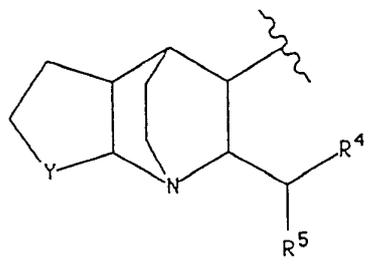
~~Handwritten scribble~~



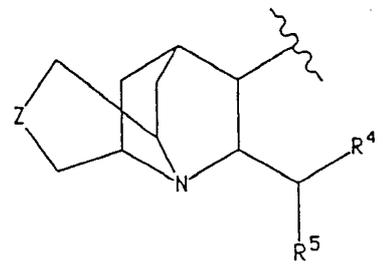
II



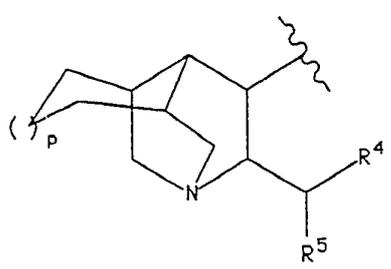
III



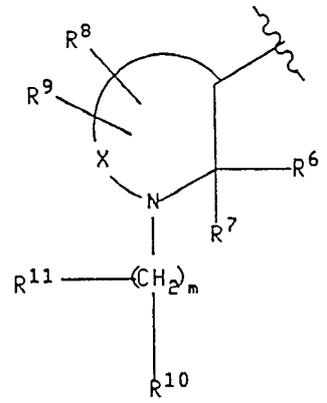
IV



V

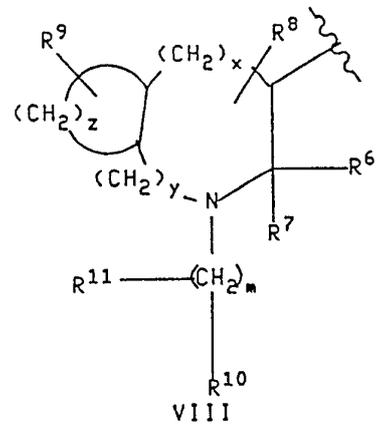


VI



VII

OR



VIII

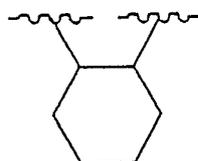
em que R^1 representa um radical seleccionado entre furilo, tienilo, piridilo, indolilo, bifenilo e fenilo facultativamente substituídos com um ou dois substituintes seleccionados independentemente um do outro entre halo, (C_1-C_{10}) alquilo facultativamente substituído com um a três átomos de flúor, (C_1-C_{10}) -alcoxi facultativamente substituído com um a três átomos de flúor, carboxi, benziloxicarbonilo e (C_1-C_3) alcoxi-carbonilo;

R^{13} é seleccionado entre (C_3-C_4) alquilo ramificado, (C_5-C_6) alcenilo ramificado, (C_5-C_7) cicloalquilo, e os radicais referidos na definição de R^1 ;

R^2 representa hidrogénio ou (C_1-C_6) alquilo;

R^3 representa fenilo, bifenilo, naftilo, piridilo, benzidrilo, tienilo ou furilo, e R^3 pode estar facultativamente substituído com um a três substituintes seleccionados independentemente uns dos outros entre halo, (C_1-C_{10}) alquilo facultativamente substituído com um a três átomos de flúor e (C_1-C_{10}) alcoxi facultativamente substituído com um a três átomos de flúor;

Y representa $(CH_2)_l$ em que l representa um número inteiro entre um e três, ou Y representa um grupo de fórmula



(J)

;

Z representa oxigénio, enxofre, amino, (C_1-C_3) alquil-amino ou $(CH_2)_n$ em que n é igual a zero, um ou dois;

o é igual a dois ou três;

p é igual a zero ou um;

R^4 representa furilo, tienilo, piridilo, indolilo, bifenilo ou fenilo facultativamente substituídos com um ou dois substituintes seleccionados independentemente um do outro entre halo, (C_1-C_{10}) alquilo facultativamente substituído com um a três átomos de flúor, (C_1-C_{10}) alcoxi facultativamente substituído com um a três átomos de flúor, carboxi, (C_1-C_3) alcoxi-carbonilo e benziloxicarbonilo;

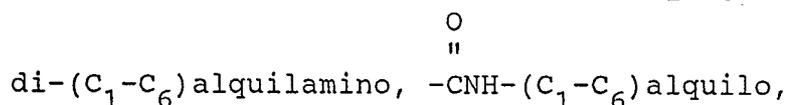
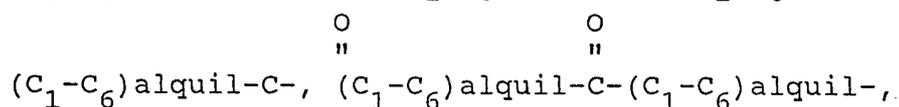
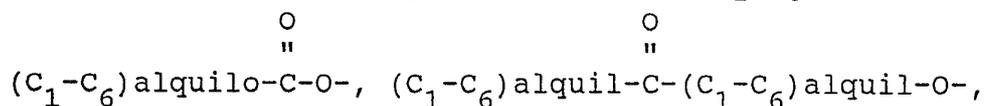
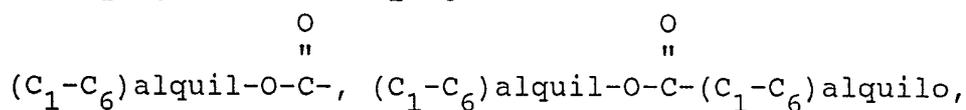
R^5 representa tienilo, bifenilo ou fenilo facultativamente substituídos com um ou dois substituintes seleccionados independentemente um do outro entre halo, (C_1-C_{10}) alquilo facultativamente substituído com um a três átomos de flúor e (C_1-C_{10}) -alcoxi facultativamente substituído com um a três átomos de flúor;

cada uma das duas linhas tracejadas na fórmula I e a linha tracejada na fórmula II representam uma ligação dupla facultativa que pode existir facultativamente quando Q representa um grupo de fórmula II;

X representa $(CH_2)_q$ em que q representa um número inteiro entre 1 e 6, e em que qualquer uma das ligações simples carbono-carbono no referido $(CH_2)_q$ pode ser facultativamente substituída por uma ligação dupla carbono-carbono, e em que qualquer um dos átomos de carbono do referido $(CH_2)_q$ pode estar facultativamente substituído com R^8 , e em que qualquer um dos átomos de carbono do referido $(CH_2)_q$ pode estar facultativamente substituído com R^9 ;

m representa um número inteiro entre 0 e 8, e qualquer uma das ligações simples carbono-carbono de $(\text{CH}_2)_m$ pode ser facultativamente substituída por uma ligação dupla carbono-carbono ou por uma ligação tripla carbono-carbono, e qualquer um dos átomos de carbono do referido $(\text{CH}_2)_m$ pode estar facultativamente substituído com R^{11} ;

R^6 representa um radical seleccionado entre hidrogénio, (C_1-C_6) alquilo de cadeia linear ou ramificada, (C_3-C_7) cicloalquilo em que um dos átomos de carbono pode ser facultativamente substituído por azoto, oxigénio ou enxofre; arilo seleccionado entre bifenilo, fenilo, indanilo e naftilo; heteroarilo seleccionado entre tienilo, furilo, piridilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo e quinolilo; fenil (C_2-C_6) alquilo, benzidrilo e benzilo, em que cada um dos grupos arilo e heteroarilo referidos e as fracções fenilo dos referidos benzilo, fenil (C_2-C_6) alquilo e benzidrilo podem estar facultativamente substituídas com um ou mais substituintes seleccionados independentemente uns dos outros entre halo, nitro, $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ alquilo facultativamente substituído com um a três átomos de flúor, $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ alcoxi facultativamente substituído com um a três átomos de flúor, amino, hidroxil (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi- (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alquilamino,



$\begin{array}{ccc} \text{O} & & \text{O} & \text{O} \\ \parallel & & \parallel & \parallel \end{array}$

(C₁-C₆)alquil-C-NH-(C₁-C₆)alquilo, -NHCH e -NHC-(C₁-C₆)alquilo;
e em que uma das fracções fenilo do referido benzidrilo pode ser facultativamente substituída por naftilo, tienilo, furilo ou piridilo;

R⁷ representa hidrogénio, fenilo ou (C₁-C₆)alquilo;

ou R⁶ e R⁷, em conjunto com o carbono a que estão ligados, formam um anel carbocíclico saturado com 3 a 7 átomos de carbono em que um dos referidos átomos de carbono pode facultativamente ser substituído por oxigénio, azoto ou enxofre;

R⁸ e R⁹ são seleccionados independentemente um do outro entre hidrogénio, hidroxilo, halo, amino, oxo (=O), nitrilo, hidroxilo-(C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi-(C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alquilamino, di-(C₁-C₆)alquilamino, (C₁-C₆)alcoxi,

$\begin{array}{ccc} \text{O} & & \text{O} \\ \parallel & & \parallel \end{array}$

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

$\begin{array}{ccc} \text{O} & & \text{O} \\ \parallel & & \parallel \end{array}$

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

$\begin{array}{ccc} \text{O} & & \text{O} \\ \parallel & & \parallel \end{array}$

(C₁-C₆)alquil-C-, (C₁-C₆)alquil-C-(C₁-C₆)alquil-, e os radicais indicados na definição de R⁶;

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \end{array}$

R¹⁰ representa NHCR¹², NHCH₂R¹², NHSO₂R¹² ou um dos radicais indicados em qualquer uma das definições de R⁶, R⁸ e R⁹;

R¹¹ representa oximino (=NOH) ou um dos radicais indicados em qualquer uma das definições de R⁶, R⁸ e R⁹; e

R^{12} representa (C_1-C_6) alquilo, hidrogénio, fenil (C_1-C_6) alquilo ou fenilo facultativamente substituído com (C_1-C_6) alquilo;

na condição de (a) quando m for igual a 0, R^{11} estar ausente; (b) nem R^8 , R^9 , R^{10} ou R^{11} poder formar, em conjunto com o carbono a que está ligado, um anel com R^7 ; (c) quando Q representar um grupo de fórmula VIII, R^8 e R^9 não poderem estar ligados ao mesmo átomo de carbono; (d) quando R^8 e R^9 estiverem ligados ao mesmo átomo de carbono, ou cada qual de R^8 e R^9 é seleccionado independentemente do outro entre hidrogénio, fluoro, (C_1-C_6) alquilo, hidroxil- (C_1-C_6) alquilo e (C_1-C_6) alcoxi- (C_1-C_6) alquilo, ou R^8 e R^9 , em conjunto com o carbono a que estão ligados, formam um anel (C_3-C_6) carbocíclico saturado que forma um composto espiro com o anel contendo azoto a que estão ligados; (e) o azoto de fórmula I não poder estar ligado por intermédio de uma ligação dupla tanto a Q como ao grupo benzilo substituído a que está ligado; (f) quando Q representar um grupo de fórmula VII e q for igual a 2 e ou R^8 ou R^9 representar 5-hidroxil- (C_1-C_6) alquilo ou 5- (C_1-C_6) alcoxi- (C_1-C_6) alquilo, o outro, R^8 ou R^9 , representar 5- (C_1-C_3) alquilo ou hidrogénio; (g) quando Q representar um grupo de fórmula VII e q for igual a 2, nem R^8 nem R^9 representar 4-hidroxil- (C_1-C_6) alquilo ou 4- (C_1-C_6) alcoxi- (C_1-C_6) alquilo, e (h) quando nem X^1 , X^2 nem X^3 representar um grupo alcoxi fluorado, pelo menos um de entre R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 e R^{13} representar um grupo arilo substituído com um grupo alcoxi fluorado;

ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

2ª - Composto de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por Q representar um grupo de fórmula II em que o é

igual a dois ou três e cada um de R^1 e R^{13} representa fenilo ou fenilo substituído.

3ª - Composto de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por Q representar um grupo de fórmula III, R^2 representa hidrogênio e R^3 representar fenilo ou fenilo substituído.

4ª - Composto de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por Q representar um grupo de fórmula IV em que l é igual a um ou dois e cada um de R^4 e R^5 representa fenilo ou fenilo substituído.

5ª - Composto de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por Q representar um grupo de fórmula V em que n é igual a zero ou um e cada um de R^4 e R^5 representa fenilo ou fenilo substituído.

6ª - Composto de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por Q representar um grupo de fórmula VI em que p é igual a um e cada um de R^4 e R^5 representa fenilo ou fenilo substituído.

7ª - Composto de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por Q representar um grupo de fórmula VII em que q é igual a dois, três ou quatro, m é igual a zero e R^6 representa fenilo ou fenilo substituído.

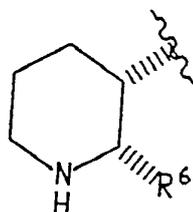
8ª - Composto de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por Q representar um grupo de fórmula VIII em que y é igual a zero, x é igual a zero ou um, z é igual a três ou quatro, m é igual a zero e R^6 representa fenilo ou fenilo substituído.

9^a - Composto de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por X¹ representar 5-trifluorometoxi, X² representar hidrogênio e X³ representar 2-metoxi.

10^a - Composto de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por X¹ representar 2-trifluorometoxi e cada um de X² e X³ representar hidrogênio.

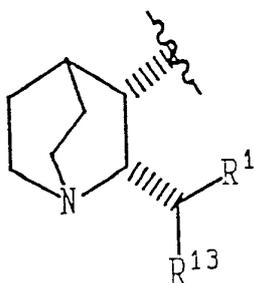
11^a - Composto de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por X¹ representar 2-(2,2,2-trifluoroetoxi) e cada um X² e X³ representar hidrogênio.

12^a - Composto de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por Q representar um grupo de fórmula



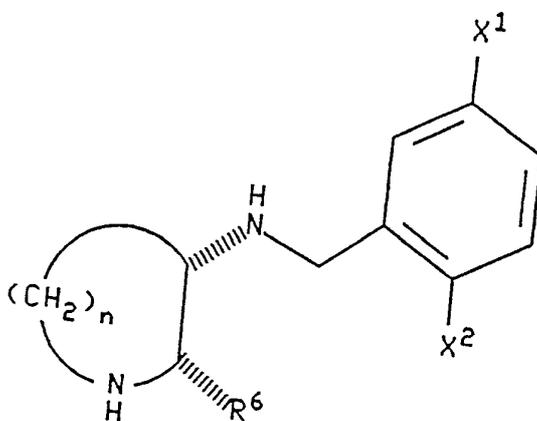
por X¹ representar 2-trifluorometoxi, 2-metoxi ou 2-(2,2,2-trifluoroetoxi), X² representar 5-halo, 5-(C₁-C₆)alquilo, ou 5-(C₁-C₆)alcoxi facultativamente substituídos com um a três átomos de flúor, e R⁶ representar fenilo substituído ou não-substituído.

13^a - Composto de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por Q representar um grupo de fórmula



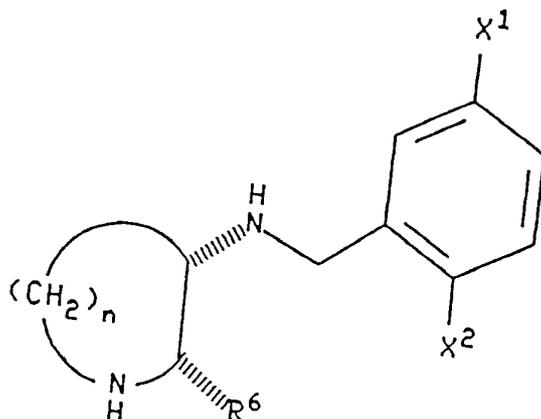
em que R^1 e R^{13} são seleccionados independentemente um do outro entre fenilo não-substituído ou substituído, X^1 representar 2-trifluorometoxi, 2-metoxi ou 2-(2,2,2-trifluoroetoxi), e X^2 representar 5-halo, 5-(C_1-C_6)alquilo ou 5-(C_1-C_6)alcoxi facultativamente substituídos com um a três átomos de flúor.

14ª - Composto de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por apresentar a fórmula:



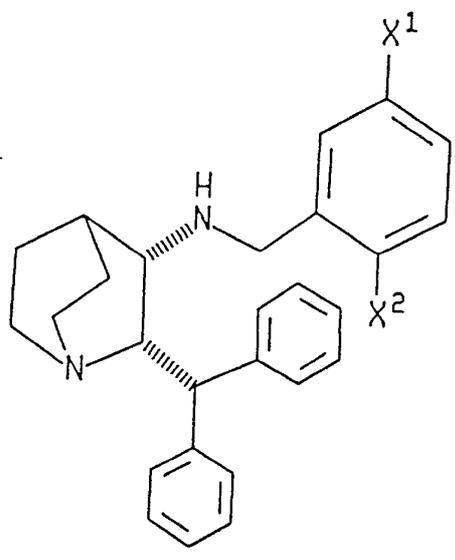
em que n representa um número inteiro entre 2 e 4, X^1 representa hidrogénio ou (C_1-C_4)alquilo, X^2 representa OCF_3 ou $OCHF_2$, e R^6 representa fenilo facultativamente substituído com um substituinte seleccionado entre (C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)alcoxi, flúor e cloro.

15ª - Composto de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por apresentar a fórmula:



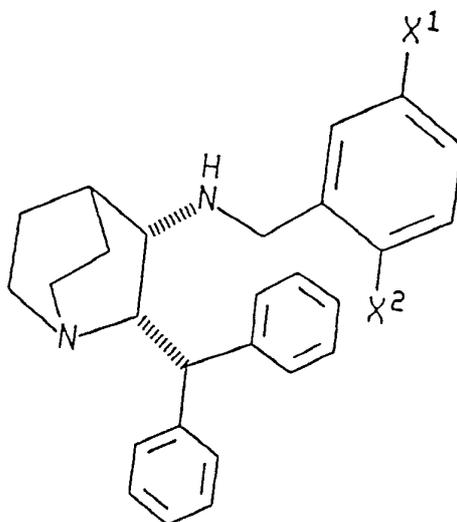
em que n representa um número inteiro entre 2 e 4, X¹ representa OCF₃ ou OCHF₂, X² representa (C₁-C₄)alcoxi, e R⁶ representa fenilo facultativamente substituído com um substituinte seleccionado entre (C₁-C₄)alquilo, (C₁-C₄)alcoxi, flúor e cloro.

16ª - Composto de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por apresentar a fórmula:



em que X^1 representa (C_1-C_4) alquilo ou hidrogénio, X^2 representa OCF_3 ou $OCHF_2$, e uma das ou ambas as fracções fenilo do grupo benzidrilo podem estar facultativamente substituídas com um substituinte seleccionado entre (C_1-C_4) alquilo, (C_1-C_4) alcoxi, flúor e cloro.

17ª - Composto de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por apresentar a fórmula:



em que X^1 representa OCF_3 ou $OCHF_2$, X^2 representa (C_1-C_4) alcoxi, e uma das ou ambas as fracções fenilo do grupo benzidrilo podem estar facultativamente substituídas com um substituinte seleccionado entre (C_1-C_4) alquilo, (C_1-C_4) alcoxi, flúor e cloro.

18ª - Composto de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por X^1 representar um grupo 2- (C_1-C_4) alcoxi, X^2 representar hidrogénio e X^3 representar um grupo 5- OCF_3 ou 5- $OCHF_2$.

19ª - Composto de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por X^1 representar um grupo 2- OCF_3 ou 2- $OCHF_2$, X^2 representar hidrogénio e X^3 representar (C_1-C_4) alquilo.

20ª - Composto de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por cada um de R^1 , R^3 , R^4 , R^6 e R^{13} , caso esteja presente, ser seleccionado entre fenilo facultativamente substituído com (C_1-C_4) alquilo, (C_1-C_4) alcoxi, flúor, cloro ou trifluorometoxi, cada um de R^2 , R^7 , R^8 , R^9 e R^{10} , caso esteja presente, representar hidrogénio, e m ser igual a zero se Q representar um grupo de fórmula VII ou VIII.

21ª - Composição farmacêutica para o tratamento ou prevenção de um estado seleccionado do grupo constituído por doenças inflamatórias, ansiedade, colite, depressão ou problemas de natureza distímica, psicoses, dor, doença do refluxo gastroesofágico, alergias, doença da obstrução crónica das vias respiratórias, problemas de hipersensibilidade, doenças vasoespásticas, doenças relacionadas com fibrilação e colagénio, distrofia simpática reflexa, problemas de dependência de substâncias, problemas de natureza somática relacionados com "stress", neuropatias periféricas, neuralgias, problemas neuropatológicos, doenças relacionadas com fenómenos de estimulação ou supressão imunológica e doenças reumáticas num mamífero, caracterizada por compreender uma quantidade de um composto de acordo com a Reivindicação 1 eficaz na prevenção ou tratamento desse estado e um veículo farmacêuticamente aceitável.

22ª - Método para o tratamento ou prevenção de um estado seleccionado do grupo constituído por doenças inflamatórias, ansiedade, colite, depressão ou problemas de natureza distímica, psicoses, dor, doença do refluxo gastroesofágico, alergias, doença da obstrução crónica das vias respiratórias, problemas de hipersensibilidade, doenças vasoespásticas, doenças relacionadas com fibrilação e colagénio, distrofia simpática reflexa, problemas de dependência de substâncias, problemas de natureza somática relacionados com stress, neuropatias periféricas, neuralgias, problemas neuropatológicos, doenças relacionadas com fenómenos de estimulação ou supressão imunológica e doenças reumáticas num mamífero, caracterizado por compreender a administração a um mamífero necessitando de tal tratamento ou prevenção de uma quantidade de um composto de acordo com a Reivindicação 1 eficaz na prevenção ou tratamento desse estado.

23ª - Composição farmacêutica para o tratamento ou prevenção de um estado num mamífero, cujo tratamento ou prevenção é obtido ou facilitado por um decréscimo na neurotransmissão mediada por substância P, caracterizada por compreender uma quantidade de um composto de acordo com a Reivindicação 1 eficaz para antagonizar o efeito da substância P no seu local de recepção e um veículo farmacêuticamente aceitável.

24ª - Método para o tratamento ou prevenção de um estado num mamífero, cujo tratamento ou prevenção é obtido ou facilitado por um decréscimo na neurotransmissão mediada por substância P, caracterizado por compreender a administração a um mamífero necessitando de tal tratamento ou prevenção de uma quantidade de um composto de acordo com a Reivindicação 1, ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, eficaz para antagonizar o efeito da substância P no seu local de recepção.

Lisboa, 19 de Junho de 1992



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